УСПЕХИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

№ 5 2015

ISSN 1681-7494

Импакт фактор (пятилетний) РИНЦ – 1,358

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 – 28.07.2015

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. 24,63
Тираж – 1000 экз. Заказ. УСЕ/5-2015

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Фундаментальная медицина, клиническая медицина, фармация

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

Образование и 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.

СОДЕРЖАНИЕ

14.01.00 Клиническая медицина

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА САНАТОРНОМ ЭТАПЕ
Викторова Е.В., Кулишова Т.В. 9

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – ЗОНА РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
Восканян А.Г. 12

ХИРУРГИЯ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ШВАННОМ (СОХРАНЕНИЕ КОХЛЕАРНОГО НЕРВА)
Ким А.А., Гуляев Д.А., Жарова Е.Н., Кондратьев С.А. 18

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРИТОКА И ОБЪЕМОМ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ
Нимаев В.В., Хапаев Р.С., Толмачев Е.Е., Смагин М.А. 23

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ СТУДЕНТОВ 4 КУРСА В ВОПРОСАХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
Новикова С.Ю., Саркитова Ф.С. 27

ВОЗМОЖНОСТЬ УТОЧНЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗАМИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ И ОККЛЮЗИЯМИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
Поспелова М.Л., Сорокоумов В.А., Белякова Л.А. 30

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ 2-РУКАВНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИСТОЦЕЛЕ У ЖЕНЩИН
Солуянов М.Ю., Ракитин Ф.А., Шумков О.А., Нимаев В.В. 35

ЭПЕНДИМОМЫ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ОБЛАСТИ. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Ступак В.В., Шабанов С.В., Пендюрин И.В., Цветовский С.Б., Окладников Г.И., Рабинович С.С., Долженко Д.А. 38

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА
Томнюк Н.Д., Данилина Е.П., Белобородова Ю.С., Белобородов А.А. 45

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А НА ФОНЕ ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ВАКЦИНАЦИИ
Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Лефтерова О.А., Ляпина Е.П., Лиско О.Б., Наркайтис Л.И. 49

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ
Щуров В.А., Тарчоков В.Т. 54

14.03.00 Медико-биологические науки

АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХОНДРОМ КИСТИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ТЕСТ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ХИРУРГИЧЕСКУЮ ТАКТИКУ
Горбач Е.Н., Моховиков Д.С., Борзунов Д.Ю. 60

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛУЦИРКУЛЯРНЫХ ДЕФЕКТОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «ЛИТАР»
Горбач Е.Н., Силантьева Т.А. 66

ПОДХОДЫ СОТРУДНИКОВ НИИ КПГПЗ К ФОРМИРОВАНИЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ АДЕКВАТНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ ПОДРАСТАЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ
Захаренков В.В., Виблая И.В. 71

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЁЖИ
Кобыляцкая И.А., Осыкина А.С., Шкатова Е.Ю. 74

ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
Макурина О.Н. 76

ИММУНИТЕТ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДИАЦИИ И РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
Прозор И.И., Нысамбаева К.С. 80

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В АСПЕКТЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
Супотницкий М.В., Елапов А.А., Борисевич И.В., Кудашева Э.Ю., Климов В.И., Лебединская Е.В. 84

СПЕЦИФИКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. СООТНОШЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ И ОБЩЕСТВЕННОГО ИНТЕРЕСА
Флорес М.А. 95

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И АКТИВНОСТИ АМИНОКСИДАЗ В ПОРАЖЕННЫХ ОПУХОЛЬЮ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ ЯИЧНИКАХ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ
Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Кравцова О.Е., Вереникина Е.В., Чалабова Т.Г., Пустовалова А.В. 101

03.01.00 Физико-химическая биология

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИИ РТУТЬЮ
Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В. 105

СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ
Гусейнов А.Г., Гусейнов А.А. 109

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО – КАМПАРТМЕНТ РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ КСЕНОБИОТИКОВ
Денисов Ю.Д. 114

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ КОЛЛЕКЦИОННЫХ КУЛЬТУР
Джобулаева А.К., Джакибаева Г.Т., Кебекбаева К.М., Жаниязов Ж.А., Алимбетова А.В. 121

НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ
Ежов М.Ю., Ежов И.Ю., Кашко А.К., Каюмов А.Ю., Зыкин А.А., Герасимов С.А. 126

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА
Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г., Лебединская Е.В., Бунятян Н.Д. 132

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ПОСТКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Панков В.А. 139

ВОЗМОЖНОСТИ ОСТЕОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ ИМПЛАНТАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н., Твердохлебов С.И. 142

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ ПО ДАННЫМ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА
Снегирева И.И., Романов Б.К., Озерецковский Н.А. 146

АКТИВНОСТЬ 11В-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ВОСПАЛЕНИИ
Черкасова О.П., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А. 152

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
Шибкова Д.З., Овчинникова А.В. 156

03.02.00 Общая биология

РАСТЕНИЯ ПУСТЫННЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПРИБАЛХАШЬЯ В КОЛЛЕКЦИЯХ ГЛАВНОГО БОТАНИЧЕСКОГО САДА
Грудзинская Л.М. 160

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАПЕЧАТАННОЙ ПОЧВЫ УРБАНИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ
Забелина О.Н., Злывко А.С. 167

ВАРИАНТЫ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ГРУДОПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА КРОЛИКА
Кубрак Н.В., Краснов В.В. 171

НАУНАКСКИЙ КОМПЛЕКС РАСТЕНИЙ УСТЬ-ТЫМСКОЙ ВПАДИНЫ ЮГО-ВОСТОКА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ
Рычкова И.В., Быстрицкая Л.И. 175

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОЛОТУРИЙ
Солодкова О.А., Зенкина В.Г. 178

13.00.01 Общая педагогика, история педагогики и образования

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ПО МАТЕМАТИКЕ С ИЗБЫТОЧНЫМИ ИЛИ ПРОТИВОРЕЧИВЫМИ ДАННЫМИ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ШКОЛЕ
Аммосова Н.В., Коваленко Б.Б. 183

САМООРГАНИЗАЦИЯ В ДИСЦИПЛИНЕ «КОНЦЕПЦИИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ ЭКОНОМИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ
Ерофеева Г.В., Немирович-Данченко Л.Ю. 186

САМОПОЗНАНИЕ МОЛОДЁЖИ В РОЛИ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЯ НА БАЗЕ АСБИ ТГАСУ
Иконникова К.В., Иконникова Л.Ф., Колтунова Е.А. 189

ЗНАЧЕНИЕ ГОТОВНОСТИ БУДУЩИХ ПЕДАГОГОВ К УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СИСТЕМЕ 12-ЛЕТНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Санхаева А.Н. 194

CONTENTS

14.01.00 Clinical medicine

DYNAMICS OF SOMATIC HEALTH AND PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING PULMONARY REHABILITATION IN SANATORIUM STAGE
Viktorova E.V., Kulishova T.V. 9

UNCONTROLLED ASTHMA – RISK ZONE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Voskanyan A.G. 12

VESTIBULAR SCHWANNOMA SURGERY (HEARING PRESERVATION)
Kim A.A., Gulyaev D.A., Zharova E.N., Kondratyev S.A. 18

INTERRALATIONS BETWEEN PARAMETERES ARTERIAL INFLOW AND EXTREMITIES VOLUME IN PATIENTS WITH LYMPHEDEMA AFTER MASTECTOMY
Nimaev V.V., Khapaev R.S., Tolmachev E.E., Smagin M.A. 23

HYGIENIC KNOWLEDGE OF STUDENTS 4 COURSES IN QUESTIONS OF STOMATOLOGIC HEALTH
Novikova S.Y., Sarkitova F.S. 27

OPPORTUNITY UPDATE PROGNOSTIC RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE ATHEROSCLEROTIC STENOSIS OF THE ARTERIES FEEDING THE BRAIN BY LABORATORY SURVEY
Pospelova M.L., Sorokoumov V.A., Belyakova L.A. 30

THE FIRST RESULTS OF THE APPLICATION OF 2-BAG OF MESH PROSTHESES TO CORRECT CYSTOCELE WOMEN
Soluyanov M.Y., Rakitin F.A., Shumkov O.A., Nimaev V.V. 35

EPENDYMOMAS OF LUMBOSACRAL LOCALIZATION. LONG TERM RASULTS OF SURGICAL TREATMENT
Stupak V.V., Shabanov S.V., Pendyurin I.V., Tsvetovsky S.B., Okladnykov G.I., Rabinovich S.S., Dolzhenko D.A. 38

MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS
Tomnyuk N.D., Danilina E.P., Beloborodova Y.S., Beloborodov A.A. 45

PECULIARITIES OF THE COURSE OF HEPATITIS A IN THE BACKGROUND OF POST-EXPOSURE VACCINATION
Shuldyakov A.A., Romantzov M.G., Lefterova O.A., Laypina E.P., Lisko O.B., Narkayitis L.I. 49

FEATURES FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS IN THE TREATMENT OF CLOSED FRACTURES OF THE HUMERUS
Shhurov V.A., Tarchokov V.T. 54

14.03.00 Biomedical science

ANALYSIS OF HAND CHONDROMA FEATURES AS A PROGNOSTIC TEST THAT CAN DETERMININE THE TACTICS OF THE INTERVENTION
Gorbach E.N., Mokhovikov D.S., Borzunov D.Y. 60

MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF HEALING SEMICIRCULAR DEFECTS OF LONG TUBULAR BONES UNDER TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS USING «LITAR» PREPARATION
Gorbach E.N., Silanteva T.A. 66

APPROACHES OF RI CPHOD STAFF TO THE FORMATION OF INFORMATION SUPPORT OF ADEQUATE PROFESSIONAL ORIENTATION OF THE YOUNGER GENERATION
Zakharenkov V.V., Viblaya I.V. 71

THE OVERALL MORBIDITY OF STUDENT YOUTH
Kobylyatskaya I.A., Osykina A.S., Shkatova E.Y. 74

HEMOCOAGULATION MECHANISMS
Makurina O.N. 76

IMMUNITY AND ENZYME ACTIVITY OF PURINE NUCLEOTIDES
IN THE COMBINED EFFECTS OF RADIATION AND MERCURY INTOXICATION
Prozor I.I., Nysambaeva K.S. 80

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN THE VIEW OF QUALITY,
EFFICACY AND SAFETY PROFILES
Supotnitskiy M.V., Elapov A.A., Borisevich I.V.,
Kudasheva E.Y., Klimov V.I., Lebedinskaya E.V. 84

SPECIFIC OF HUMAN BIOMARKER RESEARCH ON ENVIRONMENTAL FACTORS.
DATA PROTECTION AND SOCIAL INTEREST INTERRELATION
Flores M.A. 95

CHANGES IN LEVEL OF BIOGENIC AMINES AND AMINOXIDASE ACTIVITY
IN TUMOROUS AND CONTRALATERAL OVARIES IN PATIENTS
IN DEPENDENCE ON ANTITUMOR TREATMENT EFFECTIVENESS
Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Kravtsova O.E.,
Verenikina E.V., Chalabova T.G., Pustovalova A.V. 101

03.01.00 Physico-chemical biology

THE ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN MECHANISMS
OF EXPRESSION NEUROINTOXICATIONS MERCURY
Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. 105

THE WAYS OF OPTIMIZATION BONE GRAFTING FALSE JOINTS
Guseynov A.G., Guseynov A.A. 109

INTERCELLULAR SUBSTANCE – COMPARTMENT IMPLEMENTATION
THE MECHANISM OF ACTION OF ULTRA-LOW DOSES OF XENOBIOTICS
Denisov Y.D. 114

THE USE OF POLYMERASE CHAIN REACTION TO IDENTIFY COLLECTION CULTURES
Dhobulayeva A.K., Jakibaeva G.T., Kebekbayeva K.M., Zhanijazov Z.A., Alimbetova A.V. 121

UNRESOLVED ISSUES OF THE CARTILAGE AND THE BONE REGENERATION
Yezhov M.Y., Yezhov I.Y., Kashko A.K., Kayumov A.Y., Zykin A.A., Gerasimov S.A. 126

MODERN TECHNOLOGICAL APPROACHES TO ENSURING THE VIRAL
SAFETY OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS
Kudasheva E.Y., Borisevich I.V., Ivanov V.B., Klimov V.I.,
Kornilova O.G., Lebedinskaya E.V., Bunyatyan N.D. 132

DYNAMICS OF CHANGES IN CYTOKINE PROFILES IN THE POST-EXPOSURE
PERIOD OF IMPACT OF PHYSICAL FACTORS ON EXPERIMENTAL ANIMALS
Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Pankov V.A. 139

FEATURES OSTEOGENIC ACTIVITY OF INTRAMEDULLARY IMPLANTS
IN DEPENDENCE ON TECNOLOGY DEPOSITION CALCIUM-PHOSPHATE
COATING (EXPERIMENTAL STUDY)
Popkov A.V., Popkov D.A., Kononovich N.A., Gorbach E.N., Tverdokhlebov S.I. 142

SAFETY OF BLOOD PRODUCTS ACCORDING TO POST-MARKETING MONITORING DATA
Snegireva I.I., Romanov B.K., Ozeretskovsky N.A. 146

11B-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE ACTIVITY IN TISSUES
OF RATS WITH CHRONIC GRANULOMATOUS INFLAMMATION
Cherkasova O.P., Selyatitskaya V.G., Palchikova N.A. 152

EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC RADIATION ON DIFFERENT LEVELS
OF BIOLOGICAL SYSTEMS
Shibkova D.Z., Ovchinnikova A.V. 156

03.02.00 General biology

PLANTS OF THE PERI-BALKHASH DESERT AREAS IN COLLECTIONS
OF MAIN BOTANIC GARDEN
Grudzinskaya L.M. 160

BIOLOGICAL ACTIVITY OF SEALED SOILS IN URBAN AREAS
Zabelina O.N., Zlyvko A.S. 167

VARIANTS OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE RABBIT THORACOLUMBAR SPINE
Kubrak N.V., Krasnov V.V. 171

NOUNAK COMPLEX PLANTS UST-TYM DEPRESSION SOUTH-EAST OF WESTERN SIBERIA
Rychkova I.V., Bystrickaja L.I. 175

BIOLOGICAL EFFECTS OF SEA CUCUMBERS
Solodkova O.A., Zenkina V.G. 178

13.00.01 General pedagogy, history of pedagogy and education

THE SOLUTION OF TASKS ON MATHEMATICS WITH EXCESS OR INCONSISTENT DATA AT COMPREHENSIVE SCHOOL
Ammosova N.V., Kovalenko B.B. 183

SELF-ORGANIZATION IN DISCIPLINE OF «THE CONCEPT OF MODERN NATURAL SCIENCES» FOR STUDENTS OF THE ECONOMIC DIRECTIONS
Erofeeva G.V., Nemirovich-Danchenko L.Y. 186

SELF-KNOWLEDGE OF YOUNG PEOPLE IN THE ROLE OF AN ENTREPRENEUR ON THE BASIS OF ASBE TSUAB
Ikonnikova K.V., Ikonnikova L.F., Koltunova E.A. 189

CONTENTS OF READINESS OF FUTURE TEACHERS TO MANAGEMENT IN THE SYSTEM OF EDUCATION THE 12-YEAR EDUCATION
Sankhayeva A.N. 194

УДК 615.83:616.24-007.272-02

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА САНАТОРНОМ ЭТАПЕ

[1]Викторова Е.В., [2]Кулишова Т.В.

[1]ОАО санаторий «Алтай – West», Белокуриха, e-mail: medinform@altai-west.ru;
[2]ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», Барнаул

Целью исследования являлось изучение сравнительной эффективности различных комплексов реабилитации на курорте Белокуриха на основе динамики показателей соматического здоровья и физической работоспособности у больных ХОБЛ. Под нашим наблюдением находились пациенты (91) с ХОБЛ, которые были разделены на три рандомизированные группы. Пациенты основной группы (30 человек) помимо базового комплекса получали аэробные интервальные физические нагрузки в виде восхождений по маршруту терренкура. Пациентам в группе сравнения I (30 человек) помимо базовой реабилитации назначались аудиторные занятия в тренажерном зале. Пациентам группы сравнения II (31 человек) назначался только базовый комплекс. Проведенные исследования подтверждают, что применение физических упражнений в комплексной реабилитации больных ХОБЛ достоверно улучшает соматическое здоровье и физическую работоспособность. Комплекс санаторно-курортной реабилитации больных ХОБЛ с применением аэробных интервальных физических нагрузок в виде подъемов по маршруту терренкура оказывает наиболее выраженное влияние на показатели соматического здоровья и физической работоспособности и, следовательно, может быть рекомендован для использования в амбулаторных и санаторно-курортных условиях реабилитации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реабилитация, физические упражнения

DYNAMICS OF SOMATIC HEALTH AND PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING PULMONARY REHABILITATION IN SANATORIUM STAGE

[1]Viktorova E.V., [2]Kulishova T.V.

[1]OAO sanatorium «Altay-West», Belokurikha, e-mail: medinform@altai-west.ru;
[2]GOU SEI HPE the Altay, Russian State Medical University, Barnaul

The aim of the research was to study the comparative effectiveness of different rehabilitation resort complexes Belokurikha dynamics based somatic health and physical performance in patients with COPD. Under our supervision was 91 patients with COPD who were randomized into three groups. Patients of the core group (30 people) in addition to the core set received aerobic interval exercise in the form of climbing on the route path. Patients in the comparison group I (30 people) in addition to basic rehabilitation appointed classroom training in the gym. Comparison group II patients (31 persons) appointed only basic package. Studies confirm that application of physical exercises in complex rehabilitation of COPD patients reliably improves somatic health and physical fitness. Sanatorium complex rehabilitation of COPD patients using interval Aerobic physical activities in the form of upgrades on the route path, has the most expressed influence on rates of somatic health and physical performance and, therefore, can be recommended for use in outpatient and rehabilitation sanatorium-resort conditions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation, exercise

Медико-социальная значимость хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена преобладанием среди больных лиц трудоспособного возраста, а также неуклонным прогрессированием заболевания, приводящего к ранней инвалидизации и летальности [7]. Снижение переносимости физических нагрузок – одна из наиболее важных проблем большинства больных с ХОБЛ. Основной причиной низкой физической толерантности, как правило, является одышка, ограничивающая повседневную физическую активность таких пациентов, что, в свою очередь, ухудшает состояние дыхательной и скелетной мускулатуры и еще больше снижает физические возможности [2].

В настоящее время особую актуальность приобретает легочная реабилитация больных ХОБЛ, имеющая патогенетическую направленность и призванная к повышению показателей соматического здоровья и физической работоспособности, обеспечению функционального восстановления путем применения восстановительных технологий для реализации имеющегося потенциала здоровья [1, 3, 9].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики показателей соматического здоровья и физической работоспособности у больных ХОБЛ после применения различных комплексов легочной реабилитации на санаторном этапе.

Динамика показателей соматического здоровья и физической работоспособности у больных всех групп наблюдения в процессе реабилитации, (M ± m)

Показатель	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения I (n = 30)	Группа сравнения II (n = 31)
Соматическое здоровье (баллы)	2,9 ± 0,1 5,9 ± 0,3*	2,9 ± 0,1 4,1 ± 0,3*▲ $p_{I-II} < 0,05$	2,8 ± 0,1 3,5 ± 0,2▲ $p_{I-III} < 0,05$
Физическая работоспособность (кгм/мин)	470,2 ± 22,8 844,3 ± 22,7*	464,5 ± 20,2 689,7 ± 19,2*▲ $p_{I-II} < 0,05$	473,5 ± 20,7 610,8 ± 18,1*▲ $p_{I-III} < 0,05$ # $p_{II-III} < 0,05$

Примечание. В числителе – до лечения, в знаменателе – после лечения, * – достоверность различий между показателями до и после курса реабилитации ($p < 0,05$); ▲– критерий значимости различий между группами p_{I-II} ($p < 0,05$); p_{I-III} ($p < 0,05$); # – критерий значимости различий между группами p_{II-III} ($p < 0,05$).

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовал 91 пациент, находящийся на санаторно-курортном этапе реабилитации в ОАО санаторий «Алтай-West» курорта Белокуриха, методом случайной выборки все пациенты были разделены на 3 рандомизированные группы. Рандомизация сравниваемых групп осуществлялась по количеству больных, полу, возрасту, степени тяжести ХОБЛ, длительности заболевания, основным клиническим проявлениям и сопутствующей патологии. Все пациенты находились в период ремиссии воспалительного процесса ХОБЛ легкой (53,0%) и средней степени тяжести (47,0%). Средний возраст составил 52,1 ± 3,6 года, мужчин было 58,3%, женщин – 41,7%, давность заболевания составила 7,4 ± 3,1 года.

Основную группу составили 30 пациентов, где помимо базового комплекса применялись аэробные интервальные физические нагрузки на терренкуре. Терренкур представлял собой горную тропу, протяженностью 3,7 км с максимальным углом подъема 15 градусов, проложенную по берегу богатой водопадами реки Белокуриха, с открытой для солнечных лучей долиной и окруженную хвойным лесом. За счет чередования подъемов и ровных участков маршрута физическая нагрузка у пациентов формировалась по интервальному типу. Прогулки выполнялись ежедневно, за весь период пребывания в санатории пациенты совершали 20 восхождений. В группе сравнения I, где базовая реабилитация сочеталась с аудиторными занятиями в тренажерном зале, было 30 пациентов, которые выполняли комплекс, включающий аэробные и силовые упражнения. Вводная часть нагрузки состояла из занятия на велотренажере в течение 10 минут. Затем в течение последующих 10–15 минут выполнялась серия упражнений на тяговом тренажере блокового типа. Заключительная часть тренировки занимала 10 минут и проводилась на беговой дорожке. Одно занятие занимало 30–35 минут ежедневно, на курс – 15 занятий. Группу сравнения II составил 31 пациент с использованием только базового комплекса, который включал: прием азотно-кремниевых слаборадоновых ванн (до7нКи/л) № 10, термотерапию № 7, спелеотерапию № 10, классический массаж грудной клетки № 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность реабилитационных мероприятий оценивалась по динамике показателей соматического здоровья по комплексному тесту Г.А. Апанасенко и физической работоспособности с помощью теста PWC AF [4, 5, 6]. После проведенного курса реабилитации у больных всех групп произошло достоверное улучшение уровня соматического здоровья и физической работоспособности у больных ХОБЛ (таблица). Наибольший прирост уровня соматического здоровья, в 2 раза в сравнении с исходным ($p < 0,05$), наблюдался в основной группе, где помимо базовых методов реабилитации, больные совершали восхождение по маршрутам терренкура. В группах сравнения I и II показатели были достоверно ниже, чем в основной группе. В группе сравнения I, в которой совместно с базовыми методами реабилитации проводились аудиторные тренировки, уровень соматического здоровья был в 1,4 раза выше в сравнении с исходным ($p < 0,05$). В группе сравнения II исследуемый показатель увеличился в 1,2 раза по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Между группами сравнения I и II также отмечалась достоверная разница в показателе соматического здоровья, он был выше в группе сравнения I, что объясняется включением в комплекс аудиторных физических тренировок. Динамика повышения уровня физической работоспособности после реабилитации наблюдалась во всех группах. При этом только сочетанное использование базовых методов реабилитации с терренкуром и аудиторными тренировками в основной и в группе сравнения I способствовало достоверному возрастанию физической работоспособности в 1,8 и 1,5 раз соответственно в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$ в обоих случаях). В группе сравнения II с применением только базовых методов реабилитации работоспособность после курса реабилита-

ции увеличилась лишь в 1,2 ($p < 0,05$) раза. Между группами сравнения I и II также отмечалась достоверная разница в показателе физической работоспособности, однако он был выше в группе сравнения I, что объясняется включением в комплекс реабилитации аудиторных физических тренировок.

Выводы

Таким образом, применение физических тренировок в комплексной санаторно-курортной реабилитации больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести улучшает показатели соматического здоровья и физической работоспособности. Однако комплекс санаторно-курортной реабилитации больных ХОБЛ с применением аэробных интервальных физических нагрузок в виде подъемов по маршруту терренкура оказывает наиболее выраженное влияние на показатели соматического здоровья, физической работоспособности и, следовательно, может быть рекомендован для использования в амбулаторных и санаторно-курортных условиях легочной реабилитации.

Список литературы

1. Абдуллаев Ш.А., Шукурова С.М., Почоджанова Ш.Ш. Хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска и легочная реабилитация // Вестник Авиценны. – 2013. – № 2. – С. 160–166.

2. Иванова Н.Л. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью легких // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2010. – № 5. – С. 56–61.

3. Косарев В.В., Яшков А.В., Газдиева Е.М., Бадьянова И.С. Восстановительное лечение больных хронической обструктивной болезнью легких в санаторных условиях ЛФК и массаж // Спортивная медицина. – 2006. – № 9. – С. 23–26.

4. Мещерякова Н.Н., Белявский А.С., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Лебедин Ю.С. Физическая тренировка – универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 17–26.

5. Объединенное соглашение по легочной реабилитации // Пульмонология. – 2007. – № 1. – С. 12–44.

6. Хомяков Г.К. Лечебная физкультура как метод реабилитации больных с легочной патологией // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2009. – № 6. – С. 25–27.

7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 43–48.

8. Яшков А.В., Саликова Н.М. Современные технологии в санаторно-курортном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких // Курортная медицина. – 2013. – № 3. – С. 51–55.

9. Delisa. Physical Medicine & Rehabilitation Medicine.– 4ed Lippincott Williams & Wilkins. – 2004. – № 4. – P. 12–44.

УДК 61

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – ЗОНА РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Восканян А.Г.

Республиканский Центр Спелеотерапии МЗ РА, Ереван, e-mail: speleonatter@gmail.com

На материале собственных наблюдений в практике лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких разработана «дорожная Карта» лечения и медицинского контроля больных бронхиальной астмой с целью профилактики хронической обструктивной болезни легких и обеспечения больным качественной жизни. Основным критерием эффективного контроля БА является нормальная ФВД вне приступа и отсутствие приступов астмы. Первым признаком формирования ХОБЛ является одышка привычной физической нагрузки вне приступа астмы. Нарастание одышки от физической нагрузки предполагает плохой прогноз. Профилактика ХОБЛ и/или эффективная борьба против недуга есть эффективный медико-социальный контроль БА, плановые сеансы спелеотерапевтической рекреации больных бронхиальной астмой и лиц профессиональной и бытовой зоны риска.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пневмонит, хроническая обструктивная болезнь легких, спелеотерапевтическая рекреация

UNCONTROLLED ASTHMA – RISK ZONE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Voskanyan A.G.

Republican Medical Center of asthma and chronic lung diseases Of the Ministry of Health of the Republic of Armenia, Yerevan, e-mail: speleonatter@gmail.com

Based on my own observations, in the practice of the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, a «Roadmap» of treatment and medical monitoring of patients with bronchial asthma has been worked out, for prevention of chronic obstructive pulmonary disease and ensuring the quality of life. The main criterion for the effective control of asthma is normal ERF, outside of an attack and the absence of asthma attack. The first signs of the formation of COPD – shortness of breath on habitual physical activity, outside of an asthma attack. Poor prognosis – an increase of dyspnea on habitual physical activity. The struggle against the complications of COPD – regular medical and social control. Scheduled psychotherapy sessions of recreation and rehabilitation of the patient.

Keywords: bronchial asthma, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, recreation

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – два наиболее распространенных респираторных неинфекционных заболевания легких в практике пульмотерапии. Помимо того, что БА и ХОБЛ имеют некоторые общие клинические признаки, возможны случаи их сочетания. Хотя эти заболевания самостоятельные и не переходят друг в друга, но нередки случаи формирования ХОБЛ у больных БА и возникновение приступов астмы у больных хронической обструктивной болезнью легких. Надо полагать, при определенных обстоятельствах неконтролируемая бронхиальная астма может стать зоной риска ХОБЛ, а у больных ХОБЛ могут возникать приступы астмы. Сочетание БА и ХОБЛ, схожесть симптомов, формирование одной болезни по причине другой, создают определенные клинические трудности в практике врачевания, что и явилось поводом публикации настоящей статьи.

Целью публикации является, во-первых, довести до врачей первого звена ранние признаки формирования ХОБЛ у больных бронхиальной астмой; во-вторых, привлечь внимание руководителей медицинских учебных заведений на необходимость включения в программу усовершенствования семейных врачей, терапевтов, пульмонологов, педиатров циклов усовершенствования, по темам: «Алгоритмы ранней диагностики и лечения ХОБЛ больных с неконтролируемой астмой»; «Отличительные черты приступов астмы у больных ХОБЛ».

Эпидемиология сочетанного заболевания БА и ХОБЛ недостаточно изучена, но многие клиницисты уже обратили внимание на клиническую значимость проблемы. Авторы[1] публикации статьи «Сочетание астмы и ХОБЛ…» приводят цифры косвенных наблюдений сочетания БА и ХОБЛ, по частоте тяжелой астмы, больных резистентных к стандартным средствам, с нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца – от 10 % до 25 %. По нашим данным практики спелеотерапии больных БА, за период 2005–2013 гг. (1658 больных), процент

[1] Н.М. Шмелева, О.А. Пешкова, Е.И. Шмелев. Сочетание ХОБЛ и астмы. Особенности диагностики и лечения в амбулаторных условиях. http://www.lvrach.ru/2010/09/15435023/. Медицинский журнал «Лечащий врач».

больных астмой с осложнением ХОБЛ равен проценту больных, трудно контролируемой астмой (40–60 %). Мы считаем, что это не случайное сочетание, но причиной ХОБЛ у больных БА, как и причиной приступов астмы у больных ХОБЛ, является некорректное врачевание. Такой вывод вытекает из результатов ретроспективного анализа медицинской документации контроля БА и ХОБЛ на местах. Эта проблема актуальна как для врачей первого звена – семейных и/или врачей поликлиник, так и для клинической респираторной медицины вообще.

На рисунке отображено соотношение количества больных БА по областям РА и процент больных, прошедших курс спелеотерапевтической рекреации. Наибольшее число от общего числа больных астмой поступило из Котайской области – 57,4 %, чуть меньше из Еревана – 47,4 %. Наименьшее число – из Лори – 12,0 %, Гегаркуника 16,3 % и Тавуша – 17,2 %. Из других областей поступило примерно одинаковое число – около 22 %, с разбросом до 3 %. Причин такого разброса много, от недостаточной информированности до финансовых возможностей больных той или другой области, но основной причиной, на наш взгляд, является уровень медицинской культуры на местах, как больных, так и врачей. Медицинская культура является основной причиной и тому, что все больные БА в прошлом принимали некорректное, а зачастую противопоказанное лечение. В Центр Астмы больные поступали после долгих лет мытарства. У большинства (более 60 % от общего числа поступивших на) формировалась хроническая обструктивная болезнь легких.

За период с 2005 по 2013 годы из 5552 больных БА, зарегистрированных в отчетах МЗ, только 1658 прошли курс рекреации в «Спелеотерапевтическом Центре». Все зарегистрированные больные находятся под контролем врачей центра. В результате ретроспективного анализа медицинских документов больных, поступивших на спелеотерапию установлено, что подавляющее большинство больных не обследовалось и/или нерегулярно контролировались. Больные обращались за медицинской помощью в различные медицинские центры, и только в случаях обострения астмы где, с легкой руки рентгенолога, диагностировали пневмонию. «Закономерно» больные принимали антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, жаропонижающие и другое противоинфекционное лечение. Именно такое некорректное лечение способствовало формированию ХОБЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время не рекомендуются ни при ХОБЛ, ни при бронхиальной астме. Более того, при аспириновом варианте БА, НПВП опасны для жизни. Предотвращение опасных для жизни деструктивных изменений в легких практически сводится к профилактике ХОБЛ.

	Араг цотн	Арарат	Армавир	Вайоц дзор	Гегаркуник	Котайк	Лори	Сюник	Тавуш	Ширак	Ереван
Абсолют. число больных БА	275	630	523	119	528	350	502	315	265	360	1685
Число больных БА, поступивших	53	152	118	29	86	201	60	32	66	62	799

Пример: больной Ваган, 1965 года рождения, в семейном анамнезе есть больные аллергией. Работает торговцем стройматериалов. Двадцать лет курит. Содержит канареек. Считает себя больным бронхиальной астмой около 10 лет. Ранее, вне приступа астмы, проблем с дыханием не было. Болезнь формировалась постепенно. В прошлом, во время ремиссии, чувствовал себя практически здоровым, а в последние 2–3 года, всплески нарушения дыхания сопровождаются признаками воспаления легких, по поводу чего принимал антибиотики, жаропонижающие, народные средства. Однако лечение было малоэффективным, более того, после каждого курса лечения симптомы нарушения дыхания нарастали, а в последнее время появилась одышка от привычной физической нагрузки. К сожалению, больному не проводились исследования функции внешнего дыхания, и не потому, что не было такой возможности, но потому, что врачу все было ясно: «У больного бронхиальная астма, пневмония, или ОРВИ». Неоднократно делали рентген-исследования, каждый раз диагностировали пневмонию.

Эта пагубная практика имеет место во всем мире. По этой причине 14 октября с 2010 года Международными Медицинскими организациями и ВОЗ объявлено Всемирным днем спирометрии, с целью привлечь внимание врачей, медицинских работников и больных зоны риска, ранней диагностике ХОБЛ. Надо заметить, что в любом медицинском учреждении на уровне первого звена медицинской помощи врач-ординатор (семейный врач) может путем не инвазивного метода спирометрии оценить состояние легких на данный момент. Спирометрия рекомендуется всем лицам:

- старше 40 лет,
- с многолетним стажем курения,
- вынужденным дышать загрязненным воздухом, на вредном производстве,
- с частым и длительным кашлем, после ОРВИ и/или простудного заболевания,
- с затруднением дыхания при быстрой ходьбе,
- с ощущением заложенности и/или хрипов в груди,
- страдающим частыми обострениями бронхита,
- обеспокоенным состоянием лёгких и/или имеет отягощенную наследственность,
- страдающим хроническими заболеваниями легких – БА, ХОБЛ, др.

Задачи настоящей работы: на материале клинических наблюдений разработать «Дорожную карту»[2] диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ и больных БА на уровне врача первой медицинской помощи. При этом критерием диагностики ХОБЛ у больных БА может считаться сниженный объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), на фоне базового медикаментозного контроля астмы, при малой вариабельности пиковой объемной скорости выдоха. Не менее важным критерием дифференциации является одышка вне приступа астмы и отсутствие эффекта стероидной терапии.

Различия симптомов ХОБЛ и БА

Параметры / Диагноз:	Хроническая обструктивная болезнь легких	Хроническая бронхиальная астма
Возраст	Как правило, старше 35–40 лет	В любом возрасте
Курение	Как правило, заядлый курильщик	Как правило, не курит
Ортопноэ – вынужденное (стоя или сидя) положение, упор на руки	Всегда. Усиливается при физическом напряжении	Только во время приступа астмы
Острые респираторные заболевания	Нечастые, но с высокой t°	Частые, как правило, при N t°
Простудные болезни в детстве	Нечастые	Частые
Кашель	Постоянный и вне обострения	Только во время приступов
Кашель по ночам (под утро)	Нетипичный	Типичный, в фазу обострения
Одышка	С начала заболевания	Только во время приступа
Одышка появляется	Постепенно	Внезапно, приступообразно
Прием β_2-агонистов	Неэффективен	Эффективно
Полное благополучие	Не бывает	Во время ремиссии

[2] «Дорожная карта» (Road map) в переносном смысле значит «план, как двигаться дальше», наглядное представление сценария развития.

Определяющим признаком ХОБЛ является нарастающая одышка вне обострения болезни. При этом нормативные исследования, качественный анамнез и наблюдение в динамике достаточны для клинической верификации ХОБЛ. Эти инструменты доступны всем врачам первого звена медицинской помощи.

Важно знать, что не во всех случаях БА неизбежно ведет к формированию ХОБЛ. Механизмы возникновения деструктивных изменений бронхов и легких: обструкция бронхов, эмфизема легких – изучены недостаточно, предстоит сделать многое для достижения цели. Наши клинические наблюдения могут лечь в основу дальнейших патофизиологических и гистохимических исследований.

В результате анализа накопленного материала (1658 больных), наблюдений других клиницистов нам удалось вывести таблицу (таблица) различия ХОБЛ и БА.

По нашему мнению, одной из причин, способствующих формированию ХОБЛ, является хроническое неинфекционное воспаление терминальных бронхиол и альвеол, связанное с некорректным лекарственным контролем болезни, из-за недостаточного и/или некорректного лечения БА. Первым признаком ХОБЛ у больных БА может явиться пневмонит. При этом на воспаление легких необходимо обращать внимание даже, если пневмония упоминается в анамнезе. Как правило, у этих больных, по неосторожности, ложно диагностируется пневмония легких, со всеми вытекающими последствиями. Естественно, врач проводит антибиотикотерапию и другие методы лечения инфекции, что может не только ускорить, но стать триггером формирования хронической обструктивной болезни легких.

Пример: больной Шаге, 1970 года рождения, курит 20 лет, по профессии бондарь. Считает себя больным астмой 5 лет. Семейный анамнез не отягощен (со слов больного). Однако последующий анализ крови говорит об обратном – Total-Ig E = 157,0 (норма < 100 IU/ml), что указывает на атопию и наследственную готовность к аллергической реакции.

Шаге является наглядным примером формирования ХОБЛ у больного БА. Самым ранним признаком формирования ХОБЛ явились субъективные ощущения. Больной пришел на консультацию «подготовленным», он заранее сделал рентген-снимок легких. На вопрос: «Зачем Вы это сделали?» ответ был более чем характерный для ХОБЛ в фазу зачатия: «Я чувствую, в последнее время с моими легкими что-то не в порядке». Больной для большей надежности обследовался в тубдиспансере, был доволен собой и, бахвалясь, протянул рентген-снимок, со словами: «Я поступил правильно, что сделал рентген у меня двусторонняя пневмония». В подтверждение он уверенно положил на стол заключение рентгенолога. «Инфильтрация в нижних долях легких – 2-стороняя пневмония».

Заключение было символичным, но сомнительным – нет температуры, нет признаков интоксикации, да и на рентген-снимке, кроме усиления легочного рисунка, других характерных признаков пневмонии нет. Очевидна картина пневмонита. Для большей уверенности больной был направлен на консультацию одному из ведущих рентгенологов республики. Ответ был лаконичным: «Пневмонии нет! Бронхо-сосудистое усиление говорит о том, что есть проблема в легких, но не пневмония».

Физикальные исследования: над всеми полями легких диффузные, сухие хрипы. В нижних отделах обоих легких выслушиваются крепитирующие хрипы на конце вдоха. Хрипы не исчезают после кашля, что говорит о диффузном воспалении терминальных бронхиол, это говорит о формировании фиброза интерстициальной ткани легких. Вместе с тем спирометрия показала затруднение как выдоха, так и вдоха. ПОСвыд. – 05, вдох. – 08, что указывает на обструкцию. В результате визуального обследования был обнаружен аллергический нейродермит – псориатическая сыпь на локтевых поверхностях обеих рук.

Анализ крови: лейко-формула – в норме. СОЭ – 8 мм/час. Гематокрит – 47,3 % – (норма – 40–48 %). Эритроциты – 5,0 (10^{12}/л),

гемоглобин – 172,0 г/л (Н – 130-160). Повышение количества эритроцитов, гемоглобина и высокий гематокрит имеют компенсаторный характер и направлены на компенсацию кислородного недостатка из-за нарушений в альвеолокапиллярном барьере. Фибриноген (FG) – 447,5 mg/dl (норма – 200–400). Биохимический анализ крови: Ig E – 178 (норма < 100 Ед./мл). IgG – askaris lumbicoides – 10,1 U/vl (positivt > 10,0). Анализа кала – обнаружены аскариды.

По результатам наших наблюдений, из всего числа больных ХОБЛ только в 15 %, случаев, со временем возникают приступы астмы. При этом надо заметить, что нарушения дыхания в форме приступов удушья появляются у больных ХОБЛ, у которых в семейном анамнезе есть страдающие астмой, экземой и/или другими аллергиями.

Из клинической практики следует: ХОБЛ есть клиническая форма осложнения основного заболевания легких, как например БА. Осложнение может формироваться при облучении, приеме некоторых лекарственных форм, химиотерапии и при воздействии других факторов среды, если имеется наследственная предрасположенность. При этом у людей, длительное время подвергающихся физическим, химическим и биологическим воздействиям, изменения иммунитета носят стадийный характер, сходный со стадиями развития стресса, в конечном итоге приводят к срыву адаптационных ресурсов организма.

Именно при стрессе в наибольшей степени проявляется единство и взаимодействие 3 регулирующих систем организма: нервной, эндокринной, иммунной. В смене фаз стресса ведущую роль играют системы нейроэндокринной регуляции: симпатоадреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. Одной из задач наших исследований являлось утверждение технологии спелеотерапевтической рекреации больных БА, с целью рекреации иммунно-эндокринного статуса больного, для профилактики ХОБЛ. Исходя из системного толкования, можно выделить четыре направления лечения ХОБЛ:

1. Купирование деструктивных процессов и нарастающую альвеолярную обструкцию.
2. Лечение аномальных, метаболических процессов.
3. Медицинская и социальная реабилитация.
4. Спелеотерапевтическая рекреация.

В этом контексте архиважное значение приобретают нетрадиционные[2] методы лечения, интегрированные в систему традиционного (лекарственного) лечения ХОБЛ. При этом, в практике современной медицины, если первые два направления: купирование деструкции и лечение аномальных, метаболических процессов, – будучи чисто клиническими, развиваются в меру обязательной медицины, то медицинская и социальная реабилитация, натуротерапевтическая рекреация, отданы на истязание бизнесменам, так как не являются обязательными в структуре здравоохранения. Одной из задач является показать значимость натуротерапевтической рекреации, с целью профилактики ХОБЛ.

Метод спелеотерапии – ввести в число обязательных медицинских процедур лечение ХОБЛ, БА и других хронических болезней.

Выводы

1. Дорожная карта лечения и медицинского контроля больных бронхиальной астмой:

– Оценить индивидуальные особенности патогенеза и течения заболевания.

– Подобрать индивидуальную тактику лечения.

– Добиться полноценного контроля над симптомами заболевания. Нарушения дыхания должны полностью исчезнуть или стать редкими.

– ФВД довести до нормы (вне приступа астмы).

– Повысить резистентность организма до устойчивого состояния, на триггеры.

– Улучшить качество жизни, вне обострения – **«практически здоров»**.

– Контролировать эффективность проводимого лечения.

– Подобрать индивидуальную тактику спелеотерапевтической рекреации.

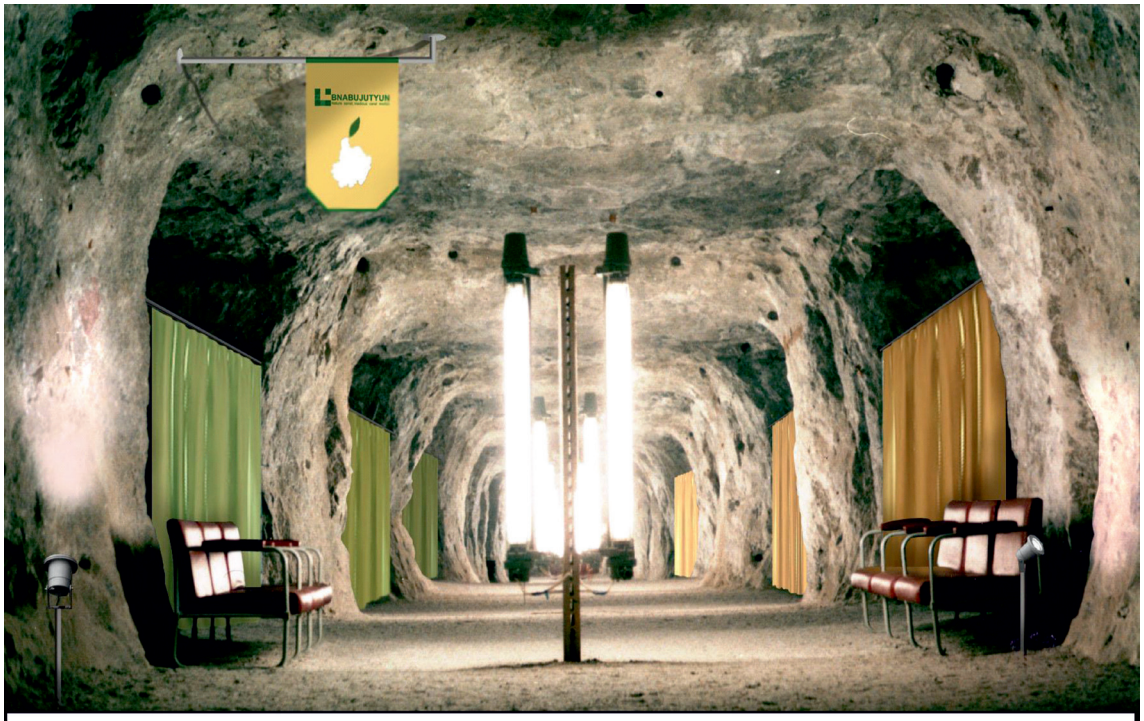
2. Дополнения к стандартному лечению, в зависимости от особенностей течения и социально-медицинских показаний:

– Специфическое и неспецифическое снижение бронхиальной гиперреактивности.

– Уроки полного дыхания, по системе йога.

– Очищение легких сеансами дренажного дыхания и вибрационного массажа.

[2] Нетрадиционная медицина – собирательное название методов, претендующих на способность лечить (или предупреждать) болезни, эффективность и безопасность которых не была доказана научным методом.



Релаксационная галерея здравницы «Республиканский Спелеотерапевтический Центр»

Список литературы

1. Шмелева Н.М., Пешкова О.А., Шмелев Е.И. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и астмы. Особенности диагностики и лечения в амбулаторных условиях. Медицинский журнал «Лечащий врач». – 2010.

2. Шмелев Е. И. Амбулаторное лечение больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Результаты Всероссийской программы «СВОБОДА») // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 11.

3. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2007.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA): Пересмотр 2002 г. (Под ред. А.Г. Чучалина). – М., 2002.

5. Визель А.А., соавторы. К вопросу о современной комбинированной терапии хронической обструктивной болезни легких // Казанский медицинский журнал. – 2005. Т. 86, № 5.

6. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma manage-ment and prevention. Update Dec 2009. URL: http://www.ginasthma.com.

7. Кириллов М.М., Кириллов С.М., Минченко И.И., Рябова А.Ю. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь. Общность и различия. (лабораторные сопоставления) // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1.

8. Черняев А.Л., Самсонов М.В. Патологическая анатомия хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: сходство и различия // Практическая пульмонология. – 2013. – № 1.

УДК 616-006.385

ХИРУРГИЯ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ШВАННОМ (СОХРАНЕНИЕ КОХЛЕАРНОГО НЕРВА)

Ким А.А., Гуляев Д.А., Жарова Е.Н., Кондратьев С.А.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр», Санкт-Петербург, e-mail: pretyhanna@hotmail.com

Работа основана на результатах лечения 90 пациентов с диагнозом «вестибулярная шваннома». Проведен анализ магнитно-резонансных томограмм, неврологического статуса, хирургических осложнений. Нами использовался стандартный диагностический комплекс: неврологический осмотр, нейроофтальмологический, отоневрологический и нейрофизиологический методы исследования. В своей работе мы использовали нейрофизиологический мониторинг, включающий в себя регистрацию акустических стволовых вызванных потенциалов, электронейромиографию мимической мускулатуры лица, регистрацию потенциала действия слухового нерва (впервые). В нашей работе достигнуты высокие функциональные показатели в отношении акустико-фациальной группы нервов в сочетании с высоким процентом хирургической радикальности опухоли. Обсуждены основные аспекты хирургической тактики, направленные на сохранение функции слухового анализатора, лицевого нерва и значимость применения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Представлен анализ повреждений вестибуло-кохлеарного нерва в зависимости от размеров, характера роста опухоли.

Ключевые слова: слухосохраняющие операции, вестибулярная шваннома, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, кохлеарный нерв, слух

VESTIBULAR SCHWANNOMA SURGERY (HEARING PRESERVATION)

Kim A.A., Gulyaev D.A., Zharova E.N., Kondratyev S.A.

Russian Neurosurgery Institute n. a. Prof. A.L. Polenov» – branch of «Federal North – West Medical Research Centre», Saint-Petersburg, e-mail: pretyhanna@hotmail.com

The work is based on the results of treatment of 90 patients with a diagnosis of vestibular schwannoma. The analysis of an MRI, neurological status, surgical complications. We used the standard diagnostic system: neurological examination, neuro-ophthalmological evaluation, otoneurological, audiometry and neurophysiological methods. In our work we used neurophysiological monitoring includes registration acoustic stem evoked potentials, electroneuromyography facial muscles, registration of the action potential of the auditory nerve (the first time). In our study we achieved excellent performance indicators for the acoustic-facial nerve group in combination with a high percentage of radicality surgical tumor. They discussed the main aspects of surgical treatment to preserve the function of the auditory analyzer, facial nerve, and the importance of the use of intraoperative neurophysiological monitoring. The analysis of the vestibular-cochlear damage nerve depending on the size and the nature of tumor growth.

Keywords: hearing preservation surgery, vestibular schwannoma, intraoperative neurophysiogical monitoring, cochlear nerve, hearing

Вестибулярная шваннома (акустическая невринома, нейролемма) – это медленно растущее доброкачественное новообразование. Как правило, развивается из верхней предверной части вестибуло-кохлеарного нерва в месте перехода «центрального» и «периферического» типов миелина, на расстоянии 8–12 мм от места выхода корешка из ствола головного мозга, вблизи от входа во внутренний слуховой проход, так называемая зона Оберштайнера – Редлиха. В 5% случаев могут развиваться из кохлеарной части предверно-улиткового нерва [3]. Частота возникновения составляет 1 случай на 100 000 населения [6]. Акустические невриномы составляют до 12% всех первичных интракраниальных новообразований [3]. Прошло более трех веков, когда профессор E. Sandifort описал первый случай односторонней опухоли слухового нерва. Однако первое успешное удаление вестибулярной шванномы датируется 1894 годом сэром C. Ballance. Дальнейшие попытки хирургического лечения ВШ сопровождались высокой летальностью или глубокой инвалидизацией пациентов. На сегодняшний день благодаря развитию хирургических технологий, а в частности, интраоперационного электронейрофизиологического мониторирования, операционного микроскопа, и адекватному анестезиологическому пособию, достигнуты хорошие результаты в хирургии вестибулярных шванном. Современная хирургия ВШ подразумевает не только тотальное удаление опухоли, но и достижение высоких показателей качества жизни, что невозможно без сохранения функции лицевого и слухового нервов. В начале XX века дисфункция лицевого нерва считалась неотъемлемой частью операции по поводу опухолей боковой цистерны моста. Такое мнение существовало до конца 70 годов,

когда E. Delgado (1979) внедрил интраоперационную электромиографию для мониторирования лицевого нерва, это нововведение наряду с микрохирургической техникой повысило шансы сохранить функцию лицевого нерва у большинства пациентов [1]. Первая успешная слухосохраняющая операция выполнена в 1987 году Elliott и McKissock с использованием стандартного ретросигмовидного доступа [2]. Основой слухосберегающих операций на тот промежуток времени являлся размер опухоли, считалось что, чем меньше опухоль (не более 15 мм), тем выше шансы сохранить слух полноценным. Однако с 1980 года приводятся клинические примеры, указывающие на возможность сохранения кохлеарного нерва, даже при больших и гигантских вестибулярных шванномах. На сегодняшний день размер опухоли влияет только на выбор хирургического пособия, техники и тактики ведения пациентов. Возможность сохранения слуха формируется в ходе планирования на основе индивидуальной тактики и мультидисциплинарных подходов. Работа основана на анализе результатов проспективного когортного исследования, проводимого в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга № 2 (РНХИ им. Проф. А.Л. Поленова- филиал СЗФМИЦ) с 2013 года, направленного на повышение качества жизни больных с опухолями боковой цистерны моста путем сохранения функции кохлеарного нерва.

Цель исследования

Проанализировать результаты обследования и хирургического лечения больных с вестибулярными шванномами больших и гигантских размеров. Отследить особенности техники оперативного вмешательства с применением нейрофизиологического мониторинга. Улучшить функциональные результаты в хирургическом лечении вестибулярных шванном (сохранение слуха).

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 90 пациентов с верифицированными вестибулярными шванномами преимущественно больших размеров, оперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2013 г. по 2014 г. Нами заложено два основных направления в нашей работе – это хирургическое и нейрофизиологическое. Первое направление включало изучение топографо-анатомического варианта опухоли, распространенность новообразования и степень ее биологической агрессивности. Любое хирургическое вмешательство тщательно планировалось с использованием современных методов нейровизуализации, позволяющих оценить взаимоотношение опухоли с магистральными сосудами и краниальными нервами. Задачами хирургии является сочетание максимальной радикальности с сохранением функции черепных нервов. При больших и гигантских шванномах использовался стандартный ретросигмовидный доступ, но с укладкой больного в сидячем положении, что обеспечивает на наш взгляд, лучший обзор опухоли, баланс ликвородинамики, меньшую тракцию полушария мозжечка и адекватную декомпрессию ствола головного мозга, непрерывное «промывание» раны как дополнительный метод гемостаза, исключающий скопление крови в ране и окклюзию цистерн. Второе направление сводилось к многофункциональному интраоперационному мониторингу. Все пациенты были разделены нами на две группы: 1-я группа – глухие, 2-я группа- с сохранным слухом. Возраст пациентов варьировал от 24 до 83 лет, средний возраст составил 45,4 ± 3,2 г. Отмечено преобладание женщин – 71 (78,8%), мужчин – 19 (21,1%). Преимущественное расположение опухоли было правосторонним – 62 (68,8%), левосторонним – 28 (31,1%). Длительность заболевания колебалась от 1 года до 17 лет. Размеры опухоли определялись по данным КТ и/или МРТ. Размеры опухоли варьировались от 25 мм до 42,1 мм. В первую группу (глухие) вошли – 70 (77,8%) пациентов, во вторую группу (с сохранным слухом) – 20 (22,2%) пациентов. В нашей работе мы использовали общепринятые классификации вестибулярных шванном (Koos, M. Sammi). У большинства пациентов, поступающих в стационар, выявлены вестибулярные шванномы больших и гигантских размеров (Koos IV). Причины этого явления весьма разнообразны и требуют отдельного целенаправленного исследования. Радикальность удаления опухоли оценивалась по Токийской классификации (1998 г.). Всем пациентам проводился дооперационный диагностический стандартный клинический комплекс, включающий в себя: неврологическое, отоневрологическое, нейроофтальмологическое, нейрофизиологическое обследование. У пациентов с сохранным слухом проводили в дооперационном периоде аудиометрию, подтверждающую и определяющую степень сохранности слуха по шкале Gardner-Robertson [4, 5, 6]. Функцию лицевого нерва при поступлении и в раннем послеоперационном периоде оценивали по шкале House-Brackmann [5, 6, 7]. Тяжесть состояния в момент поступления в отделение и при выписке оценивали по шкале Karnofsky. У 2 (2,2%) больных состояние оценивалось в 50%, в 60–70% у 45 пациентов (женщин – 42 (46,6%); мужчин – 3 (3,3%)), в 80–90% (мужчин – 15 (16,6%), женщин – 28 (31,1%)).

В качестве анестезиологического пособия использована тотальная внутривенная анестезия препаратами направленного рецепторного действия. На всех этапах операции использовался многофункциональный интраоперационный нейрофизиологический мониторинг. Использовали регистрацию акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП), мониторинг функционального состояния лицевого нерва путем электромиографии мимической мускулатуры. Для непосредственной стимуляции использовали монополярный электростимулятор с силой тока 1 мА. Для верификации и отслеживания функции слухового нерва использовали потенциал действия слухового нерва. Система регистрации потенциала действия слухового нерва состояла из наушников звуковой стимуляции (рис. 1), кохлеарного плоского регистрирующего электрода (рис. 2), звуковых катушек (рис. 3).

Таблица 1

Распределение пациентов в контрольной группе по функциональной оценке слуха (Gardner-Robertson) в дооперационном периоде

II Группа – 20 пациентов					
Шкала G-RA (0–30 Db, разборчивость речи > 70 %)		Шкала G-R B (31–50 Db, разборчивость речи 50–69 %)		Шкала G-RC (51–90 Db, разборчивость речи 49 %)	Шкала G-RD (Глухота)
женщины	мужчины	женщины	мужчины	0	0
7(7,7 %)	2(2,2 %)	7(7,7 %)	4(4,4 %)		

Рис. 1. Наушники

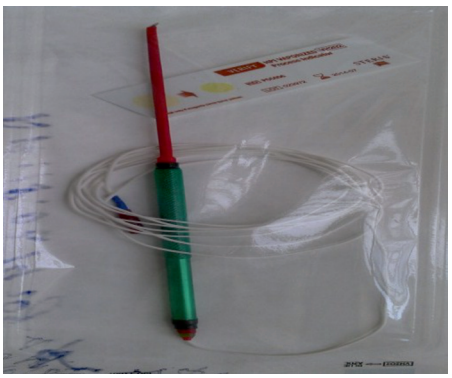


Рис. 2. Кохлеарный электрод

Рис. 3. Звуковая катушка

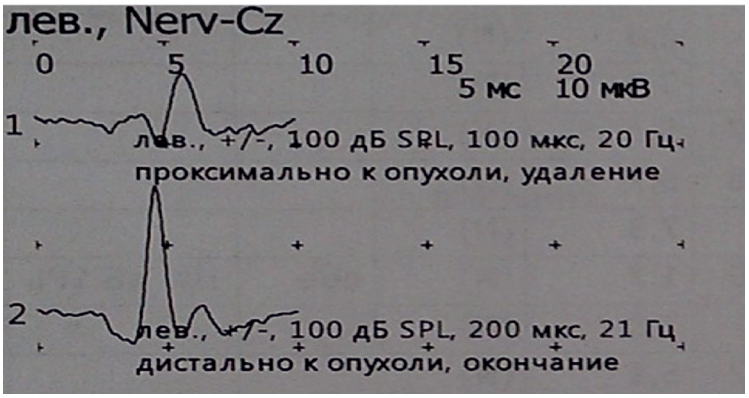


Рис. 4. Регистрация амплитуды ответа слухового нерва

В ходе удаления опухоли прямое использование потенциала действия слухового нерва регистрирует амплитуду ответа с нерва, при хорошем ответе подтверждается его функциональная сохранность (рис. 4).

В качестве хирургического пособия использовали стандартный ретросигмовидный доступ. Согласно гистологическим заключениям во всех случаях верифицировали шванному плексиформного и пучкового строения, по степени злокачественности Grade I.

Клинические проявления:

Основным фактором, отражающим степень выраженности клинической картины заболевания, является не столько размер опухоли, сколько степень ее взаимосвязи со стволом головного мозга, магистральными сосудами, корешками черепно-мозговых нервов. Головная боль у поступивших пациентов не носила выраженного гипертензивного характера и редко сопровождалась отёком дисков зрительных нервов (в 1 случае). Очаговая симптоматика представлена поражением акустико-фациальной групп нервов (преимущественно слухового). В зависимости от локализации и распространения роста опухоли (оральный тип роста) клиническая картина отражала поражение тройничного нерва (14,4 %), а порой отводящего (2,2 %) и каудальных групп нервов (3,2 %). В нашей работе тригеминальная невралгия отмечена у 13 пациентов (14,4 %). У 2 пациентов из первой группы отмечалось типичное поражение лицевого нерва по шкале HBS в 2–3 балла. Наиболее частым призна-

ком вовлечения лицевого нерва является нарушение вкусовой чувствительности (Врисбергов нерв). Вестибулярные расстройства (головокружение, статокоординаторные) являются важнейшими и ведущими клиническими симптомами поражения вестибулярного анализатора. Снижение слуха является также ведущим и проградиентным симптомом при ВШ. В таких ситуациях необходимо четко дифференцировать ВШ от поражения слухового анализатора. Методом начального скрининга является аудиометрия. При ВШ, как правило, возникает нейросенсорная тугоухость в зоне высоких частот. Поэтому различия слуха в правом и левом ухе более 10–15 Дб должны насторожить специалистов с последующим выполнением МРТ головного мозга. В результате сопоставления размеров опухоли, по данным МРТ головного мозга и данным аудиометрии, статистически достоверных взаимосвязей между размерами новообразования и степени слуха получено не было. Проанализировав данные МРТ головного мозга и аудиометрии, четких изменений слуха по отношению к размерам опухоли нет. У большинства пациентов с сохранным слухом опухоль относилась по классификации Koos III и IV.

реакций I–II типа. Тотальное (26 пациентов – 29%) и практически тотальное удаление выполнено у 6 пациентов (6,6%).

У 2 пациентов была диагностирована триада Хаким – Адамса, которая потребовала постановки шунтирующей системы. Остальные пациенты выписаны в компенсированном состоянии. У 16 (17,7%) пациентов во II группе удалось сохранить функциональный слух по шкале Gardner-RobertsonI – II степени (0–50 Db, разборчивость речи не ниже 50%), подтвержденная при проведении контрольной аудиометрии после операции. В 4 (4,4%) случаях потерян слух, вследствие выраженной спаянности волокон слухового нерва с капсулой опухоли. У 6 (6,6%) пациентов диагностирован тотальный паралич лицевого нерва с последующей операцией реиннервацией через 1–3 месяца, с достигнутыми

Таблица 2

Распределение пациентов по клинической картине

Черепно-мозговые нервы	Общее количество пациентов	Женщины	Мужчины
Тройничный нерв	13 (14,4%)	10 (11,1%)	3 (3,2%)
Лицевой нерв (Врисбергов нерв)	12 (13,3%)	11 (12,2%)	1 (1,1%)
Вестибулярные порции VIII нерва	87 (96,6%)	70 (77,7%)	17 (18,8%)
Кохлеарный нерв	81 (90%)	64 (71,7%)	17 (18,8%)
Отводящий нерв	2 (2,2%)	2 (2,2%)	0
Каудальные нервы	3 (3,2%)	3 (3,2%)	0

Таблица 3

Симптоматика поражения кохлеарного нерва

Клиническая картина	Женщины	Мужчины
Нет дефицита	7 (7,7%)	2 (2,2%)
Гипокузия	7 (7,7%)	4 (4,4%)
Анакузия	57 (63,3%)	13 (14,4%)
Шум	48 (53,5%)	9 (10%)
Шум/снижение слуха	35 (38,3%)	2 (2,2%)
Шум/глухота	23 (256%)	0

Результаты исследования и их обсуждения

В большинстве случаев нами выполнено субтотальное (55 пациентов – 61,1%) удаление опухоли, обусловленное вследствие анатомически плотного сращения с пиальной оболочкой ствола головного мозга, магистральными сосудами, акустико-фациальной группой нервов, каудальной группой. У 3 (3,3%) пациентов выполнено частичное удаление вследствие появления выраженных центрогенных положительными результатами во всех случаях (по шкале HBS 3–4 баллов).

На основании результатов лечения выявлено, что для сохранения слуха после операции наиболее благоприятными являются пациенты с функционально сохранным слухом по шкале G-R. Сохранный слух свидетельствует об анатомически неизмененном кохлеарном нерве. Ведущим нейрофизиологическим этапом является точное определение кохлеарного нерва, при помощи потенциала действия, обеспечивающего безопасное интракапсулярное удаление

опухоли. Потенциал действия слухового нерва (ПДСН), регистрируемый непосредственно в операционной ране, в настоящее время является одним из основных методов интраоперационного мониторинга слухового нерва. ПДСН быстрее регистрируется, менее подвержен влиянию различных артефактов, имеет большую диагностическую значимость по сравнению с методом АСВП. Интраоперационная локализация волокон слухового нерва методом регистрации его потенциала действия в операционной ране позволяет не нарушить его анатомическую целостность, что повышает вероятность сохранения слуха в послеоперационном периоде. При явных признаках инвазии пиальной оболочки ствола головного мозга, обрастании магистральных сосудов и агрессивном характере роста уже на основании предоперационных данных нейровизуализации – планировали паллиативное хирургическое лечение.

Выводы

Микрохирургическое удаление опухоли на сегодняшний день является «золотым стандартом в лечении вестибулярных шванном, и особенно у пациентов с сохранным слухом. Высокая степень радикальности обеспечивает хорошие долгосрочные результаты. Однако подавляющее большинство современных нейрохирургов стремится к балансу между максимальной радикальностью удаления опухоли и минимальными послеоперационными неврологическими нарушениями. Сохранение полезного слуха является актуальной задачей, для нейрохирургов в совокупности с обязательным применением микрохирургической техники и многофункционального нейрофизиологического мониторинга.

Список литературы

1. Delgado T.E. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve: A more accurate technique for facial nerve dissection / T.E. Delgado, W.A. Bucheit // Neurosurgery. – 1979. – Vol. 4. – P. 418–421.

2. Frerebeau P., Benezech J., Uziel A., Coubes P., Segnarbiex F., Malonga M.: Hearing preservation after acoustic neurinoma operation. Neurosurgery. – 1987. – Vol. 21. – P. 197–200.

3. Eldridge R. Summary: Vestibular schwannoma Consensus Development Conference / R. Eldridge, D. Parry // Neurosurgery. – 1992. – V. 30. – P. 962–964.

4. Kanzaki J., Ogawa K., Inoue Y., Shiobara R., Toya S.: Quality of hearing preservation in acoustic neuroma surgery. Am J Otol. – 1998. – Vol. 19. – P. 644–648.

5. Inoue Y., Ogawa K., Kanzaki J.: Quality of life of vestibular schwannoma patients after surgery. Acta Otolaryngol. – 2001. – Vol. 121. – P. 59–61.

6. What is the real incidence of vestibular schwannoma? / M. Tos, S.E. Stangerup // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – V. 130, № 2. – P. 216–220.

7. Anderson D.E., Leonetti J., Wind J.J., Cribari D., Fahey K.: Resection of large vestibular schwannomas: facial nerve preservation in the context of surgical approach and patient-assessed outcome. J Neurosurgery. – 2005. Vol. 102. – P. 643–649.

УДК 616.423-007.271

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРИТОКА И ОБЪЕМОМ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМОЙ

[1,2]Нимаев В.В., [1]Хапаев Р.С., [3]Толмачев Е.Е., [1]Смагин М.А.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск;

[2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск;

[3]Аскизская центральная районная больница, Аскиз, e-mail: nimaev@gmail.com

В работе изучены параметры объемного артериального кровотока, усредненной скорости артериального кровотока и волюмометрии верхних конечностей у больных с вторичной лимфедемой 3–4 ст., развившейся после радикального лечения опухоли молочной железы. Выявлено достоверное увеличение усредненной скорости артериального кровотока и объемного артериального кровотока на стороне поражения в сравнении со здоровой конечностью. При анализе полученных данных выявлена прямая положительная корреляция между разностью объемного артериального кровотока и разностью объемов пораженной и здоровой конечности, а также прямая положительная корреляция между разностью усредненной скорости артериального кровотока и разностью объемов пораженной и здоровой конечности. Сочетание допплерометрического и волюмометрического методов позволяет дать количественную характеристику объемных показателей пораженной конечности и может служить инструментом динамической оценки течения постмастэктомической лимфедемы и эффективности лечения заболевания.

Ключевые слова: постмастэктомическая лимфедема, артериальный кровоток, допплерометрия, волюмометрия

INTERRALATIONS BETWEEN PARAMETERES ARTERIAL INFLOW AND EXTREMITIES VOLUME IN PATIENTS WITH LYMPHEDEMA AFTER MASTECTOMY

[1,2]Nimaev V.V., [1]Khapaev R.S., [3]Tolmachev E.E., [1]Smagin M.A.

[1]Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk;

[2]Novosibirsk Natiional Research State University, Novosibirsk;

[3]Askiz Central Regional Hospital, Askiz, e-mail: nimaev@gmail.com

Parameters of volume arterial flow, average velocity of arterial flow and volumetry of upper extremities in patients with lymphedema III-Iv degree after mastectomy have been studied. Increase of average velocity of arterial flow and volume arterial flow on suffered extremity in compare with healthy extremity have been revealed. Analyzing data the direct positive correlation between the difference of volume arterial flow and the difference of volumes of the suffered and healthy extremities have been revealed as well as direct positive correlation between the difference of average arterial flow and the difference of volumes suffered and healthy extremities. The combination of ultrasound and volumetric methods allows to take quantitative characteristics of volume indexes and can using for dynamic assessment of lymphedema and effectiveness of treatment of one.

Keywords: postmastectomy lymphedema, arterial blood flow, Doppler, volumetry

У больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей проблема оценки результатов лечения и выбора показаний к хирургическому лечению, в первую очередь, связана с недостаточным развитием методов динамического обследования данной категории больных. По большому счету целью лечения вторичной лимфедемы является уменьшение объема поражённой конечности [1]. С другой стороны, увеличение объёма обусловлено увеличением объема интерстициальной жидкости, жировой ткани и межуточного вещества, соединительной ткани, образующей каркас подкожной клетчатки [2]. Несмотря на большое количество предложенных специальных методик обследования, получаемые результаты являются скромными. Об этом свидетельствует и тот факт, что в современной клинической практике основными остаются антропометрические и клинические методы оценки выраженности заболевания. Однако на современном этапе развития хирургической лимфологии их использование представляется недостаточным [3].

Кроме того, отсутствие метода, позволяющего проводить раннее выявление пациентов с угрозой развития постмастэктомического отека, приводит к их позднему обращению в специализированное лечебное учреждение. В настоящее время из методов оценки параметров лимфооттока наибольшее распространение имеет лимфосцинтиграфия [4]. Несмотря на то что лимфосцинтиграфия признана «золотым

стандартом» в лимфологии, это метод является инвазивным, требует наличия специализированной радиоизотопной лаборатории [5], дает представление о нарушении лимфатического оттока, но не позволяет оценить объемные характеристики пораженной конечности.

Таким образом, разработка новых количественных методов оценки выраженности изменений в мягких тканях при постмастэктомической лимфедеме является важной и актуальной задачей современной клинической лимфологии [6]. Разработка новой комплексной диагностической программы позволит определить показания к различным видам консервативного и хирургического лечения.

Цель исследования

Изучить взаимоотношения параметров артериального притока и объема пораженной конечности у больных с постмастэктомической лимфедемой.

В задачи исследования входило:

1. Изучение изменения параметров допплерометрии и волюмометрии у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей III–IV степени.

2. Изучение корреляционных связей показателей волюмометрии, допплерометрии у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей III–IV степени.

Материалы и методы исследования

В ходе работы было обследовано 18 больных с вторичной постмастэктомической лимфедемой верхней конечности III–IV степени, находившихся длительно под наблюдением в клинике НИИКЭЛ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ.

У больных с третьей степенью заболевания отек носил постоянный характер. В некоторых случаях наблюдалась мацерация кожи в межпальцевых промежутках. Кожа была склерозированной, утолщенной, с трофическими расстройствами, с явлениями гиперкератоза, часто не бралась в складку. Иногда на коже наблюдались папилломатозные разрастания.

У больных с отеком четвертой степени на фоне резко выраженной деформации конечности отмечались трофические нарушения. Как правило, отек занимал всю верхнюю конечность. Нередко наблюдались трещины в коже с признаками лимфореи, изъязвлениями, а также ограничением движений в конечности. Возраст обследуемых женщин колебался от 43 до 77 лет, у 9 пациенток (50 %) была поражена правая верхняя конечность, соответственно у 9 (50 %) – была поражена левая верхняя конечность. Таким образом, у всех больных имелся односторонний лимфатичекий отек верхних конечностей. В исследование не включались больные с отеками иного генеза. Критерием включения пациентов являлся лимфатический отек верхней конечности III–IV степени с наличием фиброзных изменений в подкожной клетчатке на стороне поражения. С целью разработки комплексной диагностической программы обследования всем пациентам проводилось допплерометрическое исследование скоростных и объемных показателей кровотока в плечевой артерии верхних конечностей, волюмометрия обеих верхних конечностей. Исследование проводилось при помощи сканера «Imagic sigma 5000» производства фирмы «Kontron» с мультичастотным датчиком в 5–12 МГц на рабочей частоте 7 МГц.

Допплерометрия обеих верхних конечностей выполнялась больным в положении лежа на спине, исследуемая конечность лежит вдоль туловища. Датчик устанавливался на уровне верхней трети плеча в проекции a.brachialis, визуализация – в продольном сечении a.brachialis. Исследование проводилось в строго симметричных участках на пораженной и здоровой конечностях. Данная методика позволила оценить параметры артериального кровотока в магистральных сосудах обеих верхних конечностей (усредненную скорость по времени (TAV, см/сек), минутный объем кровотока (Vvol, мл/мин). Волюмометрия проводилась по принципу вытеснения жидкости, равного объему конечности, при погружении ее в градуированный сосуд, что, по нашему мнению, дает наиболее достоверные результаты.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении данных допплерометрии пораженной верхней конечности и здоровой верхней конечности было выявлено также достоверное увеличение усредненной скорости по времени артериального кровотока на 47,6 % (5,19 ± 3,69 см/сек), увеличение объемного артериального кровотока на 92,5 % (61,78 ± 53,67 мл/сек) на стороне поражения (табл. 1).

У больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей III–IV степени при проведении волюмометрии было отмечено достоверное увеличение объема пораженной конечности (V, см^3) на 45,4 % (1578,67 ± 398,98 см^3) при сравнении со здоровой верхней конечностью (табл. 2).

При анализе данных была выявлена сильная положительная корреляция между разностью усредненной скорости артериального кровотока и разностью объемов верхних конечностей, между разностью объема артериального кровотока и разностью объемов верхних конечностей. Коэффициенты корреляции r ($\Delta TAV : \Delta V$) и r ($\Delta Vvol : \Delta V$) составили соответственно 0,788 и 0,808 (ΔV – разница объемов верхних конечностей, где ΔTAV – разность усредненной скорости артериального кровотока в конечностях, $\Delta Vvol$ – разница объемного артериального кровотока в верхних конечностях (рисунок).

Таблица 1

Данные допплерометрии обеих верхних конечностей, (M ± m, n = 18)

	Пораженная верхняя конечность	Здоровая верхняя конечность
TAV, см/сек	16,09 ± 4,43*	10,90 ± 1,96
Vvol, мл/мин	128,5 ± 26,63*	66,72 ± 13,41

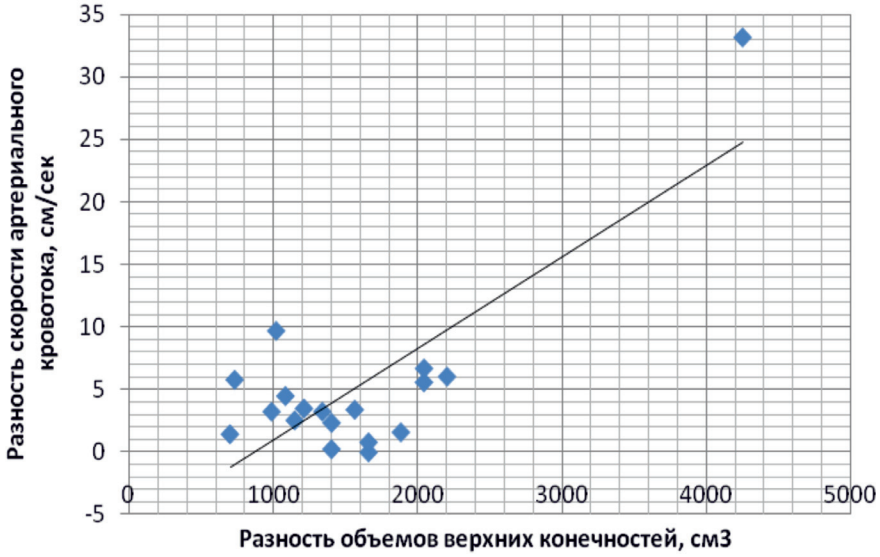
Примечание. *различия достоверны в сравнении с показателями на здоровой конечности, $p < 0,05$.

Таблица 2

Данные волюмометрии обеих верхних конечностей, (M ± m, n = 18)

	Пораженная верхняя конечность	Здоровая верхняя конечность
V, см^3	5056 ± 550,2*	3477,33 ± 330,61

Примечание. *различия достоверны в сравнении с показателями на здоровой конечности, $p < 0,05$.



Корреляция между разностью усредненной скорости артериального кровотока и разностью объема верхних конечностей

Таким образом, по данным волюмометрии у больных постмастэктомической лимфедемой 3–4 степени отмечается увеличение объема пораженной верхней конечности на 45,4% относительно здоровой верхней конечности, что является следствием патогенетических изменений при постмастэктомической лимфедеме верхних конечностей; достоверное увеличение объемного артериального притока в 2 раза относительно здоровой верхней конечности; достоверное увеличение объемного артериального притока на единицу массы конечности на стороне поражения в 1,5 раза. Некоторые авторы подобное явление связывали с повреждением нервных симпатических ветвей в результате радикального лечения по поводу злокачественных новообразований молочной железы, что приводило к потере тонуса кровеносных сосудов [7]. Данная гипотеза была сформулирована на основании результатов допплерометрии, так как в исследовании использовался единственный метод ультразвуковой диагностики. В ходе настоящей работы были получены аналогичные результаты, то есть увеличение скорости и объема артериального кровотока на стороне пораженной верхней конечности в сравнении со здоровой верхней конечностью. Применение дополнительных методов обследования волюмометрии по-

казало, что изменение параметров артериального кровотока находится в прямой положительной корреляционной зависимости от увеличения объема тканей пораженной верхней конечности. Сочетание допплерометрического и волюмометрического методов позволяет дать количественную характеристику объемных показателей пораженной конечности и может служить инструментом динамической оценки течения постмастэктомической лимфедемы и эффективности заболевания.

Список литературы

1. Mehrara B.J., Zampell J.C., Suami H., Chang D.W. Surgical management of lymphedema: past, present, and future // Lymphat. Res. Biol. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 159–167.

2. Любарский М.С., Нимаев В.В., Шумков О.А., Коненков В.И. Профилактика осложнений при хирургическом лечении больных лимфедемой IV степени верхних конечностей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 15–18.

3. Грушина Т.И., Мухарлямов Ф.Ю. Изменения сегментарного кровотока, объема отечной конечности и сократительной функции миокарда при реабилитации больных раком молочной железы // Физиотерапевт. – 2014. – № 3. – С. 65–73.

4. Cambria R.A., Gloviczki P., Naessens J.M., Wahner H.W. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. // J. Vasc. Surg. – 1993. – Vol. 18, № 5. – P. 773–782.

5. Малинин А.А., Прядко С.И., Джабаева М.С., Сергеев С.Ю. Выбор метода визуализации лимфатической системы при поражении лимфатической системы // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2014. – Т. 15. № S6. – С. 162.

6. Мясникова М.О. Постмастэктомическая лимфедема верхней конечности. 30-летний опыт диагностики и лечения // Вестник лимфологии. – 2010. – № 4. – С. 27–32.

7. Svensson W.E., Mortimer P.S., Tohno E., Cosgrove D.O. Increased arterial inflow demonstrated by Doppler ultrasound in arm swelling following breast cancer treatment // Eur. J. Cancer. – 1994. – Vol. 30A. – № 5. – P. 661–664.

УДК 616.31-084.-057.875:301

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ СТУДЕНТОВ 4 КУРСА В ВОПРОСАХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Новикова С.Ю., Саркитова Ф.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: sarkitova@gmail.com

Стоматологическая заболеваемость населения страны до сих пор довольно высокая. Поэтому и стоматологическому здоровью вообще и студентов в частности исследователи уделяют большое значение. Проведен анализ взаимосвязи особенностей уровень гигиенических знаний и практических навыков студентов 4 курса стоматологического факультета. Для этого применялся метод анкетирования, результаты которого дают более полное представление о знаниях, отношении к проводимым мероприятиям и степени усвоения получаемой информации. Учитывались вопросы характеризующие информированность, мотивацию, оценку своего стоматологического здоровья, основные понятия о профессиональной гигиене полости рта. По результатам исследования установлено, что студенты-стоматологи 4 курса имеют хороший уровень гигиенических знаний и практических навыков, имеют выраженную мотивацию к гигиеническому уходу за полостью рта, регулярно санируются.

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, анкета, гигиена полости рта, мотивация

HYGIENIC KNOWLEDGE OF STUDENTS 4 COURSES IN QUESTIONS OF STOMATOLOGIC HEALTH

Novikova S.Y., Sarkitova F.S.

GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Volgograd, e-mail: sarkitova@gmail.com

Stomatologic incidence of the population of the country the still quite high. Therefore also in general and students in particular researchers give to stomatologic health great value. The analysis of interrelation of features the level of hygienic knowledge and practical skills of students 4 courses of stomatologic faculty is carried out. The questioning method which results give a better understanding of knowledge, the relation to the held events and extent of assimilation of the received information was for this purpose applied. Questions the characterizing knowledge, motivation, an assessment of the stomatologic health, the basic concepts of professional hygiene of an oral cavity were considered. By results of research it is established that students stomatologists 4 courses have the good level of hygienic knowledge and practical skills, have the expressed motivation to hygienic care of an oral cavity, are regularly sanified.

Keywords: stomatologic health, questionnaire, hygiene of an oral cavity, motivation

Сохранность и укрепление стоматологического здоровья это важная задача нашего общества [1, 2, 3]. Важной группой населения страны являются студенты. Внимательное и бережное отношение к здоровью студенческой молодежи имеет большое социально-медицинское значение.

Студенческая молодежь является главным резервом квалифицированных специалистов. Поэтому интерес к их здоровью постоянно привлекает внимание исследователей [4, 5, 6]. По данным авторов, проводивших исследования здоровья ротовой полости у студенческой молодежи, был выявлен рост стоматологической патологии, увеличение обращаемости студентов за стоматологической помощью. В развитии заболеваний ЧЛО имеют значение стрессовый фактор, злоупотребление углеводистой пищей, фастфудом, газированными напитками. Важную роль в изучении стоматологического здоровья имеет метод анкетирования, результаты которого дают более полное представление о знаниях, отношении к проводимым мероприятиям и степени усвоения получаемой информации [7, 8, 9]. Изучение стоматологического здоровья студентов – медиков является существенным и актуальным.

Цель исследования

На основании анкетирования оценить уровень гигиенических знаний и практических навыков студентов 4 курса стоматологического факультета.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 52 студента 4 курса стоматологического факультета в возрасте 20–22 лет. Разработанная нами анкета содержала 20 вопросов характеризующих информированность, мотивацию, оценку своего стоматологического здоровья, основных понятий о профессиональной гигиене полости рта и около 60 вариантов ответов.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования большинство студентов, около 89%, оценивают свое здоровье полости рта как хорошее.

Начало регулярной самостоятельной чистки зубов у 16,7% обследуемых прихо-

дился на трехлетний возраст; на четыре года у 36,6%; на пять лет у 26,7%; в шестилетнем возрасте 13,4% отмечают систематичность ухода за полостью рта; в семь лет 6,6%.

Основная часть интервьюированных 93,3% показала, что правилам чистки зубов их обучали родители и только 7,7% указали, что приемам чистки зубов их обучал стоматолог. Из них 1,3% отметили последующую контролируемую чистку зубов.

На вопрос какими зубными пастами вы пользуетесь ответы распределились следующим образом: Colgate – 31,25%; Blendamed – 30%; R.O.C.S. – 12,5%; SPLAT – 10,4%; Прочие (Асепта, Glister, Lacalut, Parodontax, Лесной бальзам, Новый жемчуг, Doctor Proff, President) – по 7,5% (рис. 1).

Из зубных щеток 80% студентов предпочтение отдали фирме Oral B, Colgate; 13% компаниям Glister и Blendamed; 7% – R.O.C.S. и Doctor Proff. При этом 76.6% отметили, что всегда используют одинаковые зубные пасты и щетки; 23.4% разные.

Как часто Вы меняете зубную щетку? На этот вопрос анкетируемые ответили следующим образом: 1 раз в месяц – 13,3%; 1 раз в 2 месяца – 23,3%; 1 раз в 3 месяца – 50%; 1 раз в 5–6 месяцев – 13,3%.

Процент опрошенных студентов-стоматологов, чистящих зубы дважды в день, составил 86,6% (утром/вечером); у 13,4% – 3 раза в день (утром/днем/вечером). По длительности чистки образовались следующие группы: 1 мин – 6,6%; 2 мин – 43,3%; 3 мин – 51,1%.

Использование дополнительных средств гигиены полости рта является распространенным среди опрошенных студентов. Наиболее используемыми в студенческой среде являются флоссы (32,4%) и ополаскиватели (64,3%).

Следовательно, большинство студентов-стоматологов знакомо с основными правилами ухода за полостью рта.

Кровоточивости десен при чистке зубов у 60% интервьюированных нет, 23,3% студентов обозначили ответ «редко», 16,7% респондентов отметили кровоточивость десен при чистке зубов.

Одного и того же стоматолога посещают 40% обследуемых, у других 60% нет определенного предпочтения в выборе врача. На вопрос о частоте посещений стоматолога, студентам были предложены следующие варианты ответов: 2 раза в год, один раз в год, при наличии экстренной ситуации, свой вариант ответа. По частоте посещения стоматолога респонденты разделились на группы: 56,6% – один раз в год; 36,6% – 2 раза в год; 3,3% – 3 раза в год; 3,3% редко посещают стоматолога (рис. 2).

Основанием обращения к стоматологу в основном являлся профилактический осмотр у 56,7% студентов; экстренная ситуация у 20%; консультация у 23,3%. Причинами, откладывающими визит к врачу 77% опрошенных отметили нехватку времени, 23% боязнь лечения у стоматолога. Наиболее часто выявляемой патологией на стоматологическом приеме являлись кариес в 43,3%, кариес и пульпит 23,3%, пульпит в 20%, зубные отложения в 6,6% случаев. Фторпрофилактика в последнее посещение стоматолога была проведена 47% студентов, остальным 53% фторпрофилактика не проводилась.

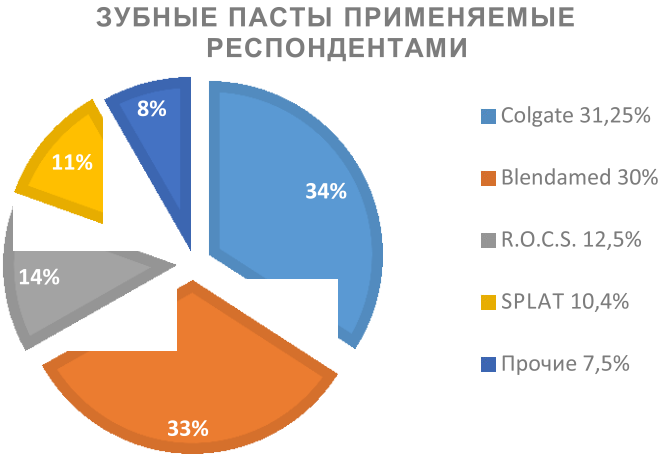


Рис. 1. Основные зубные пасты, предпочитаемые респондентами

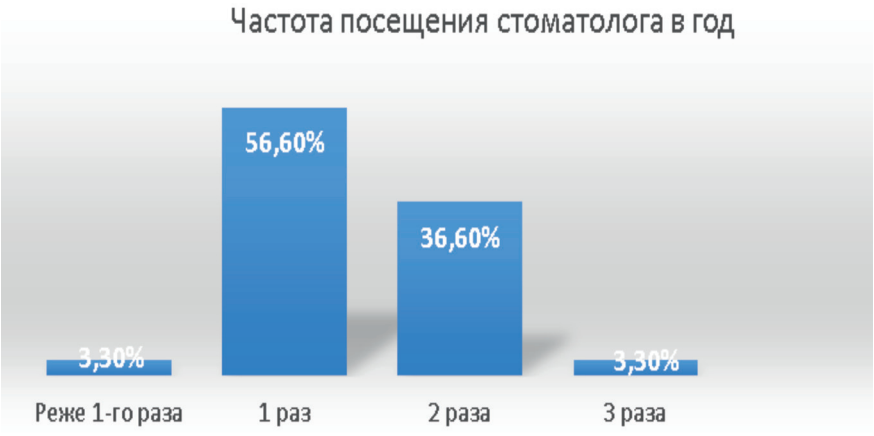


Рис. 2. Частота посещения студентами стоматолога

На лечении у ортодонта находятся 2,4 % респондентов, 13,3 % проходили ортодонтическое лечение в возрасте от 13 до 20 лет, 84,3 % обследуемых к ортодонту не обращались. Большинство студентов считают, что регулярное посещение стоматолога является залогом сохранения зубов.

Таким образом, исследования показали, что студенты-стоматологи 4 курса имеют хороший уровень гигиенических знаний и практических навыков, имеют выраженную мотивацию к гигиеническому уходу за полостью рта, регулярно санируются.

Список литературы

1. Ярмова Э.Н., Солодова Ю.О., Денисенко Л.Н., Сербин А.С. Состояние тканей пародонта у беременных с поздними токсикозами // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 83–84.

2. Михальченко Д.В. Психофизиологические аспекты прогнозирования адаптации человека к ортопедическим стоматологическим конструкциям // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 1999.

3. Денисенко Л.Н., Данилина Е.В. Оценка состояния пародонта беременных женщин до и после лечения // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2010. – Т. 12, № 10. – С. 496–497.

4. Деревянченко С.П., Денисенко Л.Н., Колесова Т.В. Роль семьи в формировании привычек, имеющих отношение к здоровью полости рта //Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 146.

5. Афанасьева О.Ю., Малюков А.В., Сербин А.С., Денисенко Л.Н., Алешанов К.А. Гарантии и гарантийные обязательства на стоматологическом лечении // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3, № 13. – С. 57–59.

6. Миликевич В.Ю., Клаучек С.В., Михальченко Д.В. Психо-физиологические аспекты прогнозирования адаптации человека к ортопедическому стоматологическому вмешательству // Стоматология. – 1998. – Т. 77, № 6. – С. 61–62.

7. Цырюльникова А.А., Крюкова А.В., Денисенко Л.Н. Стоматологический статус студентов. //Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 120–121.

8. Крюкова А.В., Осипов А.Е., Денисенко Л.Н. Стоматологическое здоровье студентов. // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 54.

9. Данилина Т.Ф., Ткаченко Л.В., Касибина А.Ф., Денисенко Л.Н., Поражаемость зубов кариесом у беременных женщин. В кн.: Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии. – Волгоград, 2005. – С. 49–52.

УДК [616 – 007.271 + 616 – 007.272] – 014

ВОЗМОЖНОСТЬ УТОЧНЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗАМИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ И ОККЛЮЗИЯМИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

[1]Поспелова М.Л., [2]Сорокоумов В.А., [2]Белякова Л.А.

[1]Филиал «Российский Нейрохирургический Институт им. проф. А.Л. Поленова» ФГБУ «СЗФМИЦ», Санкт-Петербург;

[2]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: pospelovaml@mail.ru

Для получения дополнительных данных о клинической значимости грубого атеросклеротического поражения магистральных артерий головы (МАГ) проведен пошаговый дискриминантный анализ 34 биохимических показателей плазмы крови пациентов (липидный спектр, показатели плазменного, тромбоцитарного звеньев гемостаза, дисфункции эндотелия, активности воспаления при атеросклерозе) и возраста у 31 пациента. В результате исследования получена дискриминантная функция, включающая 3 биохимических показателя (холестерин липопротеидов высокой плотности, эндогенный тромбиновый потенциал, д-димер) и возраст пациента, с очень высокой степенью вероятности (97%), разделяющая пациентов на наличие или отсутствие перенесенного ишемического инсульта. Применение данной дискриминантной функции является простым, неинвазивным, информативным новым способом, помогающим в спорных случаях в дифференциальной диагностике клинической значимости атеросклероза артерий, питающих мозг, что ведет к принципиальным отличиям в тактике лечения конкретного пациента.

Ключевые слова: перенесенный инсульт, гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий, комплексное биохимическое обследование, дискриминантный анализ

OPPORTUNITY UPDATE PROGNOSTIC RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE ATHEROSCLEROTIC STENOSIS OF THE ARTERIES FEEDING THE BRAIN BY LABORATORY SURVEY

[1]Pospelova M.L., [2]Sorokoumov V.A., [2]Belyakova L.A.

[1]FILIAL «Russian Neurosurgical Institute them. Professor A.L. Polenov» Federal «SCHMITZ», St. Petersburg;

[2]HBO HPE «First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov» Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: pospelovaml@mail.ru

The aim of the study – to clarify the clinical significance of the arteries feeding the brain high-grade atherosclerotic stenosis performed stepwise discriminant analysis of 34 plasma biochemical parameters (lipid profile, plasma and platelet hemostasis, endothelial dysfunction, inflammation activity in atherosclerosis) and the age of 31 patients. Results. The study obtained discriminant function, including three biochemical parameters (high-density lipoprotein cholesterol, the endogenous thrombin potential and D-dimer) and the patient's age, with high probability (97%) separating patients for the presence or absence of previous ischemic stroke. Conclusions. Application of the discriminant function is a simple, non-invasive, informative new approach to help in the differential diagnosis of clinical significance of atherosclerosis of the arteries feeding the brains, which leads to fundamental differences in the tactics of treatment for a particular patient.

Keywords: previous stroke, hemodynamically significant stenosis of the arteries feeding the brain, complex biochemical examination, discriminant analysis

Основными способами диагностики ишемического инсульта являются магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ). При этом компьютерная томография получила наибольшее распространение. В большинстве неврологических клиник мира, даже имеющих МР-томографы, КТ остается основным методом исследования больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Точность КТ-диагностики (по сравнению с МРТ) у больных с полушарными инсультами выросла за последние годы с 56 до 95% и даже 100%. Недостатком КТ является то, что маленькие ишемические инсульты выявляются позже, чем большие. Вероятность выявления лакунарных инфарктов в течение первых 24 часов мала [2]. Из-за артефактов, возникающих от пирамид височных костей, возникают трудности обнаружения на КТ небольших инфарктов ствола мозга и мозжечка [3]. При этом зона инсульта начинает выявляться на КТ-изображениях через 10–14 ч от начала заболевания. При МРТ в режиме Т2 повышение сигнала при ишемическом инсульте наблюдается обычно на несколько часов

раньше, чем гиподенсивные изменения на КТ-изображениях. Это связано с высокой чувствительностью Т2 к повышению содержания воды в веществе мозга. Но точное определение объема поражения при ишемическом инсульте, а также выявление мелких участков ишемического повреждения мозга вблизи ликворных пространств на обычных Т2 затруднено в связи с высоким сигналом от цереброспинальной жидкости. В этих случаях предпочтительно выполнение программы FLAIR. В зоне ишемического инсульта на Т1 режиме отмечается умеренное снижение сигнала, малоинформативное для диагностики ишемии. Эти изменения сохраняются в течение первой недели заболевания [4]. Таким образом, часть ишемических инсультов не диагностируется при проведении МРТ или КТ (ранние сроки проведения исследования, нахождение очага инсульта вблизи ликворных пространств или пирамид височных костей, малые размеры очага). Нельзя забывать, что в ряде больниц отсутствует возможность проведения какой-либо томографии.

Методы лабораторной диагностики для ретроспективной оценки перенесенного инсульта практически не изучены. В литературе описан способ ретроспективной диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта, при котором из венозной крови пациента, перенесшего инсульт, выделяют клеточную суспензию, в которой впоследствии 62 часа определяют уровень общего холестерина, высвобождаемого лейкоцитами. По уровню данного показателя выше 0,150 ммоль/л ставится диагноз атеротромботического подтипа ишемического инсульта [9]. Недостатком данного способа является использование только одного биохимического показателя, который может меняться в зависимости от проводимого медикаментозного лечения, например, на фоне приема липидоснижающих средств или изменения количества лейкоцитов (прием лекарственных препаратов, инфекционные и вирусные заболевания). Нет данных о возможности применения методов лабораторной диагностики для ретроспективного анализа клинического течения заболевания (был или нет ишемический инсульт) в группе высокого риска инсульта (стенозы более 75 %, окклюзии МАГ).

Поэтому **целью нашей работы** было повышение точности диагностических критериев клинической значимости (симптомный или асимптомный) стенозов высокой степени и окклюзий магистральных артерий головы с помощью лабораторной диагностики.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 31 пациент (13 женщин и 18 мужчин, возраст от 49 до 84 лет) с атеросклеротическим поражением МАГ более 75 %. До начала исследования 16 из них перенесли ишемический инсульт (сроки после перенесенного ОНМК – от 1 до 8 лет). Всем пациентам проводили допплерографию брахиоцефальных и интракраниальных артерий (УЗДГ БЦА, ТКДГ) (допплерограф «Ангиодин», Биосс) и дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий (ультразвуковой сканер EUB-8500,HITACHI).

Всем больным проводили комплексное биохимическое исследование системы гемостаза, липидного спектра крови, показателей дисфункции эндотелия, маркеров активности атеросклеротического процесса. Материалом служила только венозная кровь. Особое внимание уделялось правилам проведения доаналитического этапа, все элементы которого были максимально стандартизованы.

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были измерены стандартным автоматическим методом (автоанализатор ADVIA-1650 и Diasis, (Bayer) и рассчитаны по формуле Фрайдевальда [5]. Определяли холестериновый коэффицент атерогенности (КА) [5].

При хронических тромботических заболеваниях тромбоциты участвуют в наиболее ранних, трудновыявляемых, стадиях тромботического процесса, а именно, в фазе изменения формы клеток и образования первичных внутрисосудистых агрегатов. Поэтому проводили морфофункциональную оценку тромбоцитов под фазовоконтрастным микроскопом [7]. Помимо оценки формы тромбоцита производили подсчет агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов.

Стандартную коагулограмму (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), фибриноген, тромбиновое время (ТВ), фактор VIII, антитромбин III, антиген фактора Виллебранда) и определение Д-димера выполняли на коагулометре фирмы STA COMPACT «Diagnostica Stago» (Roche). Ристомицин кофакторную активность фактора фон Виллебранда изучали на агрегометре Solar. У части образцов протромбиновый тест, концентрацию фибриногена и активность антитромбина III определяли на автоматическом коагулометре Helena. Проводили определение показателей генерации тромбина в бестромбоцитной плазме по методу Calibrated Automated Thrombin Generation Assay на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher scientific). Для активации процесса коагуляции использовали триггер (PPP-reagent 5 pM), содержащий тканевой фактор (в конечной концентрации 5 пикомоль/л) и фосфолипиды (конечная концентрация составляла 4 мкм/л).

Оценку уровня гомоцистеина проводили иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы Axis-shield. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) определяли на автоанализаторе «Modular P» фирмы Roche. Активность систе-

мы фибринолиза определяли по Хагеман-зависимому лизису эуглобулиновой фракции по общепринятой методике [6]. Определение концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы А производили методом иммуноферментного анализа с помощью специфического набора реагентов (Diagnostic Systems Laboratories INC, США), в соответствии с инструкцией. Количество микровезикул определяли методом проточной цитометрии [8].

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на результат, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа [1]. В качестве группирующей (результирующей) переменной использовалась качественная переменная – наличие инсульта (0 – отсутствие инсульта, 1 – наличие хотя бы одного инсульта). В качестве дискриминантных переменных, способных быть индикаторами заболевания, использовались следующие переменные:

1) возраст, лет,
2) АПТВ, индекс,
3) ПТ,
4) фибриноген, г/л,
5) ТВ, сек,
6) фактор VIII, %,
7) антиген фактора Виллебранда, %,
8) активность фактора Виллебранда %,
9) антитромбин III, %,
10) Д-димер, для этого показателя применяли на абсолютные значения, подготовили порядковую переменную с семью градациями признака (значение 0 мг/мл – это градация 1, менее 500 мг/мл – градация 2, от 500 до 1000 мг/мл – градация 3, от 1000 мг/мл – градация 4, 2000 мг/мл – градация 5, от 2000 до 3000 мг/мл – градация 6, более 3000 мг/мл – градация 7,
11) гомоцистеин, мкмоль/л,
12) лизис эуглобулиновой фракции, с,
13) дискоциты, %,
14) дискоэхиноциты, %,
15) сфероциты, %,
16) сфероэхиноциты, %,
17) сумма активных форм тромбоцитов, %,
18) число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты,
19) число малых агрегатов,
20) число средних и больших агрегатов,
21) Lag фаза в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,
22) тест определения эндогенного тромбинового потенциала (ETP), nM,
23) Peak в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,
24) ttPeak (время до пика) в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,
25) Lag фаза в тесте определения микровезикул,
26) соотношение количества микровезикул к данным в тесте определения эндогенного тромбинового потенциала,
27) Peak в тесте определения микровезикул,
28) ttPeak (время до пика) в тесте определения микровезикул,
29) СРБ, г/л,
30) ЛПОНП, ммоль/л,
31) ЛПНП, ммоль/л,
32) ЛПВП, ммоль/л,
33) ОХС, ммоль/л,
34) ТГ, ммоль/л,
35) КА.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлены четыре дискриминантные переменные (по которым можно разделить всю совокупность пациентов на имеющих и не имеющих инсульт) и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию (разделение) совокупностей (табл. 1, 2).

Составлена дискриминантная функция:

$$D = 31{,}913*v1 + 0{,}04*v2 + 0{,}812*v3 - 2{,}255*v4 - 165{,}19. \quad (1)$$

Значение D вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если D > 0, то у пациента предположительно нет инсульта, в противном случае – есть.

Таблица 1

Выделенные дискриминантные переменные

Дискриминантные переменные	Дискриминантный коэффициент	p-level
ЛПВП (v1)	31,913	0,000000
ETP (v2)	0,04	0,000074
Возраст (v3)	0,812	0,000249
Д-димер (v4)	– 2,255	0,005545
Constant	– 165,19	0,000000

Таблица 2

% распознования по выделенным дискриминантным переменным

Дискриминантные переменные	% распознования по этой переменной
ЛПВП (v1)	84,00
ETP (v2)	90,0
Возраст (v3)	92,00
Д-димер (v4)	97,00

Приводим % правильной классификации с использованием дискриминантной функции в группе 31 пациента, с гемодинамически значимыми стенозами МАГ. Из них исходно 16 человек перенесли ишемический инсульт по клиническим данным, подтвержденным данными МРТ или КТ.

Клинические и томографические данные с вероятностью 100% совпадают с классификацией по приведенной дискриминантной функции для больных, не переносивших ишемический инсульт. В группе пациентов, переносивших инсульт – % правильной классификации составил 91,66% (в нашем исследовании расхождение в одном случае, где по данным нашей дискриминантной функции инсульта не было). В целом можно говорить об очень высокой степени точности (97%)% правильной классификации по предлагаемому способу ретроспективной диагностики перенесенного ишемического инсульта.

Пример 1. Больная М., 52 года, жалобы на шум в голове и головокружение. В анамнезе: около 20 лет страдает гипертонической болезнью 3 стадии, ИБС. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Дислипидемия 2б типа. При осмотре: очаговой неврологической симптоматики нет. Аускультативно – шум над проекцией левой внутренней сонной артерии.

УЗДГ, ТКДГ– грубый стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА), гемодинамически малозначимый стеноз (менее 75%) правой ВСА, гемодинамически значимый стеноз (более 75%) левой подключичной артерии и синдром подключично-позвоночного обкрадывания (ППО), стеноз правой подключичной артерии с переходным синдромом ППО. Височные окна непроницаемы, кровоток в глазничных артериях и сифонах ВСА, основной артерии – без особенностей. ДС – стенозы бифуркаций обеих общих сонных артерий (ОСА) гетерогенными атеросклеротическими бляшками – 80% слева, 60% справа. Гетерогенная с очаговым кальцинозом, концентрическая атеросклеротическая бляшка в устье левой ВСА, протяженностью до 1,8 см, стеноз по допплеру 75–80%, планиметрически 80–85%, поверхность ее неровная, без явного изъязвления. В приустьевом отделе правой ВСА лоцируется концентрическая бляшка с неровной поверхностью и «рыхлой» дистальной частью, стеноз планиметрически 50–55%, дистальный отдел правой ВСА имеет патологическую извитость, которая соответствует 60% стенозу, стеноз левой подключичной артерии – 90% с полным синдромом ППО, стеноз устья правой подключичной артерии 60% с переходным синдромом ППО.

Данные липидограммы – значительное повышение уровня ОХС крови (8,51 ммоль/л), повышение содержания ТГ (2,55 ммоль/л), ЛПНП (6,04 ммоль/л), ЛПОНП (1,17 ммоль/л), концентрация ЛПВП – 2,12 ммоль/л, ИА – 4,55 (гиперлипидемия 2Б типа), ЕТР – 1854,33 nM, д-димер – 0 мг/мл.

На клинико-консультативной сосудистой комиссии решался вопрос о возможности каротидной двусторонней эндоатерэктомии. Но учитывая отсутствие очага инсульта на МРТ и нежелание пациентки оперироваться, от операции было решено воздержаться.

Была проведена диагностика перенесенного инсульта предлагаемым способом. В соответствии с табл. 3 вычислили значение дискриминантной функции.

D = 31,913* ЛПВП + 0,040* ЕТР + 0,812* Возраст – 2,255* Д-дим. – 165,190 > 0.

Пример 2. Больной В., 73 года, обратился с жалобами на головные боли, шум в голове. Из анамнеза известно, что около 15 лет страдает гипертонической болезнью 3 стадии, ишемической болезнью сердца, перенес ОИМ в 2009 г. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Дислипидемия 2б типа. В 01.2011 перенес эпизод преходящей слабости в левых конечностях около 2–3 суток, на фоне гипертонического криза, за медицинской помощью не обращался. При осмотре: очаговой неврологической симтоматики нет, симптомы орального автоматизма. Аускультативно – шум над проекцией правой внутренней сонной артерии. УЗДГ, ТКДГ – грубый стеноз правой ВСА 75–80%. ДС БЦА – стенозы бифуркаций обеих ОСА гетерогенными атеросклеротическими бляшками – 80% справа, 30% слева. Гетерогенная с очаговым кальцинозом, концентрическая атеросклеротическая бляшка в устье правой ВСА, протяженностью до 1,5 см, стеноз по допплеру 75–80%, планиметрически 80%, поверхность ее неровная. Липидограмма – повышение уровня ОХС крови (6,72 ммоль/л), повышение содержания ТГ (2,35 ммоль/л), ЛПНП (5,04 ммоль/л), ЛПОНП (1,24 ммоль/л), концентрация ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ИА – 6,1 (гиперлипидемия 2Б типа). Эндогенный тромбиновый потенциал – 1648 nM, д-димер – 2756 мг/мл.

Таблица 3

Значение дискриминантной функции в примере № 1

№ п/п	ФИО	ЛПВП ммоль/л	ЕТР nM	Возраст, лет	Д-димер градация	Значение D	Прогноз по инсульту	Реальный диагноз (наличие инсульта)
1	Больная М.	2,12	1854,33	52	1	20,717	Нет	Нет

Таблица 4

Значение дискриминантной функции в примере № 2

№ п/п	ФИО	ЛПВП ммоль/л	ЕТР nM	Возраст, лет	Д-димер градация	Значение D	Прогноз по инсульту	Реальный диагноз (наличие инсульта)
2	Больной В.	1,10	1648,00	73	6	– 16,771	Есть	Есть

МРТ: небольшой ишемический очаг в правой теменно-затылочной области 10 на 8 мм.

На клинико-консультативной сосудистой комиссии решался вопрос о возможности каротидной правосторонней эндоатерэктомии. Учитывая наличие очага инсульта на МРТ, больной был направлен на оперативное лечение.

Были проведены исследования предлагаемым способом. В соответствии с табл. 4 вычислили значение дискриминантной функции.

D = 31,913* ЛПВП + 0,04* ЕТР + 0,812* Возраст – 2,255* Д-дим. – 165,19 < 0.

Заключение

Комплексное лабораторное обследование пациентов способно повысить точность диагностики перенесенного ишемического инсульта у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами и окклюзиями магистральных артерий головы, что играет важную роль при назначении операции. Полученная нами дискриминантная функция, включающая всего 3 биохимических показателя и возраст пациента, является простым, неинвазивным, информативным новым подходом, помогающим в дифференциальной диагностике клинической значимости атеросклероза артерий, питающих мозг. Применение полученной нами дискриминантной функции, позволяет выполнить диагностику при отсутствии возможности проведения МРТ или КТ. По полученным в работе результатам получен патент РФ.

Список литературы

1. Алексеева Н.П., Бондаренко Б.Б., Конради А.О. Сим. анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 38–43.

2. Вавилов В.Н., Токаревич К.К., Лапина В.М. Диагностика и лечение поражений прецеребральных артерий. Учебное пособие. – СПб., 1998. – С. 4–17.

3. Виберс Д.О. Инсульт: клин. рук.: Пер. с англ. В.Л. Фейгина. – М.: Бином. – СПб.: Диалект, 2005. – 607 с.

4. Кандыба Д.В., Сокуренко Г.Ю. Нарушение мозгового кровообращения при патологии экстракраниальных артерий. – СПб.: «Золотая книга», 2003. – 708 с.

5. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови. Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. – М., 1977. – С. 57–80.

6. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.

7. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методические рекомендации. Под ред. А.С. Шитиковой. – СПб., 1996. – 18 с.

8. Мустафин И.Г., Зубаирова Л.Д., Кузьминых И.А. и соавт. Влияет ли курение на образование микровезикул в крови? // Казанск. мед. журн. – 2007. – Т. 88, вып. 6. – С. 562–566.

9. Шутов А.А., Мишланов В.Ю., Байдина Т.В. Способ диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта // Патент России № 226654.2005. Бюл. № 32.

УДК 618.15-089.881

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ 2-РУКАВНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИСТОЦЕЛЕ У ЖЕНЩИН

Солуянов М.Ю., Ракитин Ф.А., Шумков О.А., Нимаев В.В.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, e-mail: msoluyanov@mail.ru

В статье описан первый опыт применения 2-рукавных сетчатых протезов в хирургическом лечении цистоцеле у женщин. Результаты лечения позволяют судить о достаточно высоких анатомических и функциональных результатах. Однако необходимо дальнейшее наблюдение пациенток для оценки отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, синтетические импланты

THE FIRST RESULTS OF THE APPLICATION OF 2-BAG OF MESH PROSTHESES TO CORRECT CYSTOCELE WOMEN

Soluyanov M.Y., Rakitin F.A., Shumkov O.A., Nimaev V.V.

Scientific Institution of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, e-mail: msoluyanov@mail.ru

The article describes the first experience 2 bag mesh prosthesis in the surgical treatment of cystocele women. Treatment results give evidence of the relatively high anatomical and functional results. However, further observation of patients for long-term results of treatment.

Keywords: pelvic organ prolapse, synthetic implants

Каждый год в Европе более 500 000 женщин подвергаются операциям по поводу пролапса тазовых органов, большинство из которых выполняются влагалищным доступом. Наличие синдрома дисплазии соединительной ткани, родовые травмы увеличивают риск развития пролапса тазовых органов. Развившись, заболевание прогрессирует, приводя к возникновению функциональных нарушений мочеиспускания, кишечной дисфункции, сексуальных расстройств. По данным Краснопольской И.В. в России пролапсом тазовых органов страдает 15–30 % женщин (1). Пролапс тазовых органов III–IV ст., помимо специфических анатомических нарушений и симптомов, приводит к нарушению венозного кровотока в малом тазу у женщин (2).

Учитывая демографическую ситуацию и увеличение продолжительности жизни, следует ожидать, что потребность в оперативном лечении пролапса в последующие 3 года увеличится минимум на 45 % (3). Оперативное лечение пролапса тазовых органов с использованием местных тканей связано с высоким количеством рецидивов, по данным разных авторов частота повторных операций составляет до 17 % в течение последующих 10 лет (3).

С появлением в 2004 году «четырехрукавного» протеза для реконструкции тазового дна проблема хирургического лечения пролапса тазовых органов III-IV стадии (POP-Q, ICS 1996) отчасти была решена. Однако использование 4 троакаров и широкой диссекции тканей во время выполнения кольпопексии сопряжено с рядом осложнений, в первую очередь, болей, связанных с наличием «нижнего» рукава, расположенного в толще обтураторной мышцы. Появление 2-рукавных сетчатых протезов призвано решить проблему «синдрома обтураторной мышцы» у пациенток после установки сетчатого импланта по поводу пролапса тазовых органов.

Целью данного исследования является оценка эффективности применения 2-рукавных синтетических протезов в коррекции цистоцеле у женщин.

Материалы и методы исследования

На базе гинекологического отделения клиники НИИ клинической и экспериментальной лимфологии с декабря 2013 по январь 2015 года 52 пациенткам с пролапсом тазовых органов II–III стадии (POP-Q, ICS 1996) было проведено хирургическое лечение с использованием 2-рукавных синтетических протезов. Пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное этическим комитетом клиники.

Все пациентки были подвергнуты комплексному клиническому обследованию, включавшему сбор анамнеза и инструментальное обследование. Оценка сексуальной функции проводилась с помощью вопросника PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Function Questionnaire) (4).

Все пациентки проходили вагинальное и ректальное обследование на гинекологическом кресле

с оценкой стадии пролапса и определением ведущей точки пролапса по системе POP-Q (ICS 1996).

Оценка результатов лечения проводилась сразу после лечения через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Максимальный срок наблюдения (12 месяцев) был зарегистрирован у 16 пациенток (30,7%), минимальный – 2 месяца у 5 пациенток (9,6%).

Демографические и клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациенток

Характеристики (n-52)	Абс. (%)
Средний возраст (лет)	59,7 ± 10,1
Индекс массы тела (кг/м²)	26,3 ± 4,3
Роды	2,1 ± 0,7
Стадия пролапса POP-Q (ICS 1996)	
– POP-Q II	42,2%
– POP-Q III	54,8%
Операции по коррекции пролапса в анамнезе	4 (7,7%)
Менопауза	13 (25%)
Стрессовая инконтиненция	3 (5,7%)

Результаты исследования и их обсуждение

Набор включает в себя 2-рукавный сетчатый имплант для коррекции цистоцеле и проводники для правильной установки импланта. Операция не требует широкой диссекции паравезикальной клетчатки. Синтетический имплант для реконструкции переднего отдела влагалища, располагается без натяжения между мочевым пузырем и передней стенкой влагалища, при этом рукава импланта проводятся через запирательную мембрану вне зоны проекции периферических нервов. Операция заканчивается установкой во влагалище мазевого тампона. Тампон удалялся вместе с катетером Фоли на следующий день после операции, после чего пациентка активизировалась.

У пациенток со стрессовой инконтиненцией проводилась установка субуретрального слинга swing band – 3(5,7%).

Симультанные операции, выполненные при установке сетчатых имплантов, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Симультанные операции, выполненные при установке сетчатых имплантов

Операция	Абс.(%)
ДЭК шейки матки	4 (7,7%)
Леваторопринеопластика	8 (15,3%)
Swing band	3 (5,7%)

Средняя длительность операции составила 43 ± 9 минут. Интраоперационных осложнений отмечено не было. В раннем послеоперационном периоде проводилась ежедневная санация влагалища растворами антисептиков, назначались антибактериальные препараты. С целью профилактики гиперактивности мочевого пузыря назначались м-холинолитики коротким курсом. В раннем послеоперационном периоде был зарегистрирован один случай (1,9%) гематомы передней стенки влагалища. Гематома была опорожнена между швов, и на фоне дальнейшего консервативного лечения была разрешена.

У одной пациентки после реконструкции переднего отдела влагалища и установки субуретрального слинга swing band, по данным послеоперационного УЗИ, была обнаружена остаточная моча в количестве 120 мл, хотя активных жалоб на обструктивное мочеиспускание пациентка не предъявляла. На фоне применения а-адреноблокаторов и физиотерапевтического лечения удалось добиться уменьшения количества остаточной мочи до 60 мл.

Первый визит в послеоперационном периоде осуществлялся через 3 месяца. Следует отметить, что ни одна пациентка не предъявила жалобы на тазовые боли и дискомфорт во влагалище.

Одним из специфических побочных явлений после операции являлись обильные фибринозные наложения в области послеоперационных швов, данное нежелательное явление было зарегистрировано у 15 пациенток (28,8%). На фоне ежедневной санации влагалища растворами антисептиков в течение 7 дней и использования антибактериальных свечей (тержинан).

Анатомические результаты оценивались нами как «положительные» при наличии в послеоперационном периоде 0–I стадии пролапса POP-Q (ICS 1996). Через 6 месяцев у 30 пациенток (57%) наблюдался пролапс ≤ I POP-Q (ICS 1996), у 3 пациенток (5,7%) нижний край стенки влагалища располагался на 1 см выше гимена.

Через один год после операции у 2 (12,5%) из 16 пациенток было зарегистрировано расположение нижнего края стенки влагалища на 1 см выше гимена. У 14 (87,5%) пациенток стадия пролапса была оценена нами как 0-I POP-Q (ICS 1996).

С целью объективной оценки нарушений сексуальной функции пациенткам было предложено заполнить анкету PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence

Sexual Function Questionnaire) до хирургического лечения и через 6 месяцев после операции. Исходно о диспареунии сообщили 12 сексуально активных пациенток (23 %). Через 6 месяцев после оперативного лечения восемь (66 %) из двенадцати пациенток сообщили об исчезновении симптомов диспареунии. Возникновение же диспареунии в шестимесячном наблюдении было отмечено в одном случае (1,9 %).

Таким образом, первые результаты использования 2-рукавных синтетических протезов для хирургического лечения пролапса тазовых органов II–III стадии POP-Q (ICS 1996) доказывают высокую эффективность. Восстановления нормальных анатомических взаимоотношений между органами малого таза и структурами тазового дна удалось добиться в 87,5 % случаев. Необходимость деликатной диссекции тканей для установки сетчатого импланта значительно снижает количество послеоперационных осложнений. Отсутствие расположения «нижнего рукава» в толще запирательной мышцы значительно уменьшает длительность и интенсивность боли в послеоперационном периоде. Возникновение диспареунии de novo отмечено всего в одном случае, а улучшение сексуальной функции было достигнуто у 66 % сексуально активных пациенток.

Заключение

Таким образом, при оценке результатов забрюшинной влагалищной кольпопексии с использованием 2-рукавных синтетических протезов у пациенток с симптоматическим пролапсом тазовых органов II–III ст. (POP-Q, ICS 1996) была подтверждена достаточно высокая эффективность и безопасность данной операции. Однако необходимо дальнейшее наблюдение пациенток для оценки отдаленных результатов лечения.

Список литературы

1. Краснопольская И.В. Хирургическое лечение и профилактика пролапса гениталий после гистерэктомии: автореф. дис. канд.мед.наук. – 2004.

2. Любарский М.С. Тазовая венозная конгестия у женщин с пролапсом тазовых органов // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 48–50.

3. Sayer T., Lim J., Gauld J. M. et all. Medium-term clinical outcomes following surgical repair for vaginal prolapse with tension-free mesh and vaginal support device. International Urogynecology Journal. 2011. Dec 6.

4. Barer M.D., Walters M.D., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaire for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 193: 103–113.

УДК 61

ЭПЕНДИМОМЫ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ОБЛАСТИ. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ступак В.В., Шабанов С.В., Пендюрин И.В., Цветовский С.Б., Окладников Г.И., Рабинович С.С., Долженко Д.А.

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: VStupak@niito.ru

Исследование проведено на клиническом материале отделения нейрохирургии Новосибирского НИИТО. Спинальные эпендимомы были выявлены в 91 случае (20,2%) от общего количества оперированных больных. Пояснично-крестцовая локализация эпендимом диагностирована у 51 (56%) больного. В 45 случаях эпендимомы были локализованы интрадурально, в 6 – интра-экстрадурально. У 43 (84,3%) больных опухоль носила доброкачественный характер, лишь у 8 (15,7%) были выявлены признаки анаплазии. Из этих 45 наблюдений экстрамедуллярный рост эпендимомы отмечен у 35 (77,8%), интрамедуллярный с ростом в конус-эпиконус спинного мозга – у 10 (22,2%) человек. У 15 (33,3%) из 45 оперированных имелся инвазивный интрадуральный рост (опухоль не имеет какой-либо четко выраженной капсулы, муфтообразно вовлекает спинно-мозговые корешки конского хвоста и плотно фиксирована к эпиневральной оболочке корешков). Экспансивный тип роста диагностирован у 30 (66,7%) из 45 человек. Из 51 больного у 37 (72,5%) проведено тотальное удаление опухоли, субтотальная резекция выполнена у 14 (27,5%) человек. С интрадуральным экспансивным ростом максимальная резекция опухоли достигнута у 29 (96,7%) человек. При интрадуральном инвазивном росте эпендимом лишь в 7 случаях (46,7%) удаление было тотальное. Минимальное число больных (16,7%) с радикальным объемом удаленной опухоли было у больных с интра-экстрадуральным ростом эпендимом. Среди злокачественных эпендимом доля нерадикально удаленных опухолей составила 30%. В послеоперационном периоде лучевая терапия проведена 9 (90%) из 10 больных с субтотальным удалением новообразования. В отдаленном периоде заболевания катамнез изучен у 39(76,5%) оперированных. Средний срок наблюдения за больными составил 7,5 ± 2,8 года. Среди первично радикально удаленных 37 опухолей в 2 случаях (5,4%) выявлены рецидивы новообразований. Клиническими и компьютерно-томографическими данными признаки продолженного роста диагностированы у 8 из 10 (80,0%) оперированных. За весь период наблюдения умерло 4 из 39 больных (10,2%). Во всех случаях смерть связана с прогрессированием основного заболевания и присоединением септических осложнений. Общая 5-летняя выживаемость составляет 83,3%. Смертность при инвазивном интра-экстрадуральном росте опухоли составила 27%, в то время как при интрадуральных эпендимомах с экспансивным ростом – 4,3%. Проведение хирургического вмешательства в объеме радикального удаления эпендимом пояснично-крестцовой области является методом выбора при лечении данной патологии. Исход заболевания при инвазивном интрадуральном, а также интра-экстрадуральном росте эпендимомы пояснично-крестцовой области менее благоприятный в плане восстановления функций спинного мозга и его корешков. Риск рецидива для эпендимом с указанными особенностями роста также выше, чем для экспансивно растущих новообразований.

Ключевые слова: отдаленный период, эпендимома, конский хвост спинного мозга, степень удаления, тотальное удаление, функциональные результаты операции, независимость, уровень адаптации

EPENDYMOMAS OF LUMBOSACRAL LOCALIZATION. LONG TERM RASULTS OF SURGICAL TREATMENT

Stupak V.V., Shabanov S.V., Pendyurin I.V., Tsvetovsky S.B., Okladnykov G.I., Rabinovich S.S., Dolzhenko D.A.

Novosibirsk research institute of traumatology and orthopedics n.a. Ya.L.Tsyvian, Novosibirsk, e-mail: VStupak@niito.ru

The Study was conducted on the clinical material of the Department of neurosurgery of the Novosibirsk NIITO. Spinal ependymomas were identified in 91 cases (20,2%) of the total number of operated patients. Lumbosacral localization of ependymomas diagnosed in 51 (56%) patients. In 45 cases of ependymomas were localized intradural, 6 – intra-extradural. 43 (84,3%) of the patients the tumor was wearing benign in nature, only in 8 (15,7%) showed evidence of malignancy. Of these 45 observations extramedullary growth ependymomas was noted in 35 (77,8%), intramedullary growth in the conus-epiconus spinal cord – in 10 (22,2%). In 15 (33,3%) of the 45 had operated an intradural invasive growth (the tumor does not have any clear capsule and tightly fixed to epinephelinae shell of roots). The expansive growth was diagnosed in 30 (66,7%) of 45 people. Among all 51 patients 37 (72,5%) underwent total removal of the tumor, subtotal resection was performed in 14 (27,5%) of people. With an intradural expansive growth of the maximal tumor resection was achieved in 29 (96,7%) of people. When an intradural invasive growth of ependymomas in only 7 cases (46,7 per cent) of the destruction was total. The minimum number of patients (16,7%) with a radical displacement of the removed tumor was in patients with intra-extradural growth of ependymomas. Among malignant ependymomas proportion of incompletely removed tumors was 30%. Postoperative radiation therapy conducted 9 (90%) of 10 patients with subtotal removal of the tumor. In the remote period of the disease the follow-up period were studied in 39 (76,5%) operated. The average term observation of patients was 7,5 ± 2,8 years. Among the primary remote radically 37 tumors in 2 cases (5,4%) revealed the recurrence of tumors. Clinical and computed tomographic data signs of continued growth diagnosed in 8 of 10 (80,0%). For the all period of observation and died on 4 out of 39 patients (10,2%). In all cases, the death is associated with the progression of the underlying disease and the accession of septic complications. Overall 5 year survival rate is 83,3%. Mortality in invasive intra – extradural growth the tumor was 27%, whereas when an intradural ependymoma with the expansive growth of 4,3%. Surgical intervention in the amount of radical removal of ependymomas of the lumbosacral region is the method of choice in the treatment of this pathology. The outcome in invasive an intradural, as well as intra-extradural growth ependymomas lumbosacral region is less favorable in terms of functional recovery of spinal cord and its nerve roots. The risk of relapse for ependymomas with the specified features of the growth is also higher than for expansive growing tumors.

Keywords: ependymoma, cauda equine, spinal cord, the degree of removal total removal, the functional results of operations, independence, level of adaptation, remote period

Эпендимомы – наиболее часто встречающиеся нейроэпителиальные опухоли спинного мозга. Их частота представления среди взрослого населения достигает 50–60% среди всех спинальных опухолей. При этом интрамедуллярные эпендимомы и ло-

кализованные на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника представлены в равной степени – по 50% соответственно [2, 3, 6, 8, 19].

Источником роста спинальных эпендимом могут стать клетки эпендимарной выстилки центрального канала спинного мозга, скопление эпендимных клеток в его терминальной нити. Одна из теорий развития эпендимом связана с наличием рудиментарного скопления эпендимных клеток в области терминальной нити. Другие предполагают, что это результат эпендимарной гетеротопии, которая возникает в результате неполного закрытия нервной трубки [14, 18, 19, 20]. Интрамедуллярные опухоли – это новообразования, поражающие непосредственно спинной мозг. На сегодняшний день точно установлено, что опухоли filum ternunale, которые инвагинируют в conus medullaris, не являются интрамедуллярными [9].

Экстрадуральное распространение эпендимом встречается редко и, как известно, они имеют достаточно типичную и порой сложную для удаления локализацию: 1) интра-экстрадуральные эпендимомы терминальной нити спинного мозга; 2) эпендимомы с распространением в костные ткани крестца; 3) эпндимомы полости таза впереди крестца и 4) эпендимомы с распространением в подкожные ткани крестцовой области [4, 16, 20]. Из-за эрозионного характера роста этих опухолей, может быть смешанный вариант, когда невозможно отличить один от другого. На основании ряда тематических сообщений в литературе считается, что подкожное распространение эпендимом встречается чаще при их экстрадуральной локализации. Рост в пресакральные и ретросакральные области диагностируется реже [12, 13, 22]. Большинство литературных источников сообщают о преобладании миксопаллярного гистологического варианта экстрадуральных эпендимом [7, 10, 16, 17].

Ряд авторов справедливо отмечает необходимость выделения двух вариантов роста эпендимом относительно спинно-мозговых корешков: единым узлом, на поверхности которого располагаются корешки конского хвоста спинного мозга (экспансивный рост) и муфтообразное вовлечение корешков в ткань опухоли (инвазивный рост) [2].

Целью хирургического лечения данного вида новообразований является по возможности их тотальная резекция [18]. Тотальное удаление дает возможность излечения без необходимости проведения адъювантной терапии. Для интрадуральных же эпендимом конского хвоста тотальная резекция является наиболее значимым фактором, влияющим на прогноз в отношении местного рецидива и выживаемость пациентов [4, 6, 19, 21, 22].

Большинство эпендимом пояснично-крестцовой области является по своей гистологической структуре миксопаллярными, доброкачественными. Общий прогноз для пояснично-крестцовых интрадуральных миксопаллярных эпендимом оценивается как хороший. Sonneland P.R. et all. (1985) [22] сообщили о выживании приблизительно в 95% пациентов в серии наблюдений из 77 пациентов. Mork S.J., Loken A.C.: (1977) [18], в своем исследовании сообщают о 10-летней выживаемости в 94%. Но несмотря на их доброкачественность, существует высокий риск их рецидива и возникновения метастазов по ликворным путям. Даже при выполнении тотального удаления, частота рецидивов составляет от 4 до 29% [7]. Прогноз относительно экстрадуральных эпендимом менее благоприятный из-за риска местного рецидива и возможности отдаленных метастазов. Для пресакральных и ретросакральных опухолей частота рецидивов может быть больше чем в 60%. Показатели смертности при этом выше чем 75% в течение 4 лет в случае рецидива, что, скорее всего, связано с их контактом с лимфатическими и кровеносными сосудами и отсутствием эффекта при проведении адъювантной терапии [11].

Принимая во внимание вышеперечисленные данные, хирургия эпендимом пояснично-крестцовой области и в настоящее время является по-прежнему актуальной и до конца не решенной проблемой.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на клиническом материале отделения нейрохирургии Новосибирского НИИТО. За период с 1999 по 2013 годы хирургическое лечение проведено 450 больным с различными первичными спинальными опухолями. Выборка пациентов осуществлялась по результатам патогистологического исследования, проводимого во всех случаях получения патогистологического материала во время операции.

Исследование включало анализ медицинских документов, оценку неврологического и ортопедического статусов, результатов томографического (МРТ, МСКТ), патоморфологического исследования. Изучалась динамика неврологической симптоматики в дооперационном, раннем и позднем послеоперационных периодах. Унифицированная оценка качества жизни больных, в зависимости от клинических симптомов заболевания, на всех этапах лечения проводилась на основе шкалы McCormick et all. (1999 г.) [15].

Исследование уровня адаптации оперированных проведено с помощью шкалы SCIM и самоопросника к ней (SCIM-SR) [5, 7]. Наряду с этим изучена степень радикальности удаления опухолей, частота рецидивов и продолженного роста.

Для оценки результатов оперативного лечения и качества жизни в до- и послеоперационном периоде была использована классификация функционального состояния пациентов в модификации Евзикова Г.Ю. (2000 г.) [1]. На основании представленной градации нами принята следующая оценка результатов оперативного лечения: 1. Хорошая – когда больные переходят на одну ступень функционального класса выше или имеют улучшение в пределах этого класса. 2. Удовлетворительная – когда пациенты имеют улучшение в пределах одного функционального класса, либо у них отсутствуют ухудшения. 3. Неудовлетворительная – ухудшение или отсутствие положительной динамики.

Результаты патогистологического исследования структуры опухоли выявили, что из общего количества оперированных в клинике больных в 91 случае она соответствовала эпендимоме, что составило 20,2%. Среди 91 эпендимомы на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника они диагностированы у 51 (56%) больного. Из 51 опухоли признаки анаплазии выявлены лишь у 8 (15,7%), что подтверждает в основном доброкачественный характер роста спинальных эпендимом. Количество мужчин преобладало, их было 31, женщин – 20. Средний возраст пациентов составил – 44,7 ± 1,3 года. Средний период наблюдения за больными был равен 7,5 ± 2,8 года. В отдаленном послеоперационном периоде катамнез изучен у 39 (76,5%) больных. В 12 случаях (23,5%) результаты проведенного хирургического лечения неизвестны, так как контакт с пациентами был утерян.

По данным литературы [9], боль в спине, а иногда и корешковые боли являются наиболее частыми симптомами клинической картины заболевания больных с эпендимомами пояснично-крестцовой локализации. В нашей серии они выявлены в 17 случаях (33,3%). При этом превалировали местные боли, радикулярный болевой синдром имелся лишь в 9 из 51 случая, что составило 17,6%. У 35 больных (68,6%) в дооперационном периоде не имелось никаких двигательных нарушений. У остальных из 16 (31,4%) человек в 10 (62,5%) случаях клиническими проявлениями опухоли являлся нижний умеренный парапарез, у 3 (18,8%) – нижний монопарез и у 3 (18,8%) – глубокий нижний парапарез на грани с плегией. Чувствительные нарушения по корешковому типу в клинике присутствовали у 28 (54,9%) пациентов. Нарушения функции тазовых органов диагностированы у 12 (23,5%) человек, при этом у 4 (7,8%) преобладала клинка недержания, у 8 (15,7%) она носила смешанный характер.

Функциональное состояние больных в зависимости от тяжести очаговых неврологических симптомов на дооперационном уровне оценено согласно шкале McCormic (1999): I функциональному классу соответствовало 35 (68,6%) больных, II ФК – 3 (5,8%), III ФК – 10 (19,6%) и IV ФК – 3 (5,8%) пациентов. Значимых различий исходной неврологической симптоматики в зависимости от характера роста эпендимом установлено не было.

С целью диагностики новообразования до операции, степени радикальности выполненного операционного вмешательства в раннем послеоперационном периоде (1–2 сутки) всем больным проводилось МРТ исследование с мощностью магнитного поля 1,5 Т с обязательным контрастным усилением. В позднем послеоперационном периоде для исключения рецидива или продолженного роста опухоли МР-томографический контроль осуществлялся всем без исключения больным в срок 6 месяцев после проведенного удаления опухоли. Пациентам, получавшим лучевую терапию, томографическое исследование проводилось после ее окончания. В течение 5 лет с момента удаления опухоли МРТ исследование в том числе с контрастным усилением проводилось с частотой не реже 1 раза в 12 месяцев, при субтотальном удалении – 1 раз в 6 месяцев. В случае многократно томографически подтвержденного отсутствия продолженного роста нерадикально удаленной опухоли оно проводилось с частотой 1 раз в год при условии отсутствия отрицательной динамики в неврологическом статусе больного. При необходимости данные МР-томографии спинного мозга и его корешков дополнялись МСКТ с целью уточнения характера структурных изменений со стороны позвоночника и крестца.

На основании современных методов нейровизуализации в 45 из 51 случая, что составило 88,2%, выявлена интрадурально локализованная опухоль пояснично-крестцовой области. Из этих 45 наблюдений экстрамедуллярный рост эпендимомы отмечен у 35 (77,8%), интрамедуллярный с ростом в конус-эпиконус спинного мозга – у 10 (22,2%) человек. У 15 (33,3%) из 45 оперированных, по данным МРТ, с контрастом имелся инвазивный интрадуральный рост (опухоль не имеет какой-либо четко выраженной капсулы, муфтообразно вовлекает спинно-мозговые корешки конского хвоста и плотно фиксирована к эпиневральной оболочке корешков). Экспансивный тип роста диагностирован у 30 (66,7%) из 45 человек.

В 6 из 51 (11,8%) наблюдения имелся интра-экстрадуральный характер роста новообразования с эрозией и деструкцией костных структур. При этом у 4 (7,8%) больных имелась интраканально расположенная интра-экстрадуральная эпендимома с равномерным воздействием на окружающие костные структуры, у 1 (1,9%) – с обширной деструкцией дорсальной и вентральной поверхностей крестца с частичным распространением опухоли в параректальную жировую клетчатку (рис. 1) и еще у 1 (1,9%) эпендимома распространялась в мягкие ткани пояснично-крестцовой области (рис. 2).

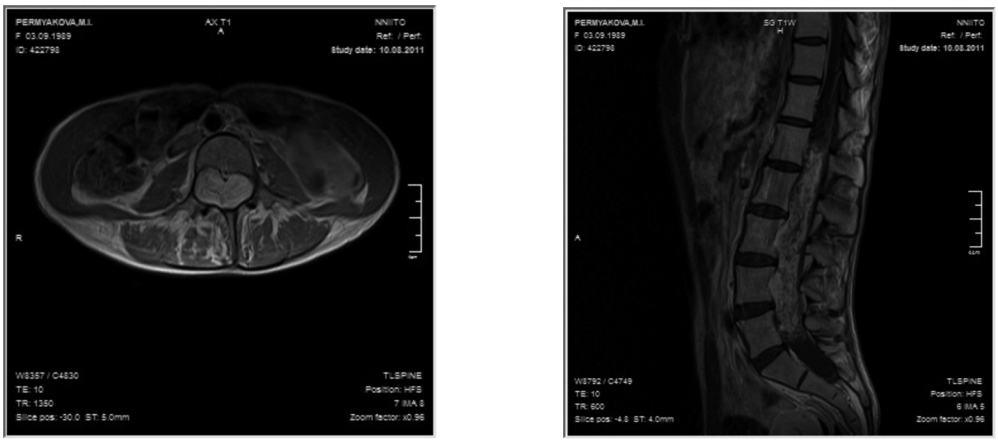
Среди 51 больного нашей серии у 42 (82,4%) опухоли были небольшие и распространялись вдоль позвоночника на 1–3 позвонка, у 4 (7,8%) – более чем на 3 уровня, а у 5 (9,8%) они имели большую протяженность – 6 позвонков и более.

Интраканальная интра-экстрадуральная эпендимома вызывает деструкцию дорзальных отделов тел L3 с обеих сторон и L4 справа, верхнего суставного отростка L4 справа, внутренней поверхности правой полудужки L4 и правого корня дужки L5. Экстравертебральное распространение опухоли через расширенные межпозвонковые отверстия L2-L3, L3-L4, L4-L5 с обеих сторон и через дефект правого верхнего суставного отростка L4.

Хирургическая техника. Всегда подход к опухоли осуществлялся через задний срединный доступ. Для этого в 37 (72,5%) случаях в ходе операционного доступа осуществлена ламинэктомия, в 3 (5,9%) – костно-пластическая ламинотомия, гемиляминэкто-

мия выполнена у 11(21,6%) человек. У 5 (9,8%) больных оперативное вмешательство сопровождалось резекцией задней стенки крестца. В зависимости от протяженности опухоли по оси позвоночника в основном преобладала резекция его задних структур на 1–3 уровнях – 42 (82,4%) случая, резекция дужек более чем на 3 уровнях осуществлена у 4 (7,8%) человек. Протяженные эпендимомы, потребовавшие резекции задних структур более чем на 6 уровнях, проведены нами 5 (9,8%) раз.

Рис. 1. Пациент Т. МРТ больного пояснично-крестцового отдела спинного мозга и корешков конского хвоста. Интра-экстрадуральная эпендимома с деструкцией крестца



А)

Б)

Рис. 2. Пациентка П. МРТ (А) и МСКТ (Б) больной пояснично-крестцового отдела спинного мозга, корешков конского хвоста и позвоночника

Опухоль удалялась с использованием микрохирургической техники с интраоперационным контролем вызванных моторных и соматосенсорных потенциалов. Все больные оперированы с применением высокооборотных дрелей фирм «Aesculap» и «Striker», микрохирургического инструментария, микроскопа фирмы Karl Zeiss (OPMI Vario/NC33). Использовалось увеличение от 10 до 20. На этапах удаления применялся ультразвуковой дезинтегратор, позволяющий выполнить при необходимости внутреннюю декомпрессию опухоли с целью её дальнейшей мобилизации и минимизировать воздействие на прилежащие структуры спинного мозга. Все манипуляции с момента вскрытия твердой мозговой оболочки осуществлялись с применением операционной оптики.

Техника удаления опухоли определялась характером роста опухоли. В случае ее экспансивного роста и большой протяженности, корешки конского хвоста, лежащие на задней поверхности эпендимомы, под микроскопом отделялись от ее капсулы и смещались в сторону. Затем, после вскрытия капсулы, ультразвуковым дезинтегратором-аспиратором (УЗА) или вакуумным аспиратором удалялся интракапсулярно основной объем опухоли, доходя до верхнего и нижнего ее полюса. Следующим этапом отделялись корешки спинного мозга, лежащие на передней поверхности опухоли. Последним этапом терминальную нить, являющуюся в основном источником роста новообразования коагулировали и отсекали у верхних и нижних ее полюсов. При обнаружении роста опухоли в конус-эпиконус спинного мозга, во всех случаях проводилось ее удаление из этих структур. Опухоли небольшой протяженности (1–3 позвонка) плотной консистенции после отделения корешков спинного мозга от ее капсулы удалялись единым блоком.

В случае инвазивного роста либо мягкой консистенции новообразования с чрезвычайно тонкой капсулой удаление единым блоком было невозможно. В этом случае ее резекция проводилась также по частям (кускованием). Для удаления большего объема опухоли использовался УЗА, вакуумный аспиратор, при этом корешки спинного мозга осторожно, тупым путем последовательно выделялись из опухолевого узла. Удаление плотно фиксированных частей эпендимомы от спинно-мозговых корешков всегда технически сложно и нередко сопровождалось излишней их травматизацией. При экстра-интрадуральных опухолях первым этапом удалялся эпидуральный компонент, для этого использовался УЗА. После резекции этой части и расширения имевшегося дефекта ТМО, за счет прорастания ее опухолью, удаляли интрадуральный ее объем. В 2 случаях потребовалось проведение задних стабилизирующих операций (многоуровневая транспедикулярная фиксация), поскольку рост интра-экстрадуральных эпендимом в обоих случаях сопровождался деструкцией суставных отростков позвонков с частичным паравертебральным распространением опухоли.

Радикальность удаления опухоли у оперированных больных оценивалась по протоколам операций и по результатам послеоперационного МР-томографического исследования с контрастом в течение 1–2 суток с момента операции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов на платформе статистической базы Statistica 6.0 (StatSoft). С целью оценки достоверности различий между группами использовался точный метод Фишера, критерий Манна-Уитни для дискретных переменных. Достоверные различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В 37 случаях (72,5 %) проведенного оперативного вмешательства достигнуто тотальное удаление опухоли. Оперативные вмешательства с нерадикальным удалением были проведены 14 больным (27,5 %). Тотальность удаления новообразования у пациентов с интрадуральным экспансивным характером роста достигнута в 29 (96,7 %) случаях. В группе пациентов с диагностированным инвазивным интрадуральным ростом эпендимом в 7 случаях (46,7 %) объем удаления оценен как тотальный, в 8 случаях (53,3 %) проведена субтотальная их резекция. Значительно ниже была радикальность удаления опухолей среди больных с интра-экстрадуральным типом роста эпендимом с большим их распространением: оно осуществлено только у 1 (16,7 %) из 6 человек, имеющих данную локализацию.

В раннем послеоперационном периоде во всей презентируемой группе отмечено статистически достоверное уменьшение количества оперируемых с легкой неврологической симптоматикой и увеличение числа больных с умеренно выраженными и грубыми неврологическими симптомами. Об этом говорят сопоставление показателей качества жизни больных раннего послеоперационного периода по шкале McCormic (1999) и дооперационого. Так, например, число пациентов I ФК стало равно 13 (33,3 %), ($p < 0,01$), II ФК – 9 (13,7 %), ($p = 0, 1217$), III ФК – 18 (31,4 %), ($p = 0,1196$), а IV ФК – 11 (21,6 %), ($p = 0,0041$). В этом периоде хорошие функциональные результаты лечения получены нами при удалении интрадуральных эпендимом с экспансивным ростом. Наиболее тяжелые результаты хирургии (неудовлетворительные) имели оперированные с обширными интра-экстрадуральными эпендимомами, где их число с III ФК достигало 66,7 %. Удовлетворительные функциональные результаты получены при интрадуральном инвазивном характере роста опухоли, где III и IV функциональные классы имели соответственно 26,7 % и 40 % оперированных. Углубление или появление неврологической симптоматики было связано с травматизацией спинно-мозговых корешков

при реализации стратегии радикального удаления эпендимом конского хвоста спинного мозга. Во всех случаях вовлечения каудальных отделов спинного мозга в опухолевый процесс после операции отмечалось нарушение контроля над функциями тазовых органов.

Хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 4 больных (7,8%): раневая ликворея была выявлена у 3 (5,9%) пациентов и 1 случай остеомиелита костного лоскута при проведении костно-пластической ламинотомии.

В связи с субтотальным удалением эпендимом, как правило, злокачественных, лучевая терапия в стандартном режиме и дозе проведена у 9 (90%) из 10 больных. В послеоперационном периоде все пациенты получали восстановительное лечение согласно установленным в ходе проведения медико-социальной экспертизы индивидуальным программам реабилитации.

В отдаленном послеоперационном периоде, исключая 4 умерших больных, неврологическая симптоматика изучена у 35 (68,6%) оперированных: 24 (68,6%) пациента с интрадуральным экспансивным ростом, 8 (22,9%) – с интрадуральным инвазивным ростом опухоли и 3 (8,6%) человека с интра-экстрадуральным ростом.

В отдаленном периоде наблюдения хорошие клинические результаты лечения имели 17 из 35 человек, что составило 48,6%, $p < 0,01$ (это соответствовало I классу по шкале McCormick, 1999). У 6 (16%) человек симптоматика соответствовала II классу, $p = 0,3184$, в 5 (14%) случаях – III классу, $p = 0,0288$. Грубые неврологические нарушения стойкого характера (IV класс) выявлены у 7 больных (20%), $p = 0,041$.

Нарушения функции тазовых органов сохраняются у 9 пациентов (25,7%). У 3 из них функционирующая эпицистостома; в 2 случаях больные используют внешние дренирующие устройства. У остальных 26 исследуемых функция тазовых органов компенсированная.

Анализ независимости и уровня адаптации на основе шкалы SCIM III (Catz A., et all., 1997; Itzkovich M., et all., 2007) [4, 7, 8] выявил, что больные, оперированные по поводу экспансивно растущих эпендимом значительно в большей степени независимы и адаптированы. Средний суммарный бал уровня адаптации больных исследуемой серии в отдаленном периоде составил 79,73 (max – 100). Средний балл по способности к самообслуживанию – 16,74286 (max – 20), способность контролировать функцию дыхания и сфинктеров – 33,8 (max – 40), передвижение – 32,71429 (max – 40). Анализ уровня адаптации и независимости больных в группах с экспансивным и инвазивным ростом эпендимом выявил статистически значимо более низкий уровень адаптации и независимости больных, оперированных по поводу инфильтративно растущих эпендимом (табл. 1).

Среди оперированных 37 больных, у которых опухоли удалены тотально, в 2 (5,4%) случаях выявлены рецидивы новообразований. Неполная резекция сопряжена с высоким риском продолженного роста эпендимомы, поэтому в нашей серии наблюдений процедив заболевания диагностирован у 8 из 10 наблюдений нерадикально проведенного хирургического лечения, что составило 80%. Всем этим больным в качестве адъювантного метода проведена лучевая терапия.

Характеристика функциональных результатов хирургического лечения пациентов в отдаленном периоде с экспансивным и инвазивным ростом эпендимом

Функциональное состояние больных и уровень независимости пациентов		Экспансивный рост		Инвазивный рост Р		
		24	%	11	%	
ФК шкале McCormick, 1999	I	16	66,6	1	9	$p_{тмф}$ 0,031
	II	5	20,8%	1	9	$p_{тмф}$ 1,0
	III	1	4,2%	4	36,5	$p_{тмф}$ 0,02
	IV	2	8,4	5	45,5	$p_{тмф}$ 0,03
SCIM III, (SCIM-SR)	Средний общий балл	94,083		63,18182		P_u 0,00029
	Самообслуживание	19,25		15,4546		P_u 0,00069
	Контроль над сфинктерами	36,917		27		P_u 0,001079
	Мобильность	37,917		21,36364		P_u 0,00029

Примечания. * различия достоверны при $p \leq 0,05$, $p_{тмф}$ – точный метод Фишера, P_u – критерий Манна-Уитни.

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было. За весь период наблюдения умерло 4 из 39 больных (10,2%). Во всех случаях смерть связана с прогрессированием основного заболевания и присоединением септических осложнений. Общая 5-летняя выживаемость больных в нашей серии составляет 83,3%. Наибольшая общая смертность была при инвазивном интра-экстрадуральном росте опухоли (27%), наименьшая – при интрадуральных эпендимомах с экспансивным ростом – 4,3%.

Выводы

1. Проведение хирургического радикального удаления эпендимом пояснично-крестцовой области является методом выбора при лечении данной патологии. Тотальное удаление опухоли достигнуто у 72,5%. Максимальная резекция новообразования осуществлена в 96,7% случаев с интрадуральным экспансивным ростом эпендимом.

2. Функциональные результаты хирургического лечения в отдаленном периоде при интрадуральном экспансивном типе роста эпендимом более благоприятны, чем инвазивной, а также интра-экстрадуральной локализацией.

3. Общая 5-летняя выживаемость больных с эпендимомами пояснично-крестцовой области составляет 83,3%.

4. Среди первично радикально удаленных опухолей в 5,4% выявлены рецидивы новообразований. При этом риск рецидива для эпендимом интра-экстрадуральной локализацией с инвазивным ростом выше, чем для экспансивно растущих опухолей.

Список литературы

1. Евзиков Г.Ю. Хирургия интрамедуллярных опухолей: анализ результатов, факторов риска и осложнений/: Диссертация доктора медицинских наук. – М., 2007.

2. Слынько Е.И. Хирургическое лечение эпендимом конского хвоста спинного мозга и его результаты / Слынько Е.И. и Карлейчук А.Г. // Украинский нейрохирургический журнал. – 2007. – № 2.

3. Харитонова А.И. Патогенез и диагностика опухолей спинного мозга / Харитонова А.И., Окладников Г.И. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1987. – 191 с.

4. Celli P. Ependymoma of the filum terminale: treatment and prognostic factors in a series of 28 cases / Celli P., Cervoni L., Cantore G. // Acta Neurochir. – 1993. – № 124. – P. 99–103.

5. Catz A. SCIM – spinal Cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions / Catz A., Itzkovich M., Agranov E., Ring H., Tamir A. // Spinal cord. – 1997. – № 35. – P. 850–856.

6. Daniel R. Lumbosacral Ependymomas: A Review of the Management of Intradural and Extradural Tumors / Daniel R. Fassett M.D., Meic H., Schmidt, M.D. // Neurosurg Focus. – 2003. – № 15(5).

7. Itzkovich M. The spinal cord independence measure (SCIM) version III: reliability and validity in a multi-center international study / Itzkovich M., Gelernter I., Biering-Sorensen F., et al. // Disabil Rehabil. – 2007. – № 29. – P. 1926–1933.

8. Fekete C. Development and validation of a self-report version of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III) / Fekete C., Eriks-Hoogland I., Baumberger M., Catz A., Itzkovich M., Lu¨thi H., Post MWM, E von Elm, A Wyss and MWG Brinkhof // Spinal Cord. – 2013. – № 51. – P. 40–47. & 2013 International Spinal Cord Society All rights reserved 1362-4393/13.

9. Fisher G. Intramedullary spine cord tumors / Fisher G., Brotchi J. – New York: Tieme Stuttgart, 1996.

10. Gregorios J.B. Spinal cord tumors presenting with neural tube defects. / Gregorios J.B., Green B., Page L., et al. // Neurosurgery. – 1986. – № 19. – P. 962–966.

11. Helwig E.B. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic study of 32 cases / Helwig E.B., Stern J.B // Am J Clin Pathol. – 1984. – № 81. – P. 156–161.

12. Lars de Jong. Ependymomas of the filum terminale: The role of surgery and radiotherapy / Lars de Jong, Frank Van Calenbergh, Johan Menten, Johannes van Loon, Steven De Vleeschouwer, Christiaan Plets, Mehrnaz Didgar, Raf Sciot, Jan Goffin // Surgical Neurology Internanational. – 2012. – Desember 03.

13. Lemberger A. Sacrococcygeal extradural ependymoma / Lemberger A., Stein M., Doron J., et al. // Cancer. – 1989. – № 64. – P. 1156–1159.

14. Lynch J. A sacrococcygeal extraspinal ependymoma in a 67-year-old man: a case report and review of the literature / Lynch J., Kelly N., Fitzpatrick B., et al. // Br J Plast Surg. – 2002. – № 55. – P. 80–82.

15. McCormick PC, Stein B. Spinal cord tumors in adults. In:Youmans J, ed. Neurological Surgery. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003:3102.

16. McCormick P.C. Intramedullary ependymoma of the spine cord / McCormick P.C., Torres R., Post K.D., Stein B.M. // J Neuroserg. – 1990. – Vol. 72. – P. 523–532.

17. Morantz R.A. Ectopic ependymoma of the sacrococcygeal region, in Doty JR, Rengachary SS (eds): Surgical Disorders of the Sacrum. / Morantz R.A. // New York: Theime Medical, 1992. – P. 177–179.

18. Mork S.J. Ependymoma: a follow-up study of 101 cases / Mork S.J., Loken A.C. // Cancer. 1977. – № 40. – P.907–915.

19. Nakamura M. Long-term surgical outcomes for myxopapillary ependymomas of the cauda equine / Nakamura M., Ishii K., Watanabe K., Tsuji T., Matsumoto M., Toyama Y., et al. // Spine (Phila Pa 1976) 2009. – № 34. – P. 756–760.

20. Ross D.A. Myxopapillary ependymoma. Results of nucleolar organizing region staining / Ross D.A., McKeever P.E., Sandler H.M., et al. // Cancer. – 1993. – № 71. – P. 3114–3118.

21. Scott M. Infiltrating ependymomas of the cauda equina. Treatment by conservative surgery plus radiotherapy / Scott M. // J Neurosurg. – 1974. – № 41. – P. 446–448.

22. Sonneland P.R. Myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic and immunocytochemical study of 77 cases / Sonneland P.R., Scheithauer B.W., Onofrio B.M. // Cancer. – 1985. – № 56. – P. 883–893.

УДК 616.37-002.2-07.08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]Томнюк Н.Д., [1]Данилина Е.П., [2]Белобородова Ю.С., [1]Белобородов А.А.

[1]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, e-mail: danjuly@rambler.ru;

[2]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», Красноярск

Проблема хронического панкреатита является одной из актуальных в современной клинической практике, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, сложностью диагностики, длительностью течения, а также частыми рецидивами и осложнениями. В статье обобщены данные о современных лабораторных и инструментальных методах диагностики и лечения хронического панкреатита. Описаны основные формы хронического панкреатита, наиболее часто встречающиеся в клинической практике. Авторами подробно рассмотрены основные симптомы и клинические синдромы, вопросы дифференциальной диагностики, а также лечебная тактика при выявлении хронического панкреатита. Описаны морфологические изменения в поджелудочной железе, развивающиеся при хроническом панкреатите. Представлены данные об осложнениях хронического рецидивирующего панкреатита и способах их коррекции.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, диагностика

MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS (REVIEW)

[1]Tomnyuk N.D., [1]Danilina E.P., [2]Beloborodova Y.S., [1]Beloborodov A.A.

[1]Krasnoyarsk State Medical University by Professor V.F. Voino-Yasenetskyi, Krasnoyarsk, e-mail: danjuly@rambler.ru;

[2]KGBUZ «Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital of emergency medical aid to them. N.S. Karpovich», Krasnoyarsk

The problem of chronic pancreatitis is one of the most urgent in the current clinical practice, due to the steady increase in the incidence, diagnosis complexity, long duration, and frequent relapses and complications. The paper summarizes data on the modern laboratory and instrumental methods of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. The basic form of chronic pancreatitis, the most commonly encountered in clinical practice. The authors detail the main symptoms and clinical syndromes, differential diagnosis and therapeutic tactics in detecting chronic pancreatitis. Morphological changes in the pancreas develops in chronic pancreatitis. The data about the complications of chronic recurrent pancreatitis, and how to correct them.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, diagnostics

За последнюю четверть века заболеваемость хроническим панкреатитом увеличилась в 18 раз, а его доля в структуре болезней органов пищеварения достигла 8–10% [2]. Осложнения хронического панкреатита зачастую приводят не только к снижению качества жизни больных, утрате трудоспособности, но в трети случаев к инвалидизации и летальному исходу. Смертность от осложнений в течение последних 10 лет колеблется в пределах 20,8–35,0% [1, 3, 4, 6, 9].

Наше сообщение основывается на анализе данных литературы о современных методах диагностики и лечения хронического панкреатита. Рассмотрены основные клинические синдромы, вопросы дифференциальной диагностики, а также врачебная тактика при выявлении хронического панкреатита.

Цель сообщения – обобщить литературные данные о современных методах диагностики и лечения пациентов с хроническим панкреатитом.

В клинической картине хронического панкреатита можно выделить следующие синдромы: болевой синдром, синдром внешнесекреторной недостаточности, синдром трофологических нарушений и синдром эндокринной недостаточности [9]. Наиболее ярким проявлением заболевания является стойкий болевой синдром, который встречается в 80–90% случаев. Это боли различной интенсивности, иногда приступообразные, с иррадиацией в поясничную область, которые напоминают начало острого панкреатита [3, 7, 8, 10]. Существует две основные причины возникновения болевого синдрома: внутрипротоковая панкреатическая гипертензия и воспалительные фиброзные изменения в ткани железы, приводящие к повреждению нервных окончаний и изменению периневрия [2, 6, 12].

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы обусловлена в большинстве случаев развитием фиброза в паренхиме органа и атрофии, что является следствием длительно протекающего воспалительного процесса. Клинически это проявляется диспепсическими явлениями: диарея, метеоризм, тошнота, многократная рвота, снижение аппетита. Данные симптомы развиваются в результате снижения выработки панкреатических ферментов – мальдигестии, что, в свою очередь, приводит к появлению синдрома мальабсорбции, при котором нарушается всасывание пищевых веществ.

У 25% больных хроническим панкреатитом выявляются признаки нарушения инкреторной функции поджелудочной железы. Развивается вторичный панкреатогенный сахарный диабет, который требует тщательной диагностики и назначения рациональной этиотропной терапии [5].

При сборе анамнеза у больных следует обращать внимание на возможные этиологические факторы, такие как: злоупотребление алкоголем, прием острой и жирной пищи, переедание, заболевания желчевыводящих путей (желчекаменная болезнь, состояние после холецистэктомии), функциональные нарушения двенадцатиперстной кишки (ДПК), сфинктера Одди, наличие парапапиллярных дивертикулов, перенесенные травмы и операции на органах брюшной полости, гиперлипопротеинемия, гиперпаратиреоидизм и описторхоз.

В клинической практике наиболее часто встречаются преимущественно две формы хронического панкреатита – алкогольной этиологии и связанный с заболеванием желчевыводящих путей. В зависимости от причин, хронический панкреатит может иметь ряд клинических особенностей: алкогольный встречается преимущественно у мужчин в возрасте от 30–50 лет, не только злоупотребляющих алкоголем, но и одновременно потребляющих большое количество белка и жира. Эта форма часто дает рецидивы, при ней, как правило, наступают изменения в печени, сердце, суставах, центральной нервной системе, а также имеется высокий риск развития осложнений: увеличение головки поджелудочной железы с воспалительно-дегенеративными изменениями, сопровождающееся сдавлением ДПК, общего желчного протока, образованием псевдокист в железе, плеврита, асцита, в более отдаленном периоде болезни – экзо- и эндокринная недостаточность с переходом в сахарный диабет, возникает стеаторея, потеря массы тела, язвенное поражение гастродуоденальной зоны, кальциноз железы, а иногда тромбоз селезеночной вены.

Холецистопанкреатиты, этиология которых связана с заболеванием гепатобилиарной и дуоденальной систем, имеет более благоприятное течение. Для этой формы не характерна тяжелая степень утраты функции поджелудочной железы. Реже встречаются осложнения, такие как холангит, недостаточность сфинктера Одди, дуоденогастральный рефлюкс, язвенное поражение этой зоны. Важно, что устранение причин холецистопанкреатита оперативным путем влечет за собой полное исчезновение симптомов заболевания и выздоровление больного.

При объективном осмотре у больных с патологией поджелудочной железы можно выявить желтуху, а при пальпации живота – болезненность в эпигастрии, в правом и левом подреберье, нередко – опухолевидное образование в эпигастральной области – кисту поджелудочной железы. Эти образования зачастую напоминают злокачественную опухоль и носят название псевдотуморозного панкреатита [8, 13, 14].

Правильная оценка жалоб больного и данных анамнеза дают лишь ориентировочное представление о патологических изменениях при хроническом панкреатите. Объем дополнительных методов исследования врач определяет сам, используя, в первую очередь, доступные биохимические и инструментальные методы – рентгенологические, эндоскопические, эхографические и др.

В период обострения хронического панкреатита некоторые изменения выявляются при исследовании крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, отмечается повышение билирубина, холестерина, трансаминазы, щелочной фосфатазы. Нередко при обострении отмечается кратковременная гипергликемия, которая по мере стихания процесса в железе нормализуется. Скрытую недостаточность инсулярного аппарата удается выявить при исследовании суточного гликемического профиля.

В поздних сроках хронического панкреатита в результате гибели островкого аппарата нередко развивается стойкий инсулинзависимый сахарный диабет. Кроме того, повышается уровень панкреатических ферментов (трипсин, липаза, амилаза) в сы-

воротке крови, моче, дуоденальном содержимом, что достоверно свидетельствует о патологии, а их определение подтверждает это. На функциональное состояние поджелудочной железы указывают иммунологические методы определения гормонов: инсулина, С-пептида и глюкагона.

В повседневной практике врача особого внимания заслуживают рентгенологические методы исследования, где можно выявить косвенные симптомы, указывающие на хронический панкреатит: деформация желудка с образованием перегиба и сдавления по задней стенке тела большой кривизны, увеличение дуоденального кольца за счет увеличения головки поджелудочной железы. Ретроградная холепанкреатография и ангиография особенно ценны при выявлении кист и рака поджелудочной железы. Гастродуоденоскопия дополнительно позволяет обнаружить в слизистой нисходящего отдела ДПК папиллит, лимфангиэктазы, которые нередко имеют место.

В диагностике хронического панкреатита весьма информативны такие методы исследования, как УЗИ, эхография, компьютерная томография. В последнее время получила распространение тонкоигольная биопсия органа.

Лечение хронического панкреатита длительное, сложное и многозатратное. В гастроэнтерологии уже давно разработаны принципы консервативного лечения с различными вариантами его течения. Нужно отметить, что объем лечебной терапии определяется индивидуально в зависимости от тяжести состояния больного, выраженности болевого синдрома, нарушения внешнесекреторной и инкреторной функций поджелудочной железы, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Обострение хронического панкреатита клинически протекает подобно острому и требует тех же терапевтических мероприятий, что и при остром панкреатите, направленных на обеспечение функционального покоя железы путем торможения панкреатической секреции. В тяжелых случаях – голод на один-два дня и парентеральное питание (альвезин и др.), ощелачивающие препараты (смесь Бурже, боржоми, атропин, циметидин, пирензепин и др.).

Для обезболивания применяют анальгетики (баралгин), холинолитики, ганглиоблокаторы, спазмолитики (папаверин, но-шпа). Широко используются ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс). Проводится коррекция внешнесекреторной и инкреторной функций поджелудочной железы ферментными препаратами (панкреатин, панзинорм, фестал, дигестал). При появлении сахарного диабета эффективны препараты букарбан, предиан, витаминотерапия парентерально (В12, В6, С, липоевая кислота).

В целях профилактики при холецистопанкреатитах решающее значение имеет своевременная санация желчевыводящих путей, раннее выявление конкрементов в них и их оперативное лечение.

При панкреатитах, связанных с нарушением оттока панкреатического секрета, выраженных болевым синдромом, профилактика обострения проводится в зависимости от конкретного фактора, вызвавшего его. Иногда требуется противовоспалительная терапия или оперативное лечение [11]. Одной из таких операций является панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника, предложенная американскими хирургами (альтернативная гастропанкреатодуоденальной резекции) [1, 4, 7, 8, 13, 14]. Данная модификация более благоприятна в отношении качества жизни оперированных пациентов. У 80–85 % больных после панкреатодуоденальной резекции наблюдается стабилизация массы тела и отсутствие болевого синдрома на протяжении 5 лет после операции.

При гиперлипидемии важна своевременная коррекция липидного обмена, а при панкреатитах паразитарной этиологии (аскаридоз, описторхоз) необходимо раннее выявление их и проведение соответствующей терапии.

На сегодняшний день диета остается одной из важных моментов как в профилактике заболевания, так и в его лечении. Она должна содержать разумное количество белков, жиров и углеводов, питание должно быть дробным, по 4–5 раз в день, калорийность примерно 2500–2800 ккал.

Выводы

Таким образом, учитывая широкую распространенность заболевания, отсутствие четко выраженной симптоматики хронического панкреатита, необходимо тщательно учитывать анамнез больного, использовать современные методы диагностики, планировать профилактические, терапевтические этиологически и патогенетически обоснованные мероприятия с целью выявления, наблюдения, решения вопросов, в том числе о хирургической тактике у пациентов с высоким риском развития осложнений.

Список литературы

1. Велигодский Н.Н. Комлексное лечение хронического панкреатита // Тезисы докладов XX Юбилейной Международной конференции хирургов гепатологов России и стран СНГ «Анналы хирургической гепатологии». – 2003. – № 8 (2). – С. 186–187.

2. Винник Ю.С., Гульман М.И., Попов В.О. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения: рук // Красноярск: [б.и.], 1997. – 209 с.

3. Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита // Клин. мед. – 1999. – № 8. – С. 40–46.

4. Кубышкин И.А. Хирургическое лечение хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы // Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 57–62.

5. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит // М.: Медицина, 1985. – 368 с.

6. Малиновский Н.Н. Лечение деструктивного алиментарного панкреатита // Хирургия. – 2000. – № 1. – С. 4–7.

7. Оноприев В.И. Отдаленные результаты хирургического лечения различных клинико-морфологических форм хронического осложненного панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – № 9. – С. 142.

8. Радионов И.А. Хирургическое лечение первичного хронического панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – № 8. – С. 218.

9. Шалимов А.А., Грубник В.В., Зайчук А.И. Хронический панкреатит / // Монография. – Киев: Здоровье. – 2000. – 166 с.

10. Beger H.G., Schlosser W., Siech M. The surgical management of chronic pancreatitis: duodenum preserving pancreatectomy // Ad. Surg. – 1999. – V. 32. – P. 87–104.

11. Hartel M., Tempia-Caliera A.A. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis // Langenbecks Arch. Surg. – 2003. – V. 388. – P. 132–139.

12. Laugier R., Renou Laugier C. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis // Int. J. Pancreatol. – 1998. – V. 23. – P. 145–152.

13. Sakorafas G.H., Farnell M.B., Rowland C.M. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis // Int. J. Pancreatol. – 2000. – V. 27. – P. 131–142.

14. Traverso R.W. Chronic pancreatitis // Arch. Surg. 1993. – V. 128. – P. 1047–1051.

УДК 616.36-002-084 (470.44.) (045)

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А НА ФОНЕ ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ВАКЦИНАЦИИ

[1]Шульдяков А.А., [2]Романцов М.Г., [1]Лефтерова О.А., [1]Ляпина Е.П., [1]Лиско О.Б., [1]Наркайтис Л.И.

[1]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Министерства здравоохранения России, Саратов, e-mail: Shuldaykov@mail.ru, Olgalefterova@lu.ru, lmn_son@rambler.ru, olgalisko.2014@yandex.ru, LNarkaytis@gmail.com;

[2]ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: mr812@bk.ru

Изучена возможность и безопасность применения экстренной активной иммунизации при манифестных формах гепатита А на основании исследования особенностей течения гепатита на фоне постэкспозиционной вакцинации. Проведено клиническое наблюдение за 245 больными гепатитом А, которые были разделены на две группы: основную составили 87 человек, получившие прививку вакциной «Хаврикс» в очаге инфекции и в последующем заболевшие гепатитом А и группа сравнения из 158 больных гепатитом А с естественным течением инфекционного процесса. Безопасность использования экстренной иммунизации с применением вакцины «Хаврикс» подтверждена отсутствием отрицательного влияния вакцинации на основные клинические и лабораторные характеристики манифестных форм болезни у привитых постэкспозиционно.

Ключевые слова: гепатит А, вакцинация, вакцина «Хаврикс»

PECULIARITIES OF THE COURSE OF HEPATITIS A IN THE BACKGROUND OF POST-EXPOSURE VACCINATION

[1]Shuldyakov A.A., [2]Romantzov M.G., [1]Lefterova O.A., [1]Laypina E.P., [1]Lisko O.B., [1]Narkayitis L.I.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Shuldaykov@mail.ru, Olgalefterova@lu.ru, lmn_son@rambler.ru, olgalisko.2014@yandex.ru, LNarkaytis@gmail.com;

[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: mr812@bk.ru

The feasibility and safety of use of active immunization in the manifested forms of hepatitis A based on the study of the characteristics of the course of hepatitis on the background of post-exposure vaccination has been carried out. Clinical observation of 245 patients with hepatitis A has been conducted, who were divided into two groups: the main group included 87 people, vaccinated with «Havrix» in the hotbed of infection with following hepatitis A. The comparison group consisted of 158 patients with hepatitis with a natural course of infectious process. The safety of use of emergency immunization with «Havrix» confirmed by the absence of negative impact of vaccination on the main clinical and laboratory characteristics of the manifested forms of the disease in people with post-exposure vaccination.

Keywords: hepatitis A, vaccination, HAVRIX vaccine

Глобальное распространение гепатита А (ГА), высокие показатели заболеваемости без явной тенденции к снижению, преимущественное поражение детей и лиц молодого возраста определяют значимость данной инфекции [1, 9, 10]. Большое значение имеет комплекс мер, обеспечивающих пресечение фекально-орального пути передачи вируса ГА. Однако создание искусственного иммунитета путем вакцинации также играет важную роль в борьбе с инфекцией. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность и эффективность массовой плановой вакцинации против ГА в странах с высоким уровнем заболеваемости [9,10,11]. При снижении показателей общей заболеваемости ГА и в условиях систематически возникающих вспышек инфекции единственным методом регуляции и купирования эпидемического процесса может стать экстренная вакцинация [2, 3, 5].

Цель работы: изучить возможность и безопасность применения экстренной активной иммунизации против ГА в очаге инфекции на основании исследования особенностей течения гепатита на фоне постэкспозиционной вакцинации.

Материалы и методы исследования

Исследованы особенности развития патологического процесса у пациентов с манифестными формами ГА на фоне постэкспозиционной вакцинации препаратом «Хаврикс» [7,8]. С этой целью были проведены клинические наблюдения у 245 больных ГА. Все больные были разделены на две группы: основ-

ную составили 87 человек, которые получили прививку вакциной «Хаврикс» в возрастной дозировке (в инкубационном или преджелтушном периоде) и в последующем заболели гепатитом; группа сравнения была сформирована из 158 больных ВГА с естественным течением инфекционного процесса. Обследовались пациенты в возрасте от 7 до 30 лет, которые были разделены на три равномерные возрастные группы: 7–14, 15–22 и 23–30 лет. Мужчин было 135 человек (53,8%), женщин – 114 человек (46,2%). Диагноз «гепатит А» и его форма по тяжести устанавливался на основании эпидемиологических данных (факт водной вспышки инфекции), клинических критериев, лабораторных исследований (анти-HAV класса IgM) в соответствии с общепринятыми классификациями [1, 9, 10]. Из исследования исключались больные с хроническими гепатитами, обострением сопутствующих соматических заболеваний. Сравнительный анализ между группами проводился с учетом возрастной группы, тяжести патологии. Тяжелых форм ГА на фоне вакцинации в очаге зарегистрировано не было, в исследование включены пациенты с легкими, средне-тяжелыми формами. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [9, 10] с проведением лабораторных (общий и прямой билирубин, тимоловая проба, активность АлАТ и др.) и, при необходимости, инструментальных (УЗИ и др.) исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе (87 человек) заболевание развивалось на фоне прививки против ГА, которая была проведена в инкубационном или самом начале продромального периода, во 2-й группе (158 человек) наблюдали естественное течение инфекционного процесса. Гепатит в большинстве случаев (1-я группа – 92,0%, 2-я – 89,2%) характеризовался цикличностью течения со сменой преджелтушного, желтушного периодов и наступлением реконвалесценции.

В очаге инфекции прививались преимущественно лица из организованных коллективов (школы и др.), поэтому в 1-й группе детей и пациентов молодого возраста оказалось несколько больше, чем во 2-й (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинические показатели у больных гепатитом А в исследуемых группах, (M ± m)

Группы	1-я группа (привитые) (n = 87)						
	легкая форма (n = 72)				средне-тяжелая форма (n = 15)		
	7–14 (n = 48)		15–22 (n = 21)	23–30 (n = 3)	7–14 (n = 4)	15–22 (n = 7)	23–30 (n = 4)
1	2		3	4	5	6	7
Форма по тяжести, %	92,3		72,4	42,9	6,7	27,6	57,1
Интоксикация, дни	2,1 ± 0,1		2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3	3 ± 0,4	3,9 ± 0,3	5,5 ± 0,3
Размеры печени, см	При поступлении	2,1 ±0,2	2,2 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
	На 7–10-й день	3,1 ±0,4	2,4 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,3
	На 13–15-й день	2,7 ±0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,5

Окончание табл. 1

2-я группа (непривитые) (n = 158)					
легкая форма (n = 109)			средне-тяжелая форма (n = 49)		
8			9		
7–14 (n = 48)	15–22 (n = 46)	23–30 (n = 15)	7–14 (n = 6)	15–22 (n = 30)	23-30 (n = 13)
88,9	60,5	53,6	11,1	39,5	46,4
2,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,8 ± 0,3	3,2 ± 0,3	4,0 ± 0,4	5,8 ± 0,4
2, ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,7 ± 0,5
2,9 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,5
2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,2

Примечание. *– достоверные различия между 1-й и 2-й группами (в подгруппах, сопоставимых по тяжести и возрасту) по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Именно с этим связана незначительно большая частота легких форм в 1-й группе по сравнению со 2-й, так как известно, что у детей средне-тяжелые и тяжелые формы ГА встречаются реже, чем у взрослых [9, 10].

Большинство пациентов поступило в стационар в первые дни желтушного периода. Так, на 1–3-й день желтухи госпитализировано в 1-й группе 80 человек (92,0%), во 2-й – 141 человек (89,2%), на 4–6-й день – 7 человек (8,0%) и 17 человек (10,8%) соответственно. Продолжительность преджелтушного периода составила в 1-й группе 4,2 ± 1,0 дней, во 2-й – 4,7 ± 0,6 дней (табл. 1), ($p > 0,05$).

У всех обследованных ГА протекал с синдромом желтухи, выраженность которого коррелировала с тяжестью заболевания и варьировалась от субиктеричности кожных покровов и склер при легких формах до значительно выраженной желтухи при средне-тяжелых формах. Длительность сохранения иктеричности кожи и склер у больных со средне-тяжелыми формами была больше (16,7 ± 1,1 дней в 1-й группе и 16,4 ± 1,2 дней – во 2-й), чем при легких формах болезни (9,2 ± 1,2 дней в 1-й группе и 9,4 ± 0,9 дней – во 2-й). Между 1-й и 2-й группами достоверных различий не выявлено, также как и не было их при сравнении сопоставимых возрастных групп (7–14, 15–22 и 23–30 лет) (табл. 1). При оценке длительности желтухи в возрастном аспекте было установлено, что в обеих группах имелась прямая средней силы достоверная связь ($p < 0,05$) между продолжительностью желтушного синдрома и возрастом пациентов.

Симптомы интоксикации свидетельствовали о тяжести вирусного гепатита. Большинство больных легкими формами ГА (в 1-й группе – 81,9%, во 2-й – 85,3%) уже в первые дни после госпитализации практически не предъявляли жалоб. При средне-тяжелых формах заболевания интоксикационный синдром сохранялся в течение нескольких дней после наступления желтушного периода. При анализе динамики исчезновения симптомов интоксикации в зависимости от формы заболевания по тяжести и от возраста пациентов установлено, что существенных различий между 1-й и 2-й группами не было (табл. 1).

У всех больных при поступлении в стационар отмечена различная степень увеличения размеров печени (табл. 1). Несколько более выраженной была гепатомегалия в группах со среднетяжелыми формами болезни. Представленные в таблице 1 данные о размерах печени при поступлении в стационар и в динамике болезни в зависимости от наличия прививки не выявили достоверной разницы между группами. Возраст больных существенно ($p < 0,05$) прямо коррелировал с увеличением печени в 1-й ($r = 0,69$) и 2-й ($r = 0,62$) группах только при поступлении в стационар; в дальнейшем эта зависимость исчезала. Увеличенные размеры селезенки были зафиксированы у 4 человек (4,6%) в 1-й группе и 7 человек (4,4%) во 2-й группе. В динамике сокращение селезенки происходило во всех случаях к 7–10-му дню от момента поступления.

При анализе уровня общего и прямого билирубина у больных при поступлении в стационар установлено, что в сопоставимых по возрасту и тяжести подгруппах существенных отличий между привитыми и непривитыми не было. К 7–10-му и 13–15-му дням показатели билирубина отчетливо снижались, причем более высокими темпами и в 1-й, и во 2-й группах у больных со средне-тяжелыми формами болезни. Существенных различий между вакциниро ванными и больными с естественным течением ГА в эти сроки обследования при легких и средне-тяжелых формах болезни в трех возрастных группах не отмечено (табл. 2).

Во всех группах при поступлении тимоловая проба была увеличена, причем несколько выше у больных со средне-тяжелыми формами болезни. Существенных различий в показателях тимоловой пробы между привитыми и непривитыми в сопоставимых по тяжести и возрасту категориях не отмечено. К 7–10-му и 13–15-му дням болезни параметры ее снижались во всех подгруппах приблизительно равными темпами (достоверных отличий не выявлено). Показатели активности АлАТ, в 1-й и 2-й группах были повышенными при поступлении больных в стационар при легких и среднетяжелых формах ГА в 5-6 раз, причем существенных отличий в различных по тяжести, возрасту, особенностям развития болезни (привитые и непривитые) группах не было. Достоверных отличий по активности АлАТ в динамике патологического процесса в возрастном аспекте, а также между вакцинированными и лицами с естественным течением болезни не было выявлено (табл. 2).

Показатели периферической крови (эритроциты, лейкоциты, СОЭ, гемоглобин, относительное количество лимфоцитов) были в пределах физиологической нормы или незначительно отклонялись от нее у большинства обследуемых.

Таблица 2

Длительность сохранения основных клинических признаков у больных гепатитом А в исследуемых группах, (M ± m)

Группы		1-я группа (привитые) (n = 87)					
		легкая форма (n = 72)			среднет-яжелая форма (n = 15)		
		7–14 (n = 48)	15–22 (n = 21)	23–30 (n = 3)	7–14 (n = 4)	15–22 (n = 7)	23–30 (n = 4)
1		2	3	4	5	6	7
Длительность желтухи, дни		5,8 ± 0,9	10,6 ± 0,9	11,3 ± 2,9	14,5 ± 1,3	15,2 ± 0,8	20,3 ± 1,5
Уровень трансаминаз АлТ, АсТ мкмоль/л	При поступлении	3,1 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,8 ± 0,6	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,7	3,2 ± 0,8
	На 7–10-й день	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,1
	На 13–15-й день	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Общий билирубин, мкмоль/л	При поступлении	54,8 ± 3,5	64,2 ± 4,4	65 ± 4,1	117,1 ± 12,2	120,3 ± 8	145,7 ± 23
	На 7–10-й день	16,8 ± 1,0	19,5 ± 1,5	22 ± 3,2	21,9 ± 2,1	23,3 ± 2,4	28,2 ± 4,2
	На 13–15-й день	14,3 ± 0,8	14,8 ± 0,9	16,2 ± 0,7	16,7 ± 0,6	17,1 ± 0,5	19,2 ± 0,8

Окончание табл. 2

2-я группа (непривитые) (n = 158)					
легкая форма (n = 109)			средне-тяжелая форма (n = 49)		
8			9		
7–14 (n = 48)	15–22 (n = 46)	23–30 (n = 15)	7–14 (n = 6)	15–22 (n = 30)	23–30 (n = 13)
5,7 ± 0,4	10,7 ± 0,5	11,7 ± 1,2	13,9 ± 1,8	15,7 ± 0,8	19,6 ± 0,9
3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1
1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,2
0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
51,3 ± 4,1	56,6 ± 3,5	73 ± 11,5	126 ± 14,0	123,6 ± 6,5	148,8 ± 13
16,7 ± 0,7	17 ± 1,4	20,8 ± 1,6	18 ± 1,5	23,2 ± 3,4	31 ± 6,2
14,5 ± 0,4	14,7 ± 0,6	16,5 ± 0,4	16,6 ± 0,4	17,1 ± 0,7	18,8 ± 0,9

Примечание. * – достоверные различия между 1-й и 2-й группами (в подгруппах, сопоставимых по тяжести и возрасту) по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

При анализе клинической картины особенностей течения преджелтушного периода у больных ГА на фоне постэкспозиционной прививки установить не удалось.

Частота средне-тяжелых форм ГА в сравнении с легкими увеличивалась с возрастом больных и после постэкспозиционной вакцинации, и при естественном течении инфекции, а различия между группами по тяжести, которые были установлены нами, обусловлены несколько более молодым возрастом больных в 1-й группе. Купирование гепатомегалии протекало с достоверно равной скоростью у всех пациентов, что свидетельствует об отсутствие отрицательных эффектов вакцинации на клинические характеристики печени у вакцинированных. Сроки исчезновения желтухи, динамика синдрома цитолиза, тимоловая проба свидетельствовали об отсутствии негативных эффектов прививки на развитие гепатита [7].

Оценка клинико-биохимических проявлений болезни в зависимости от возраста выявила, что как для ГА на фоне прививки, так и для естественного развития инфекционного процесса была свойственна прямая зависимость между выраженностью, длительностью симптомов гепатита и возрастом больных [7, 8].

С учетом полученных результатов можно сделать заключение, что постэкспозиционная прививка против ГА не является отягчающим фактором в развитии гепатита и не изменяет известной закономерности относительно более легкого течения болезни у детей, чем у взрослого контингента.

Выводы

1. В сопоставимых по тяжести группах больных ГА, развившегося на фоне постэкспозиционного введения вакцины, относительно благоприятное течение болезни с более высокими темпами нормализации основных клинико-лабораторных показателей обратно коррелирует с возрастом пациентов. Аналогичная картина наблюдается и при естественном развитии патологического процесса при ГА.

2. Постэкспозиционная прививка против ГА в очаге инфекции не оказывает существенного влияния на основные клинические характеристики манифестных форм гепатита, что предоставляет возможность выбора активной тактики в борьбе со вспышками заболевания, без проведения скрининга на перенесенный ГА.

3. Динамика основных лабораторных показателей у больных легкими и среднетяжелыми формами ГА, развившегося на фоне постэкспозиционной прививки препаратом «Хаврикс», свидетельствует об отсутствии значимого влияния вакцинации на важнейшие звенья патологического процесса у больных с гепатитом.

Список литературы

1. Баранова И.П., Зыкова О.А., Коннова О.А. Характеристика гепатита А при водных вспышках и спорадических случаях заболевания // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 90–91.

2. Лефтерова О.А. Активная и пассивная иммунопрофилактика при ликвидации водных вспышек гепатита А: сравнительный аспект. / О.А. Лефтерова, А.А. Шульдяков, Е.В. Капкина. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2004. – № 6 (19). – С. 28–32.

3. Лефтерова О.А. К вопросу о специфической профилактике гепатита А. / А.А. Шульдяков, О.А. Лефтерова, Г.М. Кожевникова. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 5(18). – С. 31–35.

4. Современные подходы при проведении специфической профилактики гепатита А в условиях вспышки заболевания / О.А. Лефтерова, А.А. Шульдяков, В.И. Завалев и др. // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 57.

5. Лефтерова О.А. К вопросу о целесообразности предвакцинального скрининга при вакцинации против гепатита А. / О.А Лефтерова., А.А. Шульдяков, Д.В. Медведев. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 1. – С. 164–166.

6. Специфическая профилактика гепатита А / Лефтерова О.А. Шульдяков А.А., Медведев Д.В. и др. // Детские инфекции. – 2003. – № 1. – С. 48–50.

7. Лефтерова О.А. , Шульдяков А.А. Оценка поствакцинальных реакций на фоне активной профилактики гепатита А в условиях водной вспышки. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 2 (5). – С. 124–126.

8. Лефтерова О.А., Шульдяков А.А. Поствакцинальные реакции на фоне активной постэкспозиционной профилактики гепатита А в условиях водной вспышки. // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 43–45.

9. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для вузов – М.: ГЭОТАРМедиа, 2008. – 832 с.

10. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2009. – 1049 с.

11. Wagstaff A.J., Plosker G.L., Balfour J. Inactivated hepatitis A vaccine (HM175 strain). A preliminary review of its immunogenicity, protective potential and tolerability in at-riskpatients // Clin.Immunother. – 1996. – Vol. 6(1):68–8.

УДК 612.15:612.82:616.717/.718-001

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Щуров В.А., Тарчоков В.Т.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: shchurovland@mail.ru

Проведено обследование 37 пациентов в возрасте 26–66 лет с закрытыми переломами костей плеча в процессе лечения по методу Илизарова. Определялись: максимальная аксиальная нагрузка на конечность, микроподвижность костных отломков (с помощью тензодатчика), скорость кровотока по плечевой артерии, по артериям костного регенерата, и по средним мозговым артериям. Обнаружено, что при травмах максимальная переносимая нагрузка на плечо ниже, чем при лечении переломов костей голени в 3 раза, микроподвижность костных отломков в 3 раза выше. Причина различий – в худшей защищенности артерий от внешнего механического воздействия. По мере сращения перелома плечевой кости у больных в течение 3 недель происходили: увеличение микроподвижности костных отломков, ускорение кровотока в костном регенерате и прирост скорости кровотока в средней мозговой артерии контрлатеральной стороны. В процессе последующего лечения показатели нормализовались.

Ключевые слова: перелом плечевой кости, чрескостный остеосинтез, кровоснабжение конечностей, средняя мозговая артерия

FEATURES FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS IN THE TREATMENT OF CLOSED FRACTURES OF THE HUMERUS

Shhurov V.A., Tarchokov V.T.

The Federal State-Financed Institution «Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: shchurovland@mail.ru

The study involved 37 patients aged 26–66 years with closed fractures of the shoulder in the treatment of the Ilizarov method. Determine: the maximum axial load on the limb bone fragments micromotion (using load cells), the rate of blood flow in the brachial artery, the arteries regenerate bone, and the middle cerebral artery. It was found that the maximum tolerated trauma load shoulder is lower than in the treatment of tibial fractures in three times, and the micromotion of the bone fragments 3 times higher. The reason for the differences – in the worst artery protection against external mechanical influences. As humerus fracture healing in patients for 3 weeks occurred: increase micromobility bone fragments, acceleration of blood flow in the bone regenerate and increase in blood flow velocity in the middle cerebral artery of the contralateral side. During the subsequent treatment parameters normalized.

Keywords: fracture of the humerus, transosseous osteosynthesis, the blood supply to the extremities, middle cerebral artery

Переломы плечевой кости составляют 5% от общего числа переломов костей скелета. При лечении переломов плечевой кости целесообразно отдавать предпочтение малотравматичному закрытому методу чрескостного остеосинтеза по Илизарову, предусматривающему точную репозицию костей и надежную фиксацию отломков на весь период лечения до их сращения [1]. Техническая трудность остеосинтеза плечевой кости заключается в близости проксимального конца плеча к корпусу и необходимости сохранения движений в локтевом суставе, что не позволяет использовать применяемую при лечении костей голени классическую схему с использованием 3–4 циркулярных опор [2]. Это снижает жесткость фиксации костных отломков плечевой кости.

Тем не менее Илизаров при лечении больных с закрытыми переломами как плечевой кости, так и костей голени, рекомендовал придерживаться одинаковых оптимальных сроков фиксации – 54 дня [3].

Особенностями при лечении перелома плечевой кости у больных является падение работоспособности больных при сохранении локомоторной активности. Для сращения переломов костей большое значение имеют особенности их кровоснабжения, более интенсивного на плече [4, 5, 6].

Целью настоящего исследования была оценка опороспособности плеча, реологических свойств костного регенерата, его кровоснабжения при лечении по Илизарову закрытых диафизарных переломов плечевой кости.

Материалы и методы исследования

Обследовано 37 пациентов с закрытыми диафизарными переломами плечевой кости в условиях лечения по методу Илизарова. Возраст больных – от 26 до 66 лет (40 ± 3), женщин – 10 чел., срок фиксации в момент обследования – от 3 до 94 дней (22 ± 6).

У всех пациентов определялась линейная скорость кровотока по магистральным артериям верхних конечностей с помощью датчиков, работающих на частотах 4 и 8 МГц [6], а также линейная скорость кровотока по мозговым артериям с помощью датчика на 2 МГц компьютеризированного диагностического комплекса «Ангиодин-2КМ» производственного объединения «БИОСС» (Россия). Исследование скорости кровотока по средней мозговой артерии (СМА) прово-

дилось в покое в положении лёжа на спине и повторно при проведении функциональных проб со сжиманием эластического кистевого эспандера. Кроме того, определялся индекс вазомоторной реактивности СМА после проведения проб с минутным апное и последующим гиперпное. Исследование скорости кровотока в зоне костного регенерата осуществлялось с помощью датчика с несущей частотой 8 МГц при ступенчато возрастающем по 5 кГс функциональном нагружении плеча. Определялась микроподвижность отломков плечевой кости при дозированном аксиальном нагружении соответствующей конечности [7]. При этом тензометрически регистрировалось изменение расстояния между спицами, выходящими из кости выше и ниже зоны перелома.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета анализа данных Microsoft EXEL-2010. Для оценки достоверности различий результатов использовали t-критерий Стьюдента. Применяли методы корреляционного и регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Линейная скорость кровотока была наиболее высокой в подключичной и плечевой артериях, меньше по лучевой и ещё меньше по локтевой артерии (табл. 1). Не выявлено прироста показателей кровотока на поврежденной стороне по сравнению с интактной. Причина в том, что в условиях травмы регуляция объёмной скорости кровотока на конечностях осуществляется в основном за счет изменения просвета артерий. Это, по-видимому, позволяет сохранить оптимальную структуру потока крови через сосуды с различным диаметром и свойствами стенок.

В процессе лечения больных соотношение скорости кровотока по плечевым артериям пораженной и интактной сторон неуклонно снижалось (рис. 1). В процессе лечения больных с переломом плечевой кости (t, дни) соотношение показателя на травмированной и интактной конечностях снижалось (V_p/V_i = 1,0–0,002*t; R^2 = 0,242), что можно объяснить увеличением просвета артерий поврежденной конечности.

Особенностью мозгового кровотока является то, что в них ауторегуляция кровотока осуществляется в основном за счет изменений его линейной скорости. Величина соотношения скоростей кровотока по СМА контрлатеральной и ипсилатеральной сторон в процессе лечения возрастала в течение первых 2–4 недель фиксации, достигая при этом в среднем 120 %, а затем нормализовалась (рис. 2).

Таблица 1

Максимальная систолическая скорость кровотока по артериям (см/с) у 37 больных в процессе лечения (M ± m)

Сторона	Подключичная	Плечевая артерия	Лучевая артерия	Локтевая артерия	Мозговые артерии		
					Передняя	Средняя	Задняя
Поврежденная	82,9 ± 4,6	60,9 ± 3,4	49,3 ± 3,7	31,8 ± 5,7	89,1 ± 7,7	77,4 ± 4,0	65,9 ± 4,9
Контрлатер.	84,7 ± 4,6	68,6 ± 5,2	43,3 ± 3,1	39,0 ± 9,4	81,1 ± 6,5	82,5 ± 4,7	64,0 ± 5,0
Соотношение	98%	89%	114%	82%	110%	94%	103%

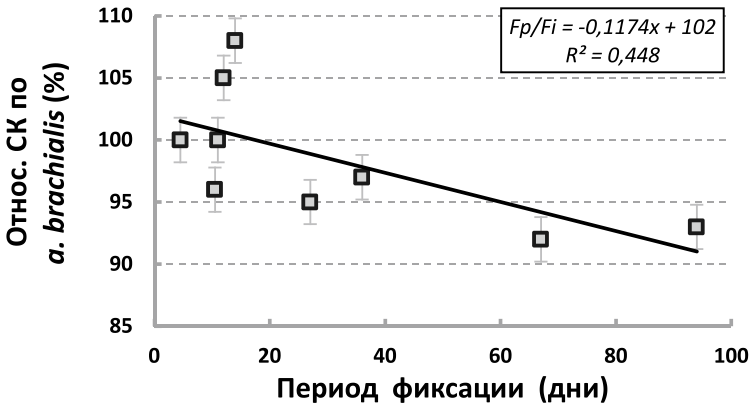


Рис. 1. Динамика соотношения скоростей кровотока по плечевым артериям в процессе лечения больных

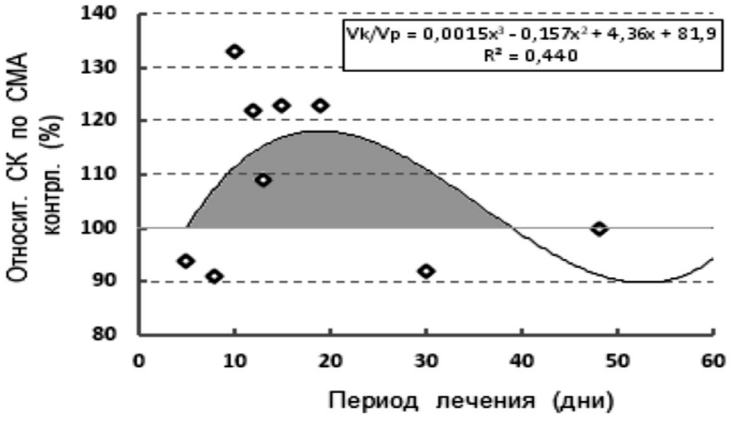


Рис. 2. Динамика соотношения скоростей кровотока по артериям мозга в процессе лечения больных

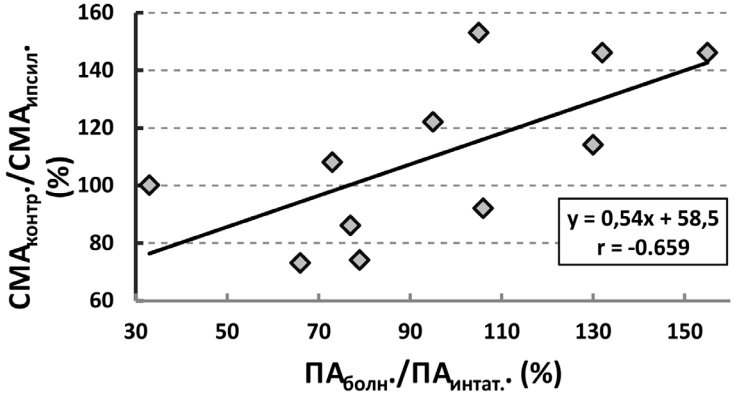


Рис. 3. Взаимосвязь величин относительной скорости кровотока в артерии поврежденного плеча и в СМА на контрлатеральной стороне в процессе лечения больных

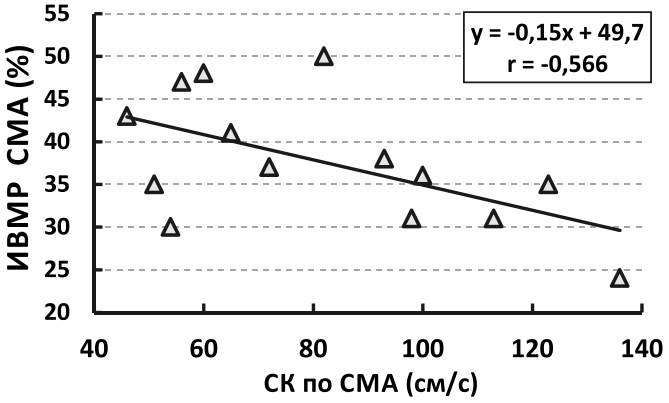


Рис. 4. Зависимость индекса вазомоторной реактивности от скорости кровотока по СМА у больных с травмами плеча

С увеличением возраста пациентов скорость кровотока по СМА становилась меньше. Особенно существенно после 30 лет снижалось соотношение скоростей кровотока на контрлатеральной и ипсилатеральных сторонах мозга ($Vr/Vi = 125,6–0,43*t$; $R^2 = 0,771$).

Относительная скорость кровотока по плечевой артерии на поврежденной стороне

находилась в линейной взаимосвязи с относительной скоростью кровотока по средней мозговой артерии (СМА) контрлатеральной стороны (рис. 3).

Для того, чтобы понять причину увеличения скорости кровотока по артериям мозга при повреждениях конечности, необходимо рассмотреть величину индекса вазомоторной реактивности (ИВМР) СМА. По мере повышения значений скорости кровотока по СМА величина ИВМР становилась меньше (рис. 4). То есть, при проведении функциональных проб, в частности, ишемической пробы Штанге, реакция сосуда на накопление в крови углекислоты снижалась. Отсюда можно сделать заключение, что одной из причин увеличения скорости кровотока в мозговых артериях в состоянии покоя является повышение метаболизма тканей, повышение потребности в кислороде и накопление углекислоты.

Помимо сроков лечения для интенсивности кровоснабжения головного мозга имел значение возраст пациентов. Наибольший прирост СК по СМА контрлатеральной стороны наблюдался у больных подросткового и первого взрослого возраста (рис. 5). После 65 лет реакция избирательного перераспределения кровотока по сосудам отсутствовала.

При анализе переносимой функциональной аксиально направленной нагрузки на плечо выявлено, что она составляет в среднем 15 ± 1 кГс, что вдвое меньше, чем нагрузка у пациентов с травмами нижних конечностей.

Микроподвижность костных отломков (L, мкм) у больных с переломами плеча составила в среднем 153 ± 29 мКм/10 кГс что в 2–3 раза выше, чем цифры, характерные для больных с переломами костей голени [8]. В течение первых 3 недель лечения показатель микроподвижности костных отломков имел тенденцию к увеличению в связи с краевой резорбцией костных отломков, а затем неуклонно снижался (рис. 6).

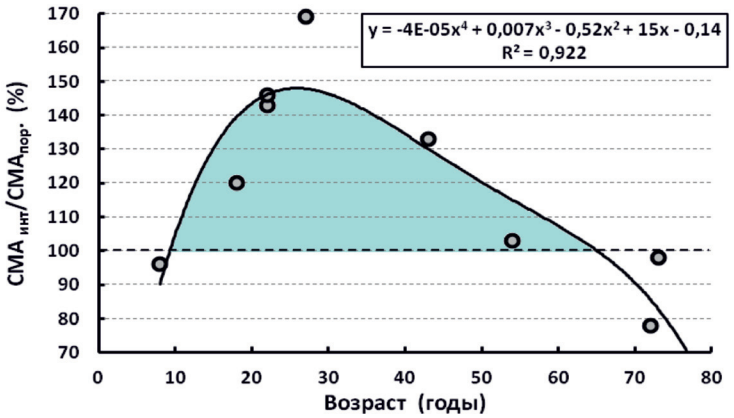


Рис. 5. Возрастная динамика соотношения СК по плечевой артерии интактной и поврежденной сторон

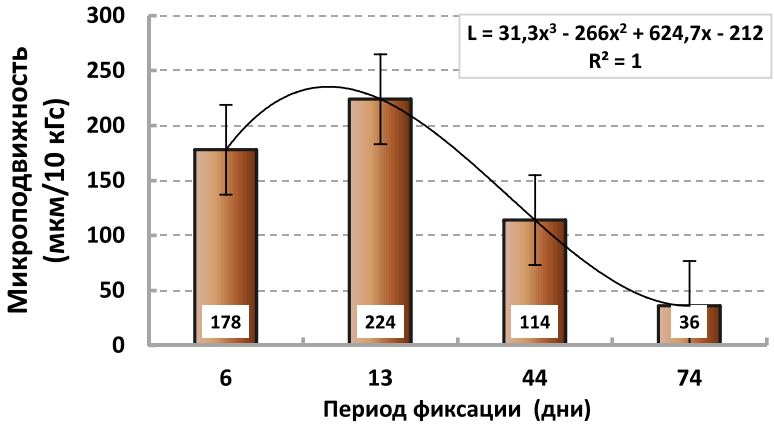


Рис. 6. Динамика микроподвижности костных отломков при лечении больных

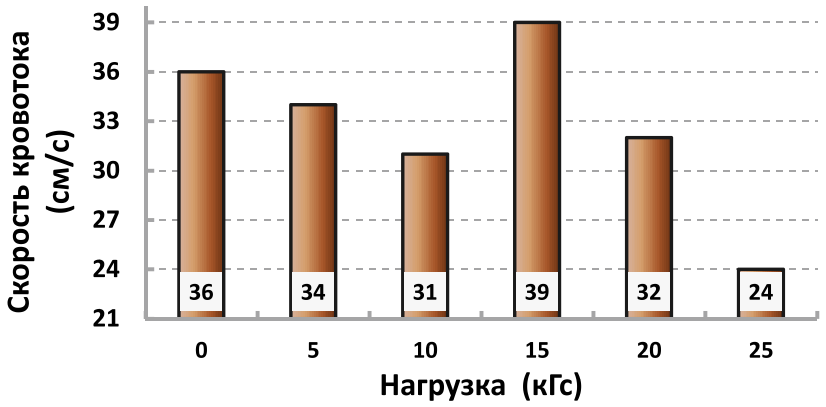


Рис. 7. Динамика скорости кровотока в регенерате плечевой кости при увеличении осевой нагрузки на конечность

При этом, чем больше была микроподвижность костных отломков плеча (L, мкм), тем меньше прирост скорости кровотока по СМА контрлатеральной стороны при проведении функциональной пробы с кистевым эспандером: $V_k = 0{,}015 - 0{,}0002*L$; $R^2 = 0{,}699$.

Скорость кровотока в артериях костного регенерата плеча равнялась 32,4 ± 3,4 см/с. При проведении пробы с возрастающей осевой нагрузкой на плечо скорость кровотока в артериях начинала снижаться. При достижении нагрузки 15 кГс наблюдался временный прирост показателя, связанный со снижением давления в стенке артерий и снижением сосудистого сопротивления (рис. 7). Дальнейшее повышение давления приводило к снижению скорости кровотока и появлению болевых ощущений. Такая реакция микрососудов костного регенерата свидетельствует о их недостаточной защищенности окружающими тканевыми структурами. В этом принципиальное отличие плечевой кости от длинных костей нижних конечностей.

Таким образом, в процессе заживления сломанной плечевой кости при чрескостном остеосинтезе по Илизарову изменения гемодинамических параметров, обеспечивающих метаболические потребности тканей, наблюдаются не только на поврежденной конечности, но и в соответствующих структурах ЦНС, ответственных за иннервацию этой конечности. По мере сращения перелома костей у больных происходила нормализация кровотока в артериях конечности и исчезал эффект ускорения кровотока по СМА контрлатеральной стороны.

По-видимому, динамика и исход лечения заболеваний и травм конечностей определяется не только состоянием поврежденных тканей, но и состоянием регулирующих центров головного мозга, которые осуществляют управление движениями, и в них самих происходят соответствующие изменения метаболизма. Такие изменения в состоянии регулирующих конечность структурах мозга могут оказывать существенное влияние на динамику обменных процессов в тканях конечности. Отсюда так важно в процессе лечения больных адекватно воздействовать на состояние нервных центров. К таким воздействиям можно отнести и наличие на конечности самого аппарата внешней фиксации, позволяющего совмещать по времени процессы лечебной и функциональной реабилитации.

Выводы

1. Опороспособность травмированного плеча в процессе лечения составляет 15 кГс, что более чем в 3 раза ниже, чем опороспособность костей нижних конечностей. Податливость костного регенерата плеча в процессе лечения больных 153 мкм/10 кГс, что соответственно выше податливости при лечении больных с закрытыми винтообразными переломами костей голени.

2. Величина линейной скорости кровотока по магистральным артериям травмированной верхней конечности практически не изменена, но ускорена по средней мозговой артерии у больных первого взрослого возраста. Прирост показателя достигал

максимума на 3-й неделе лечения. По мере сращения перелома костей у больных происходила нормализация кровотока в артериях конечности и исчезал эффект ускорения кровотока по СМА контрлатеральной стороны.

Список литературы

1. Щуров В.А., Мацукатов А.Ф. Способ оценки состояния костного регенерата // Патент РФ. № 2503415. МПК Ф 61 И 8/06. 2014.

2. Илизаров Г.А., Девятов А.А. Возможности чрескостного остеосинтеза при лечении переломов костей // Матер. Всеросс. научн. конф.: Лечение переломов и их последствий методом чрескостного остеосинтеза. Курган, 1979. – С. 4–8.

3. Шевцов В.И., Швед С.И., Сысенко Ю.М. Лечение больных с переломами плечевой кости и их последствиями методом чрескостного остеосинтеза. – Курган, 1995. – 224 с.

4. Лаврищева Г.И., Карпов С.П., Бачу И.С. Регенерация и кровоснабжение кости. – Кишинев: «Штиница», 1981. – 168 с.

5. Ручкина И.В.,.Дьячков А.Н. Роль мягких тканей в заживлении переломов и дефектов трубчатых костей (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2005. – № 4. – С. 162–167.

6. Фомичева О.А. Морфология и васкуляризация плечевой кости в связи с типами телосложения взрослых людей // Дисс. ..канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 156 с.

7. Щуров В.А. Податливость и кровоснабжение дистракционного регенерата // Российский журнал биомеханики. – 2014. – № 4. – С. 471–478.

8. Щуров И.В. Механические и биологические аспекты в лечении методом чрескостного остеосинтеза больных с закрытыми диафизарными переломами костей голени // Дисс…канд. мед. наук. – Курган, 2010. – 138 с.

УДК 6.717.7-006.33-089.227.84-076

АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХОНДРОМ КИСТИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ТЕСТ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ХИРУРГИЧЕСКУЮ ТАКТИКУ

Горбач Е.Н., Моховиков Д.С., Борзунов Д.Ю.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: gorbach.e@mail.ru

Гистологическое исследование биопсийного материала пациентов с хондромами кисти имеет большое значение не только для более точной диагностики, но и в плане прогнозирования рецидива и оценки качества подготовки реципиентной зоны пострезекционного дефекта для его последующего костнопластического замещения. В статье представлен анализ морфологических исследований биопсийного материала 19 пациентов с энхондромами кисти, выполненных методом световой микроскопии. Тканевой атипизм и умеренный клеточный полиморфизм позволили характеризовать удаленные опухоли как доброкачественные. Выявлена вариабельность строения хондром, касающаяся нарушения органо- и гистотипической дифференцировки резецированного участка кости. Отмечено, что остеокластическая резорбция обеспечивает разрастание хрящевой ткани опухоли и ее экспансию в кость, что в плане развития заболевания является неблагоприятным фактором, также как и отсутствие кровеносных сосудов в пограничных с ней зонах. Изоляция опухоли от окружающих тканей бессосудистой волокнистой соединительной тканью создает тканевой барьер, препятствующий миграции новых малодифференцированных клеток. На основании полученных данных установлено, что удаление костной опухоли с захватом неизмененной (интактной) кости обеспечивает исключение рецидивов заболевания в виде дальнейшего прогрессирования роста хондром, а также является адекватным вариантом подготовки реципиентной зоны пострезекционного дефекта для его костнопластического замещения.

Ключевые слова: опухоли кисти, хондромы, чрескостный остеосинтез

ANALYSIS OF HAND CHONDROMA FEATURES AS A PROGNOSTIC TEST THAT CAN DETERMININE THE TACTICS OF THE INTERVENTION

Gorbach E.N., Mokhovikov D.S., Borzunov D.Y.

Russian Ilizarov Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, e-mail: gorbach.e@mail.ru

Histological study of the biopsy material harvested from patients with chondroma of the hand is of great significance both for a precise diagnosis, for prognosis of the recurrence and for assessment of the recipient site preparation for bone plasty of the defect formed. The work presents the analysis of morphological studies on the material of 19 patients diagnosed with osteochondroma of the hand with the method of light descriptive microscopy. The tumour resected tissue was assessed as benign on the basis of atypical tissue and moderate cell polymorphism. Disorders in the organic and histotypical differentiation of the bone tissue resected were revealed. It was stated that osteoclastic resorption results in the distribution of the cartilaginous tissue of the tumour and its expansion into the bone tissue. Such a development is a negative factor for the disease as well as the absence of blood vessels in the areas adjacent to it. Isolation of the tumour by avascular fibrous connective tissue from the adjacent tissues creates a tissue barrier that hinders the migration of the new poorly differentiated cells. The findings obtained confirm that the removal of the tumour should capture the intact bone tissue around to exclude a recurrence or osteochondroma growth. Such a removal will also be a proper variant of recipient site preparation for bone plasty of the postresection defect.

Keywords: bone tumour, chondroma, transosseous osteosynthesis

В структуре общей патологии кисти на долю опухолевых и опухолеподобных поражений приходится 3,5–8,2 % клинических наблюдений.

Из всех видов костных опухолей трубчатые кости кисти чаще всего поражают хондромы (70 %) [5]. Согласно международной гистологической классификации костных опухолей ВОЗ 2002 года, хондрома костей относится к доброкачественным хрящеобразующим костным опухолям. В 21,7–68,4 % случаев течение хондроматозного процесса осложняется патологическим переломом пораженной кости кисти, возникающим при незначительной физической нагрузке, зачастую являющимся клиническим дебютом опухоли [7, 10].

В настоящее время в реконструктивно-восстановительной хирургии отдается предпочтение следующим видам оперативных вмешательств: резекции очага поражения в пределах здоровой ткани и замещению сформированного пострезекционного дефекта кортикально-губчатыми аутотрансплантатами [1].

С 1986 г. в РНЦ «ВТО» при лечении больных используют аппарат внешней фиксации, созданный под руководством Г.А. Илизарова (в дальнейшем именуемый «мини-аппарат»), и его различные варианты для чрескостного остеосинтеза костей кисти.

Известно, что хондрома растет экспансивно, обычно не инфильтрируя в ткани [5]. Однако она склонна рецидивировать. По

данным различных авторов, рецидивы при оперативном лечении хондромы костей варьируют от 1,4 до 5,7% [8, 9]. Несмотря на данные о низкой частоте рецидивов хондромы кисти при радикально проведенном оперативном вмешательстве [4], нужно учитывать, что клетки хондромы обладают большой способностью к имплантации [3]. В связи с этим возрастает роль гистологического исследования биопсийного материала пациентов с хондромами кисти как с целью более точной диагностики, так и в плане возможности прогнозирования качества приживления и длительности срока перестройки пластического материала при замещении пострезекционного дефекта, а также развития рецидива.

Цель исследования – на основании результатов морфологического исследования хондром кисти определить рациональный объем оперативного вмешательства, для снижения вероятности рецидива опухоли и создания оптимальных условий для органотипической перестройки костнопластического материала в условиях чрескостного остеосинтеза.

Материалы и методы исследования

В клинике «РНЦ «ВТО им. акад. Г.А. Илизарова» с 1996 по 2012 годы был пролечен 41 больной с доброкачественными опухолевыми и опухолеподобными заболеваниями трубчатых костей кисти. Возраст пациентов составил от 10 до 44 лет, из них – 7 детского возраста, 34 – взрослого.

Внутрикостные резекции очагов поражения трубчатых костей кисти были выполнены у 28 пациентов (62,2% от всех видов резекций и 68,3% от общего количества больных). Показанием к данному виду оперативного вмешатеьства было наличие у пациентов внутрикостного (чаще в области диафиза трубчатой кости кисти) очага хрящеобразующей опухоли без вовлечения в патологический процесс суставного конца кости и без выраженных деструктивных изменений кортикального слоя, косметического дефицита кисти, а также наличие стабильного внесуставной локализации патологического перелома без смещения. Больным была выполнена внутрикостная резекция патологического очага в пределах здоровых тканей и замещение пострезекционного дефекта трубчатой кости кисти аутотрансплантатом либо костнопластическим материалом «КоллапАн» в условиях чрескостного остеосинтеза.

У всех пациентов (100%) пострезекционные дефекты трубчатых костей кисти были замещены, после чего производили демонтаж аппаратов и удаление спиц.

Клинико-рентгенологический диагноз был подтвержден гистологически у всех прооперированных пациентов.

В данном исследовании проанализирован резекционный материал, полученный при оперативном лечении 19 пациентов с энхондромами трубчатых костей кисти.

Исследования проводились с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Все пациенты подписали информационное согласие на публикацию данных проведенных исследований без идентификации личности.

Фрагменты резецированных во время операции тканей фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, декальцинировали [6], дегидратировали в спиртах восходящей концентрации (от 70° до абсолютного) и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм готовили на санном микротоме фирмы «Reichard» (Германия). Срезы окрашивали гематоксилином Вейгерта и эозином. Световую микроскопию гистологических препаратов осуществляли с использованием микроскопа марки «Микмед-5» фирмы «ЛОМО» (Россия). Получение иллюстративного материала осуществляли путем оцифровывания изображений полей зрения гистологических препаратов с использованием большого исследовательского фотомикроскопа фирмы «Opton» (Германия) и аппаратно-программного комплекса «ДиаМорф» (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

В обозначенных 19 случаях были верифицированы доброкачественные (или зрелые) опухоли, представленные участками гиалинового хряща с выраженным тканевым атипизмом (рис. 1, а, б), граничащие с деструктивно измененной компактной пластинкой. Так как очаг деструкции был локализован внутри кости, опухоли классифицировали как энхондромы.

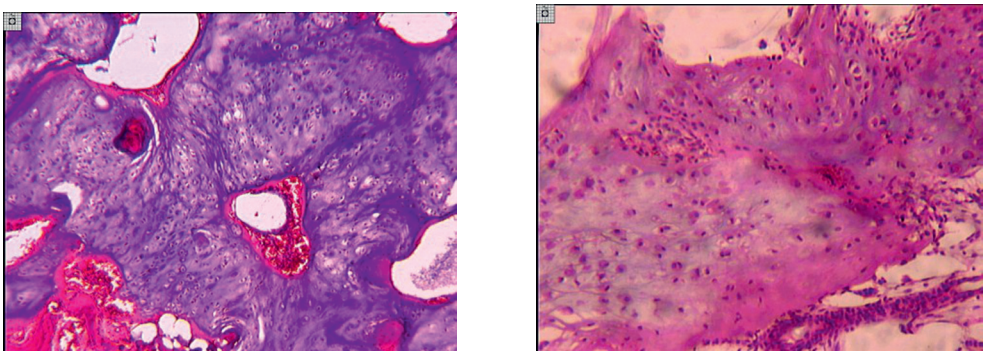
Резецированные опухоли чаще всего представляли собой образование дольчатой структуры, где гиалиновая хрящевая ткань была разделена прослойками плотной соединительной ткани, граничащей с трабекулами губчатой кости. Дольчатость строения в литературе объясняется диффузным типом питания хондромы [5].

Фрагменты хрящевой ткани состояли из беспорядочно расположенных зрелых хондроцитов, заключенных в основное вещество, окрашенное чаще всего слабо базофильно.

У некоторых пациентов наблюдали выраженную базофилию межклеточного вещества, что свидетельствовало о малом содержании в матриксе хряща кислых и слабокислых гликозаминоглианов. Нарушалась его гомогенность. Отмечали умеренный полиморфизм клеточного состава (рис. 2, а–в).

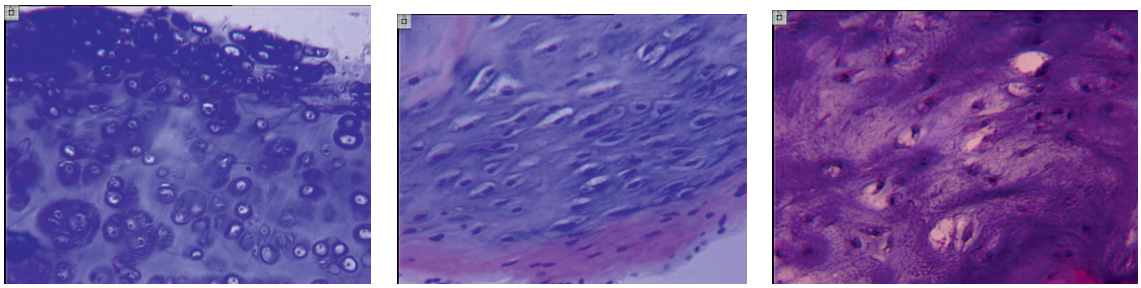
Если участок опухоли был окружен капсулой соединительнотканного строения – в составе хондромного образования чаще определялись клетки веретеновидной формы (рис. 3, а, б).

Хондроциты содержали объемное эллипсовидное ядро и оксифильную цитоплазму, были радиально расположены внутри каждой дольки.



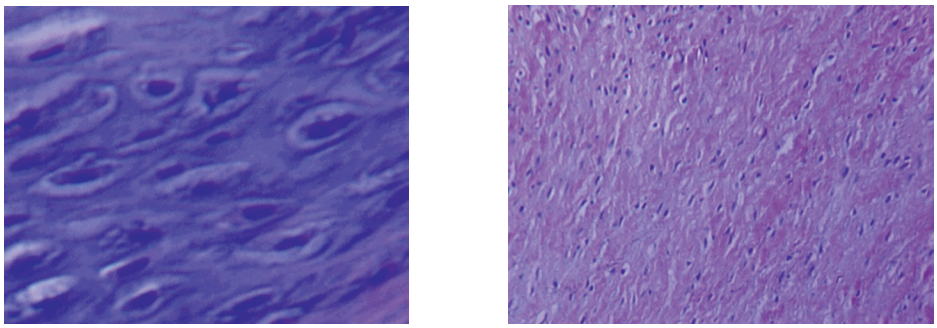
а) б)

Рис. 1. Участки очагов деструкции, обнаруженные на уровне основной фаланги V пястной кости правой кисти (А); на уровне IV пястной кости левой кисти (Б). Препараты окрашены гематоксилином и эозином. Увеличение: А – 25х; Б – 40х



а) б) в)

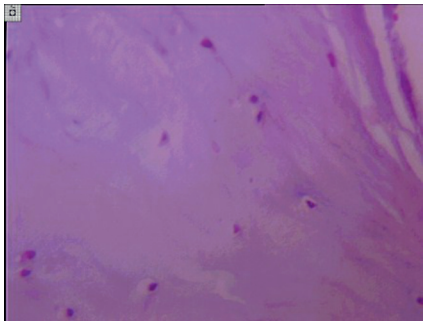
Рис. 2. Разная выраженность базофилии межклеточного матрикса, полиморфизм хрящевых клеток. Препараты окрашены гематоксилином и эозином. Увеличение: а, б – 63х; в – 160х



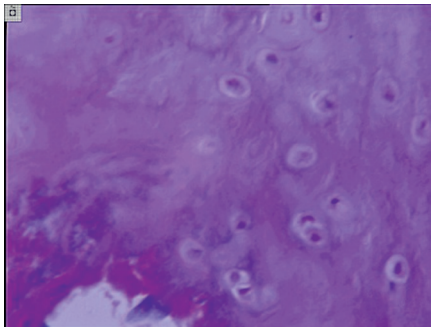
а) б)

Рис. 3. Состав хондромного образования, ограниченного соединительнотканной капсулой: а – хрящевые клетки веретеновидной формы; б – соединительная ткань капсулы хондромы. Препараты окрашены гематоксилином и эозином. Увеличение: а – 400х; б – 100х

Плотность хондроцитов в отдельных участках опухоли была различной. В плане прогноза малигнизации хондромы – этот вариант опухоли, контактно изолированной от окружающих тканей бессосудистой волокнистой соединительной тканью, является благоприятным, так как создается определенный тканевой барьер между опухолью и индуцирующими ее рост факторами внутренней среды организма, препятствующий миграции новых малодифференцированных клеток [5].



а)



б)

Рис. 4. Различные картины деструктивного перерождения тканей в области формирования энхондромы: а – слизистое перерождение межуточной субстанции, б – участки деструктурированной субстанции, очаги некроза. Препараты окрашены гематоксилином и эозином. Увеличение – 400х

Независимо от возраста пациентов, в составе каждой доли опухолевого образования размеры и количество хондроцитов сильно варьировались. В центральных областях опухоли определяли как более крупные одиночные клетки, так и 2-, 3-, 4-членные изогенные группы гипертрофированных хондроцитов с вакуолизированной цитоплазмой. Степень дифференцированности хондроцитов повышалась от центра доли опухоли к периферии.

В некоторых случаях наблюдали участки слизистого перерождения межуточной субстанции, где хрящевые клетки веретенообразной или звездчатой формы были заключены в ослизненное межуточное вещество (рис. 4, а).

Встречались участки деструктурированной субстанции, очаги некроза (рис. 4, б). Своеобразная вариабельность строения хондром, которую мы наблюдали в своих исследованиях, описана и в работе K. Tarigava [10], отмечающего, что такие морфологические особенности характерны только для хондром кисти и стопы.

Участки хрящевой ткани опухоли, граничащие непосредственно с губчатой костью в месте перехода, отличались большей базофильной окраской, хрящевые клетки располагались достаточно плотно, без образования изогенных групп (рис. 5, а). Ткань, формирующаяся на границе с хондромой, имела промежуточное строение между остеоидом и хондроидом. Межклеточный матрикс был окрашен достаточно гомогенно.

Хрящевые клетки располагались в лакунах, имели чаще округлую форму, и крупное, центрально расположенное ядро, большее либо равное объему, занимаемому цитоплазмой.

Граничащая с зоной гипертрофированных хондроцитов костная ткань отличалась редко расположенными остеоцитами с пикнотически измененными ядрами, находящимися в узких лакунах. В ней обнаруживали большое количество пустых лакун (рис. 5, б). Отсутствие кровеносных сосудов в пограничных зонах, наблюдаемое на препаратах, являлось неблагоприятным фактором в плане замедления прогрессии опухоли.

В более удаленных от опухоли участках кости отмечали клетки, дифференцирующиеся в остеогенном направлении (рис. 5, в).

В некоторых случаях костные трабекулы на границе с соединительнотканной капсулой имели остеоидное строение, образуя трабекулярную сеть и формируя новообразованный слой губчатой кости.

На некоторых гистологических препаратах обнаруживали участки сохраненного эндоста, что, с одной стороны, препятствовало остеонекрозу и сохраняло гомеостаз неорганических веществ, с другой – способствовало активной остеокластической резорбции кортикальной пластинки, обеспечивая разрастание хрящевой ткани, ее экспансию в кость, что в плане развития заболевания являлось неблагоприятным фактором [2].

Встречались случаи атрофии и остеопороза прилежащей кости (рис. 5, г), иногда в ней выявляли фрагменты с признаками некроза (рис. 5, д).

На границе резецированных опухолей в большинстве гистологических препаратов определяли участки неизмененной пластинчатой кости, сохраняющей остеонное стро-

ение и имеюших микрососуды (рис. 5, е), что с позиций использования костных трансплантатов и успешности их приживления является перспективным, поскольку сохраняется возможность ангиогенеза и ремоделирования костной ткани (наличие клеток остеобластического и остеокластического дифферонов) на основе имплантата в соответствии с прилагаемыми векторами механической нагрузки [2].

Таким образом, проведенное гистологическое исследование показало, что во всех исследованных случаях обнаружен тканевой атипизм и умеренный клеточный полиморфизм, что характерно для доброкачественных или зрелых опухолей. Выявлено нарушение органо- и гистотипической дифференцировки резецированного участка кости. Дифференцированность структур в хондрогенном направлении, экспансивный рост опухоли, ее внутрикостная локализация позволили верифицировать опухоли как энхондромы.

Отмечено, что остеокластическая резорбция обеспечивает разрастание хрящевой ткани опухоли и ее экспансию в кость, что в плане развития заболевания является неблагоприятным фактором, также как и отсутствие кровеносных сосудов в пограничных зонах (имеется в виду измененная костная ткань).

Изоляция опухоли от окружающих тканей бессосудистой волокнистой соединительнной тканью создает определенный тканевой барьер, препятствующий миграции новых малодифференцированных клеток.

Заключение

В связи с вариативностью гистологической картины резецированной хондромы и обнаруженными выраженными изменениями костной ткани компактной пластинки на границе с хондромой следует, что удаление костной опухоли необходимо осуществлять с захватом неизмененной (интактной) кости (выполнение внутрикостной резекции, а не экскохлеации), что обеспечивает исключение рецидивов заболевания в виде дальнейшего прогрессирования роста хондром, а также является адекватным вариантом подготовки реципиентной зоны пострезекционного дефекта для костнопластического его замещения.

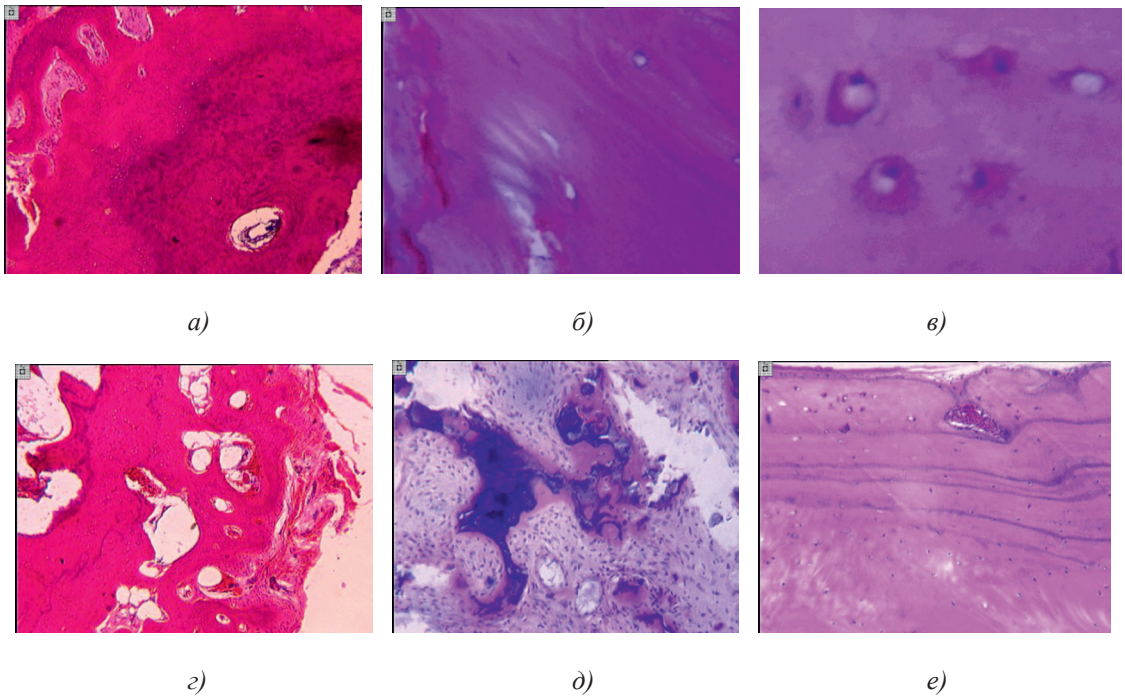


Рис. 5. Гистоструктурные особенности зоны перехода опухоли в прилегающие ткани и в корковом слое пястных костей, непосредственно прилежащих к очагу деструкции: а – граница собственно костной ткани кортикальной пластинки фаланги пальца кисти и хондромы; б – измененная костная ткань; в – малодифференцированные клетки, с признаками остеогенной дифференцировки; г – выраженность остеопороза; д – участки некроза и лизиса костной ткани; е – участок пластинчатой костной ткани кортикальной пластинки (крайняя область резекции). Препараты окрашены гематоксилином и эозином. Увеличение: а, д, е – 63х; б – 400х; в – 1000х

Список литературы

1. Аутопластика пострезекционных дефектов трубчатых костей при лечении доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний с использованием чрескостного остеосинтеза. / Л.М. Куфтырев, Д.Ю. Борзунов, А.В. Злобин, А.И. Митрофанов // Гений ортопедии. – 2004. – № 2. – С. 16–19.

2. Борзых Н.А., Донченко Л.И., Бондаренко Н.Н. Особенности иммунологических, биохимических и морфологических изменений у пациентов с хондромами кисти. // Травма. – 2010. – № 11(1). – С. 11–16.

3. Виноградова Т.П. Опухоли костей. – М.: «Медицина», 1973. – 334 с.

4. Замещение пострезекционных дефектов при лечении доброкачественных костных опухолей кисти. / В.П. Айвазян, А.В. Айвазян, В.Г. Амбарцумян, В.А. Макарян // Травма. – 2002. – № 3(2). – С. 185–188.

5. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – 344 с.

6. Пешков М.В. Декальцинация в гистологической лабораторной технике. // Архив патологии. – 2012. – № 6. – С. 43–45.

7. Тарасов А.Н. Лечебная тактика при патологических переломах (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2 (52). – С. 150–156.

8. Das Enchondrom der Hand. / H.G. Machens, P. Brenner, H. Wienbergen, N. Pallua, P. Mailander, A. Berger // Klinische Erfassungsstudie zu Diagnose, Chirurgie und Funktionsergebnissen. Unfallchirurg. – 1997. – Vol. 100, № 9. – P. 711–714.

9. Low risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities. 80 patients followed for 2–25 years. / H.C. Bauer, O. Brosjo, A. Kreicbergs, J. Lindholm // Acta Orthop. Scand. – 1995. – Vol. 66, № 3. – P. 283–288.

10. Tarigava K. Chondroma of the bones of the hand. // J. BonneJoint Surg [Am]. – 1971. – Vol. 53. – P. 1591–1600.

УДК 616.71-007:617-089.844

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛУЦИРКУЛЯРНЫХ ДЕФЕКТОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «ЛИТАР»

Горбач Е.Н., Силантьева Т.А.

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: gorbach.e@mail.ru

В эксперименте на 15 животных (собаки) изучено влияние препарата «ЛитАр» на течение репаративного остеогенеза при восполнении полуциркулярных дефектов длинных трубчатых костей. Исследование выполнено методом светооптической микроскопии гистотопографических препаратов. Установлено, что применение коллаген-апатитового материала «ЛитАр» способствует активизации эндостального, интермедиарного и, в особенности, периостального остеогенеза. Активное течение репаративного процесса обусловлено оптимальным соотношением темпов биодеградации и костеобразования в сочетании с адекватным кровоснабжением области повреждения. Частицы имплантата включаются в состав костного вещества трабекул и обнаруживаются в очагах костеобразования в соединительнотканном слое надкостницы вне области дефекта, что свидетельствует как об остеоиндуктивной, так и остеокондуктивной активности препарата. Типическое строение кости восстанавливается к 90-м суткам послеоперационного периода.

Ключевые слова: трубчатые кости, дефект, имплантация, репаративный остеогенез

MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF HEALING SEMICIRCULAR DEFECTS OF LONG TUBULAR BONES UNDER TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS USING «LITAR» PREPARATION

Gorbach E.N., Silanteva T.A.

FSBI «RISC «RTO» of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: gorbach.e@mail.ru

The authors studied the effect of «LitAr» preparation on reparative osteogenesis process experimentally in 15 animals (dogs) when filling semicircular defects of long tubular bones. They performed the study by the method of light-optical microscopy of histotopographic preparations. The use of «LitAr» collagen-apatite material established to contribute to activation of endosteal, intermediate, and especially periosteal osteogenesis. Active reparative process was caused by biodegradation/osteogenesis rate optimal ratio combined with adequate blood supply of the zone of injury. The implant particles were included into trabecular bone substance and found in osteogenesis foci in the periosteal connective-tissue layer outside the defect zone thereby evidencing of both osteoinductive and osteoconductive activity of the preparation. Typical bone structure recovered by Day 90 of the postoperative period.

Keywords: tubular bones, defect, implantation, reparative osteogenesis

Одной из актуальных проблем ортопедии и травматологии является разработка новых способов возмещения дефектов костной ткани. Опыт оперативного лечения обширных дефектов трубчатых костей конечностей без замещения остеопластическими материалами указывает на интерпозицию мягких тканей как причину нарушения консолидации переломов, приводящую к анатомическим изменениям и функциональным расстройствам конечности [8]. Применение биокомпозитного материала «ЛитАр» (РУ № 29/13050501/3011–02 от 18.02.2002 г. МЗ Российской Федерации) позволяет добиться реституции костной ткани при лечении обширных дефектов трубчатых костей после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований [1, 6, 7], в случае замедленной консолидации перелома и ложного сустава [4], в стоматологической практике [9]. Клинические исследования, выполненные методами рентгенографии и компьютерной томографии, подтверждают заполнение области дефекта рентгеноплотными тканями при той же продолжительности или сокращении средних сроков лечения по сравнению с методиками, предусматривающими использование костных аутотрансплантатов [2, 3, 6]. Однако гистологические аспекты влияния данного препарата на течение репаративного процесса до сих пор мало изучены [5].

Целью исследования являлась морфологическая характеристика влияния препарата «ЛитАр» на течение репаративного остеогенеза при восполнении дефектов длинных трубчатых костей.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 15 взрослых беспородных животных (собаки), которым в условиях операционной создавали полуциркулярный дефект в средней трети большеберцовой кости глубиной ½ диаметра и высотой, равной поперечному размеру диафиза (1,3–1,5 см). Полученный дефект за-

полняли коллаген-апатитовой губкой препарата «ЛитАр». На оперированную конечность монтировали аппарат Илизарова. Животных выводили из опыта передозировкой тиопентала натрия («Синтез», Россия) на 7-е, 14-е, 30-е сутки периода фиксации, 65-е, 90-е и 150-е сутки в периоде после снятия аппарата (хирург – к.в.н. М.А. Степанов). Уход, оперативные вмешательства, эвтаназию животных осуществляли в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ к работе экспериментально-биологических клиник, а также Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

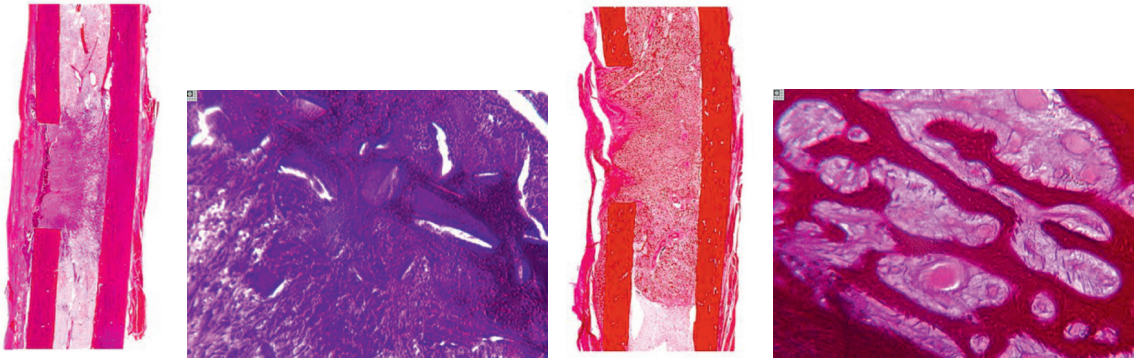
Материал для гистологических исследований забирали после эвтаназии при выведении животного из опыта. Диафизы трубчатых костей фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, после дегидратации в спиртах возрастающей концентрации и декальцинации в 7–10% растворе азотной кислоты заливали в целлоидин. Гистотопографические срезы толщиной 20–25 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Исследование и микрофотосъемку препаратов проводили с использованием фотомикроскопа («Opton», Германия) и смонтированной на нем цифровой видеокамеры «SONY DCR-TRV 340E». Оцифрованные изображения сохраняли, используя АПК «ДиаМорф» (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 7 суток эксперимента полость полуциркулярного дефекта диафиза заполняла реактивно измененная рыхлая волокнистая соединительная ткань (рис. 1, а, б). Ближе к периостальной поверхности обнаруживались фрагменты имплантируемого препарата «ЛитАр». Они имели неправильную форму и обладали гомогенной структурой (рис. 1, б). Область регенерации васкуляризировали микрососуды, проникающие со стороны периоста и сохраненной костномозговой полости. На эндостальной раневой поверхности кости наблюдалось формирование грубоволокнистых костных трабекул. Межтрабекулярные промежутки заполняла волокнистая соединительная ткань с включениями жировых клеток.

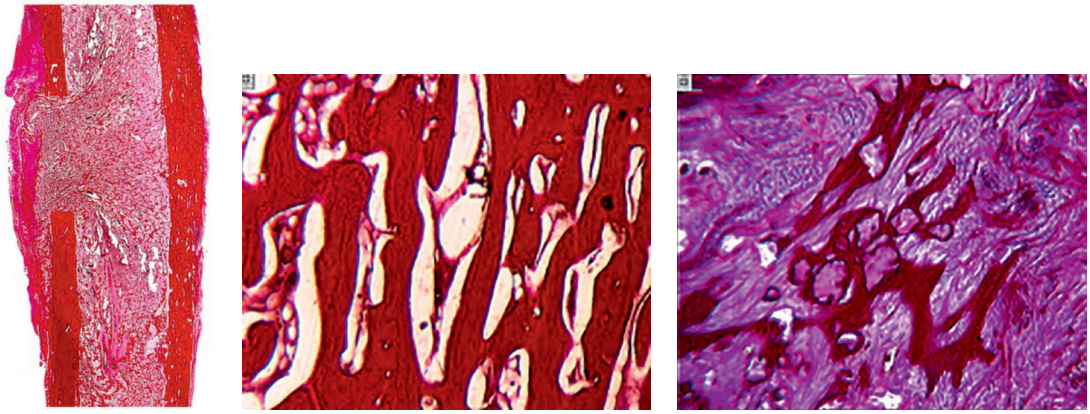
В костномозговой полости, дистальнее и проксимальнее зоны повреждения, располагался желтый костный мозг с рассеянными клеточными элементами кроветворения и большим количеством полнокровных синусоидов.

Через 14 суток после операции в области дефекта определялась новообразованная трабекулярная костная ткань и небольшие участки волокнистой соединительной ткани (рис. 1, в, г). Эндостальная реакция распространялась проксимальнее и дистальнее области дефекта, тогда как периостальный остеогенез был выражен лишь в проксимальном фрагменте материнской кости. На поверхности новообразованных грубоволокнистых костных трабекул обнаруживалось большое количество остеокластов. Промежутки между ними заполняла рыхлая волокнистая соединительная ткань (рис. 1, г). Ориентация трабекул в интермедиарной части регенерата была перпендикулярной относительно длинной оси кости. В наружном (соединительнотканном) слое надкостницы обнаруживались базофильно окрашенные включения ЛитАра, имеющие неправильную форму.



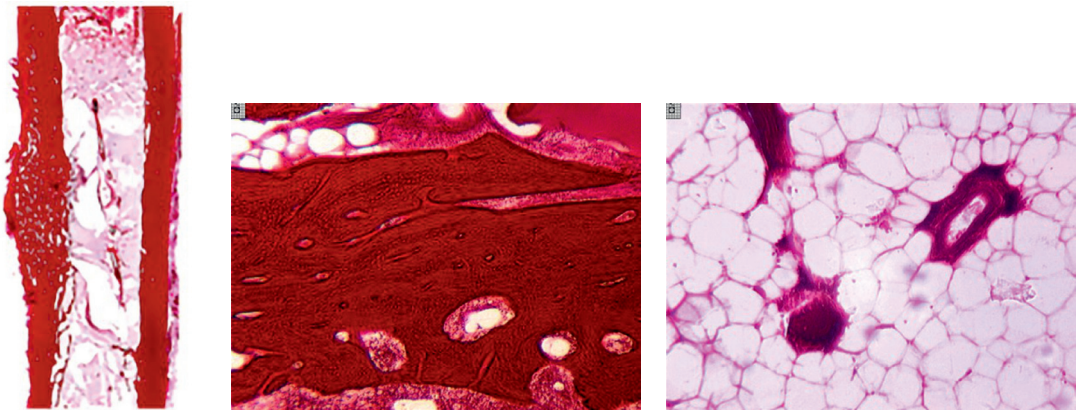
а) б) в) г)

Рис. 1. Гистоструктурные изменения в области дефекта через 7 и 14 суток фиксации в аппарате. А – гистотопографический срез, окраска гематоксилином и эозином. 7 суток фиксации в аппарате. Увеличение – 1,5х. Б – волокнистая соединительная ткань периферического участка полуциркулярного дефекта с включениями препарата «ЛитАр» через 7 суток фиксации. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение – 63х. В – гистотопографический срез костного регенерата через 14 суток фиксации в аппарате, окраска по Ван Гизону. Увеличение – 1,5х. Г – мелкопетлистая трабекулярная сеть в области дефекта, образованная грубоволокнистой костной тканью через 14 суток фиксации. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение – 63х



а) б) в)

Рис. 2. Гистоструктурные изменения в области дефекта через 30 суток фиксации в аппарате. А – гистотопограмма участка диафиза в области создания полуциркулярного дефекта. Увеличение -1,5х. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Б – компактизирующаяся губчатая кость в интермедиарной области полуциркулярного дефекта. Увеличение – 63х. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. В – формирование костно-остеоидных трабекул вокруг фрагментов имплантируемого материала. Увеличение – 25х. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону



а) б) в)

Рис. 3. Гистоструктурная характеристика диафиза в области дефекта через 90 суток после снятия аппарата. А – гистотопографический срез. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение – 1,5х. Б – костная ткань в интермедиарной зоне полуциркулярного дефекта. Увеличение – 63х. Окраска по Ван-Гизону . В – жировой костный мозг и микрососуды в зоне дефекта. Увеличение – 63х. Окраска гематоксилином и эозином

На 30-е сутки эксперимента (окончание периода фиксации в аппарате) область дефекта была заполнена губчатой костной тканью. В интермедиарной зоне продолжалась компактизация новообразованных костных трабекул (рис. 2, а, б).

В костномозговой полости располагалась крупнопетлистая трабекулярная сеть, промежутки которой заполнял красно-желтый костный мозг с расширенными микрососудами, содержащими форменные элементы крови. Надкостница на стороне повреждения была утолщена. В ее соединительнотканном слое сохранялись фрагменты «ЛитАра» неправильной формы, имеющие гомогенную структуру. Вокруг них отмечали сеть новообразованных костных трабекул (рис. 2, в). Проксимальнее и дистальнее области дефекта располагался периостальный костный регенерат.

На 65-е сутки эксперимента (35 суток периода фиксации в аппарате, 30 суток после снятия аппарата) в костном регенерате отмечали перестройку и компактизацию трабекул губчатой костной ткани. В интермедиарном пространстве массивные трабекулы формировали мелкопетлистую сеть, на их поверхности располагались активные остеобласты и 2-, 3-ядерные остеокласты на стадиях прикрепления и резорбции. В эндостальной части регенерата крупные трабекулы ориентировались параллельно длинной оси кости. Их поверхность частично покрывали активные остеобласты, единичные остеокласты находились на стадии прикрепления. Костный мозг межтрабекулярных пространств был ретикулярным либо красным, отечным, кровеносные сосуды гиперемированы. В периостальной части регенерата на уровне дефекта новообразованные трабекулы ориентировались вдоль длинной оси кости. Имплантационный материал располагался в костном веществе трабекул в виде базофильно окрашенных гранул. Костномозговую полость диафиза на уровне дефекта, проксимальнее и дистальнее области повреждения, заполняла эндостально образованная сеть костных трабекул с красно-желтым костным мозгом в промежутках между ними. Периостально образованная губчатая костная ткань подвергалась компактизации. В наружной части волокнистого слоя надкостницы обнаруживались единичные гранулы материала «ЛитАр».

К 90-м суткам эксперимента (60 суток фиксации в аппарате, 30 суток без аппарата) интермедиарное пространство в области полуциркулярного дефекта компактной костной пластинки было заполнено компактизирующейся губчатой костной тканью (рис. 3, а, б). Костномозговая полость содержала жировой костный мозг с рассеянными кроветворными элементами (рис. 3, в). К этому сроку отмечали восстановление целостности a. nutritia в области дефекта. Толщина новообразованного участка компактной костной пластинки в 1,5 раза превышала таковую прилежащих участков вне области повреждения. Имплантационный материал обнаруживался в виде рыхлых, базофильно окрашенных гранул в составе костного вещества. Был отмечен плотный контакт костного матрикса и поверхности гранул «ЛитАр». Периостальная поверхность костного регенерата активно резорбировалась остеокластами, наблюдали утолщение клеточного и волокнистого слоев надкостницы.

Через 150 суток после операции (период фиксации в аппарате – 60 суток, без аппарата – 90 суток) в области дефекта была сформирована компактная костная пластинка. Сосудистые каналы компактной кости регенерата были расширены и содержали рыхлую волокнистую соединительную ткань, васкуляризированную сосудами малого калибра. На периостальной и эндостальной поверхностях была отмечена активность остеобластов и остеокластов, свидетельствующая о перестроечном процессе в костной ткани. Поперечный размер диафиза в области создания дефекта превышал таковой прилежащих участков в 1,5 раза.

В составе костного вещества и соединительнотканного слоя надкостницы обнаруживались базофильно окрашенные, гомогенные по консистенции гранулы экспериментального материала. В утолщенном волокнистом слое надкостницы отмечали очаги остеогенеза и сформированные костные трабекулы, располагающиеся вдоль скоплений «ЛитАра». Компактная костная пластинка диафиза вне области дефекта была утолщена со стороны повреждения, противолежащий ее участок не изменен. В костномозговой полости диафиза на всем ее протяжении располагался желтый костный мозг с редкой сетью гипотрофичных костных трабекул.

Заключение

Согласно результатам проведенного гистологического исследования применение коллаген-апатитового материала «ЛитАр» для восполнения полуциркулярных дефектов диафиза трубчатой кости способствует активизации эндостального, интермедиарного и, в особенности, периостального остеогенеза. Активное течение репаративного процесса обусловлено оптимальным соотношением темпов биодеградации и костеобразования в сочетании с адекватным кровоснабжением области повреждения. Частицы имплантата включаются в состав костного вещества трабекул и обнаруживаются в очагах костеобразования в соединительнотканном слое надкостницы вне области дефекта, что свидетельствует как об остеоиндуктивной, так и остеокондуктивной активности препарата. Типическое строение

кости восстанавливается уже к 90-м суткам послеоперационного периода, что в принципе недостижимо при использовании костных аутотрансплантатов [2].

Список литературы

1. Белокрылов Н.М., Денисов А.С., Белокрылов А.Н., Гонина О.В., Полякова Н.В. Хирургическое лечение поражений проксимального отдела бедра при опухолях и опухолеподобных заболеваниях // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С. 154–157.

2. Борзунов Д.Ю. Удлинение отломков кости по Г.А. Илизарову. Эволюция способа (обзор литературы) // Гений Ортопедии. – 2000. – № 4. – С. 91–97.

3. Краснов А.Ф., Литвинов С.Д. Медицинская практика применения материала «ЛитАр»: история и реальность // Ортопедия, травматологии и протезирование (Харьков). – 2003. – № 3. – С. 136–142.

4. Литвинов С.Д., Краснов А.Ф., Куликов А.Н. Применение композита «ЛитАр» в случае замедленной консолидации перелома и ложного сустава // Бюллетень ВСЦН СО РАМН. – 2006. – № 5(51). – С. 122–127.

5. Марков И.И., Литвинов С.Д., Марков А.И. Имплантационный материал «ЛитАр» индуцирует ангиогенез // Морфологические ведомости. – 2003. – № 1–2. – С. 74–76.

6. Митрошин А.Н., Кислов А.И., Литвинов С.Д., Кибиткин А.С., Абдуллаев А.К. Материал «ЛитАр» и большие дефекты костной ткани // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–6. – С. 1061–1065.

7. Морозов В.П., Петрова Е.Г. Оперативное лечение детей с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями длинных трубчатых костей // Новости хирургии. – 2012. – № 5. – С. 91–99.

8. Ручкина И.В., Дьячков А.Н. Роль мягких тканей в заживлении переломов и дефектов трубчатых костей (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2005. – № 4. – С. 162–167.

9. Litvinov S., Khamadeyeva A. The range of application of the material «LitAr» in dentistry // Oral Health and Dental Management. – 2002. – Vol. 2(1). – P. 47–49.

УДК 614

ПОДХОДЫ СОТРУДНИКОВ НИИ КПГПЗ К ФОРМИРОВАНИЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ АДЕКВАТНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ ПОДРАСТАЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Захаренков В.В., Виблая И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, e-mail: vasiliy.zaharenkov@mail.ru, ecologia_nie@mail.ru

Обозначена проблема сохранения трудового потенциала населения Кемеровской области. Подчеркнуто, что в г. Новокузнецке в лице сотрудников НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний есть опыт научно-методической разработки комплексных целевых программ, направленных на сохранение здоровья и трудового потенциала населения. Выделены приоритеты в спектре основных мероприятий этих программ. Указано на то, что их реализация возможна на основе формирования единого информационного пространства между учреждениями науки, образования, здравоохранения и производственной деятельности. Озвучены научно-практические разработки представителей науки и системы здравоохранения и перспективные взгляды на структуру интегрированной информационно-аналитической системы, способствующей адекватной профессиональной ориентации подрастающего поколения.

Ключевые слова: трудовой потенциал, профессиональная ориентация, целевые программы, единое информационное пространство

APPROACHES OF RI CPHOD STAFF TO THE FORMATION OF INFORMATION SUPPORT OF ADEQUATE PROFESSIONAL ORIENTATION OF THE YOUNGER GENERATION

Zakharenkov V.V., Viblaya I.V.

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», Novokuznetsk, e-mail: vasiliy.zaharenkov@mail.ru, ecologia_nie@mail.ru

The problem of the maintenance of labour potential of the population in the Kemerovo Region is indicated. It is emphasized that in Novokuznetsk in the person of the staff of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases there is the experience of scientific and methodical elaboration of complex target programs aimed at the maintenance of health and labour potential of the population. Priorities in the spectrum of the main measures of these programs have been determined. It is pointed out that their implementation is possible on the basis of formation of a single information space between the institutions of science, education, health and production activities. Scientific and practical developments of the representatives of science and health and prospective views on the structure of the integrated information and analytical system, promoting adequate professional orientation of the younger generation are presented.

Keywords: labour potential, professional orientation, target programs, single information space

Сохранение здоровья подрастающего поколения и адекватная его профессиональная ориентация являются одними из приоритетных направлений в спектре мероприятий по сохранению трудовых ресурсов [4, 9].

Трудовые ресурсы – часть населения страны, обладающая физическим развитием, умственными способностями и знаниями, необходимыми для занятия общественно полезным трудом. Размеры трудовых ресурсов зависят от численности населения, режима его воспроизводства, состава по полу и возрасту. Основную часть трудовых ресурсов страны составляет ее население в трудоспособном возрасте, а также подростки и лица пенсионного возраста, способные трудиться [16].

В Кемеровской области Сибирского федерального округа по демографическому состоянию и перспективным оценкам трудовых ресурсов складывается крайне неблагоприятная ситуация относительно данных по Российской Федерации в целом. В этой области наблюдается более выраженное сокращение общей численности населения с негативным изменением возрастной структуры в сторону «постарения», более высокие значения показателей общей смертности и смертности населения трудоспособного возраста и более высокий уровень показателей профессиональной заболеваемости [1, 8, 11, 12].

Кроме того, в ряде городов Кемеровской области градообразующими являются отрасли промышленности, в которых среди работающих регистрируется самый высокий уровень профессиональной заболеваемости [6, 15].

Всё это является основанием для разработки и постоянного совершенствования

мероприятий, направленных на сохранение трудового потенциала населения [3].

У сотрудников Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КПГПЗ) накоплен научный опыт разработки комплексных целевых программ различного уровня (муниципального, областного, окружного), направленных на сохранение здоровья и трудового потенциала населения с целью снижения негативных тенденций показателей, характеризующих состояние здоровья работающих, снижения потерь по медико-биологическим аспектам, увеличения ожидаемой продолжительности социально активной жизни работающих, сохранения и повышения уровня здоровья населения.

В спектре основных задач программных мероприятий приоритетные места отводятся:

– адекватной профессиональной ориентации населения;

– разработке критериев медицинского профотбора;

– разработке и внедрению системы рационального трудоустройства.

Решение этих задач возможно при создании единого информационного пространства между системами образования, производственной деятельности, здравоохранения, социального обеспечения с привлечением информации других систем жизнеобеспечения [7, 10].

Необходимо научно-теоретическое обоснование основных аспектов информационного обеспечения мониторинга здоровья подрастающего поколения в процессе его всестороннего развития при гармоничном соотношении личностных качеств и потребностей общества с физиологическими возможностями индивида для сохранения и оптимального использования трудовых ресурсов [14].

В целом представляется возможной реализация этих направлений на основе создания и поддержки функционирования в режиме реального времени информационно-аналитической системы, интегрирующей такие направления, как «Мониторинг здоровья подрастающего поколения», «Мониторинг здоровья работающих», «Мониторинг вредных факторов производства».

В системе здравоохранения г. Новокузнецка при научно-методической поддержке сотрудников НИИ КПГПЗ ведутся разработки интегрированных информационно-аналитических систем (ИИАС) в этом направлении [5], есть результаты их функционирования [2, 13].

В перспективе в рамках ИИАС «Мониторинг здоровья подрастающего поколения» представляется возможным осуществление динамического контроля состояний физического и психологического здоровья по основным возрастным периодам (дошкольного и школьного воспитания и образования, а также профессионального среднего и высшего становления) с формированием прогностических оценок профессиональной пригодности на индивидуальном и популяционном уровнях и адекватной профессиональной ориентацией в различные возрастные периоды. Эта интегрированная информационно-аналитическая система позволит осуществлять динамическое слежение за становлением профессиональных способностей, знаний, умений и навыков, сопоставлять их с требованиями, предъявляемыми к специалистам конкретных специальностей, и с учетом индивидуальных пожеланий подрастающего поколения осуществлять его адекватную профессиональную ориентацию с целью сохранения трудового потенциала населения.

Так, в общих чертах представляются нам подходы к совершенствованию информационного обеспечения мониторинга здоровья подрастающего поколения в плане сохранения трудовых ресурсов.

Список литературы

1. Виблая И.В., Захаренков В.В. Население трудоспособного возраста. Тенденции демографических процессов СФО // Материалы XI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – М., 2012. – С. 114–116.

2. Виблая И.В., Захаренков В.В., Бердикова Е.А. Оценка показателей заболеваемости детей в начальных классах общеобразовательных школ г. Новокузнецка // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 4. – С. 161–163.

3. Захаренков В.В., Виблая И.В. Краткий обзор направлений научных исследований Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний по вопросам сохранения трудового потенциала населения Сибирского федерального округа // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–8. – С. 1617–1621.

4. Захаренков В.В., Виблая И.В. Направления программных решений демографических проблем (на примере СФО, Кемеровской области и г. Новокузнецка) // Демографическая ситуация в Новокузнецке и России: причины, динамика, прогноз: материалы II Городской научно-практической конференции. – Новокузнецк, 2012. – С. 8–11.

5. Захаренков В.В., Виблая И.В. Общие положения и индивидуальные особенности информационного обеспечения программы «Здоровье и образование» // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. – 2007. – № 9. – С. 81–85.

6. Захаренков В.В., Виблая И.В. Основные демографические проблемы и пути их решения на муниципальном уровне (на примере г. Новокузнецка) // Бюллетень Нацио-

нального научно-исследовательского института общественного здоровья. – М., 2008. – Вып. 3. – С. 60–62.

7. Захаренков В.В., Виблая И.В. Пути информационного взаимодействия учреждений здравоохранения и собственников предприятий в области охраны здоровья работающих // Сибирский Консилиум. – 2007. – № 8. – С. 4–7.

8. Захаренков В.В., Виблая И.В., Бурдейн А.В. Профессиональная заболеваемость как проблема сохранения трудового потенциала Кемеровской области: пути решения // Лечение, медико-социальная экспертиза и реабилитация в ортопедии, нейрохирургии, ангиологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Новокузнецк – Кемерово, 2008. – С. 50–51.

9. Захаренков В.В., Виблая И.В., Колядо В.Б. Оптимизация управления региональной системой охраны здоровья трудовых ресурсов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 5. – С. 36–38.

10. Захаренков В.В., Виблая И.В., Сизов Е.Е. Информационные технологии в здравоохранении как инструмент демографической политики // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2013. – № 1. – С. 177–179.

11. Захаренков В.В., Виблая И.В., Цай Л.В. Варианты перспективных оценок трудового потенциала России с учетом рождаемости и смертности населения // Медицина труда: реализация глобального плана действий по здоровью работающих на 2008–2017 гг.: материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию ГУ НИИ медицины труда РАМН. – М., 2008. – С. 110–111.

12. Здоровье как экономическая категория сохранения и укрепления трудовых ресурсов Сибири / В.В. Захаренков, А.В. Бурдейн, И.В. Виблая, А.М. Олещенко // Реализация Глобального плана действий по здоровью работающих в Российской Федерации. Проблемы и перспективы: тезисы докладов Научно-практической конференции. – М., 2009. – С. 49–51.

13. Миопия школьников как проблема адекватного выбора профессии. Пути решения / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.Ю. Россошанский, А.Л. Репин, А.В. Бурдейн // Сибирский педагогический журнал. – 2010. – № 6. – С. 130–140.

14. Мониторинг «Образование и здоровье» в системе управления качеством образования: монография / В.В. Захаренков, И.В. Виблая, А.М. Олещенко, И.Л. Левина. – Новокузнецк, 2010. – 143 с.

15. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2009 году: информационный сборник статистических и аналитических материалов / под ред. А.И. Верещагина. – М., 2010. – С. 35–37.

16. Служба тематических толковых словарей (Glossary Commander). Трудовые ресурсы Labour force; Labour resources. Режим доступа: http://www.glossary.ru/cgi-bin/gl_sch2.cgi?R1dSwzkui:l!xvuw: (дата обращения 09.06.2015).

УДК 378.172.178:316.728:614.2

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЁЖИ

Кобыляцкая И.А., Осыкина А.С., Шкатова Е.Ю.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, e-mail: kolybri@gmail.com

Студенты относятся к особой социальной группе населения, от состояния здоровья которой зависит потенциал страны. Состояние здоровья студентов может быть проанализировано по нескольким показателям: заболеваемости, её структуре, образу и качеству жизни. В работе представлены обзорные данные по общей заболеваемости студенческой молодёжи, обучающейся в высших учебных заведениях России и Белорусии. Проведён сравнительный анализ структуры общей заболеваемости студентов, обучающихся в различных вузах. Лидирующие позиции занимает патология органов дыхания, костно-мышечной и пищеварительной систем, болезни глаза и его придаточного аппарата, меньшую долю составляют заболевания нервной системы и системы кровообращения. Полученные данные позволяют разработать здоровьесберегающие программы для студенческой молодёжи.

Ключевые слова: общая заболеваемость, структура заболеваемости, студенты вузов

THE OVERALL MORBIDITY OF STUDENT YOUTH

Kobylyatskaya I.A., Osykina A.S., Shkatova E.Y.

State budget educational institution of higher professional education «Izhevsk state medical academy» Ministry of Health, Izhevsk, e-mail: kolybri@gmail.com

Students are a special social group of the population, health status depends on the country's potential. The health of students can be analyzed on several indicators: morbidity, its structure, and quality of life. The paper presents survey data on the General incidence of student youth enrolled in higher educational institutions of Russia and Belarus. A comparative analysis of the structure of General morbidity of the students studying at various Universities. Occupies a leading position pathology of the respiratory, musculoskeletal and digestive systems, diseases of the eye and adnexa, a smaller proportion of diseases of the nervous system and circulatory system. The obtained data allow to develop health promoting programs for students.

Keywords: total incidence, morbidity, and students

Студенчество представляет особую группу населения, находящуюся в зоне действия многих факторов риска: постоянно увеличивающийся объем информации, высокое нервно-эмоциональное напряжение в период зачетных занятий и экзаменационных сессий, особенности быта и образа жизни. Особый социальный статус студентов, специфические условия учебного процесса существенно отличают их от всех других категорий населения и делают эту группу уязвимой в плане формирования хронических заболеваний [8, 10, 13].

В связи с этим назрела необходимость оптимизации деятельности вузов по созданию здоровьесберегающей среды в учебном заведении. Решение такой сложной проблемы возможно только при объединении усилий всех участников образовательного процесса. Критериями оценки здоровья студентов являются заболеваемость, образ и качество жизни. Наиболее объективную характеристику заболеваемости обеспечивает всестороннее изучение ее структуры, распространенности по данным обращаемости и результатам профилактических осмотров [4].

В структуре общей заболеваемости студентов-медиков Воронежской медицинской академии на первом месте были болезни глаз и придаточного аппарата (37,9 %), на втором – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (15,8 %), а на третьем и четвертом месте – болезни органов дыхания (9,4 %) и мочеполовой системы (6,9 %). Через 5 лет структура общей заболеваемости изменилась: большая часть приходилась на болезни органов дыхания 17,0 %, далее – на болезни костно-мышечной и пищеварительной систем – 16,6 и 10,6 % соответственно [5].

Исследование В.Г. Бегиева и А.Н. Москвиной (2010) показало, что первое место в структуре общей заболеваемости студенческой молодёжи занимают болезни органов дыхания (439,4 ‰), второе – болезни системы пищеварения (164,4 ‰), третье – болезни нервной системы (117,7 ‰). Авторы подчёркивают, что студенты, проживающие в квартире, имеют лучшие показатели состояния здоровья, чем студенты, проживающие в общежитии.

Наибольшее увеличение заболеваемости у студентов-медиков Ульяновского государственного университета [3] зарегистрирова-

но по следующим классам болезней с 2007 по 2012 гг: костно-мышечной системы – в 7 раз (с 11,9 до 85,2), нервной системы – на 28% (с 11,2 до 15,7), эндокринной системы в – 2 раза (с 11,2 до 22,2), глаза и придаточного аппарата – на 83,4% (с 14,5 до 26,6).

По мониторингу О.И. Фоменко (2013), в структуре заболеваний студентов медицинского вуза г. Астрахани превалировали болезни костно-мышечной системы (26,7%), болезни глаз и придаточного аппарата (20,8%) и болезни системы кровообращения (19,9%) [12].

Среди соматической патологии студентов Института гражданской защиты Удмуртского государственного университета у 9,6% выявлен хронический гастрит, миопия разной степени тяжести, псориаз, ожирение I степени, хронический гайморит по 3,2% [7].

Обследования И.Ю. Гальковой (2011) показывают, что из 1700 студентов первого курса Ставропольской государственной медицинской академии здоровыми можно считать только около 40,0% респондентов. Ухудшается здоровье студентов старших курсов. У них (25,2%) чаще отмечаются заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), чем у студентов младших курсов (6,6%), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, дорсопатия – 20,0% и 7,5% соответственно), нервной системы – 34,0 и 10,2% соответственно.

По анализу состояния здоровья студентов Ижевской государственной медицинской академии наибольшая доля (65,7%) приходится на болезни органов дыхания, пищеварения (9,8%) и нервной системы (6,0%) [9].

Тенденция ухудшения состояния здоровья выявлена и у студентов Республики Беларусь [11]. Изучение заболеваемости студентов Белорусского государственного медицинского университета показало, что первое место в структуре заболеваемости занимают болезни органов дыхания (33,4%), второе – нервной системы и органов чувств (27,4%), третье – мочеполовой системы (10,3%). На долю болезней органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани приходится по 5,0% [6].

Таким образом, ухудшение состояния здоровья приводит, в первую очередь, к формированию у студентов патологии органов дыхания, костно-мышечной и пищеварительной систем и болезням глаза и его придаточного аппарата, в меньшей степени – к заболеваниям нервной системы и системы кровообращения. Это может послужить основой для разработки и внедрения здоровьесберегающих программ для студенческой молодёжи как на уровне отдельных высших учебных заведений, так и регионов в целом.

Список литературы

1. Бегиев В.Г. Вопросы здоровья и образа жизни студентов университета / В.Г. Бегиев, А.Н. Москвина. – Северо-Восточный университет им. М.К. Аммосова, 2013. – № 1. – С. 88–91.

2. Галькова И.Ю. Оценка состояния здоровья студентов первых и выпускных курсов медицинской академии / Мищенко Е.А., Семенова Ф.С., Андреева В.А., Евсевьева М.Е. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Всерос. молодежная конф. с элементами научной школы. – М., 2011. – С. 83–84.

3. Горбунов В.И. Медико-социальные аспекты состояния здоровья студентов / Возженникова Г.В., Исаева И.Н., Махмутова А.Ш., Осипова О.С. // Ульяновский медико-биологический журнал. – Индивидуальное и общественное здоровье – 2014. – № 1. – С. 94–98.

4. Зуйкова А.А. Причинно-следственная связь образа жизни студентов медицинского вуза с общей заболеваемостью/ Петрова Т.Н., Красноруцкая О.Н. // Электронный журнал. Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1.

5. Иванова А.И. Оптимизация системы оздоровления студентов и преподавателей вуза / А.И. Иванова, О.В. Кулигин. – М., 2010. – 125 с.

6. Исютина-Федоткова Т.С. Социально-гигиенические проблемы здоровья студентов: исторический аспект и современное состояние / Т.С. Исютина-Федоткова // Медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 31–34.

7. Кобыляцкая И.А. К вопросу о профилактике хронических заболеваний у студентов Института гражданской защиты / Современные аспекты медицины и биологии. – Ижевск, 2013. – С. 136–137.

8. Кожевникова Н.Г. Роль факторов риска образа жизни в формировании заболеваемости студентов / Земский врач. – 2011. – № 6. – С. 13–17.

9. Попов А.В. Комплексное социально-гигиеническое исследование здоровья студентов медицинского ВУЗа // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. – М., 2008. – С. 10.

10. Попов Г.В. Основы здорового образа жизни / Г.В. Попов. – Иваново, 2009. – 341 с.

11. Намаканов Б.А. Здоровьесозидающие технологии при обучении студентов высших учебных заведений / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Здоровьесберегающее образование. – 2011. – № 2. – С. 98–110.

12. Фоменко О.И. Здоровье студентов медицинского вуза как медико-социальная проблема / Журнал: Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1, Т. 8. – С. 284–286.

13. Шеметова Г.Н. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи / Г.Н. Шеметова, Е.В. Дудрова // Саратовский научно-медицинский журн. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 526–530.

УДК 611.018.5

ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Макурина О.Н.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: makurina.on@mail.ru

Свертывание крови – многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют различные факторы. Свертывание крови идет по двум механизмам: внутреннему, в котором наблюдается последовательная активация факторов XII, XI, IX+VIII, X+V и II, и по внешнему, который запускается поступлением в кровь извне тканевого фактора. Фактор III и фактор VIIa образуют активный комплекс, под влиянием которого активируются в присутствии ионов кальция и фосфолипидных мембран X, V и II. Активированный фактор X переводит протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa), ретроградно активируя комплекс фактор III-фактор VIIa. Жидкое состояние крови поддерживает система физиологических антикоагулянтов, в которую входят клеточные и гуморальные компоненты. Ее дополняет ферментная система, вызывающая прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина, называемая фибринолитической или плазминовой системой.

Ключевые слова: гемокоагуляция, факторы свертывания, внешний путь, внутренний путь, противосвертывание, фибринолиз

HEMOCOAGULATION MECHANISMS

Makurina O.N.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: makurina.on@mail.ru

Blood coagulation – multistage enzymatic process that involves a variety of factors. Blood clotting is by two mechanisms: internal, in which there is a consistent activation of factor XII, XI, IX + VIII, X + V and II, the external and that starts entering the blood from outside the tissue factor. Factor III and factor VIIa form a complex active under the influence of which are activated in the presence of calcium ions and phospholipid membranes X, V, II. Activated Factor X converts prothrombin (factor II) to thrombin (factor IIa), retrograde activating factor complex III-Factor VIIa. The liquid state of the blood system supports the physiological anticoagulants, which includes cellular and humoral components. It complements the enzyme system, causing progressive asymmetric splitting of fibrinogen and fibrin, which is called the fibrinolytic or plasmin system.

Keywords: hemocoagulation, clotting factors, extrinsic pathway, the intrinsic pathway, anticoagulation, fibrinolysis

Свертывание крови – многоступенчатый ферментный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок – фибриноген [7, 11]. Важной особенностью гемокоагуляционного каскада является то, что активация и взаимодействие факторов свертывания крови почти на всех этапах процесса происходят на свободных плазменных фосфолипидных мембранах [28]. Такой способностью к фиксации и активации факторов свертывания обладают обращенные к наружной стороне мембраны головки отрицательно заряженных фосфолипидов – фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина и др. [10, 15, 22]. Ряд видов гиперкоагуляции связан с избытком в плазме крови фосфолипидных мембран, причем удаление последних без каких-либо других воздействий позволяет переводить повышенную свертываемость крови в пониженную [29].

Свертывание крови может функционировать по внутреннему механизму, в котором наблюдается последовательная активация факторов XII, XI, IX + VIII, X + V и II и по внешнему (быстрому), который запускается поступлением в кровь извне тканевого фактора (фактор III) [36]. Фактор III и фактор VIIa образуют активный комплекс, под влиянием которого активируются в присутствии ионов кальция и фосфолипидных мембран X, V и II. Активированный фактор X не только переводит протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa), но ретроградно активирует комплекс фактор III-фактор VIIa. Оба пути замыкаются на факторе X, вслед за чем они смыкаются и вплоть до образования фибрина сливаются в единый поток. Однако внешний и внутренний механизмы начального этапа свертывания крови не обособлены полностью друг от друга. Они взаимодействуют между собой путем взаимной активации факторов XII и VII, VII и IX. Фактор Xa ретроградно активирует фактор VII в комплексе с фактором III и Ca 2+ [12, 13, 25].

Удлинение или укорочение протромбинового времени при нормальных показаниях тромбинового теста (отражающий переход фибриногена в фибрин при добавлении тромбина) может быть обусловлено дефицитом или избытком факторов VII, X, V и II, причем нарушение только в этом тесте при

нормальных показаниях всех других коагуляционных проб может быть связано только с колебанием уровня фактора VII [20, 26].

При этом, внутренний механизм начального этапа свертывания крови реализуется цепной (каскадной) реакцией, в которую последовательно включаются факторы XII, XI, IX и VIII. Активация по этому пути инициируется контактом крови (плазмы) с субэндотелием, особенно коллагеном, что ведет к образованию активного «контактного» комплекса, в который входят фактор XIIa-калликреин-фактор XIa [31].

Свертывание по внутреннему механизму оценивается путем определения общего времени свертывания крови (от момента извлечения ее из сосудистого русла до образования сгустка в пробирке), но намного более точно – по активированному частичному (парциальному) тромбопластиновому времени (АЧТВ или АПТВ). В этом тесте усиливаются и стандартизируются контактная (добавлением каолина) и фосфолипидная (добавлением кефалина) активация процесса свертывания. Этой же цели служит так называемый «аутокоагуляционный тест» (АКТ), отражающий кинетику образования и инактивации тромбина в исследуемой плазме при стандартизированной гемолизатом эритроцитов контактной и фосфолипидной активации процесса свертывания [1, 4, 24].

Трансформация протромбина в тромбин реализуется протромбиназным комплексом, в котором активным началом является фактор Xa, а акцелератором процесса – фактор Va [14]. При этом от протромбина отщепляются фрагменты 1 + 2, после чего одноцепочная молекула протромбина трансформируется вначале в мейзотромбин, а затем в двухцепочный активный фермент – тромбин (фактор IIa). Активация фактора X на фосфолипидной мембране резко ускоряется Ас-глобулином (фактором V), который, как и фактор VIII, активируется по механизму обратной связи первыми небольшими дозами тромбина [19, 30].

Конечная фаза свертывания крови, как известно, характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют основной каркас сгустка крови [5].

В системе свертывания крови действуют силы не только самоускорения, но и последующего самоторможения, в силу чего факторы свертывания крови и их метаболиты приобретают антикоагулянтные свойства. Так, например, фибрин связывает и инактивирует большие количества тромбина и фактора Xa. Тормозят конечный этап свертывания и продукты расщепления фибриногена плазмином [3, 8].

Значительная часть тромбина, образующегося при активации свертывающей системы крови, связывается с тромбомодулином сосудистой стенки и утрачивает при этом способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XIII. Вместе с тем такой заблокированный тромбомодулином тромбин сохраняет способность активировать систему важнейших антикоагулянтов – протеинов C и S, вызывать через них активацию фибринолиза. Поэтому тромбин трансформируется в мощный противотромботический агент [21]. В процессе постоянной слабой активации свертывающей системы крови, носящей в организме перманентный характер, фактически весь образующийся тромбин связывается с тромбомодулином и, не вызывая гемокоагуляции, поддерживает в активном состоянии указанный выше противосвертывающий механизм и жидкое состояние циркулирующей крови [16].

Важнейшую роль в поддержании жидкого состояния крови играет система физиологических антикоагулянтов, в которую входят клеточные и гуморальные компоненты [17]. К клеточным компонентам, обеспечивающим поддержание крови в жидком состоянии в циркуляции, прежде всего, относятся клетки РЭС и гепатоциты, которые специфически удаляют активированные факторы свертывания крови и фибриноген без какого-либо влияния на их предшественники. Гуморальный компонент состоит из физиологических антикоагулянтов, которые тем или иным путем инактивируют (ингибируют) активные факторы свертывания крови. Среди них наиболее значимыми для практики являются антитромбин III, протеины C и S. Антитромбин III инактивирует сериновые протеазы, а именно, тромбин и все предшествующие его образованию активные факторы (за исключением факторов VIIIa и Va), путем образования с ними неактивных комплексов [27]. Инактивация факторов VIIIa и Va – сильнейших катализаторов образования тромбина – осуществляется другими белками, так называемой системой протеинов C и S, которая активируется комплексом, образующимся при взаимодействии тромбина с тромбомодулином (специфическим рецептором сосудистой стенки). Активированный этим комплексом плазменный протеин C в присутствии свое-

го кофактора – протеина S – протеолитически расщепляет факторы VIIIa и Va и таким образом прерывается реакция образования активного фактора X и тромбина [6, 9].

Указанные антикоагулянты синтезируются в печени. Но в отличие от антитромбина III, синтез протеинов C и S зависит от витамина K [134], при дефиците которого могут развиться рецидивирующие тромбозы. Снижение уровня естественных антикоагулянтов, как правило, сопровождает венозные тромбозы и может быть как следствием генетических нарушений (врожденные тромбофилии), так и результатом их потребления, например, во время диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [21].

Ферментная система, вызывающая прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина, обозначается как фибринолитическая или плазминовая система. Главным действующим началом этой системы является протеолитический фермент – плазмин, содержащийся в плазме в виде профермента (плазминогена). В циркулирующей крови плазминоген встречается в двух разных формах – в виде интактного глу-плазминогена и в виде частично подвергшегося протеолизу – лиз-плазминогена, который в 10–20 раз быстрее трансформируется в активный плазмин [13].

Основными активаторами внешнего механизма являются тканевой плазминогеновый активатор (ТПА), на долю которого приходится около 70% общей активаторной активности. Другие активаторы – продуцируемая в юкст-гломерулярном аппарате почек урокиназа и активаторы из других тканей и клеток крови (моноцитов, тромбоцитов и др.).

Внутренняя активация плазминогена частично осуществляется комплексом фактора XIIa с калликреином (так называемый «XIIa-зависимый фибринолиз») и частично – другими механизмами, в том числе антикоагулянтным комплексом «протеины C + S» [1].

Противостоит фибринолизу ингибиторная система, важнейшими компонентами которой являются ингибиторы тканевого активатора плазминогена, обозначаемые как PAI-1 и PAI-2, антиплазмины (в том числе самый мощный из них – α2-антиплазмин) и ингибиторы трансформации плазминогена в плазмин [10]. Более слабым ингибиторным действием обладают α2-макроглобулин, Cl-эстеразный ингибитор, антитрипсин, антитромбин III и др. [18, 23].

При изучении системы гемостаза здоровых плодов путем кордоцентеза в зависимости от гестационного возраста не выявлено достоверно значимых различий среди показателей антикоагулянтной системы и системы фибринолиза при сроке гестации 20–23 недели и 24–28 недель [2]. При этом отмечена тенденция к увеличению уровня относительно низких показателей: протеина C, плазминогена, α2-антиплазмина и ингибитора активатора плазминогена по мере увеличения гестационного возраста, что может считаться физиологической динамикой состояния системы гемостаза здоровых плодов [2, 32].

В то же время в литературе есть данные [35], в которых также проводилось исследование плодовой крови, полученной методом кордоцентеза, о более значимых различиях в уровнях ингибиторов свертывания в зависимости от сроков гестации. Эти авторы утверждают о достаточном физиологическом повышении данных показателей гемостаза при увеличении гестационного возраста.

Однако в любом случае к концу гестационного периода в норме повышаются уровни физиологических антикоагулянтов: антитромбина III и протеина C. К рождению в системе фибринолиза нарастает активность плазиногена и ингибитора активатора плазминогена. Уровень α2-антиплазмина при рождении увеличивается незначительно по отношению к уровню плодов, а концентрация Д-димера в крови новорожденных может в ряде случаев превышать таковую, характерную для взрослых [34].

Есть мнение, что тромбогенную направленность гемостаза при рождении могут обуславливать высокий уровень фактора Виллебранда, повышенные концентрации факторов V и XII, обуславливающие активацию внутреннего пути коагуляции. В то же время в начале фазы новорожденности нередко наблюдается относительно низкое содержание продуктов деградации фибрина/фибриногена [33].

Высокая прокоагулянтная активность может в скорости снижаться во многом за счет понижения содержания печеночных факторов свертывания, вероятно, вследствие их потребления в ходе активного фибринолиза. Есть мнение, что в начале фазы новорожденности есть место повышенному содержанию продуктов деградации фибрина, что дополнительно препятствует развитию тромбоза [33, 35].

Имеются отдельные сведения, что на 3-и сутки жизни у разных биологических объектов отмечается максимальный разброс активности: VII,VIII, IX, XII факторов, антитромбина III, протеина C, α1-антитрипсина с усилением общей гипокоагуляционной

тенденции, обеспечивая гемоциркуляцию, являясь биологически целесообразной.

Есть мнение, что к первым 5–7 дням жизни у здоровых новорожденных наблюдается облигатное снижение в плазме уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания с развитием физиологической гипокоагуляции, сопряженной с транзиторным дефицитом антитромбина III, протеинов C, S и основных компонентов фибринолиза – плазминогена и его активаторов [2, 7].

Таким образом, имеющиеся сведения о функционировании системы свертывания и систем, ее лимитирующих, на протяжении фазы новорожденности остаются исследованы весьма недостаточно. Не выявлена динамика активности этих систем при развитии дисфункций у новорожденных и не найдены эффективные подходы для их оптимизации.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.

2. Бессонова М.А. Становление гемостаза плода и новорожденного // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 1. – С. 56–61.

3. Глаголева Т.И., Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Выраженность противосвертывающей и фибринолитической активности сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 96–97.

4. Глаголева Т.И., Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Ферроглюкин и гамавит в коррекции антиагрегационных свойств сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 5. – С. 17.

5. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н., Краснова Е.Г. Влияние ферроглюкина и полизона на состояние коагуляционного гемостаза у новорожденных телят при анемии // Ветеринария. – 2009. – № 10. – С. 45–47.

6. Завалишина С.Ю. Активность свертывающей системы плазмы крови у здоровых телят в фазу молочно-растительного питания // Зоотехния. – 2010. – № 9. – С. 13–14.

7. Завалишина С.Ю. Коагуляционный гемостаз у телят в фазу молочного питания // Технология живых систем. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 61–65.

8. Завалишина С.Ю. Свертывающая активность плазмы крови у телят в период молочного кормления // Ветеринария. – 2010. – № 8. – С. 49–51.

9. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Активность плазменного гемостаза у здоровых телят в фазу молочного питания // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 67–69.

10. Завалишина С.Ю. Динамика коагуляционного гемостаза у телят в фазу молочно-растительного питания // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 1. – С. 22–27.

11. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Коагуляционная активность плазмы крови и механизмы, ее ограничивающие, у телят в фазу молочного питания // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1–1. – С. 156–159.

12. Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Коагуляционный гемостаз у новорожденных телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин и гликопин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 9–3. – С. 555–558.

13. Завалишина С.Ю., Глаголева Т.И., Медведев И.Н. Сочетание ферроглюкина и крезацина в коррекции противосвертывающей и фибринолитической активности сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 7. – С. 172.

14. Завалишина С.Ю. Состояние коагуляционно-сосудистых взаимодействий у новорожденных телят с дефицитом железа при внутримышечном введении ферроглюкина и гликопина // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2014. – № 1. – С. 57–59.

15. Краснова Е.Г., Медведев И.Н. Гемостатически значимая активность сосудов у поросят при потреблении растительных кормов // Сельскохозяйственная биология. – 2013.– № 2. – С. 88–92.

16. Краснова Е.Г., Медведев И.Н. Сосудистый контроль над гемостазом у поросят молочно-растительного питания // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013.– № 2(18). – С. 8–12.

17. Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Влияние физических нагрузок на систему гемостаза // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. – 2014. – № 3. – С. 87.

18. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д Способ нормализации уровня α2-антиплазмина у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349308 01.10.2007.

19. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ ускоренной нормализации тромбопластинообразования у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349327 24.10.2007.

20. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ коррекции гиперфибриногенемии у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2349310 24.10.2007.

21. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ оптимизации активности протеина С у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2350318 01.10.2007.

22. Медведев И.Н., Краснова Е.Г., Завалишина С.Ю., Беспарточный Б.Д. Способ оптимизации уровня фибриногенемии у новорожденных поросят с анемией. Патент на изобретение RUS 2350320 24.10.2007.

23. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации уровня ингибитора активатора плазминогена при метаболическом синдроме. Патент на изобретение RUS 2345770 09.07.2007.

24. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Беспарточный Б.Д. Способ нормализации тромбопластинообразования у больных метаболическим синдромом. Патент на изобретение RUS 2345771 19.06.2007.

25. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Левкова Н.А., Карцева Т.И., Киперман Я.В. Нарушения в системе гемостаза у новорожденных телят // Ветеринария. – 2008. – № 8. – С. 44–47.

26. Медведев И.Н., Завалишина С. Плазменный гемостаз у новорожденных телят и роль корректоров при его нарушении // Зоотехния. – 2009. – № 2. – С. 9–11.

27. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Способ нормализации активности антитромбина III в крови у новорожденных телят с железодефицитной анемией. Патент на изобретение 2472500 05.05.2012.

28. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Активность системы гемостаза у телят молочно-растительного питания // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2012. – № 6. – С. 62–65.

29. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Динамика активности системы гемостаза у молодняка крупного рогатого скота в раннем онтогенезе // Зоотехния. – 2013. – № 11. – С. 20–21.

30. Медведев И.Н., Парахневич А.В. Коагуляционные характеристики крови у подсосных свиноматок в экологических условиях Центральной России // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2013. – № 4. – С. 21–24.

31. Парахневич А.В., Максимов В.И., Медведев И.Н. Активность системы коагуляции крови у свиноматок после отъема, содержащихся в условиях Центральной России // Вестник АПК Ставрополья. – 2013. – № 1(9). – С. 141–143.

32. Чупрова А.В. Клиническое значение мембранной активации свертывания крови у новорожденных // Педиатрия. – 1998. – № 5. – С. 7–10.

33. Чупрова А.В., Белоусова Т.В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у детей. – М., 2004. – 158 с.

34. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 84–91.

35. Шабалов Н.П., Иванов О.Д., Шабалова Н.П. Особенности ДВС-синдрома при различных формах перинатальной патологии // Клиническая патофизиология. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 81–88.

36. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu. Hemostatic system activity in milk-and plant-fed calves // Russian Agricultural Sciences. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 74.

УДК 577.15-577.123.383+612.314.3+614.876

ИММУНИТЕТ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДИАЦИИ И РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Прозор И.И., Нысамбаева К.С.

РГП «Государственный медицинский университет города Семей», Семей, e-mail: meli87@mail.ru

К настоящему времени опубликованы статьи и обзоры о воздействии на организм только радиации либо ртутной интоксикации. В данном исследовании приводятся сведения о сочетанном воздействии данных факторов на ключевые ферменты пуринового обмена – аденозиндезаминазу, АМФ-дезаминазу, 5'-нуклеотидазу – и иммунный статус. Понимание процессов сочетанного воздействия радиации и ртутной интоксикации представляет собой важнейший шаг в направлении изучения возможности коррекции изменений иммунного статуса, обмена пуриновых нуклеотидов при ртутной интоксикации облученного организма.

Ключевые слова: радиация, ртутная интоксикация, ферменты пуринового обмена, иммунный статус

IMMUNITY AND ENZYME ACTIVITY OF PURINE NUCLEOTIDES IN THE COMBINED EFFECTS OF RADIATION AND MERCURY INTOXICATION

Prozor I.I., Nysambaeva K.S.

Semey State Medical University, Semey, e-mail: meli87@mail.ru

To date, published articles and reviews on the effects of radiation or only just mercury intoxication on the body. This study provides information on the combined effect of these factors on the key enzymes of purine metabolism – adenosine deaminase, AMP deaminase and 5'- nucleotidase – and immune status. Understanding the processes of radiation and combined effects of mercury intoxication is an important step in the direction of exploring the possibility of correction of immune status changes, the exchange of purine nucleotides mercury intoxication irradiated organism.

Keywords: radiation, mercury intoxication, enzymes of purine metabolism, immune status

Ионизирующие излучение, в том числе от источников искусственного происхождения, относят в настоящее время к наиболее опасным неблагоприятным внешнесредовым влияниям на организм человека и высших животных. Это определяет неослабевающий интерес ученых к проблеме лучевого поражения. Особое значение данный вопрос приобритает вследствие беспрецедентных по количеству испытаний, произведенных на бывшем Семипалатинском ядерном полигоне. Как показали исследования, практически все территории бывшей Семипалатинской и Восточно-Казахстанской областей подверглись радиационному загрязнению, а Семипалатинский регион является одним из наиболее неблагоприятных регионов республики Казахстан.

Не последнее место занимает проблема ртутного загрязнения территории Казахстана: почво-грунтов, атмосферного воздуха, пойм и берегов рек. Согласно множественным исследованиям, среди химических факторов, загрязняющих окружающую среду, ртуть играет исключительную роль, благодаря способности образовывать в природе высокотоксичные органические соединения. Независимо от источника загрязнения ртутью большинство ее соединений в природе переходит в метилртуть [1]. Ртуть относится к числу ядов, обладающих способностью образовывать депо в различных органах, преимущественно паренхиматозных, а также в костях, откуда может поступать в кровь. Основной механизм повреждающего действия ртути на субклеточные структуры заключается в блокировании SH-групп [2].

Учитывая неблагоприятное состояние экологической обстановки в Казахстане, особый интерес представляет комплексное изучение действия ртути и радиации на органы и системы организма с целью выработки новых, эффективных способов детоксикации и повышения резистентности организма при хроническом и остром ртутном отравлениях и при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации. Кроме того, анализ последствий сочетанных воздействий на организм комплекса таких поражающих факторов, как ионизирующее излучение и ртутная интоксикация, является одной из наименее исследованных областей науки.

Известно, что на уровне клеток действует регуляторная система пуриновых нуклеотидов и их производных: аденозинтрифосфат (АТФ), АДФ (аденозиндифосфат), АМФ (аденозинмонофосфат), аденозин, инозин, компоненты которых выступают

в роли универсальных внутриклеточных регуляторов как нервно-мышечной, секреторной и других физиологических функций, так энергетического обмена и иммунной системы. Установлено, что в основе клеточного и гуморального иммунитета лежат изменения активности ряда ферментов нуклеотидного обмена в различных субпопуляциях лимфоцитов [3]. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов аденозиндезаминаза (АДА), АМФ-дезаминаза (АМФ-ДА) и 5'-нуклеотидаза (5'-НТ) являются универсальными внутриклеточными модуляторами, регулирующими функции различных клеток, в частности, лимфоцитов при стрессе [4].

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение изменения иммунного статуса и активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов аденозиндезаминазы (АДА), АМФ-дезаминазы (АМФ-ДА) и 5'-нуклеотидазы (5'-НТ) в наиболее чувствительных тканях печени, почек и сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на белых крысах, подвергшихся излучению (гамма-лучами Co-60 на радиотерапевтической установке ЛУЧ-1). Мощность дозы – 128 рентген в минуту с последующей ртутной интоксикацией в течение 3 суток после облучения. Количество животных в каждой серии («контроль», «облучение», «облучение + сулема») составляло 10 особей.

Через 3 недели после экспериментальных воздействий животных декапитировали и осуществляли забор биоматериала для исследования. Активность 5'-НТ в лимфоцитах определяли по скорости гидролиза АМФ до аденозина и фосфорной кислоты и выражали в количестве мкмоль H_3PO_4 на 1 мг белка. Активность АМФ-ДА и АДА определяли по скорости дезаминирования по методике, разработанной Тапбергеновым С.О. [5], и выражали в нмоль аммиака на мг белка.

Для оценки иммунологического статуса в периферической крови подсчитывали общее количество лейкоцитов и лимфоцитов. Количество Т-лимфоцитов преимущественно с хелперной (ТФУ-РОК) и супрессорной (ТФЧ-РОК) активностью определяли методом Limatyiul S., Shore A. et al. (1978) [6]. Количество Т- и В-лимфоцитов определяли розеткообразующими тестами (Jondal V. et al (1972) [7]). Количество популяции лимфоцитных клеток определяли с использованием стандартной методики подсчета Т- и В-лимфоцитов.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при воздействии радиации в тканях печени и почек активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов повышается (табл. 1, 2).

Введение облученным животным раствора хлористой ртути (сулемы) из расчета 1 мг/кг приводит к снижению активности всех изучаемых ферментов обмена пуриновых нуклеотидов в тканях печени и почек относительно облученных животных (табл. 1, 2). Вероятно, сулема снижает активирующее действие радиации на изучаемые ферменты в ткани печени и почек.

Таблица 1

Изменение активности ферментов пуринового обмена в ткани печени при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации (мкмоль/мл)

Фермент	Группа животных			
	Контроль	Облучение 6 Гр	Облучение 6 Гр + сулема	
5'-НТ	0,03 ± 0,001	0,11 ± 0,01*	0,079 ± 0,006**	p < 0,01
АДА	0,79 ± 0,013	5,19 ± 0,11*	0,53 ± 0,06**	p < 0,01
АМФ-ДА	0,52 ± 0,12	2,77 ± 0,09*	0,51 ± 0,09**	p < 0,01

Примечание. Здесь и далее * – различия статистически значимы в сравнении с контролем; ** – различия статистически значимы в сравнении с радиацией; p – для сравнения с радиацией.

Таблица 2

Изменение активности ферментов пуринового обмена в ткани почек при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации (мкмоль/мл)

Фермент	Группа животных			
	Контроль	Облучение 6 Гр	Облучение 6 Гр + сулема	
5'-НТ	0,03 ± 0,001	0,12 ± 0,001*	0,03 ± 0,001**	p < 0,01
АДА	1,13 ± 0,02	7,87 ± 0,08*	0,80 ± 0,11**	p < 0,01
АМФ-ДА	0,73 ± 0,11	4,06 ± 0,09*	0,69 ± 0,12**	p < 0,01

Таблица 3

Изменение активности ферментов пуринового обмена в сыворотке крови при воздействии радиации и ртутной интоксикации (мкмоль/мл)

Фермент	Группа животных			
	Контроль	Облучение 6 Гр	Облучение 6 Гр + сулема	
5'-НТ	6,73 ± 2,14	4,28 ± 1,73	4,82 ± 1,54	p < 0,01
АДА	22,36 ± 2,23	12,41 ± 2,81*	76,03 ± 1,14**	p < 0,01
АМФ-ДА	10,48 ± 2,31	4,51 ± 0,97*	49,34 ± 3,77**	p < 0,01

Таблица 4

Изменение иммунного статуса при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации

Показатель	Контроль	Облучение 6 Гр	Облучение 6 Гр + ртутная интоксикация
Лейкоциты, общее число (10^9/л)	6,46 ± 0,55	8,14 ± 0,34*	8,24 ± 0,62
Лимфоциты, %	40,30 ± 3,60	55,53 ± 3,84*	70,20 ± 4,76**
Лимфоциты, абс. сод-е в 1 мкл	2800,04 ± 113,12	4056,44 ± 211,39*	5748,40 ± 500,02**
Т-лимфоциты, %	32,2 ± 2,02	19,22 ± 3,76*	26,80 ± 4,99**
Т-лимфоциты, абс. сод-е в 1 мкл	1457,21 ± 84,30	784,11 ± 209,23*	1618,92 ± 253,83**
Т-супрессоры, %	10,82 ± 0,67	5,22 ± 0,77*	11,80 ± 3,44**
Т-супрессоры, абс. сод-е в 1 мкл	488,43 ± 22,76	297,77 ± 63,06*	708,40 ± 234,30**
Т-хелперы, %	21,00 ± 1,90	11,00 ± 1,21*	15,00 ± 3,21
Т-хелперы, абс. сод-е в 1 мкл	698,00 ± 45,91	442,00 ± 123,96*	910,52 ± 283,68**
В-лимфоциты, %	7,0 ± 1,10	14,67 ± 1,71*	11,40 ± 2,87
В-лимфоциты, абс. сод-е в 1 мкл	318,42 ± 16,50	606,44 ± 83,47*	655,72 ± 182,65

В сыворотке крови воздействие радиации вызывает понижение активности ферментов пуринового ряда. После введения хлористой ртути имеет место повышение активности изучаемых ферментов, в особенности АДА и АМФ-ДА (табл. 3).

В следующей серии исследований изучено состояние иммунного ответа при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации. Установлено, что после воздействия радиации отмечается изменение основных показателей системы клеточного и гуморального иммунитета. При облучении возрастает общее число лейкоцитов, лимфоцитов, В-лимфоцитов в том числе; снижается содержание Т-лимфоцитов и, в частности, Т-супрессоров и Т-хелперов (табл. 4).

Введение облученным животным хлористой ртути приводит к снижению относительного содержания В-лимфоцитов. В остальном, имеет место повышение показателей иммунного статуса.

Проводя сравнительный анализ эффектов разных изучаемых стрессорных факторов (радиация, ртутная интоксикация), нами установлены значительные сходства в механизме их действия на метаболизм и клеточные функции. Однако при ртутной интоксикации по сравнению с воздействием радиации имеет место снижение уровня В-лимфоцитов, что в какой-то мере объясняется особенностями эффектов ртутной интоксикации на систему иммунитета и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов.

Тапбергеновым С.О. было показано участие адрено-тиреоидной системы в становлении адаптационного синдрома и возможности формирования синдрома адрено-тиреоидной недостаточности при разном типе стрессорных на организм воздействиях, в том числе и радиационном [8]. В определенной степени, обнаруженные нами различия эффектов действующих на организм стрессорных факторов можно объяснить разной степенью становления защитных механизмов и уровнем активности регуляторной функции адрено-тиреоидной системы.

Заключение

1. При радиационном стрессе имеет место повышение процента и абсолютного числа лимфоцитов, за счет увеличения числа В-лимфоцитов, снижается число Т-лимфоцитов и их субпо-

пуляций – Т-хелперов и Т-супрессоров. В сыворотке крови снижается активность 5′-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы.

2. При сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации обнаружено изменение иммунного статуса. В сыворотке крови имеет место увеличение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов относительно как контрольной, так и облученной групп животных; снижение количества относительного количества В-лимфоцитов относительно облученных животных. В сыворотке крови повышается активность изучаемых ферментов как относительно контроля, так и относительно облученных животных. В печени и почках резко снижается активность изучаемых ферментов.

Список литературы

1. Давыдова С.Л., Тагасов В.И. Тяжелые металлы как супертоксиканты XXI века. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – 140 с.

2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – С. 3–5.

3. Rich K.C. Immunoreconstitution by Peripheral Blood Leukocytes in Adenosine Deaminase-deficient Severe Combined Immunodeficiency / K.C. Rich, C.M. Richman, E. Mejias at al. // J. Clin. Invest. – 1980. – V. 66 (2). – P. 389–395.

4. Barankiewicz J. Selective adenosine release from human B but not T lymphoid cell line / J. Barankiewicz, G. Ronlov, R. Jimenez at al. // J. Biol. Chem. – 1990. – V. 265. – P. 15738–15743.

5. Тапбергенов С.О., Тапбергенова С.М. // Лаб. дело. – 1984. – № 2. – С. 104–107.

6. Limatyiul S. Theophyllini modulation of E-rosette formation and indicator of T-cell neonaturation / S. Limatyiul, A. Shore, H.M. Dosch at al. // J. Clin. and Exp. Immunol. – 1978. – Vol. 33, № 3. – P. 503–510.

7. Jondal M. Moleculare analyses of T-cells and B-cells / M. Jondal, G. Holm, H. Wigzel // J. Exp. Med. – 1972. – Vol. 136. – P. 207–209.

8. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Адрено-тиреоидная система. Биоэнергетика клетки и механизмы адаптации к стрессу. – Семипалатинск: Изд-во СГМА, 1998. – 168 с.

УДК 615.373:615.072

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В АСПЕКТЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Супотницкий М.В., Елапов А.А., Борисевич И.В., Кудашева Э.Ю., Климов В.И., Лебединская Е.В.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, e-mail: Supotnitskiy@expmed.ru

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) представляют собой препараты поликлональных антител класса IgG, получаемых из плазмы крови доноров. Современные ВВИГ имеют высокую чистоту IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95%. Активность Fc-фрагмента молекулы IgG приближается к 100%. В работе рассмотрены эволюция способов получения ВВИГ, меры безопасности и контроля качества при производстве ВВИГ, особенности ВВИГ различных поколений и показатели их качества. Проблемы качества и безопасности ВВИГ решаются строгой государственной регламентацией процессов сбора и фракционирования плазмы доноров, контроля производства. Устранение недостатков, характерных для ВВИГ, проводится путем тщательной очистки препарата ВВИГ от агрегатов иммуноглобулинов, протеаз, плазмина, плазминогена, активатора прекалликреина, примесей IgA и IgM. Вирусная безопасность достигается многоступенчатым процессом производства, включающим не менее двух независимых методов (сольвент-детергентная обработка + инкубация при низких значениях pH или пастеризация в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем). Высказано предположение, что к настоящему времени достигнут предел развития всего направления получения ВВИГ из плазмы крови доноров. Отдельные усовершенствования будут касаться повышения эффективности технологий получения и способов клинического применения ВВИГ (препарат для подкожного применения, комбинации различных иммуноглобулинов в препарате и др.), их вирусной безопасности, способов очистки от примесей компонентов, которые раньше не считали способными влиять на результат клинического применения (растворимые молекулы CD4, CD8, HLA, тромбин, следовые количества факторов свертывания крови VIII, IX, X, XI, XII и др.). Однако до настоящего времени не разработаны технологические приемы, позволяющие гарантировать вирусную безопасность крови на 100%. Любым их сочетанием достигается только «максимальная степень вирусной безопасности» при получении ВВИГ. Также невозможно при существующем подходе получения ВВИГ (как пула IgG с высокой степенью очистки, выделенного из плазмы тысяч доноров) добиться и воспроизводимых результатов их клинического применения. Нерешенность этих проблем ограничивает клиническое применение ВВИГ и дальнейшее их совершенствование. Одновременно они предполагают появление на рынке препаратов иммуноглобулинов иного типа: полученных генно-инженерным путем, хорошо охарактеризованных по молекулярному составу, обладающих высокой избирательностью в отношении мишеней воздействия.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения, Fc-фрагмент, IgG, поликлональное антитело, мономерные IgG, корь, иммуноглобулины для внутримышечного применения, изоагглютинины к антигенам A, B, D, ВИЧ 1, ВИЧ 2, вирусы гепатитов A, B и C, парвовирус B19, HBsAg, криопреципитат, сепсис, ВОЗ

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN THE VIEW OF QUALITY, EFFICACY AND SAFETY PROFILES

Supotnitskiy M.V., Elapov A.A., Borisevich I.V., Kudasheva E.Y., Klimov V.I., Lebedinskaya E.V.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center on Expertise of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Supotnitskiy @expmed.ru

Intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations are polyclonal IgG antibodies, obtained from donor blood plasma. Modern IVIG have high IgG purity with normal subclass distribution and the monomer and dimer content of more than 95% of the total volume of a preparation. The activity of Fc-fragment of IgG molecule reaches almost 100%. The article describes the evolution of the approaches to obtaining IVIG, safety measures and quality control in the production of IVIG and the characteristics of various IVIG generations and quality parameters. Quality and safety issues of IVIG are resolved under strict state regulation of the processes of collection and fractionation of donor plasma and monitoring of manufacture. Resolving the issues specific for IVIG is carried out by a thorough purifying of an IVIG preparation form immunoglobulin aggregates, proteases, plasmin, plasminogen, prekallikrein activator, impurities of IgA and IgM. Viral safety is achieved by a multi-step manufacturing process that includes at least two independent methods (solvent-detergent treatment + incubation at low pH or pasteurization, combined with the polyethylene glycol processing). It is assumed that for today the development limit for the whole field of obtaining IVIG from donor plasma has been achieved. Certain improvements will be related to upgrading the efficiency of manufacturing technologies and methods of IVIG clinical applications (preparation for subcutaneous administration, combination of different immunoglobulin preparations, etc.), their viral safety, methods of eliminating the impurities from the components that have previously not been considered to be able to influence the outcome of clinical use (soluble molecules CD4, CD8, HLA, thrombin, trace amounts of blood clotting factors VIII, IX, X, XI, XII and others). However, up till now the technologies ensuring viral safety have not been developed a 100% yet. Any combination of these factors can provide only «maximum level of viral safety» in the obtaining of IVIG. It is also not possible with the existing approach to obtaining IVIG (as a pool of IgG with a high purity derived from thousands of donors plasma) to achieve reproducible results and their clinical application. The unresolved problems limits clinical use of IVIG and their further improvement. At the same time another type of immunoglobulin preparations are assumed to appear on the market: genetically engineered preparations that are well-characterized in terms of molecular composition, having a high selectivity for the target exposure.

Keywords: intravenous immunoglobulin, Fc-fragment, IgG, polyclonal antibody, monomeric IgG, measles, immunoglobulins for intramuscular administration, idioagglutinin to antigens A, B, D, HIV-1, HIV-2, hepatitis A, B and C, parvovirus B19, HBsAg, cryoprecipitate, sepsis, WHO

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) являются наиболее часто используемыми препаратами, изготовленными из плазмы крови доноров. Государственный реестр лекарственных средств и Анатомо-терапевтическо-химическая

(*Anatomical Therapeutic Chemical*) классификация (АТХ) относят ВВИГ к фармацевтической группе «медицинские иммунобиологические препараты» (код по АТХ JO6BA02) [3].

Современные ВВИГ получают фракционированием плазмы крови человека. Они представляют собой препараты поликлональных антител класса IgG, синтезированных В-лимфоцитами в ответ на антигенные стимулы, имевшие место на протяжении жизни человека-донора. IgG – гликопротеин с молекулярной массой около 150 кДа, содержащийся в плазме человека в количестве от 7 до 12 г/л [12]. Класс IgG классифицируют на четыре подкласса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), класс IgA – на два подкласса (IgA1, IgA2). Все классы и подклассы составляют девять изотипов, которые присутствуют в норме у всех индивидов. Каждый изотип IgG определяется последовательностью аминокислот константной области тяжелой цепи [2].

Современные препараты ВВИГ подразделяются на три группы [3]:

I. Стандартные препараты – содержат в основном IgG (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения).

II. Стандартные специфические (гипериммунные) препараты – содержат в основном IgG, но имеют более высокое содержание противовирусных антител.

III. Обогащенные препараты ВВИГ – содержат антитела классов IgG, IgM, IgA против патогенных вирусов и бактерий.

Эффективность и безопасность медицинского применения ВВИГ определяются дуализмом функции IgG: они могут специфически взаимодействовать с чужеродными антигенами и одновременно способны вызывать неспецифические эффекты. Такая функциональная дихотомия является следствием особенностей структуры молекулы IgG. Ее вариабельный регион (два Fab-фрагмента) состоит из легкой и частично из тяжелой цепей и специфически взаимодействует с антигенами, что обусловлено меняющейся от белка к белку последовательностью аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы. Константный регион (Fc- или кристаллизующийся фрагмент) связывает компонент комплемента 1 (C1) и взаимодействует с Fc-рецепторами макрофагов или нейтрофилов. Активация эффекторной функции Fc-фрагмента антитела происходит после агрегации IgG на поверхности антигена, структура молекулы меняется, что служит сигналом для запуска системы комплемента или индукции опсонизации через фагоцитоз (рис. 1) [2].

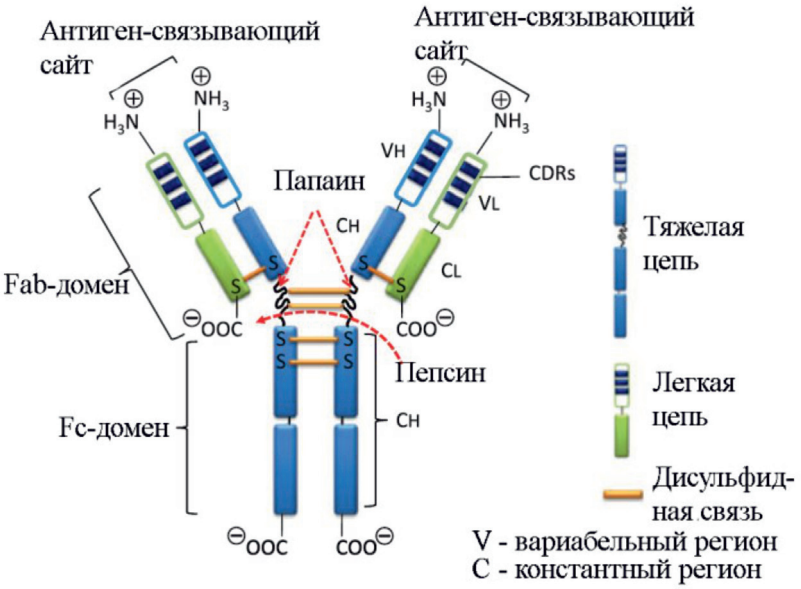


Рис. 1. Схематическое строение иммуноглобулина G. Обработка пепсином приводит к расщеплению в участке молекулы на С-концевой стороне, за дисульфидной связью, соединяющей две тяжелые цепи вариабельного участка IgG. В результате образуются один сдвоенный F(ab')-фрагмент [F(ab')2] и один Fc-фрагмент. Расщепление IgG папаином происходит в N-концевом участке, непосредственно перед дисульфидной связью, в результате образуются два одинаковых Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент [12]

Обобщение опыта клинического применения ВВИГ позволило Е.К. Донюш [3] утверждать, что они обеспечивают:

– увеличение бактерицидной активности сыворотки, стимуляцию фагоцитоза, нейтрализацию некоторых бактериальных токсинов;

– блокаду дифференцировки В-лимфоцитов, продуцирующих антитела;

– предотвращение или блокаду взаимодействия аллергена с IgE, фиксированного на тучной клетке, за счет IgG4 блокирующих антител;

– подавление продукции аллерген-специфических и ауто-антител за счет воздействия антиидиотипических антител;

– снижение продукции и активности провоспалительных цитокинов;

– предупреждение комплемент-зависимого повреждения тканей за счет связывания C3b и C4b компонентов комплемента;

– предохранение от дополнительных вирусных инфекций, обладающих триггерным эффектом при аутоиммунных заболеваниях.

Первыми неспецифическими иммуноглобулинами, использованными в клинической практике, были иммуноглобулины для внутримышечного применения (intramuscular immunoglobulin, IMIG). В России разрешены иммуноглобулин человека нормальный, противоаллергический и 6 специфических иммуноглобулинов, получаемых из плазмы крови иммунизированных людей (противооспенный, антирабический, антистафилококковый, противостолбнячный, против гепатита В и клещевого энцефалита) [1].

Технология приготовления таких иммуноглобулинов разработана в 1940-х гг. Включает этапы получения плазмы крови человека и осаждения из нее IgG этанолом при температуре ниже 0 °C и определенном значении pH [1, 2]. Дополнительной очистки IgG не проводится. Получаемый препарат содержит 70–80 % мономерных IgG и значительные количества IgA и IgM. Вводимые в его составе в организм человека антитела имеют обычный период полураспада, активируют комплемент в присутствии антигена и обладают опсонизирующими свойствами. Применение нормальных иммуноглобулинов оказалось эффективным для профилактики и лечения кори, гепатита А и для предупреждения бактериальных инфекций у детей с наследственной агаммаглобулинемией [3, 12].

Непреодолимыми в рамках данной технологии получения IgG недостатками данных препаратов, стали болезненность в месте введения, низкая скорость поступления антител в системный кровоток и невозможность быстро создавать высокие концентрации антител в ургентных ситуациях. При попытках внутривенного введения у пациентов развивались опасные анафилактоидные реакции и гипотония, что связано с неспецифической активацией комплемента в результате спонтанного образования агрегатов иммуноглобулинов и наличием в препарате следовых количеств протеаз [7]. Поэтому применение препаратов, полученных по данной технологии, ограничено внутримышечным введением.

Попытки повысить безопасность ВВИГ в 1960-х гг. привели к значительному снижению терапевтической эффективности таких препаратов. Сделав правильный вывод о ключевой роли Fc-фрагмента IgG в неспецифической активации комплемента, разработчики предприняли попытки получить ВВИГ либо без такого фрагмента, либо инактивировав его в составе IgG. Для этого IgG расщепляли пепсином, но F(ab')2 исчезали из кровотока в течение 2 суток; расщепление плазмином приводило к получению моновалентных F(ab') с низкой нейтрализующей способностью; не удавалось добиться и полной инактивации Fc-фрагмента в составе IgG обработкой алкилирующими и ацетилирующими соединениями. К тому же энзиматические и химические модификации IgG приводили к утрате ими важной физиологической функции – активации комплемента комплексом «антиген-антитело», что необходимо для эффективного лизиса бактерий и вирусов, поглощенных лейкоцитами [12]. В настоящее время выпуск таких препаратов прекращен [2].

Низкая терапевтическая эффективность энзиматических и химических производных IgG вынудила разработчиков ВВИГ в начале 1970-х гг. вернуться к получению интактного IgG. Особую значимость для потребителей препаратов крови в те годы приобрела их вирусная безопасность. Проблемы качества и безопасности ВВИГ на основе интактного IgG решались строгой государственной регламентацией процессов сбора и фракционирования плазмы доноров, контроля производства. Были разработаны национальные и международные документы, регулирующие производство ВВИГ. Система таких мер приведена в табл. 1.

Таблица 1

Меры безопасности и контроля качества при производстве ВВИГ [12]

Производственный этап	Требования к этапу, критические для обеспечения качества/безопасности ВВИГ
Учреждение по заготовке крови (лицензирование и проверяются национальным регулирующим органом; контроль оборудования, фракционирующего плазму)	
Скрининг донор крови и плазмы	Эпидемиологический надзор за населением, идентификация доноров, конфиденциальное анкетирование кандидатов в доноры на наличие факторов риска, анализ их медицинских документов и анкеты
Процедура сбора крови/плазмы	Контроль длительности процедуры забора крови у доноров, смешивания с растворами, предотвращающими коагуляцию, температуры от момента забора крови до ее направления в блок переработки и др. параметров процесса, определенных нормативным документом
Тестирование донора на вирусоносительство перед забором крови	Выявление антител к ВИЧ 1 и 2, вирусам гепатитов A, B и C, HBsAg, парвовируса B19. Исследование должно проводится индивидуально или минипулами, использованные методы должны быть валидированы
Другие тесты у доноров	Тестирование на изоагглютинины к антигенам A, B, D, не использование крови доноров с высокими титрами антител к этим антигенам
Переработка крови/плазмы	Должна использоваться плазма, замороженная в течение 24–72 ч после забора
Замораживание и хранение плазмы	Должен использоваться быстрый способ замораживания плазмы, в процессе ее хранения температура не должна меняться
Транспортировка плазмы	Во время транспортировки должен вестись постоянный мониторинг температуры ее хранения с записью соответствующим оборудованием. Температура хранения при транспортировке должна быть минус 20 °C или менее
Предприятия по фракционированию плазмы крови (лицензирование и инспекция национальным регулирующим органом)	
Тестирование мини-пулов	Используются технологии амплификации нуклеиновых кислот. Определяется нуклеиновая кислота ВИЧ 1 и 2, вирусов гепатитов A, B и C, парвовируса B19
Тестирование производственного пула	Антитела на ВИЧ 1 и 2, вирус гепатита C, HBsAg (обязательно); РНК вируса гепатита C (обязательно в Европе). Исследование нуклеиновых кислот других вирусов – в соответствии с регулирующими документами
Предприятие по фракционированию плазмы	Должно быть разработано, построено и функционировать в соответствии с GMP
Этапы очистки белков и инактивация вирусов	Все процессы должны быть валидированы, все операции должны выполняться в соответствии с утвержденной СОП
Стерилизующая фильтрация и асептическое заполнение упаковок	То же
Лиофильное высушивание (когда необходимо)	То же
Проверка конечного продукта	Все операции должны выполняться в соответствии с утвержденной СОП

Устранение недостатков, характерных для ВВИГ на основе интактного IgG, проводилось путем более тщательной очистки препарата от агрегатов иммуноглобулинов, протеаз, плазмина, плазминогена, активатора прекалликреина, примесей IgA и IgM. Е.К. Донюш [3] выделяет 4 поколения ВВИГ.

Препараты первого поколения – начало 1970-х гг., это энзиматически и химически модифицированные IgG, не имевшие функционального Fc-фрагмента.

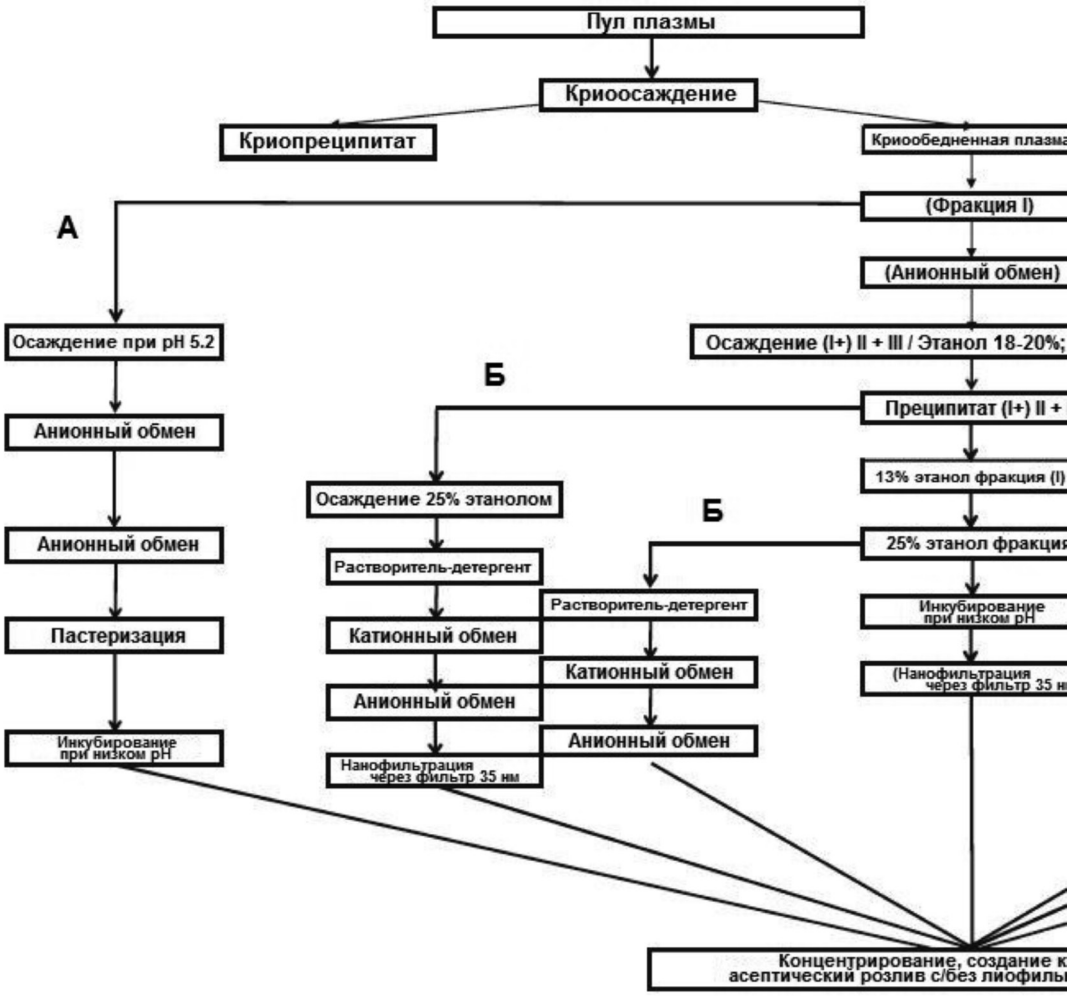


Рис. 2. Основные технологии, используемые для получения коммерческого ВВИГ и других компонентов крови из плазмы человека [12]. А, Б, В и Г – технологии, описанные в работах Bertolini J. [8], Teschner W. et al. [17], Terpstra F.G. et al. [16] и Stucki M. et al. [15] соответственно (начало)

Препараты второго поколения – конец 1970-х гг., включали полностью интактную молекулу IgG с активной Fc-функцией и могли применяться не только с целью заместительной, но и иммуномодулирующей терапии. Однако степень их очистки оставалась низкой, они содержали IgA в количествах, вызывающих анафилактические реакции при внутривенном введении, показатель Fc-функции не превышал 70–75 %.

Препараты третьего поколения создавались в середине-конце 1980-х гг., характеризовались высокой чистотой и полной активностью Fc-фрагмента, высокой степенью вирусной безопасности, достигаемой многоступенчатым процессом производства. Выпускались в жидком виде и могли храниться при температуре 2–8 °C.

Препараты четвертого поколения – препараты, удовлетворяющие более жестким требованиям вирусной безопасности и физиологического распределения IgG по подклассам. Разработаны в 1990-х гг. и широко используются в настоящее время. Имеют высокую чистоту IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95 %. Активность Fc-фрагмента молекулы IgG приближается к 100 %. Препараты получают, используя многоступенчатую схему инактивации вирусов, включающую не менее двух самостоятельных методов (сольвент-детергентная обработка + инкубация при низких значениях pH или пастеризация в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем). Препараты выпускают в жидком виде,

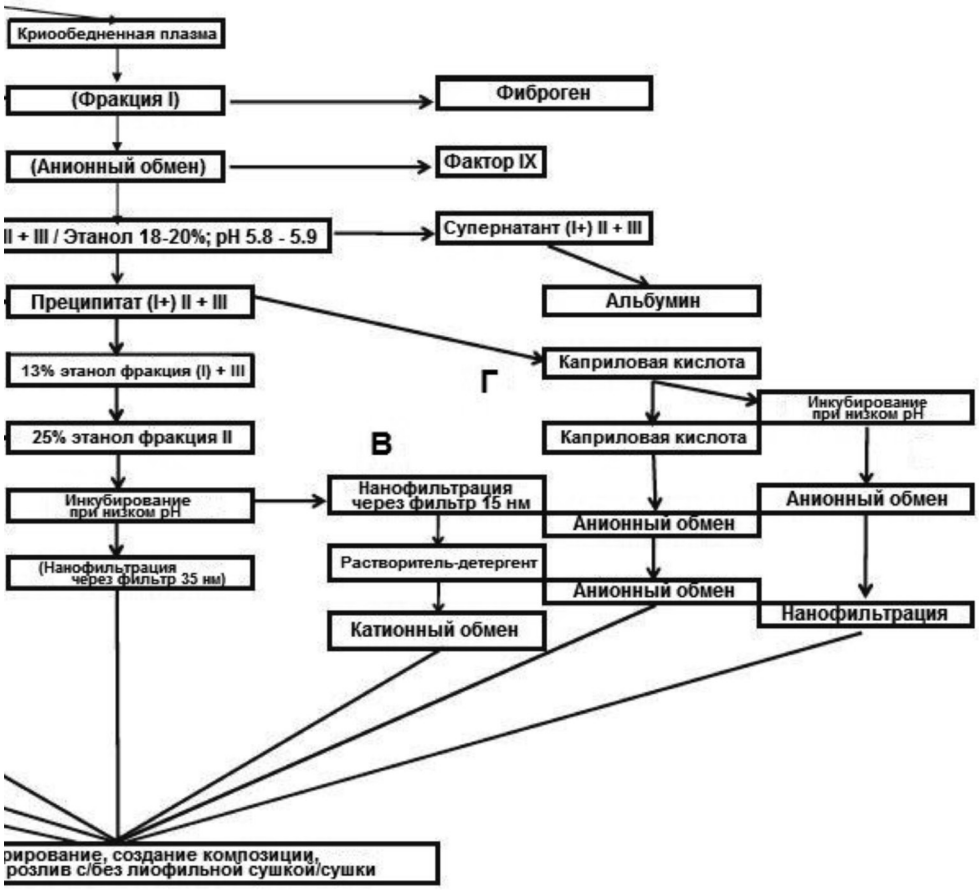


Рис. 2. Основные технологии, используемые для получения коммерческого ВВИГ и других компонентов крови из плазмы человека [12]. А, Б, В и Г – технологии, описанные в работах Bertolini J. [8], Teschner W. et al. [17], Terpstra F.G. et al. [16] и Stucki M. et al. [15] соответственно (окончание)

допускается хранение при комнатной температуре.

В качестве стабилизаторов ВВИГ четвертого поколения используются вещества, безопасные для пациентов с нарушением углеводного обмена и дисфункцией почек, 10%-е растворы ВВИГ позволяют снизить объемную нагрузку на пациента. Учитывая, что степень очистки IgG в препаратах четвертого поколения приближается к 100%, их можно считать пределом развития всего направления получения ВВИГ из плазмы крови доноров. Отдельные усовершенствования будут касаться повышения эффективности технологий получения и клинического применения ВВИГ (препарат для подкожного применения, комбинации различных иммуноглобулинов в препарате и др.), их вирусной безопасности, способов очистки от примесей компонентов, которые раньше не считали способными влиять на результат клинического применения (растворимые молекулы CD4, CD8, HLA, следовые количества факторов свертывания крови VIII, IX, X, XI, XII и др.). Основные технологии, используемые в настоящее время для получения ВВИГ и других компонентов крови, показаны на рис. 2.

Получение коммерческого ВВИГ из плазмы человека начинается с отделения от нее так называемого «криопреципитата». Для этого замороженную плазму оттаивают в контролируемых условиях, затем центрифугируют с помощью центрифуг непрерывного действия (при температуре 2–3 °C). Полученный криосупернатант

(«cryosupernatant» или «cryo-poor plasma») используют для хроматографического выделения белков протромбинового комплекса, антитромбина или С1-ингибитора системы комплемента крови. Для осаждения фибриногена супернатант может подвергаться первой этанольной преципитации (8% этанола при нейтральном значении pH). Для выделения ВВИГ используют три или четыре этапа осаждения этанолом при низких значения pH (осаждение по Кону) и обработку пепсином в низких концентрациях – при этом получают так называемую фракцию II (fraction II). Для уменьшения антикомплементарной активности ВВИГ и более глубокой очистки от IgA, осаждение этанолом может быть дополнено комбинацией этапов хроматографической очистки на катионных и анионных обменниках (с заменой третьего и четвертого осаждения по Кону). Выход фракции II при таком способе очистки плазмы составляет 3–6 г/л, в зависимости от исходного количества IgG в плазме и использованных методов его преципитации и последующей очистки [12].

Стандартная технология производства позволяет из 1 литра плазмы получить до 2,5 упаковок альбумина 10%, до 3,5 упаковок иммуноглобулина для внутривенного введения 5% и около 200–250 МЕ фактора VIII [4].

Основной тенденцией в стабилизации препаратов ВВИГ в настоящее время считается использование высокой концентрации IgG (100 мг/ мл по белку); слабокислой среды (pH 4,5–5,5); включение в лекарственную форму стабилизаторов, таких как полиолы (сорбит), сахара (мальтоза, глюкоза), или аминокислоты (глицин, пролин, изолейцин); отсутствие в препаратах хлорида натрия и сахарозы; осмолярность, близкая к физиологической; отсутствие консервантов и антибиотиков [1, 10].

Требования к свойствам ВВИГ следующие [3]:

– они должны иметь оптимальный спектр антител в соответствии с инфицированностью населения (более 1000 доноров);

– обладать доказанной эффективностью (с помощью контролируемых клинических исследований);

– распределения IgG по подклассам должно соответствовать их содержанию в плазме крови;

– для каждой партии препарата должен быть задекларирован титр антител;

– макроагрегаты должны составлять менее 1% общего содержания IgG;

– антикомплементарная активность не должна превышать 1,0 CH50/1 мг белка протеина;

– гемолизины не должны содержаться в препарате, титр АВ-антител должен быть менее 1:8;

– активаторы прекалликреина, консерванты, активированные ферменты, токсические вещества не должны присутствовать в препарате;

– если предусмотрено применение у пациентов с врожденным дефицитом IgA; содержание IgA должно быть минимальным;

– высокая противовирусная очистка.

Возможность получения IgG с высокой степенью очистки позволила в последнее десятилетие вернуться к практике их подкожного введения, оказавшейся неудачной в 1940–1950-е гг. из-за большого количества реакций на балластные компоненты иммуноглобулинов, получаемых по технологиям того времени. Иммуноглобулины для подкожного введения (subcutaneous immunoglobulin, SCIG) в основном используются для лечения пациентов с врожденными нарушениями антителообразования (низкий уровень IgA), с повышенным содержанием в сыворотке крови воспалительных маркеров, флебитами, заболеваниями почек и другой патологией, создающей условия для осложнения при введении ВВИГ [6]. В настоящее время за рубежом в клинической практике используется не менее 6 SCIG. Сравнение свойств SCIG с аналогичными свойствами ВВИГ приведено в табл. 2.

Для улучшения проницаемости внеклеточного матрикса для IgG в SCIG добавляется рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20), что позволяет сократить расход препарата на курс лечения пациента и добиться более высоких уровней антител в плазме крови [9]. По совокупности свойств и благодаря более простому применению в клинике, SCIG, особенно препараты с rHuPH20, способны вытеснить ВВИГ с рынка фармацевтических препаратов.

Существует серьезное противоречие между требованиями к качеству и эффективности ВВИГ, и его безопасностью. Прежде всего, оно имеет отношение к вирусной безопасности ВВИГ и других препаратов крови. Чтобы ВВИГ был эффективным и соответствовал критериям качества, плазма должна быть получена от как можно большего количества доноров, более 1000. Но чем больше донаций использовано для по-

лучения плазмы, тем больше риск того, что она будет инфицирована опасными для человека вирусами. Когда ВВИГ начали применять в клинической практике, считалось, что если IgG фракционируют холодным этанолом, то это обеспечивает вирусную безопасность полученных препаратов. Но эти надежды не оправдались, вирусы, особенно возбудитель гепатита С, продолжали находить в крупных партиях ВВИГ [19].

Таблица 2

Сравнение свойств SCIG и ВВИГ [14]

Свойство	ВВИГ	SCIG
Стабильность поддержания уровня IgG в сыворотке крови	Невозможно	Возможно
Возможность пиков концентраций IgG в сыворотке крови	Возможно	Невозможно
Защита от возбудителей инфекционных болезней	Возможна	Возможна
Доступ к венам	Нужен	Не нужен
Продолжительность инфузии	Несколько часов	Один час или меньше
Частота инфузий	Каждые 2–4 недели	Обычно одно введение в неделю
Возможность домашнего введения	Возможно, но мало кто из пациентов пользуется такой возможностью	Возможно, большинство пациентов предпочитает именно такое введение

Таблица 3

Способы, используемые для инактивации вирусов в препаратах крови [5, 12]

Способ	Суть способа	Недостатки способа
1	2	3
Пастеризация жидкого продукта	Нагревание продукта при температуре 60 °С в жидком состоянии 10–12 ч	Риск заражения вирусами гепатитов В и С существует при использовании пастеризованных концентратов; необходимость использования больших концентраций протекторов, в основном углеводов с различными добавками, для защиты лабильных белков плазмы от денатурации. Одновременно они стабилизируют и вирусы
Химическая инактивация вируса в жидком продукте	Основан на способности химических веществ проникать через липидную оболочку вирусов	Применение ограничено из-за лабильности белков плазмы крови. Способ применим для инактивации вирусов, имеющих липидную оболочку. Малоэффективен для инактивиции вирусов, вызывающих гепатит А или парвовирусную инфекцию
Химическая обработка + ультрафильтрация продукта	Присоединение к химической обработке метода ультрафильтрации	Удаление продуктов распада вирусов требует дополнительных этапов
Ультрафиолет + химические вещества	Плазму и ее препараты подвергают облучению светом в ультрафиолетовом диапазаоне в присутствии малых концентраций химических веществ – красителей (метиленовый синий и др.)	Способ применим для инактивации вирусов, имеющих липидную оболочку. Малоэффективен для инактивиции вирусов, вызывающих гепатит А или парвовирусную инфекцию. Удаление продуктов распада вирусов требует дополнительных этапов
Обработка лиофилизата паром	Лиофилизат подвергают обработке горячим паром в закрытой системе, заполненной инертным газом под давлением в течение 1–10 ч	В некоторых препаратах обнаруживали вирус гепатита В

Окончание табл. 3

1	2	3
Сухой прогрев лиофилизата	Инактивация вирусов происходит при нагреве лиофилизата при температуре 68 °С в течение 32–60 ч	В концентрированных негомогенных препаратах сохранялись вирусы гепатитов В, С и ВИЧ
Жесткая термообработка лиофилизата	Прогрев до 80 °С в течение 72 ч	Требуются протекторы, возможна частичная денатурация белков. Возможно сохранение в препарате вирусов, вызывающих гепатит А или парвовирусную инфекцию

Таблица 4

Показатели качества ВВИГ [12]

Показатель	Норма
Растворимость лиофильно-высушенного продукта	Менее 10 мин при температуре 20 °С
Прозрачность	Полная, не должно быть взвешенных частиц и невидимых частиц установленного размера
pH	4,0–4,5 или 6,8–7,4
Осмотическое давление, мОсм×моль/кг	≥ 240[а]
Общий белок, г/л	Не менее 30[а]
Содержание гамма-глобулина, %	≥ 95[а]
Димер + мономер, %	≥ 90[а]
Агрегаты, %	≤ 3[а]
Вспомогательные вещества (например, натрия хлорид, глицин, мальтоза, маннит, сахароза и т.п.)	В соответствии с нормативным документом
Вирус-инактивирующие агенты(сольвенты, детергены, три(n-бутил)фосфат, мкг/мл	≤ 10 или в соответствии с нормативным документом
Полисорбат 80, мкг/мл	≤ 100 или в соответствии с нормативным документом
Титр гемагглютинина Анти А	Негативный при разведении 1/64 (при концентрации белка 3 %)[а]
Титр гемагглютинина Анти В	Негативный при разведении 1/64 (при концентрации белка 3 %)[а]
Титр гемагглютинина Анти D	≤ 1[а]
IgA	В соответствии с нормативным документом. Максимальное количество должно быть указано на упаковке препарата[а]
Активатор прекалликреина (prekallikrein activator, PKA), МЕ/мл	Менее 35 (при концентрации белка 3 %)[а]
Тест на идентичность человеческому происхождению	Положительный[а]
Антикомплементарная активность, CH50/мг IgG	≤ 1[а]
Целостность Fc-фрагмента	Рутинного способа анализа не существует, используют применяемый при производстве иммуноглобулина
Титры специфических антител	В соответствии с регистрационным удостоверением лекарственного средства[б]
HBsAg	Отсутствует[а]
Антитела к ВИЧ 1 и 2	Отсутствуют
Антитела к HCV	Отсутствуют
Бактериальная стерильность	Стерилен[а]
Тест на эндотоксин, МЕ/мл	Менее 0,5 (при содержании белка 5 %), менее 1,0 (содержание белка 5–10 %)[а]
Anti-HBs, МЕ/мл	≥ 0,5[а]
Тест на пирогенность (LAL-тест)	Апирогенен

Примечания. а – European Pharmacopoeia specification; б – при концентрации белка в препарате 50 г/л он должен содержать как минимум два специфических антитела (одно к возбудителю вирусной инфекции, другое – к бактериальной) в концентрации, по крайней мере, в три раза более высокой, чем в стандартных препаратах ВВИГ.

Почти все мировые производители препаратов крови сталкивались с проблемой вирусной контаминации своих продуктов [5]. В настоящее время решение этой проблемы осуществляется в двух направлениях: адекватная проверка исходного сырья и применение все более совершенных технологий инактивации вирусов. Тем не менее проблема инфицирования больших пулов плазмы и, как следствие, получаемых из них препаратов, осталась. В табл. 3 приведены сведения об основных способах, используемых для инактивации вирусов в препаратах крови.

По мнению В.П. Панова [5], вирусная безопасность продуктов крови обеспечивается тремя непременными факторами: отбором доноров, тестированием стадии донации и пулов плазмы, инактивацией и удалением вирусов в процессе производства препаратов крови. Процедуры, обеспечивающие выполнение этих факторов, должны соответствовать правилам GMP. Максимальная степень вирусной безопасности может быть достигнута путем комбинации всех трех факторов. Обязательной является процедура валидации способов инактивации и удаления вирусов.

В то же время более чем 30-летний опыт разработки способов вирусной инактивации в препаратах крови показывает, что вряд ли удастся найти какой-то единый подход к инактивации оболочечных и безоболочечных вирусов. Современные технологические процессы производства препаратов из плазмы крови доноров должны включать, как минимум, две эффективных стадии вирусной редукции, причем одна из них должна быть эффективна против безоболочечных вирусов [4].

В целом же данные, приведенные в табл. 3, показывают, что до настоящего времени не разработаны технологические приемы, позволяющие гарантировать вирусную безопасность крови на 100 %. Любым их сочетанием достигается только «максимальная степень вирусной безопасности» (см. [5, 12]). Риск контаминирования вирусами препаратов крови возрастает при масштабировании производства, использовании концентрированных препаратов и расширении круга производителей.

Критерии качества, которые должен соблюдать производитель ВВИГ, определяет национальная фармакопея. Методы, используемые при оценке качества ВВИГ, должны быть валидированы. Показатели качества ВВИГ приведены в табл. 4.

Стандарты ВОЗ и референс-препараты ВВИГ и других препаратов крови европейские производители получают из Национального института биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC; Potters Bar, UK), Центра оценки и исследований биологических препаратов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration; CBER/FDA, Bethesda, MD) или из Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare; EDQM, Strasbourg, France). Каталоги международных стандартов доступны на сайтах NIBSC и ВОЗ.

В то же время, современная концепция получения ВВИГ как пула IgG с высокой степенью очистки, выделенного из плазмы тысяч доноров (ВВИГ четвертого поколения), содержит ряд ограничений, неразрешимых в ее собственных рамках.

Сходство различных партий ВВИГ по физико-химическим свойствам, как это показано в табл. 4, не означает, что сходным будет и терапевтический эффект после их введения пациенту. Даже по приблизительным оценкам в стандартных поливалентных ВВИГ могут определяться антитела к 17 бактериальным антигенам, 21 антигену вирусов, 6 антигенам грибов и простейших [13]. Невозможно добиться воспроизводимых результатов, экспериментируя системой, в которой действуют по неизвестным закономерностям не менее 54 неизвестных факторов.

Иммунный ответ на введение ВВИГ трудно прогнозировать. Высокие дозы ВВИГ способны угнетать продукцию интерлейкинов (ИЛ) и снижать уровень экспрессии рецепторов к ИЛ2 вследствие наличия в препарате соответствующих антител, а также блокировать Fc-рецепторы при активных Fc-фрагментах IgG. Содержание в препаратах ВВИГ ряда биологически активных протеинов, например растворимых антигенов CD4, CD8 и антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, также оказывает влияние на реализацию физиологического иммунного ответа на антигенный раздражитель [3].

С позиций доказательной медицины в настоящее время подвергается сомнению терапевтическая эффективность ВВИГ

при отдельной патологии. Например, ранее считалось, что при терапии сепсиса и септического шока можно использовать любые препараты, позволяющие нормализовать уровень иммуноглобулинов. Многолетняя клиническая практика и экспериментальные работы показали, что только введение ВВИГ, обогащенных IgM и IgA, повышает выживаемость пациентов. Однако IgA при случайном введении пациенту с врожденным дефицитом IgA, вызывает анафилактические реакции. В многоцентровом исследовании не обнаружено снижения летальности при использовании стандартных ВВИГ у кардиохирургических больных с тяжелой послеоперационной системной воспалительной реакцией, считавшейся показанием к их применению [12].

Существует проблема наличия в препаратах растворимых молекул CD4, CD8 и HLA II и I и антител к ним, которые могут влиять на распознавание антигена лимфоцитами; а также тромбина, факторов VIII, IX, X, XI и XII в количествах, активирующих свертывание крови и приводящих к образованию множественных тромбов у пациента [12].

Нерешенность этих проблем приводит к неопределенности результатов клинического применения ВВИГ четвертого поколения и требует их дальнейшего совершенствования, в том числе за счет расширения оцениваемых показателей качества. Одновременно можно предположить появление на рынке препаратов иммуноглобулинов иного типа: полученных генно-инженерным путем (без использования плазмы крови человека), поэтому хорошо охарактеризованных по молекулярному составу и обладающих высокой избирательностью в отношении мишеней воздействия.

Список литературы

1. Борисевич И.В., Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А. с соавт. Медицинские иммунобиологические препараты. – М., 2011.

2. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. – М., 2005.

3. Донюш Е.К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 49–63.

4. Зубкова Н.Б. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы // Биопрепараты. – 2014. – № 1. – С. 4–10.

5. Панов В.П. Принципы обеспечения вирусной безопасности продуктов крови // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 3. – С. 39–47.

6. Углова Т.А. Подкожное введение иммуноглобулина при заместительной терапии у детей с первичными иммунодефицитами // Медицинские новости. – 2014. – № 5. – С. 47–51.

7. Barandun S., Kistler P., Jeunet F., Isliker H.: Intravenous administration of human gamma-globulin // Vox Sang. – 1962. – Vol. 7. – P. 157–174.

8. Bertolini J: Chromatographic purification of immunoglobulins downstream // Biotechnol Prog. – 2000. – Vol. 31. – P. 20–21.

9. Frost G.I. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration // Expert Opin Drug Deliv. – 2007. – Vol. 4. – P. 427–440.

10. Hooper J/A: Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2008. – Vol. 28. – P. 765–778, viii.

11. Oncley J.L., Melin M., Richert D.A., Cameron J.W., Gross P.M. The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and beta1-lipoprotein into subfractions of human plasma // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71. – P. 541–550.

12. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance // Vox Sang. – 2010. – Vol. 98. – P. 12–28.

13. Schwartz R. Overview of the biochemistry and safety of a new native intravenous gammaglobulin, IGIV, pH 4,25 // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 83. № 4A. – P. 46–52.

14. Jolles S., Stein M.R.,·Longhurst H.J., Borte M., Ritchie B., Sturzenegger M.H., Berger M. New frontiers in subcutaneous immunoglobulin treatment // Biol. Ther. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 3.

15. Stucki M., Boschetti N., Schafer W., Hostettler T., Kasermann F., Nowak T., et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product // Biologicals. – 2008. – Vol. 36. – P. 239–247.

16. Terpstra F.G., Parkkinen J., Tolo H., Koenderman A.H., Ter Hart H.G., von Bonsdorff L., et al. Viral safety of Nanogam, a new 15 nm-filtered liquid immunoglobulin product // Vox Sang. – 2006. – Vol. 90. – P. 21–32.

17. Teschner W., Butterweck H.A., Auer W., Muchitsch E.M., Weber A., Liu S.L., et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process // Vox Sang. – 2007. – Vol. 92. – P. 42–55.

18. Werdan K., Pilz G., Müller-Werdan U., Maas Enriquez M., Schmitt D.V., Mohr F.W., et al. Immunoglobulin G treatment of post cardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome – the ESSICS study // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. № 3. – P. 716–723.

19. Yap P.L. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: an overview of transmission episodes with emphasis on manufacturing data // Clin. Ther. – 1996. – Vol. 18 (Suppl. B). – P. 43–58.

УДК 614.39

СПЕЦИФИКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. СООТНОШЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ ЗАЩИТЫ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ И ОБЩЕСТВЕННОГО ИНТЕРЕСА

Флорес М.А.

НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, e-mail: flores.marg@yandex.ru

В статье рассмотрена специфика медико-биологических исследований с участием человека по оценке влияния факторов окружающей среды (биомониторинга) в Европе в аспекте защиты персональных данных. Непреложное требование – любое исследование с участием человека невозможно без предварительного рассмотрения соблюдения этических норм и требований по защите персональных данных со стороны этического комитета – нуждается в существенных доработках. Медико-биологические исследования, чаще всего многоцентровые, оперируют большими масштабами данных и приводят к результатам, имеющим общественный характер. Это требует пересмотра коммуникативных технологий в начале подготовки исследования и после него, особенно на уровне принятия политических решений, большего междисциплинарного диалога и упрощения процедур для вторичной обработки данных. В России всё чаще стали выполняться медико-биологические исследования с участием человека. Поэтому вопросы, обсуждаемые в статье, представляются актуальными и нуждаются в практическом воплощении.

Ключевые слова: биомаркёры, клинические испытания, медико-биологические исследования с участием человека, оценка влияния факторов окружающей среды, информационный листок пациента, вторичная обработка данных

SPECIFIC OF HUMAN BIOMARKER RESEARCH ON ENVIRONMENTAL FACTORS. DATA PROTECTION AND SOCIAL INTEREST INTERRELATION

Flores M.A.

Research institute of public health and healthcare management of Sechenov First Moscow State medical University of Russian Ministry of health, Moscow, e-mail: flores.marg@yandex.ru

The specific, from data protection point of view, of biomedical research including human subjects (biomonitoring) assessing environmental factors in Europe is analyzed in the article. The crucial point – any research on humans cannot begin without ethical committee' approval– needs to be reconsidered according to biomedical particularities. Biomedical research mostly multicultural manipulates a huge data and gives socialite outcome. This fact calls for changes in communication levels at the beginning of research and afterwards, interdisciplinary dialogue development and simplification of secondary data use. Russia is involved more and more in biomedical research on humans. The questions rising in the article are considered to be pressing and worth implemented in practice.

Keywords: biomarkers, clinical trial, biomedical research on humans, environmental factors assessment, patient informative note, secondary use of data

Терминология

Необходимо, прежде всего, различать такие понятия, как клиническое испытание и медико-биологическое исследование (биомониторинг) с участием человека. Клинические испытания проводятся на базе клиник «в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях для организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами» [14].

Медико-биологические исследования изучают взаимодействие здоровья населения и факторов окружающей среды (далее – ОС), используя биомаркёры – изменения в биологических тканях и жидкостях человека, характеризующих контакт с фактором внешней среды (маркёры экспозиции), отражающие уровни содержания маркера экспозиции в организме (маркёры чувствительности и эффекта) [6]. Результаты по оценке уровня воздействия и концентрации в организме человека могут инициировать принятие превентивных действий по защите ОС и профилактических мер по сохранению здоровья населения. Регулярные исследования биомаркёров дают последовательную информацию о развитии симптомов, приводящих к болезни, вызванной неблагоприятными (токсичными) факторами ОС. Поскольку многие серьёзные заболевания развиваются в течение нескольких лет, разработка метода использования биомаркёров представляется важной. В 2003 году в ЕС была принята Стратегия по окружаю-

щей среде и здоровью человека [19]. В ней рассмотрены многие аспекты развития экологического общественного здоровья и предложен план по развитию медико-биологических исследований.

В 2006 году был проведён Семинар по подготовке пилотного медико-биологического исследования, собравший все заинтересованные лица: учёных, политиков, НГО и ассоциации химических производителей [22]. Все участники пришли к заключению, что:

1. Необходимо и дальше развивать стратегии по пониманию обработки полученных персональных данных.
2. Интегрировать данные клинических испытаний, экологического мониторинга с информацией биомаркёров на национальном и международном уровнях.
3. Разрабатывать коммуникативные стратегии на этапе планирования исследования и в процессе исследования.
4. Взаимодействовать со всеми заинтересованными лицами ещё на подготовительном этапе для более эффективной разработки политических решений.
5. Пилотное исследование должно выработать методики и надлежащую практику для проведения биомониторинга человека по всей Европе [22].

Проведённое в 2010–2012 гг. пилотное исследование DEMOCOPHES [18] выявило существующие различия между аналитическими и организационными требованиями научных организаций Европы к обработке данных, которое приводит к невозможности правильного сравнения полученных результатов. Как следствие, в существующую Стратегию по окружающей среде и здоровью [19] были внесены добавления и разработан План действий по медико-биологическим исследованиям в ЕС [22].

Основные этические и законодательные документы

Участие человека в медико-биологических исследованиях означает чёткое следование этическим нормам и законам о защите персональных данных. В Европейском Союзе (далее – ЕС) целый комплекс этических и законодательных мер разработан на основе ключевых документов, предназначенных для всех стран-участниц ЕС. Это:

– Нюренбергский кодекс в 1947 году;
– Всемирная декларация прав человека, принятая в 1948 году;
– конвенция по правам ребёнка, 1989 год;
– Конституция страны участника ЕС;
– Директива 95/46/ЕС, принятая в 1995 году [1].

Директива 95/46/ЕС устанавливает требования по защите персональных данных, а также по свободному обмену персональными данными между государствами-членами ЕС. Согласно ст. 8 Директивы 95/46/ЕС персональные медицинские данные человека запрещено обрабатывать, если только не соблюдены все требования по их защите. Для этого требуется:

– определить цель обработки данных для рассмотрения её научной значимости независимым органом;
– информировать потенциального субъекта исследования, носителя персональных данных, и получить его согласие (за исключением некоторых условий);
– обрабатывать данные только в ключе определённой исследованием цели;
– не раскрывать данные третьим лицам и не использовать их для иных целей;
– использовать данные только в указанных для исследования временных рамках;
– обеспечить аккуратность, целостность и актуальность полученной информации;
– обеспечить сохранность информации;
– дать возможность субъектам исследования (носителям персональных данных) получать доступ к их данным и корректировать их [22].

Этические принципы, как правило, основываются на четырёх базовых понятиях: самостоятельность принятия решений; конфиденциальность сведений; благоприятное воздействие/непричинение вреда и справедливость [21]. Они разработаны скорее для клинической практики, где общение доктора с пациентом представляет собой обособленное от общественности действо, и конфиденциальность играет основную роль. В медико-биологических исследованиях общественная значимость превалирует над частным интересом. Поэтому Knoppers and Chadwick (Кнопперс и Чедвик) в 2005 добавили новые принципы, которые более соответствуют общественному интересу и общественному здоровью в целом, такие как обоюдность, взаимность, гражданская солидарность [22].

Документы, регламентирующие медико-биологические исследования с участием человека

Проведение медико-биологических исследований с участием человека подробно описывает Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением

достижений биологии и медицины, более коротко – Конвенция о правах человека и биомедицине (далее – Конвенция) [3]. Конвенция была принята в испанском городе Овиедо в 1997 году и ратифицирована 26 странами. В 1999 году вступила в силу. Конвенция законодательно закрепила этические и юридические принципы при применении новейших медико-биологических технологий. Она прекрасно согласуется с Конвенцией о защите прав человека и основных свобод [4], оперируя одними и теми же принципами, концепциями и терминами, и констатирует:

– свободу проведения исследований, при обязательном условии соблюдения защиты прав человека при независимой оценке научной значимости исследования и одобрение со стороны этического комитета;

– положительное отношение между риском и выгодой при проведении исследований;

– прозрачность проведения исследований и ответственность всех его участников.

Документ не устанавливает конкретных требований для комплексных задач исследований, предоставляя возможность для их постоянного развития и совершенствования. Все последующие уточнения могут публиковаться в Дополнительных протоколах. Так, Дополнительный Протокол к Конвенции о правах человека и биомедицине по медико-биологическим исследованиям (Additional Protocol for the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, 2005) (далее – ДП) [16] отражает все аспекты исследования от его начала и до конца, включая набор и отбор субъектов исследования. В соответствии с ним исследования с участием человека могут начаться в случае, если:

– нет другой альтернативы в исследованиях, дающей ту же эффективность;

– отсутствует риск и вред для субъектов, включая общественный и психологический, превышающий или сопоставимый с потенциальной пользой;

– имеется соответствие существующим критериям научного исследования;

– получено информированное и свободное согласие субъектов исследования;

– обеспечено право субъектов на получение информации о цели, плане, возможных рисках и пользе, а также о результатах исследования;

– план исследования получил одобрение со стороны компетентного органа после тщательного изучения всех поданных документов.

Этические комитеты в медико-биологических исследованиях

Часто одно и то же исследование оценивается различными этическими комитетами по-разному [22]. При наличии свободного времени Исследователь после прохождения нескольких комитетов может, в конце концов, получить одобрение. Даже законный статус решений комитетов различается в зависимости от страны: от консультационного до законодательного. В ЕС очень часто подвергаются критике:

– разнообразие в составе комитета

– отсутствие различия в профессиональных компетенциях членов комитета

– профессиональная компетенция членов [22].

Подавляющее большинство членов этических комитетов является практикующими врачами, а вот специалисты общественного здравоохранения отсутствуют, хотя именно они способны оценить медико-биологические исследовательские проекты с точки зрения последствий и полезности для всего общества. Практические врачи, которые не понимают специфику влияния ОС с достаточно отдалёнными последствиями для здоровья населения, могут вносить излишнюю обеспокоенность или недооценивать факторы ОС.

Среди рассматриваемых этическим комитетом документов фигурирует информированный листок пациента («документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого исследования») [14] – информированное согласие субъекта исследований. Сразу оговоримся, что терминология, предлагаемая 61 ФЗ, не совсем верна для медико-биологических исследований, где субъект исследования не является пациентом, и нуждается в уточнении.

Правильное понимание информации согласия

Информированное согласие – это самостоятельное, свободное и правильно понятое подтверждение участия человека в исследованиях. Несмотря на чёткость поставленных вопросов и ясности изложения информации в нём, нельзя говорить об идентичности подхода к каждому из потенциальных участников исследования. Речь идёт о так называемом человеческом факторе. Процесс подачи и понимания информации не может не зависеть от:

– авторитета лица, дающего информацию и испрашивающего согласие, с одной стороны;

– правильного понимания человеком всех научных процедур, происходящих во время исследования, с другой стороны.

Ещё более сложными являются процедуры получения информированного согласия для многоцентровых исследований, в которых задействованы регионы с различными культурами и социальными нормами. В некоторых регионах очень сильна авторитетность семьи или совета старейшин. В таком случае возможность человека принимать решение не чётко выражена [21]. Также существует неопределённость в отношении участия детей в исследованиях. Биологический возраст не является единственным критерием в этом вопросе. В ряде стран ЕС сбор персональных данных и забор биологических образцов у детей находится в ответственности у родителей до достижения ребёнком 18 лет, в то же время в базах данных системы наказания ребёнок может самостоятельно нести ответственность, начиная с 13 лет [22].

Вторичная обработка данных. Обновлённое информированное согласие?

Согласно Директиве 95/46/ЕС [1] информированное согласие берётся на единовременное использование биоматериала для указанной цели исследования. Всё чаще звучит мнение, что данные по биоматериалам можно использовать несколько раз.

Если персональные данные будут использованы для иных целей (вторичная обработка данных), нежели предусматривалось, необходимо обновлённое информированное согласие. В связи с этим возникают огромные экономические и организационные трудности. Ведь надо вновь контактировать с каждым субъектом исследования. Такая процедура требует времени и интенсивной ментальной работы. В данном случае этические требования становятся чрезмерной нагрузкой, тем более, что при подписании первоначального согласия субъекты исследования выражают свою приверженность общественному здравоохранению [22]. Единственным исключением из требований для обновлённого согласия Директива 95/46/ЕС называет значительный общественный интерес, определение которого находится в компетенции национального закона или административной власти [1]. В таком случае исследователи прилагают максимум усилий для надлежащей защиты персональных данных и основных прав и свобод гражданина, заложенных в Конституциях страны-участника ЕС. (Ст. 12–13 Директивы 95/46/ЕС).

Предложена методология для оценки значительной общественной пользы медико-биологических исследований [17]:

– идентификация глобального социально-экономического и политического контекста;

– анализ практических действий;

– анализ процесса принятия решения на национальном уровне;

– оценка согласно европейским стандартам защиты человеческого достоинства, социального равенства, солидарности и демократического участия [17].

Результаты в медико-биологических исследованиях с участием человека для оценки влияния факторов ОС

Субъект исследования имеет право на получение результатов исследований своих данных. Это не всегда происходит, так как в ОС так много химических веществ, что дать однозначный ответ по конкретному влиянию конкретного вещества не представляется возможным [2]. Многие исследователи считают напрасной тратой ресурсов сообщать ту же самую информацию ещё и индивидуально, поскольку результаты публикуются в открытом доступе [21]. В медико-биологических исследованиях индивидуальные результаты не предоставляются из-за:

– недостатка соотнесения результатов на индивидуальном уровне;

– недостатка времени и ресурсов (иногда проходят годы для изменений в состоянии здоровья);

– страха причинить ненужное беспокойство, к примеру, данные исследований говорят о повышенном содержании в грудном молоке стойких органических загрязнителей, знание об этом останавливает кормящих мам, но очевидный факт пользы грудного молока для новорождённого неоспорим [17];

– отсутствия практических компетенций у исследователя. За разъяснениями субъект исследования часто обращается к практикующему врачу.

Чтобы избежать недоразумений, проще уже в самом начале информировать участников об ожидаемых результатах, а также об их праве не знать результаты [17].

Большее сожаление вызывает тот факт, что не все исследователи сообщают результаты исследований представителям исполнительной власти. Взаимная работа будет

способствовать поддержке рекомендованных профилактических мер и разработке превентивных действий.

Проведение медико-биологических исследований в России

Базовыми этическими документами для проведения научных исследований с участием человека являются:

– Хельсинкская декларация 1964 г.;

– Конституция РФ;

– Федеральный закон РФ «О персональных данных» от 27 июля 2006 года N 152-ФЗ;

– Федеральный закон РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ РФ.

Оценка этических стандартов в ходе клинических исследований в Российской Федерации проводится этическими комитетами (ЭК). Их работу регламентирует Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», ГОСТР 52379-2005, утвержденный Минздравом России в 2013 году. В Федеральном законе Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ также прописаны функции ЭК.

В компетенцию ЭК входят «совершенствование стандартов этической экспертизы, совершенствование методологии, разработка типовых стандартных операционных процедур» [9]. Это предполагает наличие потенциальных возможностей для совершенствования этических и правовых норм, в том числе в отношении медико-биологических исследований.

Комитет по этике при Минздраве России, чья деятельность прописана в Приказе Минздрава России от 29 ноября 2012 г. N 986н [12] представляет собой прообраз Всероссийского комитета по этике. Однако в данном Приказе деятельность Совета по этике ограничена защитой жизни, здоровья и прав только тех пациентов, которые принимают участие в клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения [12].

Российский комитет по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, созданный в 2006 году, берёт на себя межведомственную координацию [8]. В состав Комитета входят ведущие российские биологи, медики, философы и юристы.

Процедура проведения медико-биологических исследований рассмотрена в методических указаниях Роспотребнадзора МУ 2.1.10.2809-10. 2.1.10. «Состояние здоровья населения в связи с состоянием природной среды и условиями проживания населения. Использование биологических маркёров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга [6]. Ими предусмотрено информирование о результатах исследований всех заинтересованных специалистов, а также населения.

Резюмируя всё вышесказанное, приходим к **следующим выводам**:

I. Медико-биологические исследования с участием человека по оценке влияния факторов ОС на здоровье имеют более выраженный общественный характер и отличаются от клинических испытаний масштабностью получаемых данных и значимостью для здравоохранения в целом. При этом:

– вовлечение в исследования многих стран требует гармонизации этических и юридических законодательств, не умаляющих национальных особенностей и защиту национальных данных;

– оповещение о результатах важно на уровне исполнительной власти.

II. В ЕС разработаны ключевые законодательные акты по проведению медико-биологических исследований с участием человека по оценке влияния факторов ОС. Выработан План действий ЕС [22], проведены пилотные многоцентровые исследования [22].

III. Чрезмерная требовательность со стороны этических комитетов по вторичному использованию данных может представлять препятствие для получения результатов медико-биологического исследования.

IV. В медико-биологических исследованиях необходима правильная интерпретация данных для каждого типа биоматериалов. Для этого требуются нормативные значения по каждому из наиболее распространённых в ОС химических веществ.

V. В России разработаны законодательные основы для проведения клинических испытаний. Проведение медико-биологических исследований базируется лишь на методических указаниях. Для полномасштабного проведения медико-биологических исследований влияния факторов ОС в России необходимы:

1. Подготовка нормативно-законодательного документа для проведения медико-биологических исследований.

2. Дополнение формы информационного листка (информированного согласия). Замена термина «пациент» термином «субъект исследования».

3. Облегчение этических требований для процедуры вторичного информированного согласия.

4. Межсекторальная работа по установлению фоновых данных, предельных норм и отклонений по наиболее распространённым загрязнителям.

5. Введение большего числа представителей общественного здоровья в состав этических комитетов.

6. Вовлечение представителей исполнительной власти в круг оповещаемых о результатах исследования лиц.

В **заключение** можно отметить, что специфика медико-биологических исследований с участием человека по оценке факторов ОС предполагает пересмотр этических требований по защите персональных данных. В России при подготовке законодательного документа по проведению таких исследований для значительной экономии времени, необходима тесная работа с европейскими коллегами по результатам проведённых в ЕС пилотных исследований.

Список литературы

1. Директива 95/46/ЕС. Директива Европейского парламента по защите индивидуума и обработке персональных данных (дата обращения 01.06.2015) https://www.dataprotection.ie/docs/EU-Directive-95-46-EC/89.htm.

2. Ильченко И.Н., Карташева А.Н. Структура индивидуального и группового заключения по результатам обследования человека с определением биомаркеров экспозиции к химическим загрязнителям, гармонизированная с международными требованиями // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4. – часть 1. – С. 178–182.

3. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?CL=RUS&NT=164 (Дата обращения 14.05.2015).

4. Конвенция о защите прав человека и основных свобод http://protivodeistvie.su/ESPCH/Evropeiskaya%20konvenciya.html (дата обращения 21.05.2015).

5. Конституция Российской Федерации. 1993г. http://www.constitution.ru/

6. МУ 2.1.10.2809-10. 2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием природной среды и условиями проживания населения. Использование биологических маркеров для оценки загрязнения среды обитания металлами в системе социально-гигиенического мониторинга. Методические указания 2011. http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293808/4293808621.htm (дата обращения 30.05.2015).

7. Нюрнбергский кодекс http://www.psychepravo.ru/law/int/nyurnbergskij-kodeks.htm (дата обращения 19.05.2015).

8. Положение о Российском Комитете по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам Юнеско http://www.bioethics.ru/rus/staff/ (Дата обращения 02.06.2015).

9. Правила клинической практики в Российской Федерации http://docs.cntd.ru/document/901866939 (Дата обращения 20.05.2015).

10. Приказ Минздравсоцразвития России № 774н от 31 августа 2010 г. «О Совете по этике» http://sovetrektorov.ru/docs/2010/170910/ (дата обращения 20.05.2015).

11. Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 N 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» http://www.zakonprost.ru/content/base/60949/print (Дата обращения 20.05.2015).

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Положения о Совете по этике» от 29 ноября 2012 г. N 986н http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142078/

13. Федеральный закон Российской Федерации «О персональных данных» от 27 июля 2006 года N 152-ФЗ http://www.rg.ru/2006/07/29/personaljnye-dannye-dok.html (дата обращения 29.05.2015).

14. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html (Дата обращения 29.05.2015).

15. Федеральный закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ РФ http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html (Дата обращения 20.05.2015).

16. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine/ (дата обращения 01.06.2015) http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/195.htm.

17. Birgit Dumez, Karel van Damne and Ludwine Casteleyn. Research on ethics in two large Human Biomonitoring projects ECNIS and NewGeneris: a bottom up approach Environmental Health 2008, 7 (Suppl.1)S7. http://www.ehjournal.net/content/7/S1/S7.

18. DEMOCOPHES: Federal Office of Public health FOPH Confederation Suisse http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00238/07698/12056/index.html?lang=en (Дата обращения 01.06.2015).

19. Environment and Health Strategy http://ec.europa.eu/health/healthy_environments/policy/health_environment/strategy_en.htm (Дата обращения 19.05.2015).

20. Ludwine Casteleyn, Birgit Dumez, An Jammers, Karel Van Damme. Ethics and data protection in human biomarker studies. ECNIS, 2010. 115 p.

21. Ludwine Casteleyn, Birgit Dumez, Karel Van Damme, Wagida A. Anvar Ethics and data protection in human biomarker studies in environmental health. International journal of hygiene and environmental Health. 216 (2013). P. 599–605 www.elsevier.com/locate/ijheh.

22. Ovnair Sepai, Clare Collier, Birgit van Tongelen and Ludwine Casteleyn Human biomonitoring data interpretation and ethics; obstacles or surmountable challenges? Environmental health 2008, 7(Suppl 1):S13 http://www.ehjournal.net/content/7/S1/S13.

УДК 618.11-006.6:621.31:612.015.38]-074

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И АКТИВНОСТИ АМИНОКСИДАЗ В ПОРАЖЕННЫХ ОПУХОЛЬЮ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ ЯИЧНИКАХ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Кравцова О.Е., Вереникина Е.В., Чалабова Т.Г., Пустовалова А.В.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Рак яичников – заболевание, развивающееся в большом проценте случаев в период угасания половой функции, на фоне изменения нейроэндокринного фона организма. В работе исследовано влияние неоадъювантной полихимиотерапии (ПХТ), в зависимости от ее эффективности, на уровень биогенных аминов и активность аминоксидаз в опухолевом и контралатеральном, непораженном яичнике. Группой сравнения являлись больные раком яичников, не получавшие неоадъювантную ПХТ. Эффективная ПХТ приводила к нормализации уровня серотонина и гистамина, а также ферментативной активности аминооксидаз как в опухолевой, так и в неизмененной ткани контралатерального яичника. В то же время, в случае неэффективности неоадъювантной химиотерапии нормализации биогенового статуса яичников не отмечалось. Следовательно, изменения в локальном содержании биогенных аминов и активности аминоксидаз можно рассматривать, как патогенетический фактор злокачественного перерождения ткани яичников, предшествующий морфологическим признакам малигнизации.

Ключевые слова: рак яичников, серотонин, гистамин, 5-оксииндолуксусная кислота (5ОИУК), моноаминоксидаза-А (МАО), диаминоксидаза (ДАО)

CHANGES IN LEVEL OF BIOGENIC AMINES AND AMINOXIDASE ACTIVITY IN TUMOROUS AND CONTRALATERAL OVARIES IN PATIENTS IN DEPENDENCE ON ANTITUMOR TREATMENT EFFECTIVENESS

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Kravtsova O.E., Verenikina E.V., Chalabova T.G., Pustovalova A.V.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

In a large percentage of cases, ovarian cancer develops during the sexual function decrease and neuroendocrine changes. The study analyzed an influence of neoadjuvant polychemotherapy (PCT), in dependence on its effectiveness, on the level of biogenic amines and aminoxidase activity in tumorous and contralateral (non-tumorous) ovary. The comparison group included ovarian cancer patients which did not receive neoadjuvant PCT. An effective PCT resulted in normalization of serotonin and histamine levels and aminoxidase enzymatic activity in both timorous and unchanged contralateral ovarian tissue. Normalization of biogenic status of ovaries was not observed in ineffective chemotherapy. Thus, changes in the local content of biogenic amines and aminoxidase activity can be considered as a pathogenetic factor for malignant transformation of ovarian tissue, previous to morphological signs of malignization.

Keywords: ovarian cancer, serotonin, histamine, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), monoamine oxidase A (MAO), diamine oxidase (DAO)

Рак яичников (РЯ) поражает женщин любого возраста – от юного до старого, однако наибольший процент случаев приходится на 45–65 лет, т.е. в период угасания половой функции и увеличенной стимуляции гонадотропинов [4]. Регуляция репродуктивной системы осуществляется с помощью нейроэндокринной системы, в которую входят как периферические эндокринные железы, так и центральная нервная система. Биогенные амины (БА) при этом составляют одно из ведущих звеньев в цепи факторов гуморальной регуляции, общего и местного гомеостаза. Катехоламины, серотонин и гистамин действуют на клетки периферических органов в качестве непосредственных агонистов, модуляторов или посредников. Они индуцируют динамику морфогенетических процессов, сопряженных с функциональной и регенеративной активностью тканевых компонентов органа [2].

В экспериментальных и клинических исследованиях выявлены изменения в синтезе и метаболизме биогенных аминов как при различных патологических состояниях, так и при физиологических изменениях, в частности репродуктивной системы [3,6]. Причастность биогенных аминов к регуляции репродуктивной функции организма доказана многочисленными исследованиями. Установлено взаимовлияние стероидных гормонов, в частности эстрогенов и прогестинов и БА [1].

В настоящее время остается не достаточно изученной роль биогенных аминов в развитии опухолевого процесса и в част-

ности рака яичников. Среди этих веществ в онкологическом плане особый интерес представляют серотонин и дофамин, как вещества, не только способные влиять на скорость и уровень пролиферации клеток, но и на синтез и превращение половых гормонов. Биогенные амины синтезируются не только в различных структурах ЦНС, но и многочисленными гормонпродуцирующими клетками диффузной эндокринной системы, так называемой APUD-системы. При этом доля периферических биогенных аминов достаточно высока. Они действуют практически на все виды общего обмена: на углеводный, белковый, жировой, минеральный обмены, секрецию соляной кислоты в желудке, функцию желчного пузыря, островков Лангерганса, кровоснабжение, регуляцию микроциркуляции и других сосудистых реакций. Биогенные амины участвуют в проявлении процессов аллергии и воспаления, кинетике пролиферативных процессов и реализации стрессорной реакции. Известно, что сами опухоли способны эктопически секретировать практически любые биологически активные вещества, как пептидной, так и стероидной природы, которые вырабатываются нормальными эндокринными клетками [9].

Ранее нами были обнаружены нарушения в локальном содержании половых гормонов, а также изменение биоаминового статуса, как в злокачественной опухоли, так и в контралатеральном, не пораженном опухолью [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния неоадъювантной химиотерапии на содержание биогенных аминов и активность аминоксидаз в опухолевом и контралатеральном непораженном яичнике в зависимости от эффективности проведенного лечения.

Материалы и методы исследования

В группу исследования входили 64 пациентки со злокачественными первичными опухолями яичников III–IV стадии. Возрастной состав больных, включенных в исследование, колебался от 41 до 72 лет. Медиана возраста – 56,5 ± 2,6 года. По менструальной функции – все женщины находились в пременопаузе и различных сроках менопаузы.

Гистологическое строение опухоли – цистаденокарцинома. Часть пациенток (n = 20) не получала предоперационное противоопухолевое лечение. Другая группа больных (n = 54) первым этапом комбинированного лечения получала неоадъювантную химиотерапию по схеме CAP: циклофосфан – 600 мг/м^2; цисплатин – 100 мг/м^2; доксорубицин – 50 мг/м^2. В дальнейшем все больные были оперированы в отделении онкогинекологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Оценка результатов химиотерапии производилась согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных по шкале RECIST [5]. В итоге после проведения противоопухолевого лечения больные были разделены на 2 подгруппы: с положительным эффектом (n = 34) и без эффекта (n = 20). Во всех группах с помощью методов ИФА определяли концентрацию гистамина, серотонина (5HT) и его метаболита 5-оксииндолуксусную кислоту (5ОИУК) (IBL,Германия) в 10% цитозольных фракциях тканей яичников, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин 20 и 1% БСА. Ферментативную активность МАО-А и ДАО в гомогенатах тканей яичников определяли по методу Сивораша Г.А. и Сидельниковой Ю.Н. [7]. В тех случаях, когда злокачественная опухоль затрагивала только один из парных органов, исследовали ткань контралатерального, гистологически не измененного яичника. В качестве условно здоровой ткани яичников исследовали визуально не измененные гонады, удаленные при операции по поводу фибромиомы матки у 21 женщины. В группу с доброкачественными образованиями придатков вошли 23 женщины, оперированные по поводу кист яичников без малигнизации. Все женщины дали добровольное согласие на использование удаленного во время операции материала в научных целях.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали (таблица), что содержание серотонина, а также 5-ОИУК в ткани яичников с доброкачественными образованиями (кистами) достоверно не отличалось от показателей в интактной ткани яичников. При этом содержание гистамина в ткани кист было более чем в 4 раза выше по сравнению с интактной тканью яичника. Известно, что в норме серотонин дезаминируется МАО-А, а гистамин – ДАО. Установлено, что в ткани кист активность МАО-А была повышена в 1,8 раза, а активность ДАО – в 1,3 раза относительно показателей в интактных яичниках.

Уровень серотонина и его метаболита 5ОИУК в ткани злокачественной опухоли яичников оказался сниженным в 3,5 раза и в 1,7 раза соответственно, по сравнению с показателями в интактной ткани яичников. При этом отмечено повышение ферментативной активности МАО-А в 2,5 раза. Содержание гистамина в злокачественной опухоли было снижено в 2 раза относительно уровня в условно интактной ткани, а активность ДАО, напротив, повышена в 3,4 раза. Содержание серотонина

и 5ОИУК в контралатеральном яичнике, не пораженном злокачественной опухолью, было снижено в 2,6 и 1,5 раза соответственно по сравнению с тканью интактных яичников и достоверно не отличалось от показателей в ткани злокачественной опухоли. Это же касалось и уровня гистамина, который был снижен в 2 раза и также достоверно не отличался от показателей в пораженном злокачественной опухолью яичнике. Активность МАО-А в ткани контралатерального опухолевому яичника возросла в 1,9 раза, а активность ДАО была повышена в 4,1 раза относительно показателей в интактной ткани яичников и достоверно не отличалась от соответствующих показателей в ткани злокачественной опухоли.

эффектом от лечения была отмечена полная нормализация как тканевого содержания серотонина, гистамина и 5ОИУК, так и активности ферментов – МАО-А и ДАО. При этом восстановление уровня биогенных аминов и активности ферментов произошло как в ткани яичника со злокачественной опухолью, так и в контралатеральном ему органе. Уровни серотонина и гистамина в опухолевом и контралатеральном ему яичнике после эффективного противоопухолевого лечения оказались выше в 3,3 раза и в 1,9 раза соответственно, по сравнению с показателями злокачественной опухоли яичников и контралатеральных им органов, без эффективной неоадъювантной химиотерапии. При этом концентрация 5ОИУК повысилась в 1,6 раза. Активность МАО-А

Содержание биогенных аминов и активность аминоксидаз в ткани яичников в зависимости от эффективности противоопухолевого лечения

Объект исследования (ткань)	Показатели				
	Серотонин (мкг/г тк.)	5ОИУК (мкг/г тк.)	Гистамин (мкг/г тк.)	МАО-А (мкм/мг белка в час)	ДАО (мкм/мг белка в час)
интактные яичники	0,21 ± 0,03	1133 ± 60	0,34 ± 0,04	11,5 ± 1,2	9,8 ± 1,0
Киста яичника	0,19 ± 0,03	1054 ± 82	1,4 ± 0,2[1]	20,7 ± 1,7[1]	11,1 ± 1,8
РЯ без неоадъювантной химиотерапии	0,06 ± 0,01[1]	668 ± 70,3[1]	0,17 ± 0,02[1]	28,8 ± 3,8[1]	33,4 ± 3,4[1]
контралатеральный яичник без неоадъювантной химиотерапии	0,08 ± 0,02[1]	743 ± 67,4[1]	0,17 ± 0,02[1]	21,9 ± 3,2[1]	40,1 ± 3,6[1]
РЯ после эффективного противоопухолевого лечения лечения	0,2 ± 0,03[2]	1086 ± 53[2]	0,32 ± 0,03[2]	10,9 ± 0,8[2]	9,7 ± 0,9[2]
контралатеральный яичник после эффективного ПО лечения	0,21 ± 0,02[2]	1129 ± 63[2]	0,35 ± 0,04[2]	11,3 ± 1,0[2]	9,6 ± 0,7[2]
РЯ после лечения без эффекта	0,08 ± 0,01[1]	653 ± 42[1]	0,18 ± 0,01[1]	26,9 ± 1,8[1]	35,7 ± 3,2[1]
контралатеральный яичник после лечения без эффекта	0,1 ± 0,01[1]	679 ± 34[1]	0,16 ± 0,02[1]	23,5 ± 1,6[1]	41,3 ± 3,4[1]

Примечания. 1 – статистически значимые отличия от условно интактных яичников; 2 – статистически значимые отличия между группами с эффективным и неэффективным противоопухолевым лечением ($p < 0,05–0,001$).

Таким образом, несмотря на отсутствие морфологического перерождения ткани контралатерального яичника в опухолевую, метаболические процессы в парном органе оказались изменены и отражали картину, свойственную злокачественному процессу.

Что касается воздействия неоадъювантной химиотерапии на содержание биогенных аминов и активность ферментов их дезаминирующих, то в группе с выраженным

в опухоли после эффективного лечения стала в 2,6 раза, а ДАО – в 3,4 раза ниже, чем в опухоли без противоопухолевого лечения.

В то же время у больных с отсутствием эффективности неоадъювантного противоопухолевого лечения в ткани злокачественной опухоли яичника уровень серотонина оставался в 2,6 раза, 5ОИУК в 1,7 раза, а гистамина – в 1,9 раза ниже по сравнению с показателями в интактных яични-

ках. В то же время активность МАО-А и ДАО в образцах злокачественной опухоли больных без эффекта от лечения была выше, чем в интактных яичниках в 2,3 раза и в 3,6 раза соответственно. Исследование уровня биогенных аминов и аминоксидаз в непораженном контралатеральном яичнике у пациенток без выраженного эффекта противоопухолевого лечения выявило показатели, соответствующие злокачественному процессу. Так, уровень серотонина, 5ОИУК и гистамина в ткани контралатерального яичника был снижен по сравнению с показателями в интактных яичниках в 2,1 раза, 1,7 раз и в 2,1 раза соответственно. Активность МАО-А была повышена в 2 раза, а ДАО – в 4,2 раза. При сравнении показателей уровня биогенных аминов и активностей аминоксидаз в опухоли и в ткани противоположного, не малигнизированного яичника у пациенток без выраженного противоопухолевого эффекта от лечения, достоверных изменений выявлено не было.

Анализируя состояние моноаминэргической системы в ткани яичников при злокачественной и доброкачественной трансформации, следует отметить принципиально разное ее функционирование. Доброкачественная трансформация яичников не вызывала в них снижения насыщенностью серотонином и его метаболитом 5ОИУК, а уровень гистамина даже повышался, вероятно, за счет увеличения иммунокомпетентных тучных клеток. Снижение в тканях концентрации БА не происходило даже несмотря на повышение активности аминоксидаз. Злокачественное перерождение ткани яичников сказывалось не только на самом пораженном яичнике, но и на не измененном морфологически, контралатеральном органе. Метаболические изменения характеризовались угнетением биогенового фона, выраженного в снижении уровня серотонина и гистамина. При этом повышение активности аминоксидаз, в частности, МАО-А, вероятно, не было причиной падения концентрации серотонина, так как в этом случае уровень 5ОИУК был бы повышен. Скорее всего, в случае возникновения злокачественной опухоли мы имеем дело с изменением субстратной специфичности аминоксидаз, которое часто регистрируется в случае возникновения гипоксии тканей, характерной для злокачественного роста, а также снижением насыщенности тканей серотонином, возможн, за счет блокировки синтеза. Тот факт, что контралатеральный, морфологически и гистологически неизмененный яичник обладает теми же метаболическими характеристиками, что и пораженный орган, свидетельствует о системном, центральном поражении организма при раке яичников.

Эффективная неоадъювантная химиотерапия приводила к нормализации как концентраций серотонина, гистамина и 5ОИУК, так и активностей аминоксидаз не только в опухолевом яичнике, но и в контралатеральном ему. В то же время, в случае неэффективности неоадъювантной химиотерапии нормализации биогенового статуса яичников не отмечалось.

Выводы

Таким образом, эффективная неоадъювантная химиотерапия приводила к нормализации уровня серотонина и гистамина, а также ферментативной активности аминооксидаз как в опухолевой, так и в неизмененной ткани парного органа, что свидетельствовало о патогенетической значимости нарушения биогенного статуса как пораженного, так и контралатерального органа. Следовательно, снижение синтеза серотонина и усиленный распад гистамина на фоне повышенной активности МАО-А можно рассматривать, как патогенетический фактор именно злокачественного перерождения ткани яичников. Причем, учитывая подобные изменения в ткани морфологически не измененного парного органа, можно предполагать, что эти процессы предшествуют морфологическим признакам злокачественности.

Список литературы

1. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 62–69.

2. Диндяев С.В. Функциональная морфология биоаминового обеспечения матки крыс в процессе полового цикла: Автореф. дисс. доктора.мед.наук. – М., 2008. – 49 с.

3. Каплиева И.В. Особенности обмена серотонина в иммунокомпетентных органах опухолевых крыс после проведения аутогемохимиотерапии//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 572–573.

4. Мелько А.И. Эпидемиологические и клинико-морфологические особенности злокачественных опухолей яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 2. – С. 68–70.

5. Переводчикова Н.И. Адъювантная терапия рака молочной железы // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 53–56.

6. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Глазкова О.Л. Роль биогенных аминов в развитии полиметаболических нарушений после гистерэктомии // Проблемы репродукции. – 2013. – № 2. – С. 42–47.

7. Сиворакша Г.А., Сидельников Е.М. Определение активности моноаминоксидазы и диаминоксидазы в одной пробе сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 51–54.

8. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А. Сравнительный анализ уровня половых гормонов, биогенных аминов и активности аминоксидаз в ткани злокачественной опухоли яичников и контралатеральном, непораженном органе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 49–51.

9. Юдит Л., Вайтунайти С. Репродуктивная эндокринология: Эктопические гормональные синдромы. – М.: Мед, 1998. – Т. 2. – С. 208–225.

УДК 613.632:616.831+577.112

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИИ РТУТЬЮ

Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: immun11@yandex.ru

В статье приведены результаты иммунологического обследования 73 мужчин, работающих в условиях воздействия паров металлической ртути (стажированные работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации, пациенты с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) I–II степени и пациенты с ХРИ III степени в отдаленном периоде нейроинтоксикации). Установлено, что нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) так же, как и ростовый фактор (TNF-α) вовлечены в сано- и патогенетические механизмы формирования и развития нейроинтоксикации парами металлической ртути. На различных этапах развития заболевания BDNF может выполнять двойную функцию. Факт достоверного нарастания BDNF параллельно нарастанию тяжести течения заболевания свидетельствует о том, что для нейропротекции, возможно, требуется низкий или умеренный уровень BDNF. Тогда как высокие количества нейротрофина провоцируют механизмы повреждения нейронов и глии.

Ключевые слова: интоксикация ртутью, нейротрофический фактор головного мозга, ауто-АТ к Глу-Р (глутаматные рецепторы) и ГАМК-Р (рецепторы γ-аминомасляной кислоты), рабочие

THE ROLE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN MECHANISMS OF EXPRESSION NEUROINTOXICATIONS MERCURY

Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution of Mediko-Ecological Researches», Angarsk, e-mail: immun11@yandex.ru

The results of immunological examination of 73 men working under the impact of metallic mercury vapors (Trained workers with initial manifestations neurointoxication, patients with chronic mercury intoxication (HRI) I-II degree and those with CXR III level in the long term neurointoxication). It is found that a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as well as the growth factor (TNF-α) are involved in pathogenic mechanisms sano- and the formation and development of metallic mercury vapors neurointoxication. At various stages of the disease, BDNF can perform a dual function. The fact that significant increase of BDNF in parallel increasing severity of the disease suggests that neuroprotection may need a low or moderate level of BDNF. While high amounts of neurotrophin provoke neuronal damage mechanisms and glia.

Keywords: mercury toxicity, brain-derived neurotrophic factor, autoantibodies to the Glu-P (glutamate receptors) and GABA-R (receptor γ-aminobutyric acid), the workers

В настоящее время проблема токсических поражений нервной системы парами металлической ртути актуальна как для медицины труда, профессиональной патологии, так и экологии человека в целом. Особенно важным аспектом проблемы является отсутствие надежных методов ранней этиологической диагностики интоксикации парами металлической ртути. Клиническая картина нейроинтоксикаций не специфична для конкретных нейроядов и мало отличается от широко распространенных в популяции стрессовых, дезадаптационных, невротических нарушений, сопровождающих многие соматические заболевания и органические поражения мозга [2]. В связи с чем изучение механизмов повреждения нервной ткани с последующим обоснованием надежных способов диагностики является актуальной проблемой.

Традиционно нейротрофины рассматривали как вещества, участвующие в долговременном выживании и дифференциации нейронов. Мозгоспецифический нейротрофический фактор (BDNF) – один из представителей группы нейротрофинов, обладающий высокой функциональной активностью, которая значительно отличается в зависимости от стадии онтогенеза. В период развития BDNF участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Во взрослом организме основной его функцией является нейропротекция, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов. BDNF участвует в развитии и сохранении нейрональных клеток мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. В мозге mRNA (матричная РНК) BDNF и сам полипептид идентифицированы в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса, в мозжечке [6]. В этой связи не

исключено, что уровень BDNF у пациентов с хронической ртутной интоксикацией может отражать степень выраженности патологического процесса в нервной и иммунной системах.

Целью настоящей работы явилась оценка изменений в содержании BDNF в сопоставлении с сывороточными концентрациями АТ к Глу-Р и ГАМК-Р у лиц с различной степенью выраженности нейроинтоксикации парами металлической ртути.

Материалы и методы исследования

Обследованы 73 мужчины, работающих в условиях воздействия паров металлической ртути и находящихся на обследовании и лечении в клинике института. В том числе: 11 стажированных работников с начальными проявлениями нейроинтоксикации, выявленными в ходе медицинского осмотра врачами клиники и проявляющимися в виде изменений в психоэмоциональной сфере и (или) неврологических расстройств (возраст 47,05 ± 1,24 года и средним стажем работы 19,18 ± 1,08 года); 19 пациентов с ХРИ I–II степени, характеризующейся преимущественно астеноневротическим синдромом (в возрасте 49,60 ± 1,3 года, со средним стажем работы 21,65 ± 1,61 года). В следующую группу включены 43 пациента с ХРИ III степени в отдаленном периоде нейроинтоксикации. В клинической картине пациентов указанной группы (возраст – 53,38 ± 0,82 лет, стаж – 15,62 ± 0,8 года) доминирует энцефалопатия, основным проявлением которой являются психические расстройства (чаще в виде органического астенического расстройства или органического расстройства личности с когнитивными и эмоционально-волевыми нарушениями различной степени выраженности). Контрольную группу условно здоровых мужчин в количестве 26 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами. Клиническое обследование работников, выполненное в клинике института, основывалось на классификационных критериях болезней и состояний, согласно МКБ 10-го пересмотра. С помощью тест-систем ChemiKine (Канада) в образцах сыворотки крови определяли содержание BDNF стандартным методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учитывая, что баланс глутаматергической и ГАМК-ергической систем контролирует уровень экспрессии BDNF, также определяли содержание ауто-АТ (ауто-антител) к Глу-Р (глутаматным рецепторам) и ГАМК-Р (рецепторам γ-аминомасляной кислоты) с помощью технологии «Иммункулус» методом Эли-нейро-тестирования. Статистические расчеты проводились с помощью программы Statistica 6.0 в среде Windows (№ AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии – «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН). Для показателей рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили). Для всех имеющихся выборок проверялась гипотеза нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилкса. В случае отсутствия правильного распределения использовался непараметрический метод для попарного сравнения – U критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления зависимостей между показателями BDNF и АТ к Глу-Р, ГАМК-Р был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.) и Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ сывороточной концентрации BDNF у лиц с установленным диагнозом нейроинтоксикации парами металлической ртути в зависимости от степени выраженности патологического процесса (табл. 1) свидетельствует о повышении его уровня у стажированных рабочих с начальными проявлениями нейроинтоксикации до 826,9 пг\мл (разброс значений указанного показателя находился в пределах от 798,6 до 1218,6 пг\мл), у пациентов с ХРИ I–II степени до 979,4 пг\мл (разброс значений показателя находился в пределах от 820,8 до 1169,1 пг\мл), а у больных с ХРИ III степени – до 1035,1 пг\мл (684,7 – 1269,6 пг\мл). В группе сравнения медианное значение показателя составило – 659,5 пг\мл при разбросе значений от 443,6 до 776,2 пг\мл. Обращают на себя внимание выявленные достоверные различия указанного показателя в зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации парами металлической ртути. А именно, у пациентов с III степенью ХРИ, в клинике которых имеют место органические расстройства личности с когнитивными и эмоционально – волевыми нарушениями, значение показателя достоверно выше, чем у лиц с начальными проявлениями и пациентов с ХРИ I–II степени.

Сопоставляя полученные данные с результатами предыдущих исследований, характеризующих особенности изменений сывороточной концентрации цитокинов, в том числе TNFα, нами показано [1], что развитие нейроинтоксикации парами металлической ртути сопровождается генерацией медиаторных про- и противовоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют выработку АТ к специализированным структурам тканей. С нарастанием тяжести патологического процесса изменяется динамика и взаимосвязь про- и противовоспалительных цитокинов. Что касается TNFα, то у лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации была выявлена ярко выраженная тенденция к увеличению сывороточной концентрации TNFα, у пациентов с I–II степенью нейроинтоксикации

уровень TNFα продолжал возрастать, а с нарастанием тяжести патологического процесса у пациентов с III степенью ХРИ концентрация TNFα значительно снизилась относительно лиц с начальными проявлениями нейроинтоксикации и пациентов с I–II степенью ХРИ. Следует отметить, что TNFα относится к ростовым факторам, которые, взаимодействуя с рецепторами, могут влиять на активность клеток иммунной системы, регулировать воспалительные и аутоиммунные процессы.

В связи с вышесказанным актуальным являлось определение уровней АТ к Глу-Р и АТ к ГАМК-Р, поскольку изменение экспрессии ионотропных рецепторов глутамата является одним из механизмов, регулирующих эффективность синаптической передачи, что лежит в основе процессов памяти и обучения, развития и поддержания межклеточных контактов и восприятия боли [3, 6]. В результате наших исследований установлена тенденция к возрастанию уровней АТ к Глу-Р у лиц с начальными проявлениями интоксикации до 0,25 (0,22–0,29) у.е., у пациентов с I–II степенью ХРИ – 0,33 (0,25–0,36) у.е., с III степенью ХРИ – 0,35 (0,24–0,42) у.е., относительно группы контроля –(0,19 (0,16–0,21) у.е.). В зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации у обследованных достоверных различий не установлено. Отмечена лишь тенденция к росту медианных значений показателя в сравниваемых группах. Что касается АТ к ГАМК-Р, то также, между сравниваемыми группами и контролем достоверных различий не обнаружено (у лиц с начальными проявлениями интоксикации уровень показателя составил 0,23 (0,20–0,26) у.е., у пациентов с I–II степенью ХРИ – 0,29 (0,24–0,32) у.е., с III степенью ХРИ – 0,35 (0,32–0,44) у.е., относительно группы контроля – 0,23 (0,19–0,26) у.е. Нарушение нормальной экспрессии глутаматных ионотропных рецепторов наблюдается при различных патологиях нервной системы: при умственной отсталости, вызванной синдромом ломкой Х-хромосомы, болезни Хантингтона и др. Некоторые заболевания сопровождаются повышенным выбросом глутамата в тканевую жидкость, поэтому вещества, способные блокировать глутаматные рецепторы, рассматриваются как нейропротекторные агенты [4].

Учитывая, что одной из причин нейропротективного эффекта BDNF является поддержание активности ингибиторной ГАМК-эргической системы, противодействующей глутамат – вызванной эксайтотоксичности [5], определенный интерес представляло проанализировать зависимость между концентрацией BDNF и уровнем АТ к Глу-Р и АТ к ГАМК-Р (табл. 2). Анализ корреляционных связей позволил выявить у пациентов с ХРИ III степени достоверную отрицательную зависимость между концентрацией BDNF в сыворотке крови и АТ к Глу-Р, при которой с нарастанием содержания BDNF снижается концентрация АТ к Глу-Р. В то время как в группе контроля отмечается достоверная прямая корреляционная зависимость (повышение уровня BDNF сопровождается возрастанием и АТ к Глу-Р). Вместе с тем между концентрацией BDNF и уровнем АТ к ГАМК-Р достоверных корреляционных зависимостей не установлено.

Совокупность полученных данных подтверждает важную роль BDNF в патогенезе нейроинтоксикаций и позволяет предположить, что BDNF обладает двойственными свойствами: на ранних этапах развития нейроинтоксикации проявляет нейропротективные свойства, а в отсроченном периоде болезни (ХРИ III) запускает каскад гибели клетки.

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания BDNF в зависимости от стадии развития нейроинтоксикации, Me (Q25-Q75)

Наименование показателя пг/мл	Работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации (n = 11) (1)	Пациенты с ХРИ I–II степени (n = 19) (2)	Пациенты с ХРИ III степени (n = 43) (3)	Контроль (n = 26) (4)
BDNF	826,9 (798,6–1218,6) $P_{1-2} = 0,001$ $P_{1-3} = 0,0024$ $P_{1-4} = 0,008$	979,4 (820,8–1169,1) $P_{2-3} = 0,003$ $P_{2-4} = 0,05$	1035,1 (684,7–1269,6) $P_{3-4} = 0,002$	659,5 (443,6–776,2)

Таблица 2

Структура корреляционных соотношений показателей BDNF, АТ к Глу-Р и АТ к ГАМК-Р у лиц с различной степенью нейроинтоксикации ртутью

Группы сравнения	R (BDNF и Глу-Р)	P (BDNF и Глу-Р)	R (BDNF и ГАМК-Р	P (BDNF и ГАМК-Р
Работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации	– 0,04	0,87	0,02	0,92
Пациенты с I–II степенью ХРИ	– 0,29	0,20	– 0,19	0,39
Больные с III степенью ХРИ	– 0,37*	0,018	– 0,23	0,15
контроль	0,45*	0,08	0,42	0,11

Примечание. * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Заключение

Таким образом, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) так же, как и ростовый фактор (TNF-α), вовлечены в сано- и патогенетические механизмы формирования и развития нейроинтоксикации парами металлической ртути. На различных этапах развития заболевания BDNF может выполнять двойную функцию. Факт достоверного нарастания BDNF параллельно нарастанию тяжести течения заболевания свидетельствует о том, что для нейропротекции, возможно, требуется низкий или умеренный уровень BDNF . Тогда как высокие количества нейротрофина провоцируют механизмы повреждения нейронов и глии. В этой связи обоснованным является включение в комплекс лечебных мероприятий протективной терапии, позволяющей влиять на многие нарушенные метаболические пути.

Список литературы

1. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И. и др. Роль цитокинов в развитии профессиональных нейроинтоксикаций у работающих на различных стадиях патологического процесса // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 22–26.

2. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М. и др. Профессиональные нейроинтоксикации: закономерности и механизмы формирования // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 4. – С. 1–6.

3. Bliss T.V.P. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus / Bliss T.V.P., Collingridge G.L. // Nature. – 1993. – V. 361. – P. 31–39.

4. Melanie A. Gainey. Synaptic Scaling Requires the GluR2 Subunit of the AMPA Receptor / Melanie A. Gainey, Jennifer R. Hurvitz-Wolff, Mary E. Lambo, and Gina G. Turrigiano // J Mol Neurosci. – 2009. – V. 29(20). – P. 6479–6489.

5. Sommer C. Exogenous brain-derived neurotrophic factor prevents postischemic downregulation of [^{3}H]muscimol binding to $GABA_A$ receptors in the cortical penumbra / Sommer C., Kollmar R., Schwab S. at all //Mol. Brain Res. – 2003. – V 111. – P. 24–30.

6. Woolf C.J. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain / Woolf C.J., Salter M.W. // Science. – 2000. – V. 288. – P. 1765–1768.

УДК 616.72-001.52-089.844

СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ

Гусейнов А.Г., Гусейнов А.А.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Махачкала, e-mail: Puchok317@rambler.ru

Лечение ложных суставов остается актуальной проблемой травматологии и ортопедии. Наряду с остеосинтезом костных отломков, как правило, необходима активация нарушенного остеогенеза костной пластикой. Из всех видов остеопластики, по мнению авторов, оптимальной является костная пластика с использованием аутотрансплантатов. Последние свободны от антигенных свойств и имеют лучшие условия для приживления и ремоделирования. Однако получение костной ткани и ее использование имеют свои особенности и могут сопровождаться осложнениями. Поэтому авторы предложили некоторые способы совершенствования получения и использования свободных аутотрансплантатов. Все они охраноспособны и успешно апробированы на достаточном и продолжающем пополняться клиническом материале – 38 больных в возрасте от 19 до 63 лет. Их отличает эффективность и возможность существенного повышения качества выполнения узловых моментов операции костной пластики.

Ключевые слова: ложный сустав, псевдоартроз, костная пластика, остеопластика, аутотрансплантат, репаративная регенерация костной ткани

THE WAYS OF OPTIMIZATION BONE GRAFTING FALSE JOINTS

Guseynov A.G., Guseynov A.A.

GBOU VPO «Dagestan state medical Academy» of RM PH, Makhachkala, e-mail: Puchok317@rambler.ru

Treatment of false joints remains a topical problem in traumatology and orthopedics. Along with the osteosynthesis of bone fragments, in most cases, activation is required impaired osteogenesis bone grafting. Of all kinds osteoplasty, according to the authors, is optimal arthroplasty with the use of autotransplantation. Latest free from antigenic properties and are the best conditions for healing and remodeling. However, obtaining the bone tissue and its use has its own characteristics and may be accompanied by complications. Therefore, the authors suggested some ways of improving the receipt and use of free grafts. They are all Kronospan and successfully tested on a sufficient and continues to grow with clinical data of 38 patients aged from 19 to 63 years. They are distinguished by efficiency and ability to significantly improve the quality of performance of nodal points of the operation of bone grafting.

Keywords: nonunion, pseudarthrosis, bone grafting of, osteoplasty, autograft, reparative regeneration of bone tissue

Несмотря на очевидный прогресс оперативной ортопедии, лечение ложных суставов трубчатых костей остается актуальной медицинской и социальной проблемой [4, 6]. Ложный сустав – диагноз, исключающий надежды на излечение консервативными методами, которые лишь удлиняют и без того затянувшиеся сроки лечения и усугубляют вторичные расстройства (контрактуру смежных суставов, остеопороз, трофические нарушения и неопороспособность) поврежденной конечности. Наряду со стабильным остеосинтезом костных отломков в большинстве случаев необходима активация остеогенеза [1, 2, 10].

Костная пластика как один из основных методов биологической стимуляции остеогенеза известна давно и используется в оперативной ортопедии с заместительной, опорной и остеоиндуктивной целью [3, 8, 9]. Из всех видов остеопластики оптимальным ее видом является костная пластика с использованием аутотрансплантатов. Обусловлено это тем, что аутотрансплантаты свободны от антигенных свойств и имеют лучшие условия для приживления и структурной перестройки, а оперативное вмешательство не является сложным и дорогостоящим [1, 2, 6, 7]. Однако как получение костной ткани для аутопластики, так и ее использование имеют свои особенности и даже при четком выполнении могут сопровождаться осложнениями. Поэтому нами были предложены и успешно применены некоторые усовершенствованные способы получения и использования свободных аутотрансплантатов, а также устройства для оптимального выполнения данных операций.

Цель исследования: повышение эффективности лечения ложных суставов костей путем усовершенствования способов костной пластики и устройств для их выполнения.

Материалы и методы исследования

Преимуществами использования кортикально-губчатых аутотрансплантатов являются отсутствие иммунной реакции со стороны реципиентного ложа, хорошая приживляемость и дальнейшее ремоделирование костной ткани [4, 5, 9]. Наиболее широко

используемым костно-пластическим материалом являются аутотрансплантаты, взятые с гребня большеберцовой кости или крыла подвздошной кости. Общим недостатком известных способов получения трансплантатов являются образование ступенчатых западений, нарушающих контуры донорского участка; вероятность выхождения линии остеотомии за намеченные пределы; необходимость зачистки аутотрансплантатов от хрящевой ткани, препятствующей его приживлению к воспринимающему ложу.

Нами предложен способ получения аутотрансплантата с гребня подвздошной кости (патент на изобретение № 2201166), сущность которого заключается в следующем. После скелетирования участка крыла подвздошной кости намечают контуры предполагаемого трансплантата, на углах которого перпендикулярно просверливают отверстия. В них попарно снаружи внутрь и обратно проводят пилу Джигли, выпиливают со всех сторон и извлекают трансплантат. Мягкие ткани, включая надкостницу, укладывают на место и рану послойно ушивают. Преимуществами данного способа является сохранение контура крыла подвздошной кости и достаточной механической прочности донорского участка даже при взятии крупного аутотрансплантата, исключение выхождения линии остеотомии за намеченные пределы и отсутствие необходимости в зачистке трансплантата от хрящевой ткани.

Несмотря на эволюцию оперативной ортопедии, не утратила своего значения и широкого применения остеопластика скользящим аутотрансплантатом по Хахутову (1926). Она заключается в формировании двух продольных трансплантатов разной длины, которые меняют местами, и больший из них перекрывает зону ложного сустава. Наряду с очевидными преимуществами, данный способ имеет и недостатки: при получении трансплантатов не исключено растрескивание кости; толщина диска циркулярной пилы делает ширину линии остеотомии более 1мм, причем, чем больше контакт между трансплантатами и их ложем с одной стороны, тем шире щель с другой.

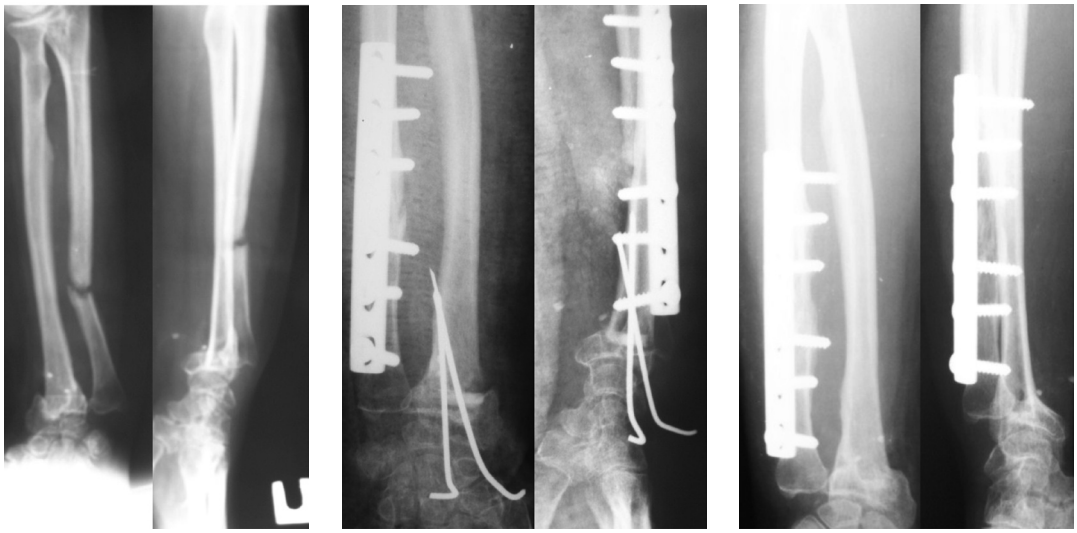
Нами был разработан способ костной пластики (патент на изобретение 2524977), заключающийся в следующем. После репозиции костных отломков выполняют их продольную остеотомию двойной циркулярной пилой, диаметром 5 см. Затем одинарной пилой диаметром 3,5 см, продолжают линию остеотомии с каждой из двух сторон трансплантатов и соединяют концы этих линий под острым углом. После перемены местами обоих трансплантатов, легким постукиванием по их торцовой поверхности вклинивают каждый из них в конгруэнтное костное ложе, а между ними и одной из их двух боковых сторон и костным ложем плотно внедряют костную щебенку. Источниками получения костной щебенки служат заостренные края внутренней поверхности извлеченных из костного ложа трансплантатов и избыточные костные напластывания утолщенных концов костных отломков. Преимуществами данного способа остеопластики являются прецизионная точность взятия трансплантатов; заклинивание заостренных концов трансплантатов и плотный контакт между трансплантатами и костным ложем, что, кроме устойчивости их фиксации, обеспечивает лучшие условия репаративного остеогенеза; рациональное использование излишков костной ткани.

На VIII Международном биотехнологическом Форуме-выставке «РосБиоТех-2014» в г. Москве за данный способ костной пластики были получены Диплом и Золотая медаль.

И тем не менее как традиционному способу Хахутова, так и его модификациям свойственны существенные недостатки: относительно большая протяженность скелетирования костных отломков с уменьшением их кровоснабжения и остеогенных потенций; ослабление прочности костных отломков при их продольном распиливании. Поэтому нами был предложен и другой способ свободной костной пластики (патент на изобретение № 2534524), заключающийся в следующем. После восстановления проходимости облитерированных костномозговых каналов расширяют их концы конусовидной фрезой. Затем выполняют взятие кортикально-губчатого аутотрансплантата, для чего используют сдвоенную и одинарную циркулярную пилу. Полученный при этом ромбовидный аутотрансплантат подгоняют по длине и ширине к костномозговому каналу костных отломков, концы которых предварительно конусовидно расширяют. При выполнении накостного остеосинтеза пластиной на винтах для усиления компрессии на стыке костных отломков и при рациональном использовании продолговатых отверстий в пластине винты вводят от периферии к центру пластины. В качестве примера применения данного способа свободной костной пластики ложных суставов трубчатых костей приводим следующее наблюдение. Больная М., 63 лет, поступила в РОТЦ 9.02.13 г. с диагнозом: ложный сустав обеих костей нижней трети правого предплечья (рис. 1, а). Из анамнеза: более 7 месяцев назад произошел закрытый перелом обеих костей правого предплечья. Лечилась в ЦГБ по месту жительства, где выполнен интрамедуллярный остеосинтез двумя спицами Киршнера. Перелом не сросся, спицы были удалены.

13.02.13 г. выполнена операция: аутопластика и остеосинтез ложного сустава обеих костей правого предплечья. В ходе операции атрофичные концы отломков локтевой кости обработаны сверлом и зенковкой с восстановлением проходимости и конусовидным расширением костномозгового канала. В области проксимального метафиза большеберцовой кости сдвоенной циркулярной пилой поднадкостнично взята полоска ромбовидного свободного кортикально-губчатого аутотрансплантата, которая распилена на две части с образованием обоюдоострых ромбовидных клинышков. Один из этих аутотрансплантатов плотно внедрен в оба конусовидно расширенных фрагмента локтевой кости, а другой – между отломками лучевой. Выполнен остеосинтез (рис. 1, б). Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана. На контрольном осмотре через 5 месяцев отмечено полное восстановление функции конечности и рентгенологическое подтверждение сращения (рис. 1, в).

Для улучшения техники остеотомии нами предложено долото (патент на полезную модель № 39069), отличающееся тем, что его рабочая поверхность не перпендикулярна длиннику инструмента, а скошена под углом 60–75 градусов. Благодаря этому при остеотомии снижается вероятность надлома и растрескивания кости, обусловленное увеличением режущего момента остеотомии с остающимся достаточным рубящим ее моментом. Кроме увеличения КПД остеотомии, долото обеспечивает увеличение точности операции.



а) б) в)

Рис. 1. Фотогентгенограммы больной М., 63 лет, до операции (а), сразу после нее (б) и через 5 месяцев (в)

Для повышения качества остеотомии нами предложен и другой вариант долота (заявка на изобретение № 2014148640), отличающийся фигурностью режущей кромки лизвия: ¾ его S-образно изогнуты и скошены под углом 85–50 градусов с образованием большего шипа, а оставшаяся ¼ линейно скошена в обратном направлении под углом 45 градусов к продольной оси долота и под прямым углом к S-образной кромке – с образованием меньшего шипа. Благодаря этому исключается соскальзывание лезвия инструмента с округлой гладкой поверхности кости и снижается вероятность надлома и сминания кости. Меньший шип долота предназначен для исключения опасности его неконтролируемого «провала» за пределы намеченного и риска повреждения глублежащих тканей, а также для лучшего визуального контроля глубины погружения в кость большего шипа. Кроме того, участок кости между обоими шипами, как бы охватывающих его с обеих сторон по большему периметру, легче пересекается, что особенно важно при остеотомии кортикальной пластинки трубчатой кости.

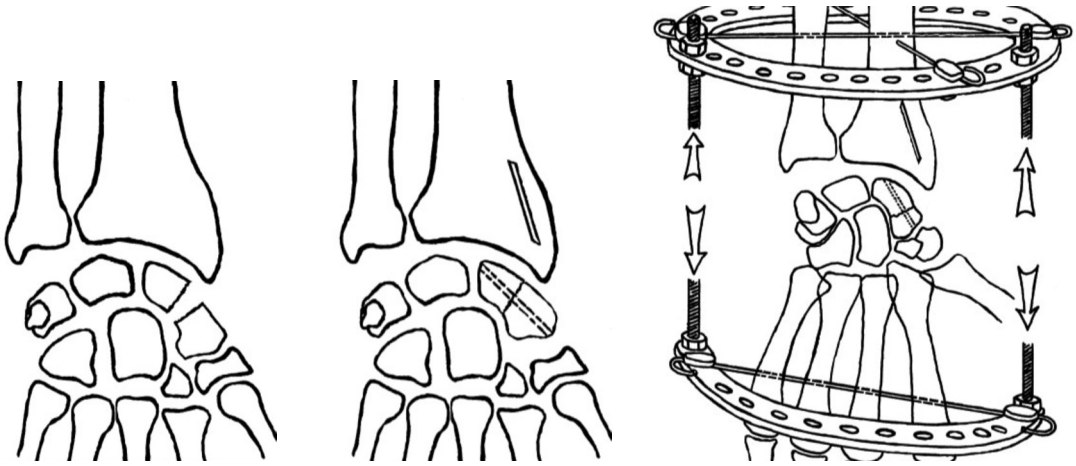
В костной хирургии широко применяют трансоссальный шов, при выполнении которого в кости формируют канал для проведения через него лигатуры. Внутрикостный канал обычно просверливают дрелью и через него проводят лигатуру с помощью хирургической иглы или лигатурной иглы Дешана. Это сопряжено с риском слома иглы, а наличие ее фиксированного изгиба задает жесткие требования к точности высверливания внутрикостных каналов. Вынужденное расширение каналов сопровождается уменьшением костной перемычки между костными отверстиями с несостоятельностью чрескостного шва. Поэтому нами предложено устройство (патент на изобретение № 2534524), состоящее из серкляжной проволоки, середина которой уплощена и изогнута с формированием ножек или сдвоенной рабочей части и верхушки, представляющей собой незамкнутую петлю, наибольший поперечный размер которой меньше 3 мм. Преимуществами данного проводника лигатуры являются более высокий КПД шва с большим соответствием диаметров сверла и нити; сведение к минимуму вероятности уменьшения костной перемычки между двумя отверстиями; возможность не только поперечного, но и продольного проведения лигатуры в костях.

Предложен и другой вариант устройства-проводника для трансоссального шва (патент на изобретение № 2458642), состоящий из спицы Киршнера, от предыдущего устройства отличающийся возможностью проведения нити в обе стороны, для чего нужно ввести рабочую часть устройства в обратном предполагаемому проведению лигатуры направлении, накинуть на нее петлю и извлечь из костного канала в обратную сторону.

В настоящее время непреложным считается то положение, что из всего многообразия средств лечения замедленной консолидации переломов и ложных суставов костей предпочтительны комплексные методы, обеспечивающие оптимальные механические и биологические условия репаративного остеогенеза [2, 3, 5, 7]. Примером успешного комбинированного способа лечения ложных суставов является наш способ лечения ложного сустава ладьевидной кости кисти (заявка на изобретение № 2014148641), заключающийся в следующем (рис. 2, а, б, в). Поверхности излома обоих отломков ладьевидной кости (рис. 2, а) зачищают от хрящевой ткани и репонируют, после чего 2-миллиметровым сверлом через них просверливают канал. Затем из той же раны чуть выше шиловидного отростка циркулярной пилой берут костный аутотрансплантат, длиною 3–4 см и шириною граней 3–4 мм. Аутотрансплантат заостренным концом вводят в канал взаимно адаптированных отломков ладьевидной кости (рис. 2, б). Операционную рану послойно ушивают и накладывают аппарат Илизарова, в котором создают равномерную дистракцию лучезапястного сустава (рис. 2, в). В качестве примера применения данного способа лечения ложных суставов

ладьевидной кости приводим следующее наблюдение (рис. 3, а, б). Больной А., 1993 г.р., поступил в РОТЦ 16.01.14 г. в плановом порядке с диагнозом: ложный сустав ладьевидной кости правого лучезапястного сустава (рис. 3, а). Из анамнеза: травму получил более года назад – в ноябре 2012 года. 21.01.14 г. выполнена операция по нашей методике: резекция и костная аутопластика ложного сустава ладьевидной кости правой кисти с остеосинтезом аппаратом Илизарова (рис. 3, б). После клинико-рентгенологического подтверждения сращения ложного сустава через 3 месяца аппарат снят и начата разработка движений в лучезапястном суставе. Функция кисти полностью восстановилась через 5 месяцев.

Преимуществами данного способа костной пластики являются следующие: уменьшение диаметра внутрикостного канала до 2 мм; сведение к минимуму вероятности механического ослабления аутотрансплантата и донорского участка; плотный контакт между костным ложем и аутотрансплантатом; возможность обойтись одним хирургическим доступом; отсутствие необходимости остеосинтеза отломков ладьевидной кости спицами Киршнера или винтами и необходимости повторной операции по их удалению; аутотрансплантат, в силу своей большей кортикальности, чем спонгиозная ладьевидная кость, «армирует» последнюю изнутри, выступая как фиксатор; многофункциональность дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова с одновременной стабилизацией кистевого сустава, исключением упора шиловидного отростка лучевой кости в ладьевидную кость и использованием закона Илизарова (напряжение растяжения вызывает регенерацию тканей); отсутствие необходимости в гипсовой повязке обеспечивает оптимальное ведение послеоперационного периода с доступом к операционной ране и сведением к минимуму риска развития сдавления тканей и нарушения иммобилизации кистевого сустава.



а) *б)* *в)*

Рис. 2. Схема способа лечения ложных суставов ладьевидной кости: а) до операции; б) после костной аутопластики; в) после монтажа аппарата Илизарова

а) *б)*

Рис. 3. Фотогентгенограммы больного А., 1993 г.р., с ложным суставом ладьевидной кости до (а) и после (б) операции костной пластики и внеочагового остеосинтеза

Результаты исследования и их обсуждение

Все приведенные способы и устройства для оптимизации костной пластики успешно апробированы на достаточном и продолжающем пополняться клиническом материале – 38 больных с ложными суставами и костными опухолями конечностей в возрасте от 19 до 63 лет с хорошими результатами. Их отличает эффективность, возможность существенного повышения качества выполнения узловых моментов операции с возможностью применения в лечебных учреждениях любого уровня.

Выводы

По своим трансплантационным качествам аутокость продолжает занимать лидирующее положение среди других костнопластических материалов, что объясняется отсутствием межтканевого конфликта и жизнеспособностью ее клеток. Успех операции напрямую зависит от качества и прецизионной точности взятия аутотрансплантата и его взаимной адаптации с реципиентным ложем [1, 2, 5, 7, 8]. Из всего многообразия способов и устройств для повышения качества хирургических вмешательств на длинных костях конечностей предпочтительны те из них, которые обеспечивают оптимальные механические и биологические условия репаративного остеогенеза, что делает уместным дальнейший поиск новых разработок по их совершенствованию.

Список литературы

1. Бойчев Б., Конфорти Б., Чоканов К. Оперативная ортопедия и травматология. – 2-е изд., перераб. и доп. – ДИ «Медицина и физкультура». – София, 1958. – 832 с.

2. Виноградова Т.П. Регенерация и пересадка костей / Т.П. Виноградова, Г.И. Лаврищева. – М.: Медицина, 1974. – 248 с.

3. Лаврищева Г.И. Восстановление костей скелета с помощью трансплантатов / Г.И. Лаврищева, В.П. Торбенко, Г.П. Разуваева // Травматология и ортопедия России. – 1995. – № 4. – С. 75–77.

4. Мовшович И.А. Оперативная ортопедия: (Руководство для врачей). – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1994. – 448 с.

5. Ревел П.А. Патология кости: Пер. с англ. – М: Медицина, 1993. – 368 с.

6. Рукавишников А.С. Малотравматичная свободная костная пластика как способ стимуляции остеогенеза при нарушениях консолидации переломов костей голени: дис. ... канд. мед. наук, – СПб., 2000. – 148 с.

7. Хлусов И.А. Генез костной ткани на поверхности имплантатов для остеосинтеза / И.А. Хлусов, А.В. Карлов, И.В. Суходоло // Гений Ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 16–27.

8. Чаклин В.Д. Костная пластика. – М.: Медицина, 1971. – 227 с.

9. Yang Z., Yuan M.R., Tong W. et al. Osteogenesis in extraskeletal implanted porous calcium phosphate ceramics: variability among different kinds of animals // Biomaterials. – 2006. – Vol. 17. – P. 2131–2137.

10. Veruung A.D., Klopper P.J., Vonden Noff A., Marti R.K., Ochser P.E. The Healing of biologic and sinthetic bone implants // An experimental study. Arch. Orthop. Traum. Surg. – 1998. – Vol. 107, № 5. – P. 293–300.

УДК 616-003.725:615.015.3

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО – КАМПАРТМЕНТ РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ КСЕНОБИОТИКОВ

Денисов Ю.Д.

РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Минздравсоцразвития Республики Казахстан, Алматы, e-mail: yuriagnostic@yandex.ru

В статье анализируются полученные результаты, доказывающие корректность парарецепторной гипотезы, показывающей, что эффект действия препаратов в сверхмалых дозах (СМД) опосредован через межклеточное вещество тканей органов-мишеней. Моделью были эритроциты человека, эффектором – сапонин в разведении от $6*10^{-3}$М до $6*10^{-15}$М. В качестве межклеточного вещества была использована плазма крови человека, донора эритроцитов. Для проверки возможной коррекции действия сапонина в СМД со стороны межклеточного вещества (плазмы) было проведено разведение плазмы в логарифмической шкале разведений. Для выяснения триггерной функции компонентов составляющих плазмы были последовательно исключены из ее состава белки и гликозаминогликаны (как представители липополисахаридов). Для исключения тканезависимых эффектов СМД было проведено исследование воздействия интерлейкинов – 2,3 и INF_{γ}, а также G-CSF, известными активаторами пролиферации ГСК в СМД на гемопоэтические стволовые клетки. Результаты исследования подтвердили возможность воздействия препаратов в СМД через межклеточное вещество.

Ключевые слова: сверхмалые дозы, механизм действия, сапонин, эритроциты, гемопоэтические стволовые клетки

INTERCELLULAR SUBSTANCE – COMPARTMENT IMPLEMENTATION THE MECHANISM OF ACTION OF ULTRA-LOW DOSES OF XENOBIOTICS

Denisov Y.D.

RSP on FH «Research Institute of Cardiology and Internal Diseases» MH and SD RK, Almaty, e-mail: yuriagnostic@yandex.ru

The article analyzes the results proving the correctness parareceptory hypothesis, showing that the effect of the drugs in the ultra-low dose (ULD) is mediated through the extracellular matrix of tissues – targets. The models were human erythrocytes, effector – saponin at dilutions from $6 * 10^{-3}$M to $6* 10^{-15}$M). As intercellular substance we was used human plasma, the donor erythrocytes. To check possible correction saponin in ULD from the intercellular substance (plasma), dilution was carried out on a logarithmic scale plasma's dilutions. To elucidate the function of the components constituting of plasma as a trigger were subsequently excluded from its composition protein and glycosaminoglycans (as representatives of LPS). To exclude influence of tissue specificity on effect of xenobiotics in ULD conducted a study of the impact of interleukins – 2,3 and INFγ, and G-CSF, as known activator of proliferation of HSC. in MD on hematopoietic stem cells. The study confirmed the possibility of exposure to drugs in STA via intercellular substance.

Keywords: ultralow doses, the mechanism of action, saponin, erythrocytes, hematopoietic stem cells

Более ста лет назад в медицинскую практику был введен метод лечения сверхмалыми дозами, названный гомеопатией. В задачи данной публикации не входит обсуждение эффективности данного метода. Однако однозначная эффективность данного метода привлекла внимание исследователей разных стран. В течение двадцати лет стали изучаться эффекты сверхмалых доз (СМД) [12] разных классов лекарственных препаратов, биологически активных веществ и токсинов. Была доказана их эффективность в пределах 10^{-6}–10^{-16} М и ниже. Однако механизм действия до сих пор не был доказан для всех случаев применения ксенобиотиков в СМД. Известны лишь некоторые постулаты действия СМД [13, 2, 10]:

1. У лекарственных препаратов, а также биологически активные веществ отсутствует побочный эффект [8].

2. Кривая эффективности СМД является бимодальной – в эффективности препаратов в СМД два пика активности: первый – в известных среднетерапевтических дозах (10^{-3}–10^{-5} М), а второй пик активности находился в СМД, равном 10^{-12}–10^{-15} М. При этом второй пик часто более высокий, чем первый [1, 2].

3. В коридоре концентраций 10^{-8}–10^{-12} М активность любого ксенобиотика отсутствует. Данную зону называют «мертвая зона» или «молчащая зона».

4. При использовании биологически – активного вещества (как и другого лекарственного препарата) в среднетерапевтической концентрации и СМД наблюдается потенцирующий эффект СМД [8, 11].

В данное время предложено более 13 гипотез механизма действия ксенобиотиков в сверхмалых концентрациях [3, 5, 8]. Но, к сожалению, ни одна из предлагаемых

моделей не объясняет всех эффектов СМД. Однако обсуждать данный вопрос, не имея точного обозначения феномена под названием «сверхмалые дозы (концентрации)» весьма затруднительно. Возникает главный вопрос: данный феномен является уникальным природным явлением или это частный случай биохимии, фармакологии и молекулярной биологии и иммунологии?» Если это частный случай, то все механизмы могут описываться уже известными и апробированными механизмами действия фармакологических препаратов или токсических агентов.

Механизм влияния ксенобиотиков в СМД обеспечивает эффективность их действия на организмы животных и человека. Лекарственные препараты в СМД эффективнее таковых в среднетерапевтических дозах, как показано многими исследованиями [2–6, 9, 10], однако имеющиеся гипотезы механизмов действия не объясняют все эффекты СМД.

Предлагаемая гипотеза заключается в следующем: ксенобиотики в СМД поступают в межклеточное вещество (МКВ) тканей организма и меняют его физико-химические свойства. В результате этого происходит изменение биофизических свойств мембранных белков и рецепторов. Вследствие этого меняются свойства клеток и, значит, тканей организма. Предметом отдельных исследований должно быть изучение изменений природы физико-химических свойств тканей организма под действием ксенобиотиков в СМД. Возможно, действие СМД обеспечивается влиянием их на энтальпию межклеточного вещества. Интересны также и взаимодействия ксенобиотиков в СМД с веществами МКВ тканей.

Целью работы была проверка жизнеспособности парарецепторной гипотезы действия препаратов в сверхмалых дозах и воздействия различных физико-химических факторов на эффективность препаратов в сверхмалых дозах (СМД).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были эритроциты крови человека и стволовые клетки костного мозга крыс.

Эритроциты дважды промывали физиологическим раствором. Далее их разводили 1 мл физиологического раствора. К взвеси эритроцитов прибавляли сапонин (Saponin weiß rein, Merck, Германия) в соответствующей концентрации. После введения сапонина во взвесь эритроцитов проводилась их инкубация при 37 °C в течение 24 часов. Далее супернатант отделялся от осадка, и проводилась спектрофотометрия при $\lambda = 540$ нм.

Принцип метода – сапонин, в среднетерапевтической (среднетоксической) дозе, вызывает тотальный гемолиз эритроцитов. Отсутствие гемолиза не меняло оптической плотности надосадочной жидкости в пределах величин контрольной жидкости (физиологический раствор). Наличие гемолиза меняет величину оптической плотности раствора пропорционально интенсивности гемолиза.

Как известно, для клеток крови межклеточным веществом является плазма крови. Поэтому мы имитировали действие межклеточного вещества на клетки крови добавлением к эритроцитам плазмы крови. Плазма крови соответствовала эритроцитам данного донора. Для исключения влияния низкомолекулярных веществ плазмы на опыт (например, лекарства, биологические добавки и т.д.) мы проводили проточный диализ плазмы крови.

Для проверки данной гипотезы мы воспользовались другим типом клеток и другим эффектором. Для этого были взяты гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) из спинного мозга крыс (получены в лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии Института молекулярной биологии им. М.А. Айтхожина, зав. – профессор Беляев Н.Н.). В качестве эффектора мы использовали интерлейкины-2,3 (IL-2,3), а также INF_{γ} и G-CSF, известные активаторы пролиферации ГСК. Для большей уверенности мы изучили активность рецепторов ГСК – CX-CR-4 рецепторы. Исследование уровня интерлейкинов проводилось с помощью иммуноферментативного анализа. Гемопоэтические стволовые клетки выделялись из костного мозга крыс в концентрации $100*10^3$. Исследование экспрессии рецепторов определялось с помощью определения активности антител к данным рецепторам (фирма «R&D-System», Англия). Стимулятор пролиферации ГСК – интерлейкин – 2 (фирма Sigma) в концентрации $5*10^{-11}$ М. Активность пролиферации рассчитывалась с помощью МТТ – теста.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.0»

Результаты исследования и их обсуждение

Для подтверждения справедливости данной гипотезы следует ответить на следующие вопросы:

1. Действует ли препарат в СМД без межклеточного вещества?

Для подтверждения данного тезиса были взяты отмытые эритроциты человека как субъект исследования. Как фактор воздействия был взят сапонин (Saponin weiß rein, Merck, Германия) в различной концентрации. Как со – фактор воздействия была взята плазма крови человека. Для исключения возможного воздействия внешних факторов (например, лекарств, избытка электролитов и др.) плазма подвергалась диализу против физиологического раствора. Известно, что сапонины вызывают гемолиз эритроцитов. Спектрофотометрически определяем уровень экстинкции.

Как показано в табл. 1, добавление плазмы крови изменяло активность гемолиза, причем, дозозависимо: среднетерапевтические дозы (10^{-3}–10^{-5} М) его снижали, пограничная «мертвой зоны» (10^{-8} М) доза (10^{-6} М) повышала данный процесс. В «мертвой зоне» гемолиз не зависел от наличия плазмы и был ниже такового в СТД (рисунок).

При воздействии сапонина на взвесь эритроцитов в стандартной дозе происходит гемолиз эритроцитов. Мы предположили, что если введение сапонина в СМД во взвесь эритроцитов в физиологическом растворе вызовет гемолиз, то это покажет, что парарецепторная гипотеза не подтвердится.

Если при воздействии сапонина в СМД при одновременном введении плазмы крови (которая является межклеточным веществом), гемолиз будет, то можно сказать, что данная гипотеза подтверждена.

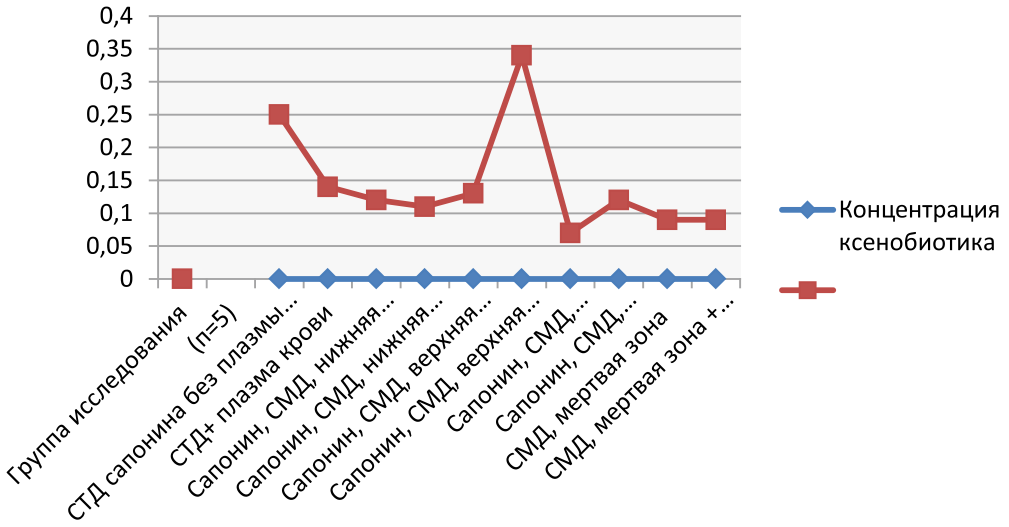
При проверке гипотезы мы изучили влияние разных сверхмалых концентраций сапонина. Мы взяли концентрацию сапонина в малой дозе ($6*10^{-6}$ М), но перед «мертвой зоной», далее, в концентрации самой мертвой зоны ($6*10^{-8}$ М). Кроме того, изучались верхняя пограничная, «мертвая зона», доза и высокая доза сапонина $6*10^{-13}$–$6*10^{-15}$ М. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты действия сапонина в разных СМД

№ п/п	Группа исследования (п = 5)	Концентрация ксенобиотика	Результат
1	Среднетерапевтическая доза сапонина	$6*10^{-3}$ М	0,25 ± 0,02
2	Среднетерапевтическая доза + плазма крови	$6*10^{-3}$ М	0,14 ± 0,02
3	Сапонин, СМД, нижняя пограничная доза	$6*10^{-6}$ М	0,12 ± 0,02*
4	Сапонин, СМД, нижняя пограничная доза + плазма крови	$6*10^{-6}$ М	0,11 ± 0,01**
5	Сапонин, СМД, верхняя пограничная доза	$6*10^{-15}$ М	0,13 ± 0,02
6	Сапонин, СМД, верхняя пограничная доза + плазма крови	$6*10^{-15}$ М	0,34 ±0,04***
7	Сапонин, СМД, стандартная доза	$6*10^{-13}$ М	0,07 ± 0,01
8	Сапонин, СМД, стандартная доза + плазма	$6*10^{-13}$ М	0,12 ± 0,01****
9	СМД, мертвая зона	$6*10^{-8}$ М	0,09 ± 0.009
10	СМД, мертвая зона + плазма крови	$6*10^{-8}$ М	0,09 ± 0,008

Примечания. * – разница между группой 1 и 3; $p \leq 0,005$, ** – разница между группой 2 и 4; $p \leq 0,005$, *** – разница между группой 5 и 6; $p \leq 0,005$, **** – разница между группой 7 и 8; $p \leq 0,005$.



Результаты действия сапонина в разных СМД

Таблица 2

Взаимосвязь влияния сапонина в СМД и разведение плазмы крови

Разведение	1:1	1:10	1:100	1:1000	1:10000
$2,3*10^{-3}$ М	0,51 ± 0,06	0,18 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,26 ± 0,03
$2,3*10^{-6}$ М	0,24 ± 0,03	0,3 ± 0,03	0,26 ± 0,04	0,32 ± 0,04	0,4 ± 0,05
$2,3*10^{-8}$ М	0,26 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,28 ± 0,04	0,39 ± 0,04	0,31 ± 0,03
$2,3*10^{-12}$ М	0,3 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,3 ± 0,03
$2,3*10^{-15}$ М	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,22 ± 0,05	0,31 ± 0,03	0,26 ± 0,03

При сравнении влияния сапонина в среднетерапевтической дозе как в присутствии плазмы крови, так и без нее, была выявлена высокая активность гемолиза, но присутствие плазмы снижает ее на 9%, что подтверждает факт, что в СТД закономерности сверхмалой концентрации не действуют.

При сравнении активности гемолиза нижней пограничной концентрации ($6*10^{-6}$ М) и «мертвой зоны» ($6*10^{-8}$ М) наблюдается достоверное различие: в «мертвой зоне», даже в присутствии межклеточного вещества, активность гемолиза под действием сапонина минимальна. Очень показательна активность процесса в СМД, равной $6*10^{-13}$ М. Без присутствия плазмы гемолиз значительно снижен, но при добавлении межклеточного вещества его активность возрастает на 55%. Такая же картина наблюдается при воздействии сапонина в высокой дозе разведения – $6*10^{-15}$ М. При этом в присутствии плазмы активность гемолиза достоверно выше таковой в СТД. В присутствии плазмы крови процесс увеличивается на 142,9%, а без нее – на 36% (рисунок).

Таким образом, полученные данные говорят о существовании парарецепторного механизма действия сапонина.

Следующим вопросом, изученным нами, был вопрос о влиянии концентрации межклеточного вещества на активность сапонина в СМД (табл. 2).

При анализе полученных результатов по разведению плазмы обращает на себя внимание то, что наибольшая суммарная активность сапонина была при разведении 1:1000, а наименьшая – в разведении 1:1 и 1:10. При этом наблюдалась малая выраженность «мертвой зоны» ($2,3*10^{-8}$ М).

Есть еще одно интересное наблюдение. Если рассматривать активность сапонина в СМД и сравнивать с разведением плазмы. Получается, что при концентрации СМД от $2,3*10^{-6}$ до $2,3*10^{-12}$ М и при от разведении от 1:1 до 1:100 активность сапонина приблизительно одинакова. А СМД сапонина $2,3*10^{-15}$ М лишь в разведении 1:100 приближается к показателям других концентраций. Однако при разведении от 1:1000 до 1:10000 активность сапонина в вышеперечисленных СМД статистически достоверно повышается. Следовательно, лишь при сильном разведении межклеточного вещества активность ксенобиотиков в СМД повышается.

Как известно, $2,3*10^{-3}$ М – среднетерапевтическая концентрация препаратов. Поэтому можно было бы предполагать, что снижение концентрации межклеточного вещества приводит к снижению активности препарата. В нашем случае происходит небольшое снижение активности при разведении 1:1 и 1:10, потом активность возрастает до концентрации 1:1000, а потом снижается, не доходя до начальных величин. Но на главный вопрос о том, как влияет разведение на активность ксенобиотика в СМД, однозначного ответа нет. Если сравнивать активность сапонина в СТД и суммарную активность (как и единичную) по разведениям, то получается, что активность препарата только в разведении 1:10000 превышает таковую в среднетерапевтической концентрации (при аналогичном разведении).

Если проанализировать активность сапонина по концентрации ксенобиотика в СМД, то наибольшая активность будет при концентрации сапонина в $2,3*10^{-12}$ М (исключая СТД).

Отдельно стоит обсудить СМД сапонина $2,3*10^{-5}$ М. При разбавлении ниже 1:100 активность самая низкая в ряду СМД, при разведениях 1:1000 и 1:10000 активность сапонина повышается. В разведении 1:10000 она превышает даже активность сапонина в среднетерапевтической дозе.

Таким образом, исследование показало, что лишь сильное разведение плазмы статистически достоверно повышает активность сапонина в СМД.

Таблица 3

Взаимосвязь влияния сапонина в СМД и качества плазмы

Концентрация	КОНТРОЛЬ		Активность Сапонина в нативной плазме	ПЛАЗМА	
	Эритроциты + физиол. раствор	Эритроциты + плазма		Без БЕЛКА	Без ГАГов
$2,3*10^{-3}$ М	0,059 ± 0,006	0,044 ± 0,005	0,51 ± 0,06	0,052 ± 0,06	0,12 ± 0,01
$2,3*10^{-6}$ М			0,24 ± 0,03	0,091 ± 0,09	0,122 ± 0,02
$2,3*10^{-8}$ М			0,26 ± 0,04	0,106 ± 0,02*	0,124 ± 0,01
$2,3*10^{-12}$ М			0,3 ± 0,04	0,047 ± 0,05*	0,126 ± 0,01
$2,3*10^{-15}$ М			0,19 ± 0,01	0,035 ± ,005*	0,113 ± 0,01

Примечание. *$p \leq 0,005$.

Таблица 4

Активность сапонина в зависимости от СМД

СМД	Активность сапонина нативная*	Разность Белок – ГАГ**	Сумма*** белок – ГАГ	Разность Активность – сумма****
$2,3*10^{-3}$ М	0,51 ± 0,05	0,07	0,172	0,34
$2,3*10^{-6}$ М	0,24 ± 0,02	0,03	0,213	0,027
$2,3*10^{-8}$ М	0.26 ± 0,03	0,02	0,23	0,03
$2,3*10^{-12}$М	0,3 ± 0,032	0,08	0,173	0,127
$2,3*10^{-15}$М	0,19 ± 0,02	0,08	0,148	0,042

Примечания. * – определение активности сапонина в СМД без осажденных компонентов; ** – разность активности сапонина между осажденными белками и осажденными ГАГами; *** – сумма активности сапонина с осажденными белками и осажденными ГАГами; **** – разность между активностью неосажденных компонентов плазмы и суммы осажденных компонентов.

Однако, чтобы понять механизм действия ксенобиотиков, важно понять, какой из компонентов межклеточного вещества является тем звеном, которое может быть триггером запуска активности СМД или ингибирующим агентом в «мертвой зоне». Для выяснения данного вопроса мы в одной группе осаждали белки, а в другой – осаждали гликозаминогликаны (как представители липополисахаридов; ГАГ). Результаты представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, активность сапонина при всех СМД выше при наличии белка, чем при его отсутствии.

Однако в концентрации $2,3*10^{-3}$ М и $2,3*10^{-6}$ М разность в активности лишь недостоверно различается ($p > 0,01$). В остальных случаях разность активности сапонина без белка ниже, чем без ГАГов ($p \leq 0,05$). Следовательно, в межклеточном веществе молекулы белка играют более важную роль в эффектах ксенобиотиков в СМД, чем липополисахариды. При этом, чем ниже концентрация сапонина, тем выше цифры активности препарата.

И другая интересная деталь – чем ниже концентрация сапонина, тем достовернее различия в активности сапонина.

Таким образом, можно сделать вывод, что белковая составляющая межклеточного вещества крови играет важнейшую роль в эффектах СМД.

Однако встал вопрос о наличии неучтенных факторов, влияющих на эффективность СМД. Самым простым проверочным действием является следующее: нужно сложить активности сапонина при воздействии плазмы с осажденным белком и с осажденными ГАГами. Если нет другого фактора, сумма будет равна контрольной (т.е. без осаждения компонентов плазмы). В нашем случае это было не так (табл. 4).

При этом, чем больше разность активности сапонина в СМД с нативной плазмой и такового и суммы активности с осажденным белком и осажденными ГАГами, тем больше вероятность присутствия неизвестного фактора, активирующего эффекты СМД. Как видно из таблицы, наибольшие показатели в разности при СМД $2,3*10^{-3}$М и $2,3*10^{-12}$ М.

Другой интересный факт: минимальная разница при СМД $2,3*10^{-6}$ М и $2,3*10^{-8}$ М – т.е. перед «мертвой» зоной и в начале самой «мертвой» зоны. Следовательно, этот фактор может быть триггер-фактором. ин-

гибирующим активность ксенобиотиков в СМД в «мертвой» зоне. Разность эффекта сапонина в нативной плазме и суммарной (осажденные белки + осажденные ГАГи) также значительно повышалась при СМД $2,3*10^{-12}$М. Это также говорит о дозозависимом проявлении неизвестного фактора. повышающего эффективность ксенобиотиков в СМД.

Таким образом, можно сделать предварительные выводы, что:

– лишь высокие разведения статистически достоверно повышают активность сапонина в СМД;

– белковая составляющая межклеточного вещества более активно влияет на эффективность влияния ксенобиотиков в СМД;

– существует некий неизвестный фактор, активирующий эффективность препаратов в СМД. Кроме того, данный фактор может быть и ингибирующим триггер-фактором «мертвой зоны».

Однако встает вопрос о тканезависимом эффекте парарецепторного механизма действия препаратов в СМД. Для проверки этого вопроса мы решили испытать действие препаратов в СМД на гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) из спинного мозга крыс. Для решения поставленной задачи мы изучили возможность активации CX-CR-4 рецепторов интерлейкинами-2, -3 в сверхмалых дозах, а также возможность активации пролиферации INF_{γ} и G-CSF, известными активаторами пролиферации ГСК, также в сверхмалых дозах.

Результаты исследования показали, что интерлейкин-2(IL-2) в концентрации $5*10^{-12}$ г/мл активировал рецепторы по отношению к концентрации $5*10^{-9}$ г/мл. В то же время, IL-3 наоборот, снижал активность рецептора. Та же тенденция просматривалась и при влиянии фактора некроза опухоли (INF_{γ}). Влияние G-CSF было не столь однозначным. Влияние на рецепторы гемопоэтических стволовых клеток снижало их активность в пограничных СМД. А его влияние на прогениторные клетки в пограничных СМД статистически не отличалось от стандартной концентраци данного вещества, используемой в подобных исследованиях.

Таким образом, можно сделать вывод, что сверхмалая концентрация цитокинов является модулирующим фактором поверхностных рецепторов гемопоэтических стволовых клеток.

Завершающим этапом работы было доказательство влияния межклеточного вещества на эффекты СМД в процессах пролиферации гемопоэтических стволовых клеток. Для проверки данной гипотезы был использован интерлейкин-2 (фирма «Sigma») в концентрации $5*10^{-12}$ М, вводимом в культуру гемопоэтических стволовых клеток, выделенных из костного мозга крыс. Активность пролиферации рассчитывалась с помощью МТТ – теста. Результаты показали, что активация пролиферации гемопоэтических стволовых клеток практически не происходит. В концентрации интерлейкинов, используемых в культивировании стволовых клеток ($2*10^{-9}$ М), пролиферация ГСК довольно высока. В СМД интерлейкинов, активация пролиферации неустойчива или недостаточно стабильна. При этом, если бы она просто отсутствовала, можно было бы сказать, что именно СМД препарата не влияют на активность пролиферации ГСК. А в нашем случае такого не происходило. Мы интерпретировали результаты как недостаток клеточных факторов, позволяющих (запрещающих) процесс пролиферации стволовых клеток. По нашему мнению, это происходит из-за отсутствия межклеточного ретикулума, что подтверждает гипотезу о влиянии препаратов в СМД через межклеточное вещество.

Выводы

Результаты исследований привели нас к следующим выводам:

1. Полученные данные говорят о подтверждении гипотезы парарецепторного механизма действия.
2. Наличие межклеточного вещества является главным фактором в эффекте ксенобиотиков в сверхмалых дозах.
3. В «мертвой зоне» активность сапонина была статистически недостоверной.
4. Лишь сильное разведение плазмы крови статистически достоверно повышает активность ксенобиотиков в СМД.
5. Белковая составляющая межклеточного вещества крови играет важнейшую роль в эффектах СМД.
6. Существует некий неизвестный фактор, активирующий эффективность препаратов в СМД. Кроме того, данный фактор может быть и ингибирующим триггер-фактором «мертвой зоны».
7. Сверхмалые концентрации цитокинов являются модулирующим фактором поверхностных рецепторов гемопоэтических стволовых клеток.

Список литературы

1. Бурлакова Е.Б., Кондратов А.А., Худяков И.В.// Известия АН СССР. – сер. Биология. – 1990. – № 2. – С. 184.

2. Гуревич К.Г. Закономерности и возможные механизмы действия сверхмалых доз биологически активных веществ. – Вестн. Моск. ун-та. – Серия Химия. – 2001. – Т. 42, № 2. – С. 18.

3. Подколозин А.А., Гуревич К.Г. Кинетические закономерности действия малых доз биологически активных веществ. – Тез. Докл.III Междунар. Симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз» (3–6.12.2002). – М., 2002. – С. 29.

4. Рыхлецкая О.С., Шангин-Березовский Г.Н./ Химический мутагенез в создании сортов с новыми свойствами. – М., 1986. – С. 210.

5. Саноцкий Т.Д. «Возвращение действия» химических соединений при уменьшении их дозы, введенной в организм. – Тез. Докл.III Междунар. Симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз» (3–6.12.2002). – М., 2002. – С. 32.

6. Черников Ф.Р. Фрактальная структура гомеопатических препаратов. – Тез. Докл.III Междунар. Симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз» (3–6.12.2002). – М., 2002. – С. 235.

7. Шангин-Березовский Г.Н., Молоскин С.А. Рыхлецкая О.С./ Химический мутагенез в создании сортов с новыми свойствами. – М., 1986. – № 2. – С. 243.

8. Шевченко И.Н. Пути изучения механизмов действия сверхмалых доз биологически активных веществ. – Проблема Харчування. – Киев, 2004. – № 2. – С. 12–18.

9. Luca Crippa, Anna Gasparri, Angelina Sacchi, Elisabetta Ferrero, Flavio Curnis, Angelo Corti. – Synergistic Damage of Tumor Vessels with Ultra Low-Dose Endothelial-Monocyte Activating Polypeptide-II and Neovasculature-Targeted Tumor Necrosis Factor-α // Cancer Res February 15. – 2008. – № 68. – С. 1154; http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/4/1154.full.

10. Denisov Yu.D. To question jn the proof parareceptor mechanism of action of ultra-low doses xenobiotics// EurAsian Journal of BioMedicine. – 2011. – Vol. 4, № 4. – С. 17.

11. Sergeeva M.G., Gonchar M.Y., Mevkh A.T., Varfolomeev S.D.// FEBS lett. 1995. – № 418. – P. 235.

12. URL: http//www.Medline.

УДК 577.2

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ КОЛЛЕКЦИОННЫХ КУЛЬТУР

Джобулаева А.К., Джакибаева Г.Т., Кебекбаева К.М., Жаниязов Ж.А., Алимбетова А.В.
РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы, e-mail: lazzat8523ru09@mail.ru

Проведен молекулярно-генетический анализ нуклеотидной последовательности гена 16S rRNA 3 штаммов молочнокислых бактерий, выделенных из желудочно-кишечного тракта здоровых людей. Идентифицировано до вида три культуры бактерии рода Lactobacillus, которые являются антагонистами по отношению к патогенным и условно патогенным бактериям. По результатам анализа нуклеотидной последовательности фрагмента гена 16S rRNA штаммы отнесены к роду Lactobacillus. Филогенетический анализ фрагмента гена 16S rRNA показал, что штаммы № 139, № 2 и № 53H образуют один кластер со штаммами Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus pentosus и Lactobacillus paracasei и Lactobacillus casei и принадлежат к филогенетической группе Lactobacillus plantarum и Lactobacillus casei/paracasei.

Ключевые слова: Lactobacillus, генетическая идентификация, 16S rRNA ген, праймеры, секвенирование

THE USE OF POLYMERASE CHAIN REACTION TO IDENTIFY COLLECTION CULTURES

Dhobulayeva A.K., Jakibaeva G.T., Kebekbayeva K.M., Zhanijazov Z.A., Alimbetova A.V.
RSE «Institute of Microbiology and Virology» SK MES RK, Almaty, e-mail: lazzat8523ru09@mail.ru

Molecular genetic analysis of nucleotide sequence of 16S rRNA of 3 strains of lactic acid bacteria isolated from the gastrointestinal tract of healthy people was conducted. Identified to the species level three cultures of bacteria of the genus Lactobacillus, which is antagonists against pathogenic and conditionally pathogenic bacteria. According to the analysis of the nucleotide sequence of a fragment of 16S rRNA three strains assigned to the genus Lactobacillus. Phylogenetic analysis of a fragment of 16S rRNA showed that the strains No. 139, No. 2 and No. 53H form one cluster with strains of Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus pentosus and Lactobacillus paracasei and Lactobacillus casei, and belong to the phylogenetic group of Lactobacillus plantarum and Lactobacillus casei/paracasei.

Keywords: Lactobacillus, genetic identification, 16S rRNA gene, primers, sequencing

Лактобактерии являются представителями естественной микрофлоры организма человека и животных и играют важную роль в поддержании колонизационной резистентности [1–2]. Они подавляют рост и размножение поступающих извне представителей посторонней микрофлоры, предотвращают их приживление. В организме человека лактобациллы появляются в первые дни после рождения и в течение всей его жизни присутствуют в кишечнике, препятствуя развитию гнилостных и патогенных микроорганизмов.

Развитие дисбактериоза в большинстве случаев связано с нарушением естественного состава микрофлоры кишечника. Представители рода *Lactobacillus* нашли свое применение в составе многочисленных лечебно-диетических кисломолочных продуктов и фармакопейных биопрепаратов [3–4].

Лактобактерии и продукты метаболизма широко используются для профилактики и лечения различных острых и хронических заболеваний пищеварительного тракта, способствуя восстановлению нормальной микрофлоры. Лактобактерии широко используются в пищевой промышленности в составе заквасок для приготовления кисломолочных продуктов (сыры, масла, йогурты), для хлебопечения (ржаной хлеб), для квашения овощей и засолки рыбы, для приготовления сухих и варено-копченых колбас [5].

Прежде чем использовать штаммы микроорганизмов для промышленного производства необходимо определить их разнообразные характеристики, в том числе и генетические, которые в отличие от культурально-морфологических более стабильны. Классическими методами внутривидового типирования микроорганизмов являются изучение морфологии, биохимические тесты и серологические реакции. Но вышеуказанные методы обладают существенными недостатками: они опираются на выявление вариабельных фенотипических признаков, относительная однородность которых определяет трудности во внутривидовой дифференциации микроорганизмов и не позволяет выявить различия между штаммами одного вида. Для повышения достоверности результатов при типировании штаммов лактобацилл целесообразно наряду с классическими использовать молекулярно-генетические методы исследования [6–8].

Молекулярно-генетические методы исследования позволяют не только провести внутриродовую дифференциацию лактобацилл на основании особенностей их гено-

мов, но и дают возможность получить индивидуальные генотипические характеристики каждого штамма. Наиболее перспективными методами типирования штаммов лактобацилл, по нашему мнению, являются методы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Одновременное применение нескольких методов ПЦР обеспечивает возможность генотипирования лактобацилл и позволяет решать задачи дифференциации видов и штаммов, входящих в состав пробиотических и производственных заквасок [9–10].

Материалы и методы исследования

Штаммы. В работе были использованы 3 штамма бактерий рода *Lactobacillus*, зарегистрированные в коллекции промышленных микроорганизмов РГП «Института микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, по паспортным данным принадлежащих к *Lactobacillus casei № 139, Lactobacillus plantarum № 2 и Lactobacillus plantarum № 53H и 15* нуклеотидных последовательностей генов *16S rRNA* молочнокислых бактерий, депонированные в базу данных NCBI.

Определение и анализ нуклеотидных последовательностей генов *16SrRNA*. Геномную ДНК выделяли методом Kate Wilson [11]. Концентрацию ДНК измеряли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра Nano Drop 1000 при длине волны 260 нм, а также проводили качественную оценку ДНК электрофоретическим методом. Матрицы для секвенирования синтезировали с помощью ПЦР, используя универсальные праймеры 8f-5'-AgAgTTTgATCCTggCTCAg-3 и 806R-5'-ggACTACCAgggTATCTAAT-3 [12], что позволяло амплифицировать ген *16S rRNA* почти полностью. Реакционная смесь (30 мкл) содержала 3 мкл 10х реакционного буфера (Fermentas), 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ каждого дезоксирибонуклеозидтрифосфата (дНТФ), по 10 пмоль каждого из праймеров, 1 единицу Taq – полимеразы Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas) и 150 нг геномной ДНК в качестве матрицы. ПЦР проводили в термоциклере Mastercycler pro S (Eppendorf). Реакцию начинали инкубированием смеси при 95 °С в течение 7 минут, затем следовало 30 циклов, состоящих из инкубаций: 95 °С – 30 секунд, 55 °С – 40 секунд , 72 °С – 1 мин. Завершающую элонгацию проводили при 72 °С в течение 10 минут. Продукты амплификации разделяли в 1,5 % агарозном геле. Гели окрашивали этидиум бромидом. Электрофорез проводили в камере для горизонтального электрофореза Bio-RAD Basic и источником тока «Consort EV-243». В качестве электродного буфера использовали 1xTAE-буфер. Документирование полученных результатов проводили, используя систему документаций гелей Gel Doc. Размеры молекул анализируемых образцов ДНК определяли путем сопоставления их электрофоретической подвижности маркеров – фрагмент ДНК известной молекулярной массы. В качестве маркера молекулярных масс использовали O'GeneRuler™ 100bp Plus DNA Ladder производства (Fermentas). ПЦР продукты очищали от остатков олигонуклеотидов методом дефосфолирирования с помощью щелочной фосфатазы (SAP-shimp alkaline phosphatase) и эндонуклеазы I [13]. Секвенирование фрагментов гена *16S rRNA* идентифицируемых бактерий проводили на автоматическом секвенаторе 3730xl DNA Analyzer (Applide Biosystems, США) с использованием набора Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applide Biosystems, США), придерживаясь рекомендаций производителя. Результаты секвенирования обрабатывали в программе SeqMan (Applide Biosystems). Поиск гомологичных нуклеотидных последовательностей генов *16S rRNA* осуществляли с помощью программы BLAST в базе данных Gene Bank Национального центра биотехнологической информации США. Идентификация была осуществлена относительно инвентарных номеров *Gene Bank* первых трех нуклеотидных последовательностей, имеющих максимальное совпадение. Филогенетический анализ проводили с использованием программного обеспечения *MEGA4* [14]. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили, используя алгоритм ClustalW [15]. Для построения филогенетических деревьев использовали метод «объединения соседей» Neiighbor-Joining (NJ) [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов 16S rRNA у рода Lactobacillus. В нашем исследовании генетическая идентификация 3 штаммов была осуществлена методом определения прямой нуклеотидной последовательности фрагмента *16S rRNA* гена, с последующим сравнением нуклеотидной идентичности с последовательностями, депонированными в международной базе данных Gene Bank, а также построением филогенетических деревьев с нуклеотидными последовательностями референтных штаммов.

В результате выделения ДНК были получены образцы с высокой концентрацией ДНК от 80 до 150 нг/мкл, соотношение длин волн 260/280 в среднем составило 1,99. Методом ПЦР был амплифицирован фрагмент *16S rRNA* гена, молекулярной массой размером около 800 п.н. Результаты амплификации образцов с отрицательным контролем отображены на рис. 1.

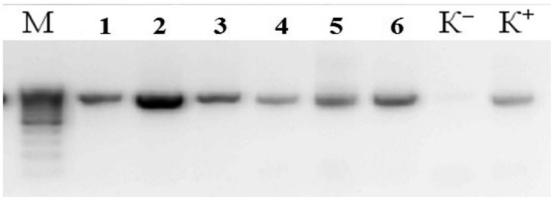


Рис. 1. Электрофорерограмма ПЦР продуктов амплификации фрагмента 16S rRNA гена ДНК: 1) – № 139, 2) – № 2, 3) – № 53H; (M) – маркер молекулярной массы O'GeneRuler™ 100bp Plus DNA (Fermentas) (100 – 1000 п.н. от 100 – 1000 шаг 100 п.н.), (K-) – отрицательный контрольный образец; (K+) – положительный контрольный образец

Продукты ПЦР амплификации были использованы для определения нуклеотидной последовательности. Для исключения методической погрешности анализа *16S rRNA* гена, дополнительно было проведено построение филогенетических деревьев (рис. 2, 3–4). После удаления последовательности праймеров в неперекрывающихся областях были получены нуклеотидные последовательности размером 650 п.н. При выравнивании было выявлено, что нуклеотидные последовательности фрагмента *16S rRNA* гена референтных штаммов *Lactobacillus casei (*KJ739522.1*), Lactobacillus plantarum (*KM200717.1) и *Lactobacillus pentosus (*KF317899.1), *а также Lactobacillus paracasei (*KJ958418.1) и *Lactobacillus casei* (HG931728.1), *Lactobacillus paracasei (*KM009083.1) и *Lactobacillus casei* (KJ806307.1) имели размер 560 и 550 п.н. соответственно. В связи с этим для формирования однородной выборки размером 550 п.н. была удалена часть нуклеотидных последовательностей у исследуемых штаммов. Процент идентичности фрагментов нуклеотидных последовательностей *16S rRNA* гена между *Lactobacillus casei № 139* и *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus pentosus* составил 100%. У штаммов *Lactobacillus plantarum № 2* и *Lactobacillus plantarum № 53H* и *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei* также составил 100%.

Результаты филогенетического анализа последовательностей гена *16S rRNA* у изучаемых штаммов представлены на филогенетическом дереве (рис. 2, 3–4), построенном в программе *MEGA4,* с использованием *Neiighbor-Joining* кластерного метода расчета генетических расстояний и bootstrap анализа, отражающего достоверность кластеризации.

Из представленных данных, по характеру последовательностей штаммы можно распределить в 2 кластера, один из которых составляет культуры *Lactobacillus casei (*KJ739522.1*), Lactobacillus plantarum (*KM200717.1) и *Lactobacillus pentosus (*KF317899.1), полные нуклеотидные последовательности которых характеризуются 100%-м сходством. Второй кластер включает штамм *Lactobacillus paraplantarum,* сходство последовательностей гена *16S rRNA* у которого составило 99–98% (рис. 2). Как видно на рис. 2, при филогенетическом анализе фрагмента 16S rRNA гена штамм *Lactobacillus casei № 139* был объединен в один кластер с *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei* и *Lactobacillus pentosus.* При идентификации в Gene Bank штамм *Lactobacillus casei № 139* находится на одной филогенетической ветви образуемой бактериями *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus pentosus* что указывало на его принадлежность к одному из этих видов и исключало возможность отнесения к *Lactobacillus casei.* Разграничение видов *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus pentosus* на основании результатов проведенного филогенетического анализа оказалось невозможным.

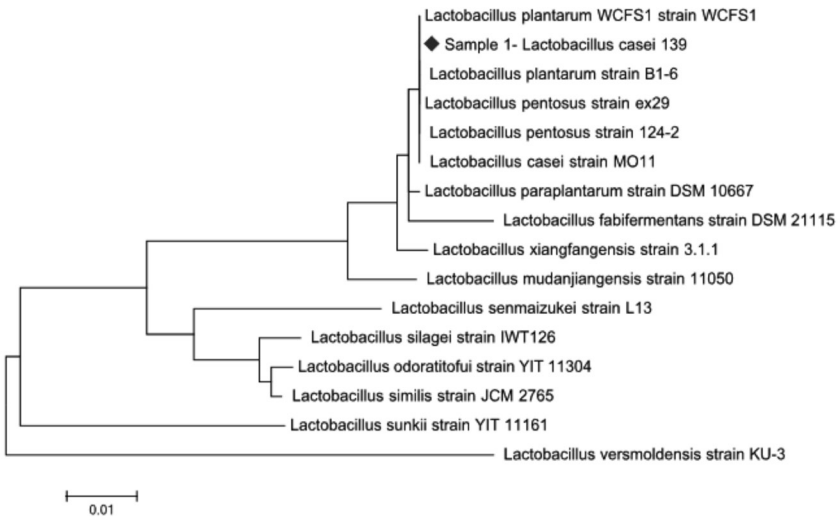


Рис. 2. Филогенетическое дерево, основанное на анализе структур фрагментов гена 16S rRNA, отражающее родственные связи штаммов молочнокислых бактерий рода Lactobacillus

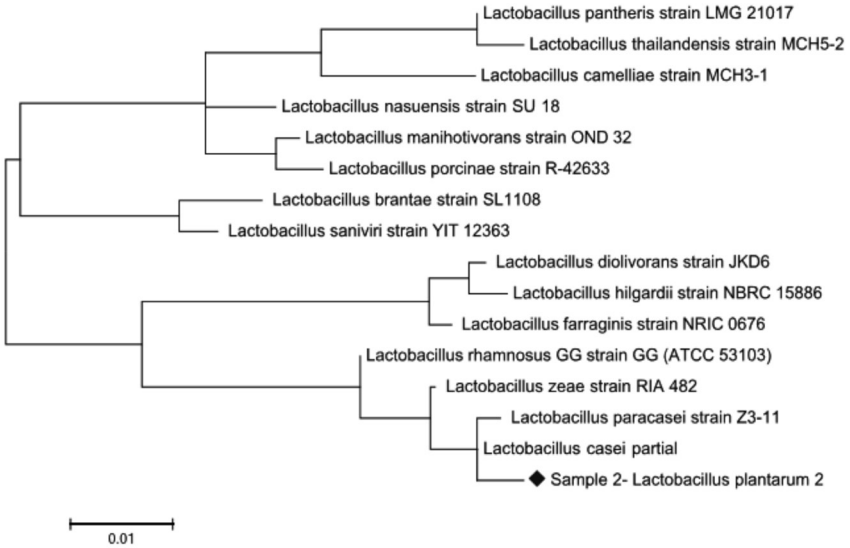


Рис. 3. Филогенетическое дерево, основанное на анализе структур фрагментов гена 16S rRNA, отражающее родственные связи штаммов молочнокислых бактерий рода Lactobacillus

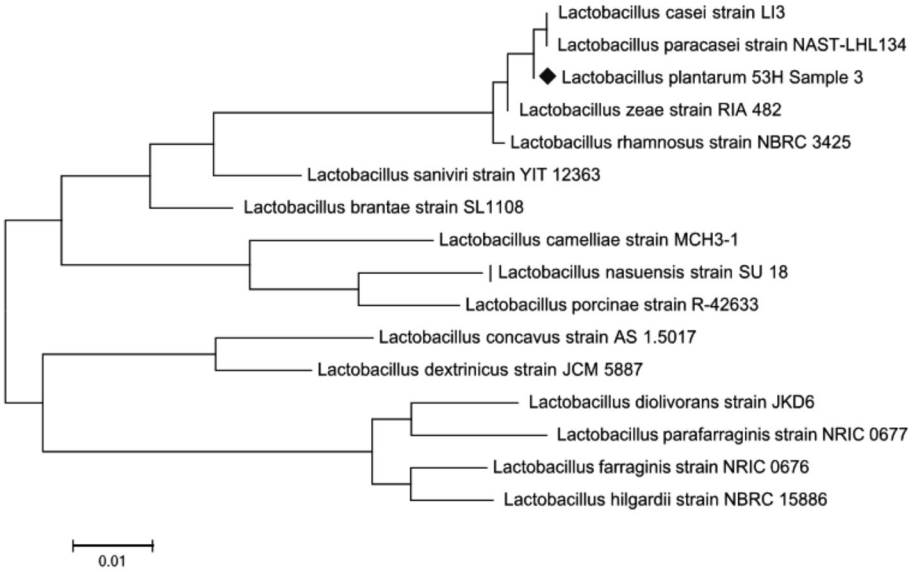


Рис. 4. Филогенетическое дерево, основанное на анализе структур фрагментов гена 16S rRNA, отражающее родственные связи штаммов молочнокислых бактерий рода Lactobacillus

Из представленных данных, по характеру последовательностей штаммы можно распределить в 2 кластера, один из которых составляет культуры *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei*, нуклеотидные последовательности которых характеризуются 100%-м сходством. Второй кластер включает штамм *Lactobacillus zeae*, сходство последовательностей гена *16S rRNA* у которого составило 99–98% (рис. 3–4). Как видно на рис. 3–4, при филогенетическом анализе фрагмента *16S rRNA* гена штаммы *Lactobacillus plantarum № 2* и *Lactobacillus plantarum № 53H* были объединены в один кластер с *Lactobacillus casei-paracasei.* При идентификации в *Gene Bank* штаммы *Lactobacillus plantarum № 2* и *Lactobacillus plantarum № 53H* находятся на одной филогенетической ветви, образуемой бактериями *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei,*

что указывает на их принадлежность к одному из этих видов и исключает возможность отнесения к *Lactobacillus plantarum*. Разграничение видов *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei* на основании результатов проведенного филогенетического анализа оказалось невозможным.

Причиной этого можно считать низкую вариабельность нуклеотидных последовательностей генов *16S rRNA*. Коллекционные штаммы лактобацилл по результатам нашего анализа последовательностей их генов *16S rRNA* были разделены на 2 группы. В первую группу *Lactobacillus plantarum* вошел штамм *Lactobacillus casei № 139*, видовая принадлежность которого не соответствует их исходным паспортным данным, составленным на основании традиционных микробиологических методов исследования. Ко второй группе *Lactobacillus casei-paracasei* отнесены штаммы *Lactobacillus plantarum № 2* и *Lactobacillus plantarum № 53H*, *у* которых последовательность гена *16S rRNA* также не соответствует видовому положению, указанному в паспортных данных.

В данном исследовании представлены результаты молекулярно-генетической идентификации трех штаммов молочнокислых бактерий на основе анализа нуклеотидных последовательностей *16S rRNA* гена, выделенных из желудочно-кишечного тракта здоровых людей. Штаммы молочнокислых бактерий были просеквенированы и проанализированы.

Сравнение нуклеотидной последовательности генов *16SrRNA* коллекционных штаммов с таковой международных баз данных позволило установить, что штаммы *№ 139, № 2 и № 53H*, идентифицированные ранее, как штаммы *Lactobacillus casei № 139*, *Lactobacillus plantarum № 2* и *Lactobacillus plantarum № 53H*, на самом деле относятся к *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus pentosus к* группе *Lactobacillus plantarum*, а штаммы *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei* – к группе *Lactobacillus casei/paracasei.*

Секвенирование гена *16S rRNA* выявило высокий уровень гомологии с представителями рода *Lactobacillus:* штамм *Lactobacillus casei № 139* – 100% с *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus pentosus*; а штамм *Lactobacillus plantarum № 2* – 100% с *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei*. А также штамм, *Lactobacillus plantarum № 53H – 100%* с *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei*.

Следовательно, сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей трех штаммов молочнокислых бактерий показал их высокую идентичность.

Список литературы

1. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 50–58.

2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. – М.: Грантъ, 2001. – 288 С.

3. Янковский Д.С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2006. – Т. 3, № 12. – С. 1–10.

4. Giraffa G. Importance of lactobacilli in food and feed biotechnology / G. Giraffa, N. Chanishvili, Y. Widyastuti // Research in Microbiology. – 2010. – Vol. 161. – P. 480–487.

5. Rantsiou K. Molecular characterization of Lactobacillus species isolated from naturally fermented sausages produced in Greece, Hungary and Italy / K. Rantsiou, E.H. Drosinos, M. Gialitaki [et al.]. // Food Microbiology. – 2005. – Vol. 22. – P. 19–28.

6. Spano G. Characterization of Lactobacillus plantarum from wine must by PCR species-specific and RAPD-PCR / G. Spano, L. Beneduce, D. Tarantino [et al.]. // Letters in Applied Microbiology. – 2002. – Vol. 35. – P. 370–374.

7. Han K. Rapid identification of Lactobacillus acidophilus by restriction analysis of the 16S–23S rRNA intergenic spacer region and flanking 23S rRNA gene / K. Han, Y. Kim, S. Choi [et al.]. // Biotechnology Letters. – 2005. – Vol. 27. – P. 1183–1188.

8. Mohania D. Molecular approaches for identification and characterization of lactic acid bacteria / D. Mohania, R. Nagpal, M. Kumar [et al.]. // Journal of Digestive Diseases. – 2008. – Vol. 9. – P. 190–198.

9. Settanni L. Rapid differentiation and in situ detection of 16 sourdough Lactobacillus species by multiplex PCR / L. Settanni, D. Sinderen, J. Rossi [et al.]. // Applied and Environmental Microbiology. – 2005. – Vol. 71, № 6. – P. 3049–3059.

10. Blaiotta G. Lactobacillus strain diversity based on partial hsp60 gene sequences and design of PCR-restriction fragment length polymorphism assays for species identification and differentiation / G. Blaiotta, V. Fusco, D. Ercolini [et al.]. // Applied and Environmental Microbiology. – 2008. – Vol. 71, № 1. – P. 208–215.

11. Giraffa G. Importance of lactobacilli in food and feed biotechnology / G. Giraffa, N. Chanishvili, Y. Widyastuti // Research in Microbiology. – 2010. – Vol. 161. – P. 480–487.

12. Wilson K. Preparation of genomic DNA from bacteria in Current Protocols in Molecular Biology // Eds. Ausubel F.M., Brent R., Kingston R.E., Moore D.D., Seidman J.G., Smith J.A., et al. New York: Wiley. – 1987. – P. 241–245.

13. Vegas E.Z.S., Nieves B., Araque M., Velasco E., Ruiz J., Vila J. Outbreak of infection with Acinetobacter strain RUH 1139 in an intensive care unit // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2006. – Vol. 27. – P. 397–404.

14. Werle E., Schneider C., Rrenner M., Volker M., Fiehn W. Convenient single –step, one tube purification of PCR products for direct sequencing // Nucleic Acids Res. – 1994. – V. 22. – P. 4354–4355.

15. Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0 // Mol. Biol. Evolut. – 2007. – V. 24. – P. 1596–1599.

16. Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J., Clustal W. In proving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position–specific gap Nucleic Acids Res. – 1994. – V. 22. – P. 4673–468.

17. Clarridge III J.E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17. – P. 840–862.

УДК 616.72-018.3

НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОРНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ)

[1]Ежов М.Ю., [2]Ежов И.Ю., [3]Кашко А.К., [1]Каюмов А.Ю., [1]Зыкин А.А., [1]Герасимов С.А.

[1]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: ezha2000@mail.ru;

[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород;

[3]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород

Описаны возможности воздействия на репаративную регенерацию хрящевой и костной ткани, ее основные условия и особенности. Представлены механизмы повреждения хрящевой ткани, вызывающие развитие дегенеративно-дистрофических поражений суставов в связи с микроструктурными и биомеханическими особенностями гиалинового суставного хряща. Выявлены основные направления медицинского влияния на ускорение регенерации суставного хряща и субхондральной кости в различных условиях. Определены решенные вопросы за последние десятилетия разработки этой проблемы мировой наукой. Представлены нерешенные и находящиеся в процессе исследования работы по влиянию на репаративную регенерацию хрящевой и костной ткани как в России, так и за рубежом. Описаны основные способы и средства воздействия на регенерацию исследуемых тканей как в эксперименте, так и в клинике. Определены основные нерешенные фундаментальные и прикладные аспекты работы по воздействию на регенерацию суставного хряща и костной ткани.

Ключевые слова: хрящ, кость, регенерация, проблемы

UNRESOLVED ISSUES OF THE CARTILAGE AND THE BONE REGENERATION (REVIEW)

[1]Yezhov M.Y., [2]Yezhov I.Y., [3]Kashko A.K., [1]Kayumov A.Y., [1]Zykin A.A., [1]Gerasimov S.A.

[1]Federal Regional Medical Research Center of Health Ministry, Nizhniy Novgorod, e-mail: ezha2000@mail.ru;

[2]Federal Regional Medical Center of Federal Medical-Biological Agency, Nizhniy Novgorod;

[3]Nizhny Novgorod State Medical Academy of Health Ministry, Nizhniy Novgorod

The article concerns possibilities of influencing on reparative regeneration of cartilage and bone, its basic conditions and characteristics. The mechanism of the cartilage damage, causing the development of degenerative joint diseases due to the microstructural and biomechanical features of hyaline articular cartilage. There was described the basic direction of the medical impact on the speed of regeneration of articular cartilage and subchondral bone in a variety of conditions. Author identified outstanding issues in the last decades, the development of the problem of world science. This review presents persistent and investigating issues of the influence on the reparative regeneration of cartilage and bone, both in Russia and abroad. The basic methods and means to influence the regeneration of tissues were examined, both in experiments and in the clinic. Author describes main outstanding fundamental and applied aspects of work on the effects on the regeneration of joint cartilage and bone.

Keywords: cartilage, bone, regeneration, problems

Репаративная регенерация хрящевой и костной тканей является физиологическим процессом, возникающим в ответ на развитие патологических изменений в суставе. Она подразумевает образование новой ткани для восстановления структуры и функции на месте повреждения.

Известно, что дегенеративно-дистрофические поражения суставов являются процессом, при котором развиваются нарушения метаболизма не только в суставном гиалиновом хряще, но и в субхондральной кости и окружающих сустав мягких тканях. Причиной этого процесса является повреждение структур поверхностного слоя хряща с последующим изменением матрикса. Только после этого формируются изменения в субхондральной кости, в том числе сопровождающиеся асептическим некрозом костной ткани [5, 20, 36]. В связи с этим проблема репаративной регенерации хрящевой и костной тканей является единой [8].

Репаративная регенерация приводит к замещению гиалинового хряща волокнистым, образованию остеофитов, уплотнению капсулы. Выполнение артропластических операций и замещение дефектов различными трансплантатами также ведет к формированию фиброзной ткани [20].

В мире ведутся активные поиски методов воздействия на репаративный процесс, в частности, путем генной инженерии [17, 13, 29, 31]. В течение многих десятилетий прошлого века велись разработки основополагающих аспектов влияния на регенерацию хрящевой и костной тканей с целью

максимально полного восстановления их структуры и функции. Однако до сих пор эта проблема не нашла окончательного решения. Многочисленные публикации порой носят противоречивый характер. Отсутствует общепринятый стандарт обследования больных, их лечения, способов патогенетического лечения с учетом возможностей регенерации суставных тканей.

Цель исследования: определить основные нерешенные вопросы воздействия на регенерацию хряща и кости и выявить направления работы по стимуляции регенерации хрящевой и костной тканей.

Важными вопросами, подвергнутыми тщательному изучению в последние десятилетия, являлись следующие.

В первую очередь, понимание того, каким образом и за счет чего происходят повреждения **хряща**, вызывающие репаративную регенерацию, а также определение особенностей репаративной регенерации костной ткани.

Исследователи отметили, что изменения в суставном хряще возникают постоянно при обычной двигательной физиологической нагрузке, к которой адаптирован организм, и в этом случае в период покоя утраченные структуры восстанавливаются за счет физиологической регенерации, то есть при снижении нагрузки происходит восстановление без утраты функции [12].

В то же время возникновение более выраженной деструкции с повреждением всего поверхностного слоя хряща указывает на выход периода динамической нагрузки за пределы физиологического временного диапазона. Для восстановления вышеуказанных изменений должно потребоваться длительное время. Однако при этом маловероятно, что произойдет полное восстановление без остаточных структурных явлений. Последние могут быть основанием для развития остеоартроза. В частности, нарушения как морфологии, так и биохимии хряща наблюдали при перегрузке в виде бега в экспериментах на собаках [4, 42].

Аналогичные деструктивные изменения суставного хряща обнаружены при избыточном весе животных, показанные в работах Ю.И. Денисова-Никольского, С.П. Миронова, Н.П. Омельяненко, И.В. Матвейчука [15, 19].

Другой крайностью, приводящей к появлению структурных признаков остеоартроза, является длительная гиподинамия, встречающаяся и у человека. При этом состоянии на первом этапе замедляется кровоснабжение синовиальной оболочки и костного мозга неработающими мышцами, на втором – циркуляция тканевой жидкости в суставном хряще и субхондральной кости [15]. Все это приводит к атрофическим изменениям в суставном хряще.

Биомеханически хрящ является композитным материалом, состоящим из протеогликанов, коллагеновых фибрилл [45] и воды. Такая структура обусловливает повышенную вязкоупругость, проявляющуюся в сочетании эластичности и пластичности [35]. Деформация хряща под воздействием давления обуславливается перемещением воды и макромолекулярными изменениями в экстрацеллюлярном матриксе [19].

В результате функциональных особенностей сустава хондроциты постоянно подвергаются компрессии [46], которая обусловливает их основные свойства. Передатчиком сигналов механического воздействия в клетку является перицеллюлярный матрикс. Он окружает один или несколько хондроцитов и, в отличие от остального экстрацеллюлярного матрикса, имеет коллаген VI типа, позволяющий передавать механический импульс клетке. Эта механотрансдукция происходит путем гиперполяризации клеток, за счет механического изменения ионных каналов и путем молекулярного взаимодействия, влияющего на экспрессию структурных макромолекул матрикса [37, 30]. Эти макромолекулы, в свою очередь, обусловливают анаболические процессы (ростовые факторы, цитокины).

Известно, что незначительная компрессия вызывает временное увеличение экспрессии мРНК агрекана [47], что подтверждает механическую модуляцию биохимических процессов путем механотрансдукции.

При умеренной нагрузке принимающий участие в механотрансдукции интегрин αVβ5 активирует экспрессию интерлейкина-4. Интерлейкин-4, в свою очередь, ингибирует катаболические факторы: провоспалительный цитокин – интерлейкин-1β и фактор некроза опухолей TNFα. Такая реакция свойственна только здоровым хондроцитам при нормальных нагрузках и отсутствует при дегенерации [37].

При тяжелых перегрузках дегенерация хряща развивается в результате противоположных биохимических процессов. В дополнение к ним происходит экспрессия ростового фактора сосудистого эндотелия и угнетение эндостатина, фрагмента макромолекулы коллагена XVIII типа, который

оказывает антагонистический эффект. В результате прорастание капилляров в ткань гиалинового суставного хряща вызывает его неизбежную гибель [39].

Эксперименты, подразумевающие повреждающую компрессию на хрящ, подтвердили роль механотрансдукции в жизни хряща общим угнетением биохимических и биомеханических свойств хондроцитов, в частности угнетением биосинтеза агрекана [32, 48].

Как показали многодесятилетние исследования жизни хряща, биомеханические свойства ткани являются следствием механических нагрузок, определяющих биохимические экстра-, интра- и интерцеллюлярные процессы [33]. Например, известно, что модуль компрессии локтевого и коленного суставов человека отличается в два раза [50]. Таким образом, по словам Н.П. Омельяненко [19], хрящ является механобиохимической структурой.

Особенностью репаративной регенерации **кости** является ее многоэтапность и длительность. Однако результатом может являться полноценная зрелая кость. В отличие от нее, ткань суставного гиалинового хряща после его разрушения не способна полностью восстановиться и представляет собой в лучшем случае гиалиноподобный хрящ. В то же время именно повреждение суставного хряща запускает патологический механизм, ведущий к повреждению всех тканей, окружающих сустав, в первую очередь, костной.

Известно, что процесс репаративной регенерации кости состоит из пяти стадий: повреждение, последствия первичной деструкции, рост грануляционной ткани, образование первичного ретикулофиброзного регенерата, ремоделирование регенерата. Последняя стадия морфологически может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от начальных условий [7, 14].

При этом первым этапом непосредственно костной регенерации является пролиферация предшественников остеогенных клеток, их миграция в область дефекта (повреждения) и дифференцировка. Предшественники постоянно присутствуют в костной ткани и расположены бессистемно. В результате деятельности клеток дифферонов дефект заполняется волокнистыми элементами и гранулярным материалом, содержащим протеогликаны, необходимые для синтеза коллагена. Врастание сосудов в эту область стимулирует дальнейшую дифференцировку и формирование костных клеток. Вторым этапом идет ремоделирование костных балок и дальнейшая дифференцировка предшественников. После формирования органотипичной костной ткани ремоделирование может повторяться неоднократно в зависимости от условий механотрансдукции [16].

Однако в случае выраженного повреждения костной ткани, нарушения ее питания полноценная регенерация невозможна. При значительном нарушении кровоснабжения костной ткани (в частности, субхондральной) дифференцировка предшественников остеогенных клеток значительно замедляется или прекращается, рост грануляционной ткани невозможен либо также резко снижен. В результате образование регенерата идет по патологическому пути. Развивается асептический некроз костной ткани, ее резорбция с формированием костных кист, компенсаторная выраженная краевая гипертрофия. Это типично для случаев повреждения хрящевой и костной ткани суставов [9, 1, 12].

Таким образом, основными условиями регенерации кости являются не только стимуляция регенерации хрящевой ткани с замещением первичных хрящевых дефектов, но и сохранение физиологических механобиохимических факторов. Принципиально важным является сохранение, восстановление и стимуляция полноценного питания субхондральной кости. При этом процессы регенерации обеих тканей являются в значительной мере взаимосвязанными.

Во вторую очередь, на основании морфологических знаний, исследователи определяли возможности воздействия на регенерацию путем решения проблем формы трансплантата, характера реципиентного ложа, степени их контакта и определения размеров трансплантата, адекватного возможностям регенерации [14, 43].

Было доказано, что успешная регенерация происходит на глубину трансплантата не более 2–3 мм. При этом трансплантат оказывает стимулирующее регенерацию воздействие на воспринимающее ложе [3].

Еще с начала прошлого века были проведены множественные сравнительные исследования по форме и характеру трансплантатов. Было изучено применение фрагментов суставного хряща, костно-хрящевых колпачков, костно-хрящевых конусовидных трансплантатов, деминерализованных костных трансплантатов, консервированных различными способами, в том числе замороженных

и высушенных, синтетических имплантатов, в частности, подобных препарату «Биоматрикс», пористые керамические имплантаты [11, 21, 18, 6, 34, 40, 41].

В процессе экспериментов было определено, что применение деминерализованного костного трансплантата значительно эффективнее стимулирует процесс регенерации, нежели применение хрящевого трансплантата или выполнение артропластических операций без замещения дефектов трансплантатами. При этом отмечено, что при использовании деминерализованного костного трансплантата уже через месяц после оперативного вмешательства начинается процесс регенерации с образованием гиалиноподобного хряща на уровне суставной поверхности. А к концу первого года после операции происходит восстановление структуры губчатой кости и полное заполнение хрящевого дефекта гиалиноподобным хрящом. При отсутствии трансплантатов костный дефект восстанавливается лишь частично, и даже через год после операции хрящевой дефект замещается не полностью и лишь плотноволокнистой соединительной тканью [5, 14].

Сегодня известны основные **механизмы** репаративной регенерации, которая запускается вследствие повреждения структуры клеток с последующим запуском каскада биохимических реакций. Т.е. роль стимуляторов регенерации могут играть продукты распада тканей. Это факторы роста, синтезируемые фибробластами, и морфогенетические белки волокнистых структур, выделяющиеся при разрушении.

К неспецифическим факторам, влияющим на регенерацию, относятся обширность повреждения, степень сохранности трофики, скорость ее восстановления, общесоматическое состояние организма. Следовательно, что особенно актуально для костной регенерации, стимулировать ее можно либо путем применения активаторов ангиогенеза, либо активаторами кровотока. К ним относятся факторы роста. Известны экспериментальные работы на кроликах, которым для роста сосудов применяли адреналовый экстракт надпочечников и антиоксиданты. Развитие сосудистого русла ускоряло регенерацию [12]. К настоящему времени известны и различные иные методы стимуляции репаративных процессов, как современные, так и представляющие исторический интерес, в частности, с использованием гелий-неонового лазера, постоянного магнитного поля, электростимуляции, ультразвука, индуктотермии, УВЧ-терапии, гравитационной терапии, растворов солей кальция, молочной кислоты и др. Такие методы вызывают локальную гиперемию и усиление микроциркуляции крови [23, 21, 22, 24, 28, 27].

Известны специфические стимуляторы процессов репаративной регенерации. Так, костный морфогенетический белок (BMP) стимулирует преобразование предшественников и стволовых клеток в остеобласты (остеоиндуктивный остеогенез).

Возможна трансплантация аутоклеток дифферона в зону репарации (иногда с помещением их на синтетические носители) и имплантация остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов. В последнем случае искусственные имплантаты являются основой для прорастания сосудов и последующего врастания клеток из реципиентного ложа (остеокондуктивный остеогенез). Это применение синтетических препаратов («Биоматрикс» и др.), пористые керамические имплантаты, гидроксиапатитные покрытия различной микроструктуры, применение синтетических носителей для остеотрансплантатов.

Воздействие факторов роста (TGFβ, IGF-I, IGF-II, PDGF, bFGF, aFGF, BMPs) является стимулированным остеогенезом. Эти факторы постоянно присутствуют в костной ткани, являясь стимуляторами и физиологической регенерации, активизируя пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез и минерализацию.

К современным разработкам можно отнести следующие. Это исследования по обработке трансплантатов – выбор особых условий для подготовки деминерализованных трансплантатов, в частности, использование предварительно замороженных и высушенных трансплантатов, применение васкуляризированных трансплантатов для костной пластики, применение трансплантатов, насыщенных специфическими стимуляторами – факторами роста, а добавление аутологичного костного мозга к деминерализованному трансплантату приближает его свойства к таковому с сохраненным кровоснабжением [10, 12, 49, 26].

Вопрос о сравнительной эффективности деминерализованных и частично-деминерализованных трансплантатов, а также их форме и способе установки остается до сих пор не решенным. Было доказано, что деминерализованный костный трансплантат в виде полого цилиндра с перфорированными стенками, установленный с частичным погружением, создает условия для продольного ориентирования компактной

кости в зоне дефекта. Такая структура обеспечивает свободную циркуляцию предшественников и стимуляторов [12].

Однако использование в практике перечисленных разработок связано с чрезвычайно значительными трудностями, что масштабно ограничивает их применение [44, 25].

К сожалению, нельзя назвать ни одну из методик, которая бы позволяла решить проблемы стимуляции хрящевой и костной репаративной регенерации. Тем не менее, по мнению ведущих отечественных морфологов, основным перспективным направлением изучения возможности влияния на регенерацию являются новые экспериментальные исследования, в особенности с применением частично деминерализованного трансплантата [12].

На основании результатов многолетних исследований различные авторы считают, что, несмотря на множество предложенных методик, разработка действительно эффективных способов воздействия на репаративную регенерацию требует дальнейшего проведения современных экспериментальных исследований с применением различных видов имплантатов, изучением их перестройки и эффективности, использованием современных стимуляторов регенерации, повышения уровня метаболизма в зоне регенерации, так как при значительных дефектах не может произойти полноценное восстановление не только хрящевой, но и костной ткани [7, 9, 16, 2, 14, 1, 12].

Заключение

Основой и стимуляторами репаративной регенерации хрящевой и костной ткани, ведущими к нормализации их структуры и, следовательно, функции, являются трансплантаты, применяемые для замещения костно-хрящевых дефектов различной этиологии и имеющие сходный патогенез.

Наилучший по свойствам трансплантат должен иметь структуру, аналогичную замещаемой ткани, нести в себе клетки-предшественники и стимуляторы регенерации.

Важнейшими условиями для биологической активности трансплантатов являются остеокондуктивность, остеоиндуктивность, стимуляционная активность, пористость, резорбируемость, высокая удельная поверхность, оптимальная форма и способ установки в реципиентное ложе.

В настоящее время не решены следующие вопросы:

– не определен оптимальный характер трансплантата – имеющий синтетическую контактную основу с ложем или нет;

– не определена наилучшая форма трансплантата – полый, перфорированный, цельноцилиндрический, конусовидный;

– не определена морфология трансплантата, адекватная возможности регенерации – деминерализованный или частично деминерализованный.

Решение проблемы стимуляции регенерации должно быть сосредоточено на влиянии на внутритканевую среду и влиянии на генетическую программу клеток-предшественников с целью повышения скорости метаболических процессов в зоне регенерации. Однако процедура использования высокоактивных биохимических факторов стимуляции не доведена до совершенства и максимальной эффективности в связи с высокой сложностью выделения и получения факторов стимуляции.

Кроме того, в настоящее время нет широкого использования современных, в том числе щадящих малоинвазивных оперативных вмешательств, снижающих количество послеоперационных осложнений, приводящих к дегенерации хряща.

Таким образом, очевидно, что проблема дальнейшего изучения вопросов регенерации хрящевой и костной тканей является фундаментальным разделом современной науки, разработка которого приведет к значительному повышению эффективности медицинской помощи населению и качества жизни пациентов с ортопедической патологией, в частности, с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

Список литературы

1. Баиндурашвили А.Г., Нестеров С.В., Сулиха В.К. и др. Закрытый остеосинтез эластичными гвоздями TEN // Актуальные проблемы детской травматологии. – СПб., 2007. – С. 56–57.

2. Барабаш А.А. Свободная костная пластика дистракционного регенерата при замедленном костеобразовании // Вестник травматологии и ортопедии. – 2000. – № 2. – С. 5–10.

3. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. – М., 1974. – 246 с.

4. Ежов М.Ю., Кочетков А.Г. Индивидуально-дозированные физические нагрузки как метод изучения тканей опорно-двигательного аппарата // Современные технологии в травматологии и ортопедии: Мат. юбил. научн. конф. – С-Пб., 2010.

5. Ежов Ю.И. Реконструктивно-восстановительные операции при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава // автореф. дис ... д.м.н. – М., 1989. – 30 с.

6. Карпов И.Н. Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных длинных трубчатых костей со значительными дефектами (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. … к.м.н. – М., 2002.

7. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. – М., 1972.

8. Лаврищева Г.И., Михайлова Л.Н. Кость и хрящ – структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М., 1987. – С. 154–185.

9. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенрации опорных органов и тканей. – М., 1996.

10. Лекишвили М.В., Балберкин А.В., Васильев М.Г. и др. Первый опыт применения в клинике костной патоло-

гии биокомпозитного материала «Биоматрикс» // Вестник травматологии и ортопедии. – 2002. – № 4. – С. 80–83.

11. Межинский П.С., Ивченко В.К., Степура В.В., Иванов Е.М. Использование деминерализованного матрикса при ортопедической патологии // Деминерализованный трансплантат и его применение в восстановительной хирургии. – СПб., 1993. – С. 101–103.

12. Меркулов В.Н., Дорохин А.И., Омельяненко Н.П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения / под. ред. академика С.П. Миронова. – М., 2009. – 264 с.

13. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Кон Е. и др. Классификация и методы лечения хрящевых дефектов // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – № 3. – С. 81–85.

14. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Троценко В.В. Малахов О.А. Фундаментальные исследования тканей опорно-двигательного аппарата // Современные проблемы травматологии и ортопедии. – М., 2001. – С. 15–21.

15. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т.2. // под ред. С.П. Миронова. – М.: Известия, 2009. – 598 с.

16. Омельяненко Н.П., Илизаров Г.А., Стецула В.И. Регенерация костной ткани. – В. кн.: Травматология и ортопедия: руководство для врачей. – М.,1997. – Т. 1. – С. 393–482.

17. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И. и др. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

18. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Троценко В.В. и др. Возможности использования костного матрикса для стимуляции репаративного остеогенеза // Биомедицинские технологии (сб. научн. трудов НИЦ БМТ). – М., 2001. – вып. 15. – С. 21–25.

19. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). – М., 2010. – С. 172.

20. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. – М., 2011. – 552 с.

21. Савельев В.И., Карпцов В.И., Жирнов В.А. Экспериментальное изучение процессов перестройки деминерализованных костных трансплантатов под влиянием гелий-неонового лазера // Деминерализованный трансплантат и его применение в восстановительной хирургии. – СПб., 1996. – С. 25–29.

22. Семикин Г.И., Немсадзе В.П., Щукин С.И. и др. Разработка новых методов биоадекватной стимуляции репаративных процессов у детей // Хирургическая коррекция и восстановительное лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. – СПб., 1996. – С. 156–157.

23. Федоров В.Н. Влияние антиоксидантов на репаративную регенерацию костной ткани: Дисс. … канд. мед. наук. – М., 1991.

24. Шеин В.Н. Электростимуляция остеогенеза при лечении юношеского эпифизеолиза головки бедренной кости // Вестник травматологии и ортопедии. – 2003. – № 4. – С. 41–43.

25. Bahamonde M.E., Lyons K.M. BMP3: to be or not to be a BMP // J. Bone Joint Surg. [Am]. – 2001. – A Suppl. 1 (Pt 1). – P. 56–62.

26. Cong Z., Jianxin W., Huaizhi F. et al. repairing segmental bone defects with living porousceramic cylinders: an experimental study in dog femora // J. Biomed. Mater. Res. – 2001. – Vol. 55. – № 1. – P. 28–32.

27. Cornell C.N., Lane J.M. Current understanding of osteoconduction in bone regearation. – Clin. Orthop. – 1998. – 335 Suppl. – P. 267–273.

28. Dyson M., Suckling J. Stimulation of tissue repair by ultrasound: a servey of the mechanisms involved // Physiotherapy. – 1978. – Vol. 64. – № 4. – P. 105–108.

29. Evans C.H., Ghivizzany S.C., Robbins P.D. Orthopaedic gene therapy // Clin. Orthop. – 2004. – № 429. – P. 316–329.

30. Guilak F., Alexopoulos L.G., Upton M. et al. The pericellular matrix as a transducer of biomechanical and biochemical signals. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1068. – P. 498–512.

31. Hilderbrand K.A., Frank C.B., Hart D.A. Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions // Gene Ther. – 2004. – № 11. – P. 368–378.

32. Kurz B., Jin M., Parwan P. et al. Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression. // J. Prtho P. Res. – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 1140–1146.

33. Little C.B., Ghosh P. Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrosytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading. // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 49–62.

34. Matti H. Uber die Behandlung von Pseudoarthrosen mit Spongiosatransplantation. – Arh. Orthop. Unfallchir. – 1932. – Vol. 31. – P. 218–231.

35. Meehai N., Jamieson A.M., Blackwell J., Carrino D.A. Nonlinear viscoelasticity of concentrated solution of aggrecanaggregate. // Biomacromolecules. – 2001. – Vol. 2, № 3. – P. 780–787.

36. Milachowski K. Mineral- und Spurenelemenstoff-wechselstorungen bei der Koxarthrose – atomabsorptione spektrophotometrische Analyse am menschlichen Femurkopf // Z. Orthop. – 1972. – V. 120, № 6. – P. 828–832.

37. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Davies L.W. et al. Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase-3 gene expression in normal, but not osteoarthritic human articular chondrocytes. // Rheum. Arthritis. – 2000. – Vol. 43, № 9. – P. 2091–2099.

38. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Lee H.S. et al. Integrin-regulated secretion of interleukin-4: a novel pathway of mechanotransduction in human articular chondrocytes. // J. Cell Biol. – 1999. – Vol. 145, № 1. – P. 183–190.

39. Pufe T., Kurz B., Petersen W. et al. The influence of biomechanical parameters on the expression of VEGF and endostatin in the bone and joint system. // Ann. Anay. – 2005. – Vol. 187, № 5–6. – P. 461–472.

40. Rosenberg E., Rose L.F. Biologic and clinical considerations for allografts in periodontal regeneration therapy // Dent. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 42. – № 3. – P. 467–490.

41. Russell J.L., Block J.E. Clinical utility of demineralized bone matrix for osseous defects, arthrodesis and reconstruction: impact of processing techniques and study methodology // Orthop. – 1999. – Vol. 22. – № 5. – P. 524–531.

42. Säämänen A.-M., Kiviranta I., Jurvelin J. et al. Proteoglycan and collagen alterations in canine knee articular cartilage following 20 km daily running exercise for 15 weeks. // Connect. Tissue Res. – 1994. – Vol. 30, № 3. – P. 191–201.

43. Sampath T.K., Reddi A.H. Importance of geometry of the extracellular matrix in endochondral bone differentiation. – J. Cell Biol. – 1984. – Vol. 98. – P. 2192–2197.

44. Sellers R.S., Peluso D., Morris E.A. the effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. – J. Bone. Joint [Am]. – 1997. – Vol. 79. – P. 1452–1463.

45. Soulhat J., Buschman M.D., Shirazi-Ali A. A fibril-network-reinforced biphasic model of cartilage in uncontrolled compression. // J. Biomech. Eng. – 1999. – Vol. 121, № 3. – P. 340–347.

46. Urban J.P.G. The chondrosyte: a cell under pressure. // Brit. J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 33, № 8. – P. 901–908.

47. Valhmu W.B., Stazzone E.J., Bachrach N.M. et al. Load-controlled compression of articular cartilage induces a transient stimulation of aggrecan gene expression. // Arch. Biochem. Biophys. – 1998. – Vol. 353, № 1. – P. 29–36.

48. Wei L., Hjerpe A., Brismar B.H., Svenson O. Effect of load on articular cartilage and the development of guinea-pig osteoarthritis. // Osteoarthritis Cartilage. – 2001. – Vol. 9, № 5. – P. 447–453.

49. Yano H., Ohashi H., Kadoya Y. et al. Histologic and mechanical evaluation of impacted morcellized cacellous allografts in rabbits: camparison with hydroxyapatite granules // J. Arthroplasty. – 2000. – Vol. 15. – № 5. – P. 635–643.

50. Yao J.Q., Seedhom B.B. Mechanical conditioning of articular cartilage to prevalent stresses. // Brit. J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 32, № 9. – P. 856–965.

УДК 615.373:615.065

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА

Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г., Лебединская Е.В., Бунятян Н.Д.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, e-mail: Kudasheva@expmed.ru

Проведен анализ современных технологических подходов, обеспечивающих вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов человека. Основными вирусными контаминантами, ассоциированными с препаратами иммуноглобулинов человека, являются вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вирусы гепатита В, С, А, парвовирус В19. Однако теоретически существует возможность контаминации данных препаратов возбудителями прионных инфекций (классической формы болезни Крейцфельдта-Якоба или вариантной болезни Крейцфельда-Якоба), вирусом лихорадки Западного Нила, коронавирусом SARS (возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома), вирусом гриппа H5N1, вирусом гепатита Е. Приведены рекомендации Всемирной организацией здравоохранения по обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. Представлены современные системы обеспечения вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов в технологии их производства как в РФ, так и за рубежом. Приведены схемы инактивации/элиминации оболочечных и безоболочечных вирусов в процессе получения иммуноглобулинов человека. Однако полная гарантия безопасности препаратов иммуноглобулинов человека отсутствует. Сделан вывод о необходимости дальнейшего совершенствования методов инактивации/элиминации известных вирусов, а также разработки новых диагностических препаратов для обнаружения неизвестных гемотрансмиссивных вирусов и поиск новых способов, препятствующих их попаданию в препараты иммуноглобулинов человека.

Ключевые слова: препараты иммуноглобулина человека, вирусная контаминация, инактивация, оболочечные и безоболочечные вирусы, ВОЗ

MODERN TECHNOLOGICAL APPROACHES TO ENSURING THE VIRAL SAFETY OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS

Kudasheva E.Y., Borisevich I.V., Ivanov V.B., Klimov V.I., Kornilova O.G., Lebedinskaya E.V., Bunyatyan N.D.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Kudasheva@expmed.ru

The analysis of modern technological approaches to ensuring the viral safety of human immunoglobulin preparations has been performed. The main viral contaminants associated with human immunoglobulin preparations are human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B, C, A viruses, parvovirus B19. However the contamination of these preparations with prions-infectious pathogens (Creutzfeldt-Jakob disease or variant Creutzfeldt-Jakob disease), West Nile virus, SARS coronavirus (the causative agent of severe acute respiratory syndrome), influenza virus H5N1, hepatitis E is theoretically possible. The article provides with the recommendations of the World Health Organization with regard to ensuring of the viral safety of human immunoglobulin preparations. It describes modern systems of ensuring viral safety of immunoglobulin preparations in manufacturing technology both in Russia and abroad. It specifies the schemes of inactivation/elimination of enveloped and non-enveloped viruses when obtaining human immunoglobulins. However, there is no complete guarantee of human immunoglobulin preparations safety. The authors have made a conclusion about the need to further improve the inactivation/elimination methods for known viruses as well as to develop new diagnostic products for the detection of unknown blood-borne viruses and to search for new ways of preventing the contamination of human immunoglobulin preparations with the mentioned viruses.

Keywords: human immunoglobulin preparations, viral contamination, inactivation, enveloped and non-enveloped viruses, WHO

Иммуноглобулины человека – группа иммунобиологических препаратов крови, потребность в которой неуклонно растет во всем мире. Препараты иммуноглобулинов человека представляют собой выделенную промышленным способом иммунологически активную белковую фракцию плазмы крови здоровых доноров, несущую антительную активность различной специфичности. Несмотря на то, что препараты иммуноглобулинов содержат преимущественно иммуноглобулины класса G – антитела против различных возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и/или их токсинов, спектр их применения не ограничивается традиционной заместительной и иммуномодулирующей терапией при первичных гуморальных иммунодефицитах, а также проведением специфической профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций. Уже сейчас в применении препаратов иммуноглобулинов

человека неврологические показания составляют 42 %, первичные иммунодефициты – 33 %, гематоонкология – 18 % мирового потребления [31]. Приблизительно в 33 % случаев препараты иммуноглобулинов человека применяются не по показаниям (off-label) при более чем 50 заболеваниях, например, при лечении дерматомиозитов/полимиозитов, хронического идиопатического и комплексного регионального болевого синдрома, тяжелой диабетической полинейропатии, глиобластомы, нейробластомы, аутоиммунной вегетативной ганглиопатии, педиатрических аутоиммунных нейропсихиатрических нарушений, ассоциированных со стрептококковой инфекцией, и других [13].

На Российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 115 наименований препаратов крови человека отечественного и зарубежного производства [1].

Из них 46 % наименований, представлены препаратами иммуноглобулинов человека нормальными, специфическими и специального назначения для внутривенного и внутримышечного введения. Современный прогресс препаратов иммуноглобулинов человека обусловлен не только улучшением их эффективности и расширением показаний к их применению в клинической практике, но и достижениями, связанными с обеспечением их качества и безопасности. Вопрос безопасности препаратов иммуноглобулинов человека, прежде всего, рассматривается в аспекте обеспечения вирусной безопасности, так как для их производства используется биологический материал, потенциально содержащий возбудители гемотрансмиссивных инфекций. Не все возбудители гемотрансмиссивных инфекций, которые могут присутствовать в донорской крови, могут передаваться при применении препаратов иммуноглобулинов человека. Основными вирусными контаминантами, ассоциированными с препаратами иммуноглобулинов человека, являются вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вирусы гепатита B, C, A, парвовирус B19 [12].

Помимо «классических» гемотрансмиссивных инфекций в последние годы с препаратами иммуноглобулинов человека теоретически ассоциируют потенциальную контаминацию возбудителями прионных инфекций (классической формы болезни Крейцфельдта-Якоба или вариантной болезни Крейцфельда-Якоба) [18], вирусом лихорадки Западного Нила, коронавирусом SARS (возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома), вирусом гриппа H5N1 [32], вирусом гепатита E [4]. Знания о потенциальных источниках опасности позволяют производителям препаратов иммуноглобулинов разрабатывать и внедрять стратегии борьбы с ними. При этом, стремясь к достижению 100 % вирусной безопасности, производители гарантируют и сохранение структуры и функции белков иммуноглобулинов, обеспечивающих их эффективность для пациента. Согласно общей стратегии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, вирусная безопасность препаратов иммуноглобулинов человека обеспечивается тремя составляющими: отбором и обследованием доноров, тестированием плазмы для фракционирования, включением не менее двух стадий инактивации и/или элиминации вирусов в технологию производства [20]. Стадии вирусной инактивации/элиминации обязательно валидируются, что регламентировано соответствующим руководством, процесс инактивации/элиминации должен быть направлен на широкий диапазон оболочечных и безоболочечных гемотрансмиссивных вирусов, включая недиагностируемые на сегодняшний день [14], для проведения валидации стадий вирусной инактивации /элиминации в процессе производства препаратов иммуноглобулинов используют модельные вирусы. Они должны быть сходны с потенциальными вирусами-контаминантами, обладать широким диапазоном физико-химических свойств и доступны для выявления быстрыми методами лабораторного определения. Одна из стадий технологического процесса должна гарантировать эффективное удаление безоболочечных вирусов, например, свиного парвовируса (модельный для парвовируса B19 человека) и вируса гепатита A. Панель тестовых вирусов должна содержать не менее трех ДНК- и РНК-содержащих оболочечных и безоболочечных вирусов. Современные производители проводят валидационные исследования с использованием от шести до десяти модельных вирусов. Типичная панель модельных вирусов представлена лабораторным штаммом ВИЧ, модельными вирусами для гепатита C (вирус диареи крупного рогатого скота, вирус желтой лихорадки, Синдбис вирус, вирус леса Семлики), модельными вирусами для вируса гепатита B и герпес-вирусов, (вирус псевдобешенства), для вируса гепатита A (бычий энтеровирус, вирус энцефаломиелита мышей), моделями для вируса гепати-

та В является безоболочечный вирус SV-40, лабораторные штаммы собачьего и свиного парвовирусов используются в качестве моделей парвовируса В19 [34]. Перечень модельных вирусов может быть дополнен другими подходящими вирусами.

Наиболее совершенная система обеспечения вирусной безопасности реализуется на предприятиях «Международной ассоциации производителей препаратов плазмы крови человека» (PPTA). Она основана на стратегии обеспечения вирусной безопасности препаратов крови ВОЗ и добровольных инициативах ассоциации, которые превосходят требования государственных надзорных органов в сфере здравоохранения. К таким инициативам относится Международная программа качества плазмы (International Quality Plasma Programm IQPP), которая преследует цели обеспечения качества во время процессов сбора плазмы. Внедрение программы началось в США в 1991 г., а в 2000 г. она была принята на вооружение в европейских центрах заготовки крови/плазмы. Помимо добровольной инициативы, направленной на обеспечение качества на этапе заготовки плазмы, аналогичная программа существует и для этапа фракционирования плазмы, и называется сертификационная программа «За твердые гарантии стандартов качества и лидерство». Сертификат этой программы «QSEAL» обязательно подтверждается каждые два года в ходе независимого аудита уровня безопасности и качества производимых препаратов.

Система обеспечения вирусной безопасности на предприятиях Международной ассоциации производителей препаратов плазмы крови человека состоит из пяти последовательных шагов: тщательный отбор доноров, серологический скрининг индивидуальных донаций (1-й шаг), обязательное сочетание иммунологических и генетических методов тестирования на вирусные маркеры (2-й шаг), карантинное хранение плазмы в течение определенного промежутка времени, после которого доноры тестируются повторно (3-й шаг), тестирование индивидуальных донаций, мини-пулов и производственного пула на вирусные маркеры (4-й шаг), обязательное включение в производственный процесс не менее 2 стадий инактивации/элиминации вирусов (5-й шаг). Каждый «шаг» вносит свой вклад в снижение вирусной нагрузки готового препарата и выражается в степенях десятичных логарифмов. По мнению экспертов ВОЗ, процесс инактивации/элиминации вирусов может считаться эффективным и надежным в том случае, если позволяет снизить вирусную нагрузку не менее чем на 4 lg [20]. Производители препаратов, входящие в Международную ассоциацию производителей препаратов иммуноглобулинов, стараются достичь в ходе технологического процесса сокращения вирусной нагрузки готовых препаратов иммуноглобулинов не менее чем на 10 lg для оболочечных вирусов и не менее чем на 6 lg для безоболочечных вирусов.

Отбор доноров осуществляется в соответствии с Международной программой качества плазмы (IQPP) [21]. В соответствии с этой программой потенциальный донор должен получить статус квалифицированного, обязывающий его пройти два отдельных медицинских обследования и лабораторный контроль на отсутствие антител к основным гемотрансмиссивным инфекциям (вирусу иммунодефицита человека, вирусу гепатитов В и С). Если донор не появляется в учреждении по заготовке плазмы в течение 6 месяцев, то он теряет статус квалифицированного донора. Плазма от первичного донора не может быть использована для получения препаратов крови даже при отрицательном результате лабораторных исследований. Информация о донорах вносится в национальный регистр с целью недопущения к сдаче плазмы крови донора, не прошедшего квалификацию. Для снижения возможного риска передачи болезни Крейцфельда-Якоба (CJD) и вариантной болезни Крейцфельда-Якоба (vCJD) введены критерии исключения для доноров, гарантирующие безопасность: отсранение лиц, у которых были диагностированы CJD и vCJD, доноров, которые перенесли трансплантацию твердой мозговой оболочки или роговицы, или получали гипофизарный гормон роста, доноров, у которых есть один или несколько родственников с болезнью Крейцфельда-Якоба. Доноры, постоянно пребывающие в Соединенном Королевстве и подвергающиеся риску развития вариантной болезни Крейцфельда-Якоба, а также доноры, которые суммарно провели в Соединенном Королевстве с 1980 по 1996 гг. три месяца или более (для доноров США) или двенадцать месяцев или более, отстраняются от донорства бессрочно [18].

Для производства препаратов иммуноглобулинов человека используют плазму человека для фракционирования [41], полученную из крови не менее чем от 1000 здо-

ровых доноров. Качество и безопасность плазмы для фракционирования является фундаментом производства современных препаратов иммуноглобулинов человека. Передача плазмы для фракционирования в производство включает тестирование индивидуальных донаций, мини-пулов и производственного пула на маркеры вирусных инфекций [3, 22]. Тестирование индивидуальных донаций осуществляют иммуноферментным методом на содержание поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов, и антител к вирусу гепатита С. Национальные органы контроля могут принять решение о необходимости выполнения дополнительного теста на содержание аланинаминотрансферазы. Тестирование индивидуальных донаций в Российской Федерации на предприятиях по фракционированию проводится по такой же схеме, с обязательным определением отсутствия содержания антител к возбудителю сифилиса. Тестирование мини-пулов проводят и иммуноферментным методом и методом ПЦР. Обязательным является определение отсутствия содержания антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов, поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита С иммуноферментным методом. Далее с использованием ПЦР технологии исследуют мини-пулы на отсутствие содержания маркеров РНК-содержащих вирусов: иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вируса гепатита С и ДНК-содержащего парвовируса В19. Выявление РНК вируса гепатита А и ДНК вируса гепатита В методом ПЦР проводится на усмотрение производителя. В Российской Федерации определение ДНК парвовируса В19 и РНК вируса гепатита А не предусмотрено. Для формирования производственного пула допускаются только мини-пулы плазмы, содержащие не более 10^4 МЕ/мл ДНК парвовируса В19 и отрицательные в отношении маркеров вирусных инфекций [22]. Тестирование производственного пула осуществляют иммуноферментным методом на содержание поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и к вирусу гепатита С и методом ПЦР на содержание маркеров РНК-содержащих вирусов: иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), гепатита С и ДНК-содержащих парвовируса В19 и вируса гепатита В. Тестирование методом ПЦР на содержание РНК вируса гепатита А и ДНК парвовируса В19 в Российской Федерации является необязательным [3].

Современные технологии фракционирования белков плазмы крови человека сочетают очистку протеинов с инактивацией и удалением вирусов. Преципитация с помощью этанола – наиболее широко используемый метод фракционирования плазмы. Помимо того, что этанол выступает в качестве преципитанта, он также обладает дезинфицирующими свойствами, которые, однако, наиболее выражены при положительных температурах. Вирусы как большие структуры имеют тенденцию преципитировать в начале процесса фракционирования, когда концентрация этанола относительно низкая. В результате этой стадии преципитации происходит распределение вирусов между фазами, что, однако, не исключает возможность вирусной контаминации на стадиях получения готового продукта. Метод этанольного фракционирования доказал свою эффективность в обеспечении вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов [17]. Однако его необходимо дополнять более эффективными методами и инактивации и удаления вирусов. Поиск и совершенствование методов инактивации и удаления вирусов основывался на использовании как физических факторов, так и химических реагентов. Внедрение в производство таких методов, как пастеризация, энзимный протеолиз при низких значениях pH, обработка ß-пропиолактоном в сочетании с ультрафиолетовым облучением, значительно повысило вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов. В то же время, эти методы имели ряд технологических недостатков, оказывали влияние на качество и эффективность конечного продукта и требовали доработки. Поэтому дальнейшее совершенствование технологии производства препаратов иммуноглобулина было направлено на повышение вирусной безопасности препаратов при сохранении иммунобиологических свойств и соответственно высокой терапевтической эффективности. На сегодняшний день при производстве современных препаратов иммуноглобулинов человека используют такие методы инактивации и элиминации вирусов, как сольвент-детергентный метод, метод обработки октановой (каприловой) кислотой и ацетатом кальция, метод инкубирования при низких значениях pH, пастеризация и метод нанофильтрации [5].

Сольвент-детергентный метод инактивации вирусов является базисным при

производстве препаратов иммуноглобулинов [6]. Доказана его эффективность для инактивации оболочечных вирусов [10, 16]. Сольвент-детергентная обработка представляет собой химический процесс, при котором осуществляется инактивация вирусов посредством разрушения структуры липидной оболочки. Используемые в процессе растворители (например, три-N-бутил фосфат) и детергенты (например, полисорбат-80, тритон X-100, холат натрия, твин-20, твин-80) разрушают липидную оболочку вируса, препятствуя сцеплению его с клеткой-мишенью и лишая инфектогенности [33]. Присутствие детергента предотвращает также обратное соединение или регенерацию мембран. При проведении инактивации вирусов этим методом используют различные комбинации сольвента и детергента, разные температурные режимы (от 4 до 37 °C), и время инкубации (от 2 до 10 ч). Сольвент-детергентный метод эффективен для инактивации вируса лихорадки Западного Нила, коронавируса SARS и вируса гриппа H5N1 [19]. **Каприлатная преципитация** удаляет оболочечные вирусы [27, 30]. Механизм вирусинактивирующего действия каприловой кислоты заключается в способности каприлат-иона внедряться в липидные мембраны вирусов и разрушать их [15, 25, 37]. Дополнительным преимуществом этого метода является гарантированная очистка от прокоагулянтных примесей, что значительно повышает безопасность препаратов внутривенных иммуноглобулинов. При инкубированиии растворов препаратов иммуноглобулиов при низких значениях pH (в диапазоне от 4,0 до 4,9) инактивируются некоторые оболочечные и безоболочечные вирусы. Эффективность инактивации зависит от времени, температуры, концентрации белка и других факторов. Наиболее часто практикуется инкубирование иммуноглобулина на стадии полупродукта при температуре 20–25 °C в течение 20–21 сут, или при температуре 37 °C в течение 6–24 ч [7, 24, 26]. Включение в технологию приготовления препаратов иммуноглобулинов стадии инкубирования при низких значениях pH обеспечивает снижение количества агрегатов без изменения структуры молекулы иммуноглобулина, что также повышает безопасность препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Для вирусной элиминации используется метод хроматографии. Метод основан на связывании положительно заряженных молекул иммуноглобулина отрицательно заряженной матрицей. При этом сопутствующие белки, в том числе вирусные частицы, остаются в растворе. Следует учитывать, что чем эффективнее вирусная инактивация, тем меньше выход очищенного иммуноглобулина. Поэтому производители стараются найти оптимум между фактором вирусинактивации, целостностью молекулы иммуноглобулина и выходом очищенного продукта. Использование ионобменной хроматографии в производстве иммуноглобулинов является эффективным способом элиминации оболочечных и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А и парвовирус В19, а также обеспечивает получение высокоочищенных молекул иммуноглобулина [2]. Включение в технологию производства анионообменной хроматографии вносит значительный вклад в вирусную и прионную безопасность препаратов иммуноглобулинов [23, 36]. Метод нанофильтрации обеспечивает удаление вирусных частиц из белковых растворов в зависимости от размера контаминанта и вида протеина. Фильтровальная система для нанофильтрации состоит из целлюлозноацетатных полых волокон с полупроницаемой мембраной. Размеры пор фильтров меньше среднего диаметра большинства потенциально контаминирующих препараты иммуноглобулинов вирусов и составляют 20, 35 и 75 нм [8]. Метод нанофильтрации позволяет добиться вирусной редукции более чем на 7 lg [38]. Доказана эффективность использования метода нанофильтрации для элиминации как оболочечных, так и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А и парвовирус В19 [28]. Использование фильтров с размерами пор 20 нм вносит теоретически значимый вклад в элиминацию прионов [35, 40]. Пастеризация полупродукта раствора иммуноглобулина при температуре 60 °C в течение 10 ч широко используется производителями для инактивации как оболочечных, так и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А [39]. Присутствие нейтрализующих антител иммуноглобулинов IgG против вируса гепатита А, полиомиелита и парвовируса В19 значительно повышает вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов человека [9. 11, 29]. Таким образом, используемые в настоящее время методы инактивации эффективны для оболочечных вирусов. В отношении безоболочечных вирусов достичь вирусной

безопасности препаратов иммуноглобулинов возможно только посредством их элиминации. В связи с этим технология получения препаратов иммуноглобулинов включает комбинацию методов инактивации и элиминации вирусов. Выбор комбинации методов инактивации/элиминации вирусов осуществляют производители препаратов иммуноглобулинов. Комбинации методов инактивации/элиминации вирусов, используемые на современных производствах: сольвент-детергентная обработка, пастеризация и нанофильтрация; сольвент-детергентная обработка, обработка каприловой кислотой, нанофильтрация; сольвент-детергентная обработка, нанофильтрация, и инкубирование при низком значении pH. Современные производители препаратов иммуноглобулинов человека достигли высоких показателей общей вирусной редукции в ходе технологического процесса (от 14 lg до 18 lg) [5], путем последовательного и тщательного выполнения «шагов» системы обеспечения вирусной безопасности. Однако несмотря на предпринимаемые усилия, полная гарантия безопасности препаратов иммуноглобулинов человека отсутствует. Необходимо дальнейшее совершенствование методов инактивации/элиминации известных вирусов, разработка новых диагностических препаратов для обнаружения неизвестных гемотрансмиссивных вирусов и поиск новых способов, препятствующих их попаданию в препараты иммуноглобулинов человека.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения: 19.02.2015).

2. Конюхов А.В., Астахов А.В., Бартновскис Э., Русанов В.М. Качество и безопасность – основа эффективности производства препаратов крови. – М.: Медпрактика-М, 2010. – С. 125.

3. Общая фармакопейная статья «Иммуноглобулины человека»: утв. приказом Минздрава России от 21.11.2014 № 768. [Электронный ресурс] URL: http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi (дата обращения: 19.02.2015).

4. Baylis S.A., Koc Ő., Nick S., Blümel J. Widespread distribution of hepatit E virus in plasma fractionation pools // Vox Sang. – 2012. – Vol. 102, № 2. – P. 182–183.

5. Bertolini J., Goss N., Curling J. Production of plasma proteins for therapeutic use. – N.J.: John Wiley & Sons, – 2013. – P. 363–364.

6. Biersert L. Virus validation studies of immunoglobulin preparations // Clin. Exp. Rheumatolol. – 1996. – Vol. 14. – P. 47–52.

7. Bos O.J.M., Sunye D.G.J., Nieeuweboer C.E.F., van Engelenburg F.A.C., Schuitemaker H., Over J. Virus validation of pH 4-treated human immunoglobulin products produced by the Cohn fractionation process // Biologicals.– 1998. – Vol. 26. – P. 267–276.

8. Burnouf T., Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products // Haemofilia. – 2003. – Vol. 9. – P. 24–37.

9. Burnof T., Radoshevich M. Reducing the risk of infectionfrom plasma products: specificpreventive strategies // Blood Rev. – 2000. – Vol. 14. – P. 94–100.

10. Chang C.E., Eo H.G., Lee Y.S., Chung S.K., Shin J.S., Lah Y.K., et al. Human intravenous immunoglobulin preparation and virus inactivation by pasterisation and solvent detergent treatment // Prep. Biochem. Biotechnol. – 2000. – Vol. 30. – P. 177–197.

11. CHMP/BWP/5180/03 Guidline on assessing the risk for virus transmission– new chapter 6 of the note for guidance on plasmaderived medical products (CPMP/BWP/269/95).

12. Committee for medicinal products for human use (CHMP) EMA/CHMP/BWP/706271/2010 Guideline on plasma-derived medicinal products. 21 July 2011. [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf (дата обращения: 18.05.2015).

13. Concept paper on Guidline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) and Core SmPC (EMA/CHMP/BPWP/572805/2013) [официальный сайт] [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/08/WC500170555.pdf (дата обращения 18.05.2015).

14. CPMP/BWP/268/95 Guidance on Virus Validation Studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. Date for coming into operation: 14 August 1996. (CPMP/BWP/268/95) Version 2. February 1996.

15. Dichtelmüller H., Rudnick D., Kloft M. Inactivation of lipid enveloped viruses by octanoic Acid treatment of immunoglobulin solution // Biologicals. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 135–142.

16. Dichtelmüller H.O., Biersert L., Fabrizzi F., Gajardo R, Grőner A. von Hoegen I., et al. Robustness of solvent/detergent trestment of plasma derivatuves: a data collection from Plasma Ptotein Theraputic Association member companies // Transfusion. – 2009. – Vol. 49. – P. 1931–1943.

17. Dichtelmüller H.O., Biersert L., Fabtizzi F., Falbo A., Flechsig E., Grőner A., et al. Contribution to safety of immunoglobulin and albumin from virus partitioning and inactivation by cold ethanol fractionation a data collection from PPTA member companies // Transfusion. – 2011. – Vol. 51. – P. 1412–1430.

18. EMEA/CPMP/BWP/2879/02, CPMP Position statement on Creutzfeldt-jakob disease and plasma-derived and urine-derived medical products, London, 20 February 2003.

19. Eun Kyo Jeong, Hark Mo Sung, In Seop Kim. Inactivation and removal of influenza A virus H1N1 during the manufacture of plsma derivates // Biologicals. – 2010. – Vol. 38. – P. 652–657.

20. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report, Series № 924, 2004.

21. International Quality Plasma Program (IQPP) [официальный сайт] [Электронный ресурс] URL: http://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/iqpp (дата обращения 18.05.2015).

22. Human plasma for fractionation, 01/2014: 0853. [Электронный ресурс] URL: http://online6.edqm.eu/ep801/# (дата обращения 18.05.2015).

23. Kang C.A., Grőner H.O. Prion removal capacity of plasma protein manufacturing processes // Dichtelmüller Transfusion. – 2013. – V. 53, № 9. – P. 1894–1905.

24. Kempf C., Jentsch P., Poirier B., Barre-Sinoussi F., Morgenthaler J.J., Morell A. Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulin // Transfusion. – 1991. – Vol. 31. – P. 423–427.

25. Korneyeva M., Hotta J., Lebing W., Rosenthal R.S., Franks L., Petteway S.R., Jr. Enveloped virus inactivation by caprylate:

a robust alternative to solvent-detergent treatment in plasma derived intermediates // Biologicals. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 153–162.

26. Louie R.E., Galloway C.J., Dumas M.L., Wong M.F., Mitra G. Inactivation of hepatit C virus in low pH intravenous immunoglobulin // Biologicals. – 1994. – Vol. 22. – P. 13–19.

27. Lundblad J.L., Seng R.L., Inactivation of lipid-enveloped viruses in proteins by caprylate // Vox Sang. – 1991. – Vol. 60. – P. 75–81.

28. Omar A., Kempf C. Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration // Transfusion. – 2002. – Vol. 42. – P. 1005–1010.

29. Poelsler G., Berting A., Kindermann J., Spruth M., Hämmerle T., Schwarz H.P., Kreil T.R. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity // Vox Sang. – 2008. – Vol. 94, № 3. – P. 184–192.

30. Rabenaau H.F., Biesert L., Schmidt T., Baeur G, Cinatl J., Doerr H.W. SARS-corona virus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent treated immunoglobulin preparation // Biologicals. – 2005. – Vol. 33. – P. 95–99.

31. Robert P. IVIG/SCIG: Global usage trends. IPOPI Global Leaders Meeting 2011, November 4-5, 2011, London, England [Электронный ресурс] URL: http://www.ipopi.org/uploads/Patrick % 20Robert.pdf (дата обращения 18.05.2015).

32. Späth P.J., Kempf C. Challenges and achievements in pathogen safety of intravenous immunoglobulin // In: Intravenous immunoglobulins in the third millennium / Eds. M.C. Dalakas, P.J. Späth. – Boca Raton, London, New York, Washington: Parthenon Publishing Group, 2004.

33. Seitz H., Blümel J., Schmidt I., Willikommen H., Lőwer J. Comparable virus inactivation by bovine or vegetable derived tween 80 during solvent/detergent treatment // Biological. – 2002. – Vol. 30. – P. 197–205.

34. Sofer G., Lister D.C., Boose J.A. Inactivation methods grouped by virus // BioPharm Inter. Supplement S-37-42, part 6. – 2003.

35. Tateishi J., Kitamoto T., Mohri S., Satoh S., Sato T., Shepherd A., MscNaughton M.R. Scrapie removal using Planova virus filters // Biologicals. – 2001. – Vol. 29. – P. 17–25.

36. Thyer J., Unal A., Thomas P., Eaton B., Bhashyam R., Ortenburg J., et al. Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins // Vox. Sang. – 2006. – Vol. 91. – P. 292–300.

37. Trejo S.R., Hotta J.A., Lebing W., Stenland C., Storms R.E., Lee D.C., et al. Evaluation of virus and prion education in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process // Vox Sang. – 2003. – Vol. 84. – P. 176–187.

38. Troccoli N.M., McIver J., Losikoff A., Poiley J. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration // Biologicals. – 1998. – Vol. 26. – P. 321–329.

39. Uemura Y., Yang Y.H.J., Heldebrant C.M., Takechi K., Yokoyama K. Inactivation and elimination of viruses during preparation of human intravenous immunoglobulin // Vox. Sang. – 1994. – Vol. 67. – P. 246–254.

40. Van Holten R.W., Autenrieth S., Boose J.A., Hsieh W.-T., Dolan S. Removal of prion challenge from an immune globulin preparation by use of size-exclusion filter // Transfusion. – 2002. – Vol. 42. – P. 999–1004.

41. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation, annex 4, WHO Technical Report Series № 941, 2007.

41. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation, annex 4, WHO Technical Report Series no. 941, 2007.

УДК 612.017.1:613.644

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ПОСТКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Панков В.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, e-mail: immun11@yandex.ru

В работе показана динамика изменений уровней провоспалительных (IL-1β, TNF-α) и противовоспалительного цитокинов (IL-10) в сыворотке крови белых крыс в постконтактном периоде после воздействия шумом и вибрацией. Установлены сохраняющиеся изменения в содержании сывороточной концентрации цитокинов в отдаленном периоде (через 30, 60, 120 дней) после воздействия физических факторов, характеризующиеся преимущественно провоспалительной направленностью. Наиболее выраженный дисбаланс выявлен у белых крыс после воздействия шумом.

Ключевые слова: цитокины, белые крысы, общая вибрация, шум

DYNAMICS OF CHANGES IN CYTOKINE PROFILES IN THE POST-EXPOSURE PERIOD OF IMPACT OF PHYSICAL FACTORS ON EXPERIMENTAL ANIMALS

Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Pankov V.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution of Mediko-Ecological Researches», Angarsk, e-mail: immun11@yandex.ru

The paper shows the dynamics of changes in the levels of proinflammatory (IL-1β, TNF-α) and antiinflammatory cytokines (IL-10) in blood serum of white rats in the post-exposure period after exposure to noise and vibration. Installed the continuing changes in the contents of serum concentrations of cytokines in the remote period (30, 60, 120 days) after exposure to physical factors, characterized by a predominantly Pro-inflammatory direction. The most pronounced imbalance was detected in albino rats after exposure to noise.

Keywords: cytokines, white rats, whole-body vibration, noise

Многолетние и многочисленные исследования по оценке иммунного статуса у работающих в условиях воздействия физических факторов позволили установить общие закономерности и механизмы, лежащие в основе развития вибрационной болезни (ВБ) [1]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных исследованиям цитокинов при воздействии физических факторов, практически отсутствуют сведения, касающиеся изменений в содержании цитокинов в отдаленном (постконтактном) периоде [5]. При этом сформировавшаяся вибрационная болезнь и нейросенсорная тугоухость у работающих, несмотря на предпринятое адекватное лечение, имеют прогредиентное течение. В настоящее время системе цитокинов отводится одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе, которые являются «наиболее важной и универсальной в функциональном отношении группой гуморальных факторов системы иммунитета» [7]. Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибицию их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [6]. В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня концентрации цитокинов, как правило, заключается в констатации самого факта его повышения или понижения при определенной патологии. Вместе с тем для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания важно иметь представление об изменении концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в динамике развития патологического процесса, в том числе в отдаленном (постконтактном) периоде.

Целью исследования явилось изучение изменений цитокинового профиля у белых крыс в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и общей вибрацией.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 160–200 гр., полученных путем собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Экспериментальные исследования выполнены в лаборатории Биомониторинг и трансляционной медицины под руководством д.м.н. В.А. Панкова, к.м.н. А.В. Лизарева. На экспериментальных животных 5 дней в неделю по 4 часа в течение 1 месяца непрерывно воздействовали шумом интенсивностью 100 дБА и общей вибрацией с уровнем

виброускорения 138 дБ на основной частоте 40 Гц. Источником вибрации служил вибростенд ВЭДС – 10а (рацпредложение № 577 от 20.04.11г.) в модификации А.В. Громышева, В.А. Панкова [4]. У животных после прекращения воздействия шумом и общей вибрацией через 30, 60 и 120 дней определяли в сыворотке крови содержание цитокинов: интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) с помощью тест-систем Bender MedSystems (Austria) методом ИФА. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. После проверки гипотезы о нормальности распределения (тест Шапиро – Уилка) для попарного сравнения количественных показателей был использован U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде значения медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25-Q75), минимальных (min) и максимальных (max) значений.

Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава СССР от 12.08.77 № 755).

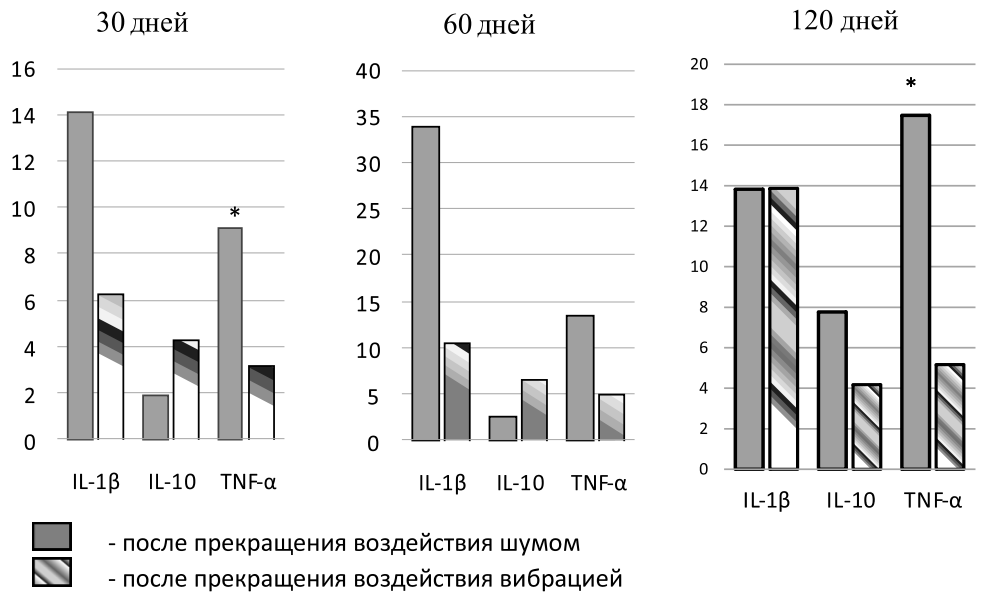
Результаты исследования и их обсуждение

Результаты экспериментальных исследований позволили выявить как общие закономерности изменений сывороточных концентраций отдельных цитокинов, так и некоторые особенности. Ранее нами было установлено, что при воздействии как шума, так и общей вибрации наблюдается снижение уровня IL-10 (при воздействии вибрации через 15 дней, при воздействии шумом – через 60 дней). Отличительные особенности характерны для IL-1β, у животных через 30 дней после воздействия шумом наблюдались достоверно низкие значения показателя по сравнению с группой животных, подвергавшихся воздействию вибрации [3].

На следующем этапе наших исследований проанализированы изменения в содержании провоспалительных IL-1β, TNF-α и противовоспалительного IL-10 в динамике постконтактного периода (через 30, 60 и 120 дней после прекращения воздействия физических факторов). Известно, что IL-1β является основным медиатором воспалительных реакций, в том числе при повреждении ткани, и пусковым фактором роста и пролиферации клеток. Он также служит ко-фактором активации В-клеток [2]. В результате исследования установлено, что в постконтактном периоде после воздействия шумом через 60 дней наблюдается возрастание IL-1β до 33,94 пг/мл ($p = 0,14$), а через 120 дней происходит снижение указанного цитокина до 13,83 пг/мл ($p = 0,86$). Разброс значений IL-1β (min-max) после 30 дней постконтактного периода составил 1,37–151,85 пг/мл, после 60 дней – 1,27–231,88 пг/мл и после 120 дней – 8,57 – 69,31 пг/мл. Также отмечается рост концентрации TNF-α через 120 дней после прекращения контакта с шумом до 17,47 пг/мл ($p = 0,005$). При этом разброс значений TNF-α после 30 дней постконтактного периода составил 4,01–15,85 пг/мл, после 60 дней – 0,4–39,31 пг/мл и после 120 дней – 10,65–39,54 пг/мл. Что касается противовоспалительного IL-10, то на начальных этапах наблюдения в постконтактном периоде значение показателя достоверно не изменялось. Вместе с тем через 120 дней после прекращения контакта с шумом отмечается повышение его уровня в сыворотке крови. Разброс значений IL-10 после 30 дней прекращения воздействия шума составил 0,96–6,47 пг/мл, после 60 дней – 1,58–6,28 пг/мл и после 120 дней – 0,57–74,77 пг/мл. Считается, что IL-10 играет, как правило, протективную роль, непосредственно подавляя секрецию TNF-α и ослабляя его негативные эффекты [6]. В связи с этим можно предполагать, что повышение уровня TNF-α в постконтактном периоде после воздействия шума обусловлено относительным дефицитом и, как следствие, уменьшением сдерживающего влияния IL-10.

В постконтактном периоде после воздействия общей вибрации на лабораторных животных также наблюдается возрастание содержание IL-1β с диапазоном размаха значений от 8,9 пг/мл до 88,21 пг/мл и TNF-α от 0,23–18,75 пг/мл (через 120 дней после прекращения воздействия). То есть, как после воздействия шума, так и вибрации в отдаленном периоде сохраняется провоспалительная направленность реакций. Однако после воздействия вибрации в постконтактном периоде ожидаемого компенсаторного возрастания IL-10, как при воздействии шумом, не выявлено. Разброс показателей IL-10 через 30 дней постконтактного периода составил 0,57–10,61 пг/мл, через 60 дней – 1,26–135,1 пг/мл и через 120 дней – 0,82–8,95 пг/мл.

Сравнительная оценка цитокинового профиля в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и вибрацией представлена на рисунке.



Содержание цитокинов в сыворотке крови животных в постконтактном периоде после воздействия шумом и общей вибрацией

Как следует из данных, представленных на рисунке, медианные значения содержания провоспалительного цитокина IL-1β выше через 30 и 60 дней после прекращения контакта с шумом (14,11 пг/мл и 33,94 пг/мл, соответственно), чем в эти же сроки после прекращения контакта с вибрацией (6,22 пг/мл и 10,41 пг/мл). Через 120 дней постконтактного периода значения этих показателей выравниваются. Следует отметить достоверно высокие значения TNF-α через 30 и 120 дней (9,08 пг/мл и 17,47 пг/мл, соответственно) в постконтактном периоде после воздействия шума, чем вибрации (3,19 пг/мл и 5,17 пг/мл, соответственно). Известно, что при хронических воспалительных заболеваниях в результате воздействия какого-либо фактора (в большинстве случаев не идентифицированного) происходит длительная стимуляция продукции цитокинов, в том числе TNF-α, что играет важную роль в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции [9,10].

Таким образом, анализ изменений цитокинового профиля в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и вибрацией позволил выявить сохраняющиеся нарушения в дисбалансе цитокинов. Наиболее выраженные сохраняющиеся изменения установлены в постконтактном периоде после воздействия шумом, чем вибрации. Результаты экспериментального исследования подтверждают факт прогредиентного течения вибрационной болезни и нейросенсорной тугоухости, сформировавшиеся у работающих в условиях производства.

Список литературы

1. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни/ Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3. – С. 72–77.

2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

3. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Сравнительная оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных при воздействии физических факторов (предварительное исследование) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3(91), Часть 1. – С. 27–30.

4. Панков В.А. Влияние вибрации на функциональную активность нервной системы у животных в эксперименте / В.А. Панков, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова, [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3 (91). Часть 2. – С. 113–119.

5. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В. и др. Итоги и перспективы изучения профессиональных заболеваний у рабочих авиастроительной промышленности в Восточной Сибири / В.С. Рукавишников, В.А. Панков, М.В. Кулешова, // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. – Т. 83. – № 1. – С. 105–112.

6. Симбирцев А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии // Вестн. эстет. мед. – 2010. – № 9 (2). – С. 44–50.

7. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР_Медиа, 2010. – 752 с.

8. Gall J.S., Kalb R.E. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis Biologics: Targets & Therapy. 2008. – V. 2(1). – P. 115–124.

9. Pietrzak A.T. Cytokines and anticytokines in psoriasis / A.T. Pietrzak, A. Zalewska, G. Chodorowska et al. // Clin Chim Acta. 2008. – V. 394(1–2). – P. 7–21.

УДК 616.71-089.844

ВОЗМОЖНОСТИ ОСТЕОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ ИМПЛАНТАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

[1]Попков А.В., [1]Попков Д.А., [1]Кононович Н.А., [1]Горбач Е.Н., [2]Твердохлебов С.И.

[1]ФГБУ РНЦ ВТО им. академика Г.А. Илизарова, Курган, e-mail: apopkov.46@mail.ru;

[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, e-mail: tverd@tpu.ru

Проведен сравнительный анализ остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов с биоактивными кальций-фосфатными покрытиями, сформированными методом микродугового оксидирования и высокочастотного магнетронного напыления, в сравнении со спицами без покрытия. Приведены результаты гистологических и биомеханических исследований, которые показывают, что наилучший результат достигается в случае использования спиц с биоактивной шероховатой поверхностью.

Ключевые слова: интрамедуллярный имплантат, остеоиндукция, биоактивные покрытия

FEATURES OSTEOGENIC ACTIVITY OF INTRAMEDULLARY IMPLANTS IN DEPENDENCE ON TECNOLOGY DEPOSITION CALCIUM-PHOSPHATE COATING (EXPERIMENTAL STUDY)

[1]Popkov A.V., [1]Popkov D.A., [1]Kononovich N.A., [1]Gorbach E.N., [2]Tverdokhlebov S.I.

[1]Russian Ilizarov Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, e-mail: apopkov.46@mail.ru;

[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: tverd@tpu.ru

A comparative analysis of osteogenic activity of intramedullary implants with bioactive calcium phosphate coatings formed by micro-arc oxidation and high-frequency magnetron sputtering compared with uncoated nails. The histological and biomechanical studies show that the best result is achieved in the case of nails with bioactive rough surface.

Keywords: intramedullary implant, osteoinduction, bioactive coatings

Проблема совершенствования медицинской помощи больным с повреждениями опорно-двигательной системы по-прежнему не теряет своей актуальности. Это связано с ростом числа пострадавших и увеличением уровня инвалидности от травм у лиц трудоспособного возраста и детей [2].

Появление новых медицинских технологий, основанных на применении биоактивных интрамедуллярных имплантатов, призвано не только гарантировать успех лечения переломов длинных трубчатых костей, но и осуществить это в очень короткие сроки, сократив период остеосинтеза аппаратами внешней фиксации вплоть до 3 недель [3, 4].

Известно, что остеоиндуктивная и остеокондуктивная активность такого имплантата зависит от биологической активности его поверхности: химического состава, ее шероховатости, величины пор, адгезии покрытия с подложкой [6, 10].

Доказано, что металлический имплантат, поверхность которого покрыта наночастицами фосфатов кальция, стимулирует остеогенную активность [1]. Однако в современной литературе практически нет сведений об экспериментальных исследованиях особенностей костеобразования на кальций-фосфтаных (КФ) материалах, сформированных различными методами (технологиями).

Целью данного исследования явилось изучение влияния технологии нанесения кальций-фосфатного покрытия на активность остеогенных процессов.

Материалы и методы исследования

Были выполнены эксперименты на 9 лабораторных кроликах породы «Шиншилла». Всем животным в условиях операционной в костномозговые каналы большеберцовых костей вводили спицы с биоактивным покрытием (опыт) и без покрытия (контроль). Для этого с медиальной поверхности проксимального метафиза большеберцовой кости формировали отверстие, в которое помещали одну спицу диаметром 1,5–1,8 мм и длиной 4,7 ± 0,08 см. Проксимальный конец спицы был загнут в виде петли и располагался под фасцией.

В серии 1 использовали титановые спицы с КФ покрытием, сформированным методом микродугового оксидирования (МДО) в растворе электролита, содержащем гидроксиапатит. Толщина такого покрытия

составляет 20–40 мкм, пористость 2–10 %, размер пор 5–7 мкм, покрытие увеличивает шероховатость до Ra = 1,05 мкм, Rz = 6,9 мкм (при исходной шероховатости титана Ra = 0,86 мкм, Rz = 7,4 мкм) (рис. 1, а).

В серии 2 применяли стальные спицы с КФ покрытием, нанесенным методом высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР) мишени из гидроксиапатита. Покрытия, получаемые данным методом, не имеют пор, их толщина до 1,5 мкм. Спицы с таким покрытием имели практически исходную шероховатую поверхность (рис. 1, б).

В качестве контроля использовали спицы Киршнера из нержавеющей стали без покрытия. Их поверхность характеризуется как слаборельефная (рис. 1, в) с небольшим количеством неглубоких поперечных насечек разного размера (механические дефекты, образующиеся при промышленной прокатке проволоки).

Через 28 суток фиксации выполняли биомеханическое исследование с использованием тензорезисторного динамометра ДЭПЗ-1Д-1У-1 (Россия), который позволяет проводить измерения в диапазоне от 0 до 1000 Н с ошибкой измерения ± 0,24 Н.

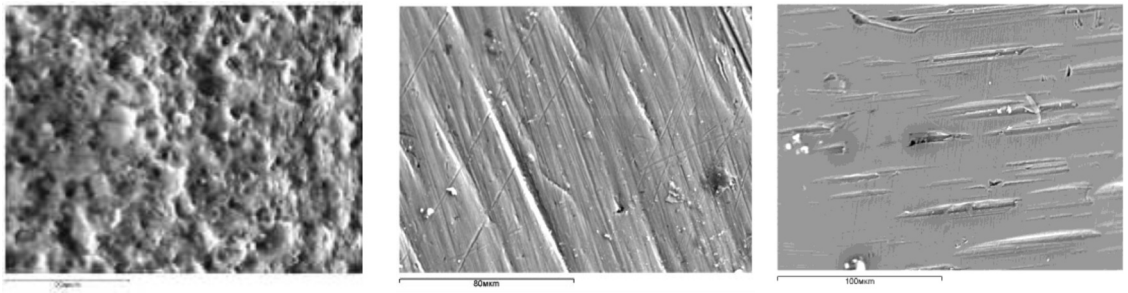
Для гистологического исследования участки кости после удаления интрамедуллярной спицы распиливали в продольном и поперечном направлениях, фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального формалина, декальцинировали и заливали в целлоидин. Гистотопографические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Исследование репаративной регенерации костной ткани осуществляли методом световой микроскопии с использованием микроскопа «Никмед-5» («ЛОМО», Санкт-Петербург, Россия). Для получения микрофото гистологических препаратов использовали аппаратно-программный комплекс «ДиаМорф» (Москва, Россия), смонтированный на базе большого исследовательского фотомикроскопа («OPTON», Германия). Анализ морфологии КФ покрытий имплантатов и костных регенератов проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-840 (Jeol, Япония).

Эксперименты выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и были одобрены Комитетом по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».

Результаты исследования и их обсуждение

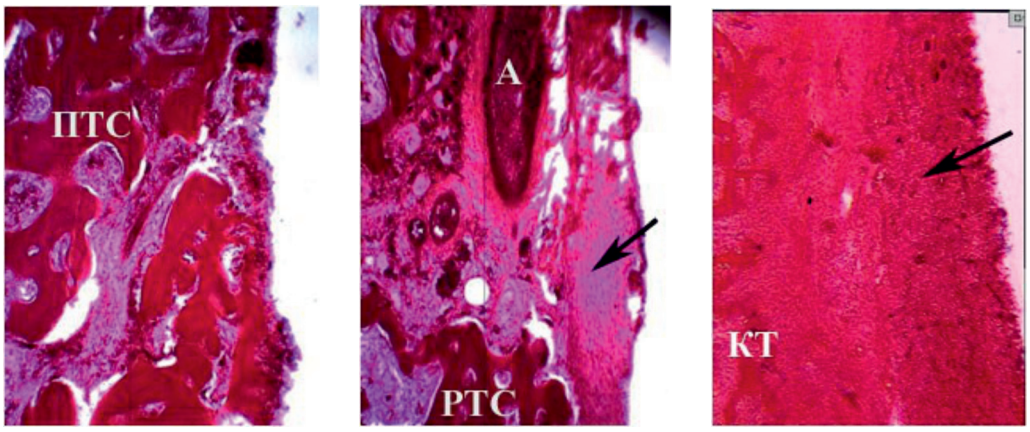
В XX веке в процессе лечения повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата с целью обеспечения неподвижности между костными фрагментами стали широко использовать металлические имплантаты. Однако известно, что по активности влияния на репаративный остеогенез все металлы можно отнести к биотолерантным (нержавеющая сталь, кобальтохромовые сплавы) или к биоинертным (оксиды титана и алюминия) материалам. Именно поэтому сроки сращения переломов остаются значительными. Биоактивных металлов, которые бы ускоряли репаративный остеогенез, в современной медицинской практике нет, хотя поиск технологий накостного и внутрикостного остеосинтеза, направленных на создание оптимальных условий для репаративной регенерации, продолжается.

Одним из направлений в поиске путей сокращения сроков консолидации переломов является создание металлических имплантатов, покрытых биоактивным кальций-фосфатным слоем с использованием гидроксиапатита. Биоактивная поверхность имплантата с КФ покрытием, как любой матрикс кальций-фосфатной керамики и биостекла на основе кремния должна характеризоваться образованием очень тесной химической связи с костью (связующий остеогенез), усиливать реакции образования костной ткани, начиная с поверхности имплантата и индуцируя образование непрерывной связи от ткани к его поверхности [1].



а) б) в)

Рис. 1. СЭМ изображения поверхности интрамедуллярных спиц: а – титановая спица с КФ покрытием, сформированным методом микродугового оксидирования (МДО); б – спица Киршнера с КФ покрытием, нанесенным методом высокочастотного магнетронного распыления (ВЧМР); в – спица Киршнера без покрытия. Увеличение ×650



а) *б)* *в)*

Рис. 2. Гистологическое строение «муфты», сформированной вокруг интрамедуллярных спиц через 28 суток: а – спица с КФ покрытием, сформированным методом МДО (ПТС – плотная трабекулярная сеть); б – спица с КФ покрытием, нанесенным методом ВЧМР (РТС – редкая трабекулярная сеть, А – артерия); в – спица без КФ покрытия (КТ – костные трабекулы); стрелкой обозначен соединительнотканный футляр, примыкающий к поверхности спицы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение×63

Многие авторы продемонстрировали *in vitro*, что на гладких поверхностях имплантатов с канавками глубиной в 5 мкм клетки выстраиваются параллельно их направлению, тогда как на гладкой поверхности с отсутствием канавок остеогенные клетки, как правило, не задерживаются [5]. *In vivo* шероховатая поверхность имплантата также обеспечивает повышенный остеогенез и прочность фиксации клеток [7, 9].

Результаты нашего исследования показали, что в серии 1 КФ покрытие, сформированное методом МДО, формирует рельефную архитектонику, сравнимую с архитектоникой молодой ретикулофиброзной костной ткани с наличием микропор диаметром до 25–30 мкм. Спицевая поверхность с такими характеристиками обладает высокими адгезивными свойствами, остеокондуктивным действием и активизирует остеоиндукцию. Об этом свидетельствует отсутствие соединительнотканного футляра и наличие костной муфты плотного трабекулярного строения, сцепленного с поверхностью имплантата (рис. 2, а).

По нашему мнению, выраженный остеогенез, который наблюдался в данной серии исследований, обеспечивался совокупностью выявленных факторов, а именно наличием микропор, в которые врастали микрососуды, и рельефной поверхности, способствующей прикреплению клеток, обладающих остеогенной потенцией.

В серии 2 использовали спицы с КФ покрытием, нанесенным методом ВЧМР, и имплантат имел слаборельефную поверхность. Выявлено, что отсутствие рельефа у данного вида спиц не способствует адгезии клеточных элементов и не обеспечивает активного остеогенеза вокруг спицы. В зоне контакта спицевой поверхности с тканевым субстратом кости формируется рыхлый соединительнотканный футляр шириной 0,7–1 мм, по периферии которого отмечена редкая трабекулярная сеть грубоволокнистой костной ткани (рис. 2, б).

В контроле, при использовании спиц без КФ покрытия их поверхность характеризуется как слаборельефная. В области контакта кости с поверхностью спицевого имплантата отмечено наличие более выраженного по сравнению с серией 2 соединительнотканного футляра с толщиной стенки (1,6–2 мм) в виде фиброзных образований. На периферии фиброзного кольца видна более разреженная в сравнении с серией 2 трабекулярная сеть в костномозговой полости (рис. 2, в).

При выполнении биомеханических исследований определили, что сила нагрузки при разрыве соединения тканевого субстрата кости с поверхностью спицы составляла в серии 1 – 80÷142,35 Н,

в серии 2 – 11,60 ÷ 46,11 Н, в серии 3 – 65÷88,76 Н. Полученные результаты соотносятся с данными гистологических исследований и подтверждают, что наиболее прочная связь с костной тканью образуется при использовании спиц с КФ покрытием, сформированных методом МДО.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при интрамедуллярном расположении имплантатов, покрытых биоактивным КФ покрытием, активизируется гистогенез костной ткани. В результате этого увеличивается общий объем костного вещества в виде трабекулярной кости, заполняющей костномозговой канал. Дополнительный объем костной ткани увеличивает прочностные характеристики кости как органа, что принципиально необходимо при лечении различных врожденных и приобретенных патологий костной системы [8].

Выявлено, что наличие на поверхности спицы только биоактивного материала, обладающего остеоиндуцирующей способностью, недостаточно для решения большинства задач травматологии и ортопедии. Литературные данные и результаты нашего исследования показывают, что кроме химического состава имплантата, важную роль играет морфология поверхности (пористость и шероховатость). Развитая поверхность имплантата способствует проникновению кровеносных сосудов, вслед за которыми в порах имплантата формируется кость [3].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что использование интрамедуллярного имплантата в виде тонкой спицы с биоактивным КФ покрытием активизирует остеогенез. Способ нанесения КФ покрытия определяет архитектонику поверхности армирующей спицы. Это, в свою очередь, запускает различные механизмы гистогенеза, в большей или меньшей мере стимулируя остеиндукцию, от которой зависит формирование дополнительного объема костного компонента.

На интенсивность костеобразования и степень сцепления кости с биоматериалом влияют три важных характеристики поверхности имплантата: химический состав (наличие биоактивных элементов), топография (шероховатость), архитектоника (размер пор).

Сравнительные гистологический и биомеханический тесты показали, что нанесение методом МДО на интрамедуллярные спицы КФ покрытий, обладающих вышеперечисленными характеристиками, в большей степени обеспечивает стимуляцию репаративной регенерации костной ткани вокруг имплантата. Для получения эффекта при интрамедуллярном армировании от использования гладких КФ покрытий, нанесенных методом ВЧМР, необходимо предварительно развивать поверхность спиц, что требует дополнительных исследований.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Томского политехнического университета за проведение технологических работ по нанесению покрытий: В.П. Игнатову – за формирование покрытий методом МДО, Е.В. Шестерикову – за нанесение ВЧМР покрытий. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации – Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (Соглашение 14.578.21.0031, уникальный идентификатор RFMEFI57714X0036), гранта РФФИ 13-08-98052 р_сибирь_а.

Список литературы

1. Гузеев В.В., Верещагин В.И., Гузеев В.В. Покрытия на основе фосфатных связующих // Стекло и керамика. – 2000. – № 6. – С. 20–21.

2. Котельников Г.П., Миронов С.П. Травматология. Национальное руководство. – М., 2008. – 804 с.

3. Попков А.В., Попков Д.А. Биоактивные имплантаты в травматологии и ортопедии. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 438 с.

4. Стимуляция репаративной регенерации костной ткани при диафизарных переломах (экспериментальное исследование) / А.В. Попков, Д.А. Попков, Ю.М. Ирьянов, Н.А. Кононович, Е.Н. Горбач, С.И. Твердохлебов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9. – С. 82–88.

5. Anselme K., Noel B., Hardouin P. Human osteoblast adhesion on titanium alloy, stainless steel, glass and plastic substrates with same surface topography // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 1999. – Vol. 10. – P. 815–819.

6. Biology of alkali- and heat-treated titanium implants / Nishiguchi S, Fujibayashi S, Kim H M, Kokubo T, Nakamura T // J. Biomed. Mater. Res. – 2003. – Vol. 67A. – P. 26–35.

7. Bone-bonding ability of a hydroxyapatite coated zirconia-alumina nanocomposite with a microporous surface / Takemoto M., Fujibayashi S., Neo M. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 2006. – Vol. 78. – P. 693–701.

8. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year / Ruck J., Dahan-Oliel N., Montpetit K., Rauch F., Fassier F. // J. Child. Orthop. – 2011. – Vol. 5(3). – P. 217–224.

9. Hacking S.A., Harvey E.J., Tanzer M. et al. Acid-etched microtexture for enhancement of bone growth into porous-coated implants // J. Bone Jt. Surg. Br. – 2003. – Vol. 85. – P. 1182–1189.

10. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal / Fujibayashi S., Neo M., Kim H.M., Kokubo T & Nakamura T. // Biomaterials. – 2004, Vol. 25. – P. 443–450.

УДК 615.37:615.065

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ ПО ДАННЫМ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА

Снегирева И.И., Романов Б.К., Озерецковский Н.А.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, e-mail:SnegirevaII@expmed.ru

Проведен анализ сообщений о нежелательных реакциях после введения препаратов крови человека (иммуноглобулины нормальные и специфические, альбумин) и животных (антитоксические сыворотки, специфические иммуноглобулины), рекомбинантных препаратов крови, поступивших в международную и две отечественные базы данных. Если в международной базе данных за 46 лет наблюдений препараты крови ни разу не входили в число 20 препаратов, по которым поступало наибольшее число сообщений о побочных реакциях, то тяжелые формы аллергических реакций на введение гетерологичных сывороточных препаратов (сыворотка противостолбнячная лошадиная, иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади) занимали 5,6–11 % от числа ежегодных сообщений о нежелательных реакциях на введение всех иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации, включая вакцины Национального календаря профилактических прививок. Основными клиническими проявлениями серьезных нежелательных реакций на препараты крови являются аллергические реакции немедленного типа (1 типа), которые регистрируются после введения как гомо-, так и гетерологичных препаратов и реакции 3 типа (сывороточная болезнь), которые развиваются после применения гетерологичных сывороток. Ликвидация возможности развития сывороточной болезни может быть достигнута только при замене лекарственных препаратов, получаемых из сыворотки крови животных, на соответствующие препараты из сыворотки крови человека.

Ключевые слова: препараты крови человека, препараты крови животных, рекомбинантные препараты крови, безопасность

SAFETY OF BLOOD PRODUCTS ACCORDING TO POST-MARKETING MONITORING DATA

Snegireva I.I., Romanov B.K., Ozeretskovsky N.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: SnegirevaII@expmed.ru

The article presents results of analysis of adverse reactions in patients after administration of human blood products (normal and specific immunoglobulins, albumin), animal blood products (antitoxin sera, specific immunoglobulins), and recombinant blood products, that are registered in the international and two national databases. Whereas in the international database blood products have never been among top 20 drugs accounting for the largest number of reports on adverse reactions over 46 years of monitoring, in the Russian Federation severe allergic reactions caused by administration of heterologous serum products (antitetanica horse serum, antirabies immunoglobulin from horse blood serum) accounted for 5,6-11 % of all annual reports of adverse reactions caused by administration of immunobiological products, including vaccines of the National immunizations schedule. Main clinical signs of serious adverse reactions to blood products are immediate-type (type 1) allergic reactions that are registered after administration of both homo- and heterologous products and type 3 reactions (serum disease) that arise after administration of heterologous sera. Prevention of serum disease development is only possible by replacement of animal serum-derived drugs by a corresponding human blood serum-derived products.

Keywords: human blood products, animal blood products, recombinant blood products, safety

Препараты крови широко применяют в медицинской практике для лечения и профилактики инфекционных, аутоиммунных, воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний [1, 4, 8].

Их можно разделить на три основные группы: препараты крови человека, препараты крови животных и рекомбинантные препараты крови.

Первая группа включает препараты иммуноглобулина нормального и специфических: противооспенного, против клещевого энцефалита, антистафилококкового, антирезусного, против гепатита А, против гепатита В, против цитомегаловирусной инфекции, противостолбнячного, антирабического, против ветряной оспы, противогерпетического, противоботулинического. Из них первые восемь препаратов зарегистрированы, а первые пять производятся в Российской Федерации [5, 9].

Вторая группа включает препараты гетерологичных сывороток, продуцентами которых являются гипериммунизированные лошади или другие животные: противостолбнячная, противодифтерийная, противоботулиническая, противогангренозная, противосибиреязвенная, против яда гадюки обыкновенной, иммуноглобулин антирабический, иммуноглобулин антитимоцитарный. Перечисленные препараты выпускают отечественные предприятия [5]. За рубе-

жом также производят гетерологичные сыворотки против ядов других змей, пауков, рыб, медуз. В последние годы большинство стран заменили широко применяемые препараты гетерологичных сывороток (противостолбнячная сыворотка, антирабический гаммаглобулин) на препараты, изготовленные из сыворотки крови человека.

Говоря о безопасности препаратов крови человека, следует учитывать, что данную проблему необходимо рассматривать с двух позиций: гарантированное отсутствие в препаратах возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ 1, 2, вирус гепатита В, гепатита С другие микроорганизмы) и обеспечение минимального проявления побочного действия, обусловленного воздействием препарата как такового [2, 3]. Для препаратов крови человека первое обеспечивается требованиями к состоянию здоровья доноров (источнику сырья), технологией производства и проведением контроля на этапах производства и готовой продукции. Второе же для всех препаратов в значительной степени обусловлено их «механизмом действия», проявлением которого является не только положительный, но и отрицательный (побочный) эффект. На выявление последнего, определение факторов, способствующих проявлению побочного действия, разработку соответствующих методов профилактики, совершенствование инструкций по медицинскому применению и направлена система фармаконадзора за побочным действием лекарственных средств. Данные, полученные при ее практической реализации, имеют особое значение для оценки препаратов, внедренных в практику в течение последних нескольких лет.

Цель исследования – на основании профиля безопасности пострегистрационного применения препаратов крови определить факторы, способствующие проявлению побочного действия, разработать соответствующие методы профилактики.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании осуществлен анализ данных пострегистрационного мониторинга безопасности препаратов крови.

Анализ результатов пострегистрационного мониторинга безопасности препаратов крови проводили с использованием информации, полученной из трех баз данных:

– международной базы данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга ВОЗ (UMC, Швеция). Глубина поиска охватывала 47 лет наблюдений за безопасностью всех зарегистрированных в мире лекарственных препаратов (с 01.01.1968 г. по 14.04.2015 г.);

– Российской базы данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор (далее – АИС). Глубина поиска охватывала 7 лет наблюдений за безопасностью всех зарегистрированных в России лекарственных препаратов (с 24.11.2008 г. по 16.04.2015 г.);

– Российской базы данных Роспотребнадзора. Глубина поиска составила 7 лет наблюдений (с 01.01.2008 по 31.12.2014 г.). В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 24 февраля 2009 г. № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» в базу надлежало направлять информацию и материалы расследования поствакцинальных осложнений и повышенной реактогенности иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) [6].

Для идентификации препаратов крови использовали две классификации – WHO-DDs (для базы данных VigiBase) и АТХ (для базы данных АИС). Препаратам крови в этих классификациях соответствуют разделы «Immune sera» (АТХ-код J06A), «Immunoglobulins» (АТХ-код J06V) и др.

Первые две базы данных получали сведения о побочном действии препаратов крови по информационной форме, предназначенной для всех лекарственных препаратов, тогда как в базе данных Роспотребнадзора использовалась форма, разработанная специально для иммунобиологических препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

В базе данных VigiBase содержится информация о 10683551 индивидуальном отчете (сообщении) о случаях нежелательных реакций на лекарственные препараты (около 227 тыс. сообщений в год), в том числе – 70501 сообщение о случаях нежелательных реакций на препараты крови (5,34 %).

В базе данных АИС содержится информация о 106192 извещениях о случаях нежелательных реакций (далее – НР) или неэффективности лекарственных препаратов (около 15 тыс. сообщений в год), в том числе – 317 сообщений о случаях НР на препараты крови (0,3 %).

В базе данных Роспотребнадзора содержится информация о 3851 извещении о случаях нежелательных реакций (как правило, 80 % серьезных) после применения ИЛП, включая 345 сообщений о серьезных нежелательных реакциях на препараты крови человека и животных(8,9 %).

Следует отметить, что ни за один год наблюдения в трех базах данных отдельные препараты крови не входили в состав ТОП-20 препаратов, по которым поступало максимальное количество сообщений о случаях НР. Вместе с тем эти данные не позволяют безоговорочно отнести препараты крови к лекарственным средствам, нежелательные реакции на которые возникают

реже, чем на большинство ЛС, поскольку для подобного заключения необходимо располагать сведениями о количестве получивших их пациентов.

Информация о серьезных нежелательных реакциях (СНР) после введения препаратов гетерологичной сыворотки в базе Роспотребнадзора занимает в среднем 8,9% (от 5,6% до 11%) от числа соответствующей информации на все иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП). Эту величину нельзя считать незначительной, поскольку остальная часть сведений приходится в основном на вакцины Национального календаря профилактических прививок, которые получают около 1,5 млн детей первого года, начиная с первого дня жизни. В течение первых 12 месяцев ребенок получает 14 прививок против 7 инфекций. Что касается препаратов крови, то большую часть из них, особенно гетерологичные сыворотки, применяют однократно.

В любом случае низкий уровень репортирования информации о безопасности препаратов крови в России (0,3% от общего количества сообщений о НР на ЛС) не соответствует таковому в большинстве стран мира (средний показатель 5,34%). Это свидетельствует о необходимости улучшения системы мониторинга в России, с одной стороны, и дополнительного использования зарубежных данных для изучения и оценки их безопасности, с другой.

Для анализа сообщений о нежелательных реакциях (НР) препараты крови были разделены на группы: препараты крови человека, препараты крови животных-продуцентов, рекомбинантные препараты крови.

Препараты крови человека (иммуноглобулин нормальный, иммуноглобулины специфические, альбумин и др.)

База данных VigiBase содержит 35084 сообщения о случаях НР на препараты крови человека за период с 1968 г. по 2014 г.

Максимальное количество сообщений поступило в 2014 г. (7367 сообщений, 21% за все время наблюдения). По информации, полученной из UMC, столь аномально высокое количество сообщений связано с тем, что в 2014 г. UMC включило в VigiBase все накопленные за предыдущие годы наблюдений сообщения из 32 стран – ассоциативных членов Программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС (в настоящее время в Программе ВОЗ участвует 111 стран в статусе официальных членов, в том числе и Россия – с 1997 г.).

На иммуноглобулин человека нормальный в VigiBase поступило 24029 сообщений о случаях НР, на иммуноглобулины специфические – 10391 сообщение, на «другие иммуноглобулины» – 35.

Нежелательные реакции на иммуноглобулины отмечались с равной частотой у женщин (17458 сообщений, 50%) и у мужчин (15902 сообщения, 45%). В 1724 сообщениях (5%) пол пациента не был указан.

Следует отметить, что в VigiBase достаточно часто поступали сообщения невысокого качества. Так в 21% сообщений не был указан возраст пациента. При этом подавляющее большинство таких сообщений (90%) поступило из США (48%) и из стран Европейского Союза (42%). Указанное свидетельствует, с одной стороны, на необходимость активизации работы системы фармаконадзора в странах Африки, Азии и Латинской Америки и, с другой стороны, на повышение требований к качеству представляемой информации.

В сообщениях, где был указан возраст пациентов, их возрастное распределение было следующим – 45–64 года (19% сообщений), 18–44 года (18%) и дети в возрасте от 28 дней до 23 месяцев (14%).

Среди всех НР (по классификации WHO-DDs) на иммуноглобулины в базе данных VigiBase доминировали нарушения общего самочувствия (в 36% всех случаев – гипертермия, озноб). Реже отмечались нарушения со стороны органов дыхания (одышка) (23%), а также аллергические реакции (без расшифровки) (16%).

База данных АИС включает 181 сообщение о случаях НР на иммуноглобулины, в том числе – 3 сообщения о случаях НР с летальным исходом. Доминировали нарушения общего самочувствия – 46% сообщений (озноб, гипертермия, снижение артериального давления), в 24% сообщалось о развитии аллергических реакций (крапивница, анафилактический шок).

База данных АИС включает 83 сообщения о случаях НР на иммуноглобулин человека нормальный (табл. 1).

Нежелательные реакции на иммуноглобулин человека нормальный в основном регистрировались в виде нарушений общего самочувствия (гипертермия, озноб), снижения артериального давления, а также аллергическими реакциями (крапивница, высыпания на коже). В 8 сообщениях содержалась информация о развитии анафилактического шока, все они завершились выздоровлением без последствий. В базе данных имеются 3 сообщения о случаях НР с летальным исходом. В двух сообщениях

анализ степени достоверности причинно-следственной связи между применением иммуноглобулинов и смертью пациентов, проведенный с использованием метода «шкала Наранжо», не позволил связать эти случаи с их применением. В одном сообщении о случае с летальным исходом степень достоверности причинно-следственной связи «НР-ЛП» определена как «возможная». Нежелательная реакция развилась при внутривенном введении препарата иммуноглобулина человека нормального новорожденному и выражалась беспокойством, бледностью и мраморностью кожи, снижением артериального давления, олигоурией, дыхательными расстройствами. Возникновение НР потребовало кислородотерапии, интенсивной терапии (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, дофамин, рефортан, натрия оксибат, ИВЛ). В дальнейшем на фоне проводимого лечения состояние пациента стабилизировалось. К 4-м суткам ребенок экстубирован. Продолжалась инфузионная терапия в объеме суточной потребности, нутритивная поддержка, антибактериальная терапия. На 5-е сутки жизни вновь отмечено ухудшение состояния, что потребовало повторной интубации, возобновления аппаратной ИВЛ. Тяжесть состояния усугубилась развитием геморрагического синдрома. На 6-е сутки появилась картина напряженного правостороннего пневмоторакса, анемия тяжелой степени. Проведена плевральная пункция, дренирование плевральной полости. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, отмечалось нарастание полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимые меры, на 6-е сутки жизни у пациента произошла остановка сердца, реанимационные мероприятия без эффекта. Нежелательная реакция была квалифицирована как «серьезная, описанная в инструкции нежелательная реакция», потребовавшая отмены препарата, интенсивной терапии. Связь с лекарственным препаратом «возможная» – 4 балла по «шкале Наранжо». Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств не выявлены.

База данных АИС содержит 77 сообщений о случаях возникновения НР на препараты альбумина человека (раствор для инфузий). Нарушения общего самочувствия (озноб, гипертермия, снижение артериального давления) составили 80%, аллергические реакции – 14%, все они завершились выздоровлением без последствий.

Таким образом, в Российской Федерации на иммуноглобулины зарегистрировано большее количество нежелательных реакций, чем на альбумин, НР протекают со сходной клинической симптоматикой и исходами.

В базу данных Роспотребнадзора поступило только одно сообщение о развитии отека Квинке после введения иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Таблица 1

Характер нежелательных реакций (НР) на иммуноглобулин человека нормальный (в т.ч. для внутривенного введения) в базе данных АИС

Характер НР	n	%
гипертермия, лихорадка	34	40,9
озноб	20	24
снижение артериального давления	14	16,8
аллергическая реакция, крапивница, высыпания на коже	13	15,7
одышка, затруднение дыхания, бронхоспазм	11	13,3
боль в спине, суставах, головная боль	11	13,3
шок анафилактический	8	9,6
тахикардия	7	8,4
гиперемия лица	4	4,8
бледность	3	3,6
сыпь геморрагическая	3	3,6
судороги	2	2,4
повышение артериального давления	1	1,2
тромбоз	1	1,2

Примечание. В табл. 1 представлено число всех НР, содержащихся в 83 сообщениях. Необходимо при этом учитывать, что в 1 сообщении содержится информация о 1–6 НР, поэтому общее количество не составляет 100%.

Препараты крови животных (антитоксическая сыворотка, иммуноглобулин специфический)

База данных VigiBase содержит 2639 сообщений о случаях НР на препараты крови животных-продуцентов за период с 1968 г. по 2014 г. Как и в отношении препаратов крови человека, максимальное количество сообщений о НР поступило в VigiBase в 2014 г. На иммунные гетерологичные сыворотки в VigiBase поступило 2556 сообщений, включая экзотические для России сообщения о НР из стран Океании ядов паука, змей, рыб, медуз. Симптомы большинства этих НР проявлялись местными реакциями.

В отечественной базе данных АИС зарегистрировано 103 сообщения о НР после применения сыворотки противостолбнячной лошадиной очищенной концентрированной, 22 % сообщений содержат информацию о развитии сывороточной болезни и 21 % – о развитии местных реакций, 4 сообщения о НР при применении сыворотки против яда гадюки обыкновенной лошадиной очищенной концентрированной жидкой (в т.ч. 2 сообщения о развитии анафилактического шока). Из 25 сообщений на введение гетерологичного антирабического иммуноглобулина в одном случае диагностирован анафилактический шок, 1 – васкулит, в 6 – сывороточная болезнь, в 7 – крапивница, в 5 случаях кожные реакции, в 5 – местные и общие реакции.

В базу данных Роспотребнадзора на гетерологичные сывороточные препараты поступило 344 сообщения о развитии СНР: на сыворотку противостолбнячную – 133, на иммуноглобулин антирабический лошадиный – 211. Характер СНР и распределение информации по годам приведено в табл. 2.

Все зарегистрированные клинические формы заболеваний имели аллергический генез и проявлялись развитием сывороточной болезни и аллергических реакций немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке). Все заболевания имели благоприятный исход. Уменьшение числа СНР после применения гетерологичных сывороточных препаратов отражает общую тенденцию, сложившуюся в отношении ИЛС, связанную с изменением системы фармаконадзора за их применением [7]. Отсутствие достоверных сведений о количестве пациентов, получавших гетерологичные сыворотки, не позволяет сделать заключение о их сравнительной реактогенности. Если аллергические реакции немедленного типа развиваются, как правило, при наличии предшествовавшей сенсибилизации, то сывороточная болезнь является результатом реакции между введенным антигеном (сыворотка) с образующимися специфическими антителами.

Таблица 2

Характер серьезных нежелательных реакций (СНР) на противостолбнячную сыворотку, иммуноглобулин антирабический лошадиный

Название препарата	Клинические формы осложнений	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Всего
Противостолбнячная сыворотка	сывороточная болезнь	18	22	18	15	10	17	12	112
	анафилактический шок	–	1	–	–	–	2	–	3
	отек Квинке	1	8	2	–	2	1	1	15
	сильные местные реакции	–	–	–	1	1	1	–	3
Итого		19	31	20	16	13	21	13	133
Иммуноглобулин антирабический лошадиный	сывороточная болезнь	58	40	21	20	24	20	6	189
	анафилактический шок	–	2	–	1	–	1	–	4
	отек Квинке	–	5	–	4	2	–	–	11
	сильные местные реакции	–	1	–	6	–	–	–	7
Итого		58	48	21	31	26	21	6	211

Исходя из данного положения, можно предположить, что лица, получавшие сыворотку противостолбнячную, в прошлом чаще получали содержащую ее препараты. Одновременно эти данные позволяют сделать заключение о том, что предвидеть, а следовательно, и профилактировать СНР, протекающие по типу сывороточной болезни, не представляется возможным при введении гетерологичных сывороток. Как указывалось ранее, отсутствие официальных статистических данных о количестве лиц, получающих

препараты гетерологичных сывороток не позволяет провести расчет частоты аллергических реакций на их введение. Вместе с тем она является достаточно высокой, так, в США до перехода на препараты из сыворотки крови человека сывороточная болезнь развивалась у 2–5 % лиц, получивших противостолбнячную сыворотку, и у 16 % лиц, получивших антирабический иммуноглобулин [10, 11]. Частота анафилактического шока после введения гетерологичного антирабического иммуноглобулина находилась в пределах 1 случая на 45000 прививок [12].

Рекомбинантные препараты крови

На рекомбинантные препараты крови в VigiBase за 1991–2015 гг. поступило 25 сообщений (в основном – из США) о случаях нежелательных реакций на рекомбинантный человеческий гормон роста (нарушения общего самочувствия, сердечно-сосудистые расстройства), 1 сообщение из европейского бюро ВОЗ о случае нежелательной реакции на рекомбинантный фактор VIII (нарушения свертывания и кровоточивость), 10 сообщений из азиатского бюро ВОЗ о случаях нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и системы крови, в основном у пациентов в возрасте 18–44 года, на рекомбинантный человеческий эритропоэтин (1 сообщение в 2014 г. и 9 сообщений в 2015 г.), 1 сообщение из американского бюро ВОЗ о случае нежелательной реакции на рекомбинантный человеческий тромбопоэтин (нарушение свертывания и кровоточивость у женщины в 2010 г.).

База данных АИС содержит информацию о 59 случаях НР на рекомбинантные препараты крови, в том числе – 3 случая угрозы жизни с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи (кровотечение, аллергические реакции) имели благоприятный исход.

На препараты «Фактор свертывания крови VIII» в базе данных АИС зарегистрировано 11 сообщений о развитии НР, в том числе 5 сообщений о развитии аллергических реакций (крапивница), и 6 сообщений о развитии местных реакций (гиперемия, зуд в месте инъекции).

Выводы

1. Функционирующая в России система мониторинга побочного действия ЛС не обеспечивает полноценной информации о частоте СНР на введение препаратов крови человека и животных.

2. Для формирования оценки соотношения польза/риск препаратов крови, лицензированных за последние 3 года, необходимо использовать данные международной базы VigiBase.

3. Материалы международной базы VigiBase свидетельствуют об отсутствии отдаленных побочных реакций на препараты крови человека и необходимости внесения принципиальных изменений в инструкции по их медицинскому применению.

4. Учитывая выраженное побочное действие препаратов крови животных, предназначенных для широкого применения (сыворотка противостолбнячная лошадиная, иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади), проявляющееся как в развитии СНР аллергической природы (анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке), так и в необоснованной сенсибилизации пациента, необходимо обеспечить их полную замену на препараты из сыворотки крови человека.

Список литературы

1. Брылев Л.В. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: переносимость и побочные эффекты // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 52. – С. 30–34.

2. Жибурт Е.Б. Пути повышения качества отечественных препаратов крови // Ремедиум. – 2005. – № 4 (98). – С. 42–44.

3. Зубкова Н.В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы // Биопрепараты. – 2014. – № 1(49). – С. 4–10.

4. Киргизов К.И. Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания – опыт федеральных центров // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 3. – С. 44–50.

5. Медуницин Н.В. Медицинские иммунологические препараты: справочник – Том 2. – М.: Гелла-Принт, 2011. – С. 10–101.

6. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 февраля 2009 г. № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. – № 19. – 2009. – 11 мая.

7. Снегирева И.И. Фармаконадзор вакцин в России, нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 4. – С. 27–31.

8. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 52. – С. 36–42.

9. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2011: справочник – М.: Союза педиатров России, 2011. – С. 198.

10. Chen S. Serum Sickness. 2002. URL: http:// www.emedicine.com/EMERG/topic526.htm (дата обращения 22.06.2015).

11. Erffmeyer J.E. Serum sickness. // Ann Allergy. 1986. – Vol. 56, № 2. – P. 105–109.

12. World Health Organization. Rabies vaccines // Weekly Epidemiological Report. – 2010. – № 32(85). – P. 309–320.

УДК 577.175.5/616-002.2:57.084.1

АКТИВНОСТЬ 11В-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ВОСПАЛЕНИИ

[1,2]Черкасова О.П., [1]Селятицкая В.Г., [1]Пальчикова Н.А.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, e-mail: ccem@soramn.ru;

[2]Институт лазерной физики СО РАН, Новосибирск, e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

В работе исследовали активность ключевого фермента пререцепторного метаболизма глюкокортикоидных гормонов 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11β-ГСД) в надпочечниках, коре почек и печени, а также содержание кортикостероидных гормонов в надпочечниках крыс, в динамике развития хронического гранулематозного воспаления, вызванного введением диоксида кремния. В первые сутки после индукции воспаления у опытных крыс наблюдали увеличение содержания кортикостерона и его обратимого метаболита 11-дегидрокортикостерона (11ДГКС) в надпочечниках на фоне снижения более чем в два раза содержания прогестерона относительно величин исследованных показателей у контрольных животных. На 3 сутки содержание кортикостерона в надпочечниках снижалось; еще более выраженное снижение его содержания было отмечено на 14 сутки. Содержание альдостерона на 14 сутки эксперимента также снижалось более чем в два раза, но содержание прогестерона увеличивалось при этом в 2,5 раза, что свидетельствует об ингибировании конечных этапов биосинтеза кортикостероидных гормонов. На 14 сутки эксперимента активность первой изоформы фермента 11β-ГСД в печени была повышена, а активность второй изоформы 11β-ГСД в почках снижена, что привело к увеличению отношения активностей 11β-ГСД в печени и почках в два раза. Подобные изменения активностей изоформ 11β-ГСД способствуют повышению концентрации кортикостерона в крови в условиях снижения его синтеза в надпочечниках. На 22 сутки воспаления величины изученных показателей возвращались к значениям соответствующих показателей у контрольных животных, но содержание 11ДГКС в надпочечниках снижалось, что указывает на его использование в качестве субстрата для восстановления содержания кортикостерона в железе.

Ключевые слова: 11β-гидроксистероиддегидрогеназа, кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон, хроническое гранулематозное воспаление, высокоэффективная жидкостная хроматография

11B-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE ACTIVITY IN TISSUES OF RATS WITH CHRONIC GRANULOMATOUS INFLAMMATION

[1,2]Cherkasova O.P., [1]Selyatitskaya V.G., [1]Palchikova N.A.

[1]Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, e-mail: ccem@soramn.ru;

[2]Institute of Laser Physics SB RAS, Novosibirsk, e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

The activity of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD), a key enzyme of the pre-receptor metabolism of glucocorticoids, in the rat adrenal gland, kidney cortex and liver , as well as the content of corticosteroid hormones in the adrenal gland have been investigated in dynamics of silica induced chronic granulomatous inflammation. It was shown that levels of corticosterone and its reversible metabolite 11-dehydrocorticosterone (11DHCS) were increased in adrenal gland of experimental rats on the first day after the induction of inflammation. However content of progesterone in adrenal gland of experimental rats was two times lower than that in the control rats. On day 3 the content of corticosterone in the adrenal glands decreased; even more marked reduction of its content was observed at day 14. The content of aldosterone on the 14th day of the experiment was more than two times lower, but the content of progesterone was 2.5 times higher than in control rats, indicating that the inhibition of the final stages of corticosteroid biosynthesis pathways observed. On day 14 of the experiment the activity of 11β-HSD type 1 in the liver was increased and the activity of 11β-HSD type 2 in the kidneys was reduced, resulting in twice increase of ratio of 11β-HSD activities in the liver and kidneys. Such changes in activities of 11β-HSD isoforms made for increasing the blood corticosterone concentration under conditions of decreased synthesis this hormone in the adrenal glands. On day 22 the levels of studied parameters were returning to that of the control animals, but the content of 11DHCS in adrenal glands was decreased, indicating that its use as a substrate for the recovery of adrenal corticosterone content.

Keywords: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, corticosterone, 11-dehydrocorticosterone, chronic granulomatous inflammation, high performance liquid chromatography

Синтез глюкокортикоидных гормонов в основном происходит в коре надпочечников, но в организме осуществляется и вненадпочечниковый синтез этих гормонов ферментом пререцепторного метаболизма глюкокортикоидных гормонов 11β-гидроксистероиддегидрогеназой (11β-ГСД), катализирующим взаимные превращения кортизола и его неактивного метаболита кортизона у человека, кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона (11ДГКС) у грызунов. Показано, что вклад 11β-ГСД во вненадпочечниковый синтез кортизола составляет до 30% от его синтеза в надпочечнике здорового человека [8]. Первая изоформа этого фермента (11β-ГСД-I) солокализована с глюкокортикоидными рецепторами, является оксидоредуктазой

и in vivo катализирует преимущественно реакцию восстановления 11-дегидрокортикостерона в кортикостерон. Изоформа фермента 11β-ГСД-I обнаружена в печени, гиппокампе, легких и жировой ткани [4, 8]. Вторая изоформа фермента (11β-ГСД-II) солокализована с минералокортикоидными рецепторами, осуществляет превращение активных глюкокортикоидных гормонов в неактивные метаболиты в тканях-мишенях альдостерона, обеспечивая тем самым селективность этих рецепторов [4].

Глюкокортикоидные гормоны оказывают выраженное иммуномодулирующее действие в норме и при различных патологических состояниях, включая воспаление. Медиаторы воспаления, в свою очередь, также могут влиять на активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. Так, например, было показано, что при индукции гранулематозного воспаления у экспериментальных животных грибами рода Candida, вакциной БЦЖ активность адренокортикальной системы претерпевает фазные изменения с периодами гипокортицизма [3, 9]. При хроническом гранулематозном воспалении, вызванном введением двуокиси кремния, у экспериментальных животных после первоначального подъема снижался уровень кортикостерона в крови, а также изменялось содержание прогестерона и кортикостерона в надпочечниках [6, 10]. Однако оставалось неизученным, была ли при этом изменена активность процессов вненадпочечникового синтеза кортикостерона.

Цель исследования: изучить активность 11β-ГСД в надпочечниках, печени и почках крыс, а также содержание кортикостероидных гормонов в надпочечниках, в динамике развития хронического гранулематозного воспаления.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на половозрелых крысах-самцах породы Вистар (n = 57), которых содержали в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. При работе с животными соблюдали принципы гуманности, изложенные в Хельсинкской декларации. Хроническое гранулематозное воспаление вызывали согласно ранее разработанному способу [7] путем однократного введения в хвостовую вену суспензии монокристаллов диоксида кремния (S-563, 100 мг/кг массы тела, размер частиц 1–5 мкм) в 0,8 мл физиологического раствора. В контрольной группе животным однократно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 14 и 22 суток после инъекции индуктора воспаления. Содержание прогестерона в гомогенатах надпочечников определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Стероид ИФА-прогестерон (ЗАО «Алкор БИО»). Содержание кортикостероидных гормонов в гомогенатах надпочечниках и плазме крови крыс [5], а также активность 11βГСД в гомогенатах почек и печени [4] определяли разработанными нами методами с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Активность 11β-ГСД в надпочечниках определяли по отношению содержания кортикостерона к содержанию 11ДГКС в надпочечниках.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6» (Statsoft, США). Результаты оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости. Данные представлены в виде M ± m, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка среднего.

Работу выполняли с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Таблица 1

Содержание кортикостероидных гормонов (мг/г) и активность 11βГСД (усл.ед.) в надпочечниках крыс в динамике гранулематозного воспаления, индуцированного диоксидом кремния (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	Сутки после введения диоксида кремния			
		1 (n = 6)	3 (n = 10)	14 (n = 10)	22 (n = 9)
Прогестерон	0,41 ± 0,09	0,19 ± 0,02*	0,25 ± 0,1	1,06 ± 0,32*#	0,34 ± 0,14
11-дезоксикор-тикостерон	0,75 ± 0,15	0,94 ± 0,23	0,71 ± 0,26	0,79 ± 0,17	0,56 ± 0,3
Альдостерон	0,51 ± 0,11	0,69 ± 0,24	0,56 ± 0,17	0,24 ± 0,07*#	0,54 ± 0,17
Кортикостерон	5,03 ± 1,17	12,39 ± 3,2*	2,54 ± 1,02*#	1,40 ± 0,50*#	4,68 ± 1,80
11-Дегидрокор-тикостерон	1,91 ± 0,31	4,02 ± 0,58*	2,19 ± 0,67α	1,84 ± 0,34#	1,0 ± 0,28*#+$
11β-ГСД	2,5 ± 0,5	3,0 ± 0,9	0,9 ± 0,2*#	0,6 ± 0,12*#	5,8 ± 1,9*,+,$

Примечание. n – число животных в группе; статистическая значимость различий величин при парных сравнениях: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными; # – $p < 0,05$ по сравнению с животными в первые сутки воспаления; + – $p < 0,01$ по сравнению с животными в 3 сутки воспаления; $ – $p < 0,01$ по сравнению с животными на 14 сутки воспаления.

Таблица 2

Содержание кортикостероидных гормонов в плазме крови (нг/мл) и активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в тканях (нмоль×мин$^{-1}$×г$^{-1}$) в динамике воспаления, индуцированного диоксидом кремния (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 19)	Сутки после введения диоксида кремния			
		1 (n = 6)	3 (n = 10)	14 (n = 10)	22 (n = 9)
Кортикостерон	56,1 ± 8,4	111,7 ± 231,5*	35,8 ± 12,2#	48,0 ± 17,5	73,7 ± 16,4+
11-Дегидро-кортикостерон	8,8 ± 1,4	9,8 ± 4,6	20,6 ± 6,0*	9,4 ± 3,2+	10,6 ± 4,4
Активность 11β-ГСД почек	8,6 ± 1,1	–	10,6 ± 1,5	6,6 ± 0,9	10,8 ± 0,4
Активность 11β-ГСД печени	241,1 ± 13,5	–	237,1 ± 34,3	293,0 ± 30,6*+	247,4 ± 21,9
Отношение активности 11β-ГСД в печени к ее активности в почках	26,2 ± 2,8		24,0 ± 4,3	49,4 ± 9,5*+$	22,4 ± 1,9

Примечание. n – число животных в группе; статистическая значимость различий величин при парных сравнениях: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными; # – $p < 0,05$ по сравнению с животными в первые сутки воспаления; + – $p < 0,01$ по сравнению с животными в 3 сутки воспаления; $ – $p < 0,01$ по сравнению с животными на 22 сутки воспаления.

Результаты исследования и их обсуждение

В первые сутки после введения диоксида кремния крысам наблюдали классическую картину реакции активации адренокортикальной системы при остром стрессе – увеличение содержания глюкокортикоидного гормона кортикостерона в надпочечниках (табл. 1). При этом отмечалось снижение содержания в надпочечниках предшественника глюкокортикоидных гормонов прогестерона. На 3 сутки эксперимента содержание кортикостерона в надпочечниках снижалось относительно величины этого показателя у контрольных крыс; еще более выраженное снижение содержания кортикостерона было отмечено на 14 сутки (в 3,8 раза). Содержание альдостерона на 14 сутки эксперимента также снижалось более чем в два раза. При этом содержание прогестерона увеличивалось в 2,5 раза, что свидетельствует об ингибировании именно конечных этапов биосинтеза кортикостероидных гормонов на 14 сутки эксперимента. Содержание метаболита кортикостерона 11ДГКС в надпочечниках, напротив, не отличалось от величины соответствующего показателя у контрольных животных на 3 и 14 сутки эксперимента. На 14 сутки эксперимента содержание метаболита превышало содержание основного глюкокортикоидного гормона кортикостерона в 1,3 раза, тогда как у контрольных животных содержание кортикостерона в 2,6 раза выше, чем содержание 11ДГКС.

Активность 11β-ГСД в надпочечнике на 3 и 14 сутки эксперимента была значительно ниже уровня активности, наблюдаемой у контрольных животных (табл. 1). Поскольку надпочечники крыс содержат обе изоформы фермента 11β-ГСД, полученные результаты позволяют предполагать, что на 3 и 14 сутки хронического гранулематозного воспаления происходит ингибирование активности первой изоформы 11β-ГСД-I, осуществляющей превращение неактивного метаболита 11ДГКС в кортикостерон. Вторая изоформа 11β-ГСД-II, которая осуществляет превращение кортикостерона в неактивный 11ДГКС, на данном этапе эксперимента не ингибируется. На последнем этапе эксперимента на 22 сутки после индукции воспаления диоксидом кремния содержание кортикостерона в надпочечниках восстанавливалось до величины соответствующего показателя у контрольных животных. Содержание 11ДГКС при этом снижалось, указывая на его использование в качестве субстрата в восстановлении содержания кортикостерона в железе.

Содержание кортикостерона в плазме крови в первые сутки после введения диоксида кремния возросло в два раза по сравнению с контрольными крысами, в последующие дни оно значительно снизилось, а с 14 суток начало восстанавливаться (табл. 2).

На 14 сутки после индукции воспаления активность 11β-ГСД в печени достоверно увеличивалась. Это может быть связано с тем, что указанный период хронического гранулематозного воспаления характеризуется активным формированием гранулем в печени [1, 2]. При этом активность 11β-ГСД в почках имела тенденцию к снижению. Указанные изменения активности изоформ 11β-ГСД

в печени и почках особенно отчетливо видны при расчете отношения их активностей, величина которого на 14 сутки эксперимента увеличилась в два раза (табл. 2). Такое изменение активностей изоформ 11β-ГСД в печени и почках способствует поддержанию концентрации основного глюкокортикоидного гормона в крови при выраженном снижении его продукции в надпочечниках. На возможность подобного механизма поддерживать концентрацию кортикостерона указывают сведения о том, что образование основного глюкокортикоидного гормона в печени из его метаболита составляет 30–40 % от продукции в надпочечниках [8].

На 22 сутки после введения крысам диоксида кремния содержание гормонов в крови и активность фермента 11β-ГСД в печени не отличались от величин этих показателей у контрольных крыс.

Заключение

Проведенное исследование показало, что хроническое гранулематозное воспаление, индуцированное введением диоксида кремния, сопровождается у крыс начальной кратковременной реакцией активации синтеза кортикостерона с последующим специфическим ингибированием как его синтеза, так и превращения 11ДГКС в кортикостерон в надпочечниках, особенно выраженных на 14 сутки эксперимента. Значимость таких изменений заключается в том, что формирование полноценного ответа со стороны иммунной системы на введение диоксида кремния в качестве индуктора воспаления и образование большого числа гранулем возможны лишь в условиях пониженной глюкокортикоидной функции коры надпочечников. В этот же период активного формирования гранулем (14 суток) наблюдается увеличение активности 11β-ГСД-I в печени и понижение активности 11β-ГСД-II в почках, что способствует сохранению концентрации кортикостерона в крови и в печени на уровне контрольных животных при снижении его синтеза в надпочечниках. Таким образом, хроническое гранулематозное воспаление, индуцированное введением диоксида кремния, оказывает модулирующее влияние на активность как надпочечникового, так и вненадпочечникового образования основного глюкокортикоидного гормона кортикостерона у крыс.

Список литературы

1. Макарова О.П., Саперова М.А., Шкурупий В.А. Перекисное окисление липидов в печени и легких при SiO_2 – гранулематозе // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 640–643.

2. Новикова М.С., Потапова О.В., Шкурупий В.А. Цитоморфологическое исследование развития фибротических осложнений при хроническом SiO_2-гранулематозе в печени под воздействием радона // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2008. – Т. 146, № 9. – С. 250–253.

3. Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Шкурупий В.А. Функциональное состояние коры надпочечников у мышей оппозитных линий в динамике кандидоза // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2005. – Т. 140. – № 9. – С. 179–281.

4. Черкасова О.П. Активность 11β – гидроксистероиддегидрогеназы печени и почек крыс при наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 6. – С. 568–575.

5. Черкасова О.П., Федоров В.И. Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови интактных крыс и при остром стрессе // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 1. – С. 37–39.

6. Черкасова О.П., Селятицкая В.Г. Кортикостероидные гормоны и ангиотензинпревращающий фермент в динамике хронического гранулематозного воспаления // Пат. физиол. эксперим. терапия. – 2013. – № 2. – С. 26–31.

7. Шварц Я.Ш., Зубахин А.А., Устинов А.С. и др. (2000) Бюл. эксперим. биол. мед. – 2000. –Т. 129, № 1. – С. 20–24.

8. Basu R., Singh R.J., Basu A. et al. Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-hsd) type 1 pathway // Diabetes. – 2004. – V. 53, № 8. – P. 2051–2059.

9. Palchikova N.A., Kuzminova O.I., Utkina N.V. et al. Content of Steroid Hormones in the Blood and Adrenal Glands of Mice in the Dynamics of BCG- and SIO_2-Induced Granulomatous Inflammation // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 146, № 6. – P. 705–707.

10. Shkurupiy V.A., Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G. et al. Silica inflammation modulates lipoperoxide and thiobarbituric acid reactive substances levels in liver and glucose concentration in blood of alloxan diabetic rats // 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 19–25.

УДК 577.3

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Шибкова Д.З., Овчинникова А.В.

ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный педагогический университет», Челябинск, e-mail: shibkova2006@mail.ru

Дан обзор отечественных и зарубежных экспериментальных, научно-исследовательских работ по влиянию электромагнитного излучения различных частотных диапазонов антропогенного происхождения, в том числе генерируемых системами мобильной сотовой связи, на биологические системы. В связи с развитием техногенной среды особую значимость приобретает исследование биологических эффектов воздействия электромагнитного излучения на объекты живой природы, которые приводят к развитию адаптационных реакций на разных стадиях развития живого организма (субклеточный, клеточный, системный, организменный). Известно, что при увеличенной мощности электромагнитного излучения влияние на системы организма (нервную, иммунную, репродуктивную, кровеносную и т.п.) может привести к недопустимым последствиям и стать причиной появления физиологических патологий, биологические механизмы возникновения которых еще во многом не изучены.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, биологические системы, уровень организации

EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC RADIATION ON DIFFERENT LEVELS OF BIOLOGICAL SYSTEMS

Shibkova D.Z., Ovchinnikova A.V.

Chelyabinsk State Pedagogical University, Chelyabinsk, e-mail: shibkova2006@mail.ru

A review of domestic and foreign experimental research work on the influence of electromagnetic radiation of different frequency bands of human origin, including those generated by mobile communications systems, on biological systems. In connection with the development of man-made environment it acquires special importance study the biological effects of exposure to electromagnetic radiation to the objects of nature that lead to the development of adaptive reactions at different stages of development of a living organism (subcellular, cellular, system, organism). It is known that increasing the power of the electromagnetic radiation effect on body systems (nervous, immune, reproductive, circulatory, etc.) may lead to unacceptable consequences and lead to the emergence of physiological abnormalities, the biological mechanisms of occurrence of which is still largely unknown.

Keywords: electromagnetic radiation, biological systems, level of organization

Земная поверхность на протяжении всего своего существования подвергается естественному электромагнитному излучению (ЭМИ), которое является эволюционно сложившимся условием для нормальной жизнедеятельности живых организмов [14,16]. Установлено, что в ходе эволюционного процесса происходит изменение естественного электромагнитного фона из-за повышения уровня ЭМИ искусственного происхождения, что выходит на пределы адаптационных способностей живых организмов [1].

В последние десятилетия проблема электромагнитной безопасности приобрела большую социальную значимость в связи с развитием средств коммуникации: радиолокации, радиосвязи, телевидения, дистанционного наблюдения и контроля; средств электробытовой техники и лечебных аппаратов и т.п.

Рассматривая средства сотовой связи на ряду с другими источниками антропогенного ЭМИ, следует отметить, что данный вид связи на сегодняшний день является одним из наиболее интенсивно развивающихся телекоммуникационных систем и имеет отличительные характеристики: круглосуточное хроническое облучение происходит на максимальном приближении, частота и продолжительность контролируется пользователем, воздействию ЭМИ подвергается не только сам пользователь, но и окружающие его люди [7,22].

Повышенный интерес ученых к электромагнитному излучению обусловлен интенсивностью воздействия данного фактора на биологические системы. Установлено, что ЭМИ относится к тем факторам, для определения степени влияния которых необходим длительный период времени [4, 6]. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых [4, 8, 21, 23, 31, 34, 36,37, 38] свидетельствуют о наличии эффектов воздействия ЭМИ на различные уровни организации (субклеточный, клеточный, системный, организменный). Известно, что при увеличенной мощности ЭМИ, влияние на различные системы организма (нервную, иммунную, репродуктивную, кровеносную и т.п.) может привести к недопустимым последствиям и стать причиной

появления физиологических патологий, биологические механизмы возникновения которых еще во многом не познаны [24]. В связи с этим проблема изучения реакций организма человека и животных на регулярно изменяющийся электромагнитный фон окружающей среды остается актуальной.

В настоящее время существующие данные в России и за рубежом направлены на исследование полей низких уровней интенсивности (магнитного, КВЧ, СВЧ, УВЧ) [3, 5, 8, 12–16, 18, 27, 28, 31, 32, 34, 38]. В своих исследованиях Гусев Л.И. и Даровских С.Н. выделяют, что наибольшую опасность для живого организма представляет воздействие ЭМИ с частотой 40–70 ГГц [9, 10].

Повышение урожайности, улучшение качества, создание благоприятных условий выращивания сельскохозяйственных культур, является одной из актуальных проблем сельского хозяйства. Существуют данные, что ЭМИ при разных параметрах действия оказывает как стимулирующее, так и угнетающее действие на растительный организм [3, 4, 18, 23].

В своих исследованиях авторы [18,19] установили, что в районах прохождения ЛЭП-110 кВ под воздействием ЭМИ линий электропередач происходит уменьшение биомассы озимой пшеницы (на стадиях цветения и формирования зерна) и снижение активности антиоксидантной системы в тканях подсолнечника. При исследовании влияния ЭМИ крайневысоких частот (КВЧ) на семена Triticum aestivum авторы [3] отмечают изменение морфометрических признаков (увеличение листовой пластинки) при увеличении времени экспозиции. Низкочастотные электромагнитные поля (ЭМП) оказывают воздействие на всхожесть семян сои, подсолнечника и пшеницы [4].

Однако основное внимание многих исследователей сосредоточено на воздействии ЭМИ, которое приводит к значительным нарушениям физиологических функций человека и животных. Установлено, что ЭМИ радиочастотного диапазона (мобильная связь 1 ГГц) вызывает серьезные расстройства на уровне клеточной организации жизни. Экспериментальные исследования на одноклеточных гидробионтах инфузорий S. Ambiguum отражают влияние электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ) на снижение спонтанной двигательной активности, результат изменения не зависит от времени экспозиции и является массовым [14]. В исследованиях [3] на D. melanogaster показано, что при воздействии ЭМИ КВЧ отмечается снижение продолжительности жизни объектов. Согласно литературным данным при хроническом воздействии ЭМИ оказывает влияние на митотическую активность эпителиоцитов крипт слизистой оболочки тощей кишки и сосудистого эндотелия [2, 29].

При изучении возможных последствий влияния на организм человека ЭМИ РЧ диапазона следует учитывать тот факт, что пользователь мобильного телефона сам контролирует частоту и продолжительность воздействия ЭМИ РЧ. При «дозвоне» и во время разговора мобильный телефон (МТ) излучает ЭМП РЧ и импульсивное магнитное поле, которые оказывают непосредственное влияние на головной мозг и нервную систему в целом [7, 22]. Установлено, что в режиме «дозвона» и во время разговора излучение мобильного телефона вызывает увеличение амплитудных колебаний электрогенеза головного мозга [20].

Воздействие ЭМИ мм-диапазона в экспериментах [5] проявилось в появлении устойчивых однонаправленных изменений биоэлектрической активности мозговых структур. Существуют фундаментальные данные, доказывающие, что действие ЭМП РЧ на организм человека происходит через нервную систему [5, 8, 20, 31]. Нервная система тесно связана с эндокринной и иммунной системами и представляет собой единую нейро-эндокринно-иммунную регуляторную систему. Экспериментальные данные, представленные в работах [11] по изучению реакций центральной нервной системы на кратковременные (5 мин) воздействия ЭМП дециметрового диапазона, отражают достоверный нейротропный эффект, который сохраняется в течении 10 минут после экспозиции, а также отмечается снижение поведенческой реакции экспериментальных животных. Показано, что острые воздействия на экспериментальных животных переменного магнитного поля вызывают нарушения врожденного поведения [12], а влияние низкочастотных ЭМП способствует появлению у мышей поведенческих навыков [14].

Известно, что в организме существует защитная система, эффекторами которой являются органы иммуногенеза. В исследованиях [11, 31, 32] отмечается ответная реакция иммунной системы на воздействие ЭМИ РЧ: изменение массы, объема селезенки и тимуса. В ходе исследования адаптации разных систем организма на систематическое воздействие ЭМИ РЧ

(частота 925 МГц) [17] было установлено, что у крыс наблюдается отставание в наборе массы тела и уменьшение относительной массы органов: тимус, надпочечник, печень. Прогрессирующее снижение массы, объема и функциональной активности тимуса является стереотипным ответом вилочковой железы на различные неблагоприятные воздействия [32].

Известно, что под действием экстремальных условий в организме развиваются адаптивные реакции, которые во многом определяются состоянием системы крови, так как ее значение не ограничено выполнением определенных функций организма [32].

Исследования [14,28] отражают, что при однократном воздействии ЭМП РЧ диапазона с частотой 925 МГц на организм млекопитающих повышается частота клеток с микроядрами в культуре лимфоцитов периферической крови и частота эритроцитов с микроядрами в костном мозге у мышей при однократном воздействии; отмечается увеличение количества ядросодержащих клеток и ускорение созревания эритроцитов в костном мозге.

В период физиологически протекающей беременности под действием ЭМП РЧ развиваются компенсаторно-приспособительные реакции: повышается число лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови, изменяется масса кроветворных органов (масса тимуса – снижается; масса селезенки – увеличивается), что сопровождается снижением ядерных клеток в селезенке и увеличением бластных клеток в тимусе [30]. Колбасин П.Н. и соавт. (2013) изучили влияние ЭМИ устройств мобильной связи на седиментацию эритроцитов, в ходе их работы было выявлено снижение скорости оседания эритроцитов при воздействии на эритромассу ЭМП с частотой 1800 МГц, мощностью 1Вт/см² [13]. Установлено, что воздействие ЭМИ РЧ на кровеносную систему вызывает снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов в периферической крови, увеличение количества ЯСК, изменение клеточного метаболизма лейкоцитов, снижение коэффициента полихроматофильных и нормохроматофильных эритроцитов, увеличение доли делящихся клеток [21, 30, 31, 32, 34, 38].

В настоящее время наибольший интерес ученых вызывает изучение отдаленных последствий влияния ЭМИ на организм человека, которое может проявиться через поколения, так как значительную долю среди пользователей источников ЭМИ составляют дети в подростковом возрасте.

В экспериментальных исследованиях отечественных и зарубежных ученых при воздействии ЭМП РЧ были выявлены реакции со стороны репродуктивной системы, которые характеризовались нарушением сперматогенеза, угнетением эмбриогенеза, снижением жизнеспособности потомства, формированием мутаций и полным прекращением репродуктивной функции у половозрелых животных [19, 27, 30, 33–35, 39]. В своих исследованиях автор [15] отражает отдаленный эффект воздействия ЭМП РЧ, который проявляется в снижении числа активно подвижных сперматозоидов через 4 недели после облучения.

Исследования, проведенные группой Субботиной и Яшина [25, 26], выявили достоверное снижение количества новорожденных мышей, повышение доли самцов в помете. Полученные данные подтверждаются в последующих работах Пряхина Е.А. [21], Кузнецовой М.Г. [15], Шилковой Т.В. [30] и др.

Таким образом, многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых указывают на массовое распространение источников ЭМИ различных диапазонов, которые приводят к развитию адаптационных реакций в организме человека и животных на всех уровнях организации живой природы.

Список литературы

1. Василевский Н.Н. Экологическая физиология мозга. – Л.: Медицина, 1993. – 200 с.

2. Воронцова З.А. Динамика изменений митотической активности эпителия при воздействии импульсно-периодического электромагнитного поля в хроническом эксперименте // 9-й Международный симпозиум по электромагнитной совместимости и электромагнитной экологии. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 592–593.

3. Бабкина В.В. Эколого-биологические особенности динамики признаков drosophila melanogaster и triticum aestivum в зависимости от дозы квч-излучения // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачесвского. – 2013. – № 4(1). – С. 162–168.

4. Барышев М.Г. Исследование низкочастотного электромагнитного поля на биологические объекты [Электронный ресурс]. – URL: http:// www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p132-d.htm (дата обращения: 28.06.2015).

5. Булгаков Б.М. Живая материя в электромагнитных полях техногенного происхождения [Электронный ресурс]. – URL: http://naukainform.kpi.ua/CriMiCo/Crimico/2003/080_082.pdf (дата обращения: 06.04.2015).

6. Гордиенко В.А. Физические поля и безопасность жизнедеятельности. –М.: Астрель, 2006. – 320 с.

7. Григорьев Ю.Г. Аутоиммунные процессы после пролонгированного воздействия электромагнитных полей малой интенсивности (результаты эксперимента). Сообщение 1. Мобильная связь и изменения электромагнитной среды обитания населения. Необходимость дополнительного обоснования существующих гигиенических стандартов // Ради-

ационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 1. – С. 5–11.

8. Григорьев Ю.Г. Отдаленные эффекты хронического воздействия неионизирующего излучения и электромагнитных полей применительно гигиеническому нормированию // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 5. – С. 565–578.

9. Гусев Л.И. Воздействие на организм электромагнитного излучения и современные методики лечения последствий неионизирующих электромагнитных излучений от радиолокационных станций [Электронный ресурс]. – URL: http: // www. lupanogranat.ru / Vozdeistvie na organism emi.pdf (дата обращения: 02.03.2014).

10. Даровских С.Н. Принципы построения и аппаратно-программные средства управления гомеостазом организма с помощью электромагнитных излучений микроволнового диапазона // Вестник ЮУрГУ. – 2012. – № 23. – С. 75–82.

11. Жаворонков Л.П. Экспериментальное изучение стрессорных реакций организма на микроволновое излучение малых энергий // Труды регионального конкурса научных проектов в области естественных наук. – 2006. – Вып. 9. – С. 690–695.

12. Жарова Л.Т. Новый автоматизированный метод оценки нарушений реализации врожденного поведения крыс в условиях воздействия переменного магнитного поля // VI Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность): тезисы докладов. Т.II (секции VIII–XIV). – М.: РУДН, 2010. – 214 с.

13. Колбасин Н.П. Влияние электромагнитного излучения средств мобильной связи на морфологическую структуру эритроцитов человека // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, № 1, ч. 2. – С. 82–84.

14. Круглик О.В. Реакция организма здоровых животных и животных с асцитной карциномой Эрлиха на воздействие сверхвысокочастотного электромагнитного излучения: дис. … канд.биол.наук. – Красноярск. 2014. – 118 с.

15. Кузнецова М.Г. Влияние микроволнового излучения низкой интенсивности на функциональные показатели сперматозоидов самцов крыс // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 8. – С. 43–44.

16. Кураев Г.А. Влияние электромагнитных излучений персональных компьютеров на организм человека // Вестник Томского государственного университета. – 2000. – № 269. – С. 8–14.

17. Мороз Г.А. Изменение массы тела и органов разных систем организма при адаптации к систематическому воздействию электромагнитного излучения // Украинский морфологический сборник. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 124–125.

18. Мичурина Н.Ю. Влияние электромагнитного поля ЛЭП-110 кВ на биомассу озимой пшеницы // Вестник СамГУ . Естественнонаучная серия. – 2005. – № 2 (36). – С. 250–253.

19. Новичкова Е.А. Анализ действия электромагнитного излучения ЛЭП на активность ферментов антиоксидантной защиты в тканях подсолнечника на разных этапах вегетации // Вестник СамГУ. – 2009. – № 4(70). – С. 183–191.

20. Побаченко С.В. Особенности влияния электромагнитных излучений систем мобильной связи на электрогенез мозга человека // 9-й Международный симпозиум по электромагнитной совместимости и электромагнитной экологии. – Санкт – Петербург, 2011. – С. 557–560.

21. Пряхин Е.А. Адаптационные реакции при воздействии факторов электромагнитной природы: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Челябинск, 2007. – 52 с.

22. Пряхин Е.А. Влияние ионизирующих электромагнитных излучений на животных и человека: монография. – Челябинск, 2007. – 220 с.

23. Пряхин Е.А. Оценка биологических эффектов электромагнитного излучения радиочастотного диапазона с различной пространственной поляризационной структурой // Вестник ЧГПУ. – 2005. – № 7. – С. 166–174.

24. Субботина Т.И. Повреждающее воздействие на организм электромагнитного излучения с длиной волны 30 см («Лэмбовская частота») // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 1. – С. 149–151.

25. Субботина Т.И. Экспериментальное исследование воздействия на репродуктивную функцию мышей высокочастотного нетеплового электромагнитного излучения // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 1. – С. 154–155.

26. Субботина Т.И. Экспериментальный канцерогенез в потомстве животных при облучении низкоинтенсивным КВЧ-полем // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 1. – С. 157–158.

27. Субботина Т.И. Изменения в сперматогенезе млекопитающих при воздействии низкоинтенсивного КВЧ-излучения // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 1. – С. 158–160.

28. Тряпицина Г.А. Влияние электромагнитного излучения радиочастотного диапазона на состояние кровеносной системы у мышей // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 88–90.

29. Чуян Е.Н. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на функциональную активность микрососудистого эндотелия // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1(57). – С. 348–350.

30. Шилкова Т.В. Влияние электромагнитного поля радиочастотного диапазона на репродуктивную функцию и морфофункциональное состояние потомства экспериментальных животных // Современная физиология: от клеточно-молекулярной до интегративной – основа здоровья и долголетия: материалы VII Съезда Казахского физиологического общества с международным участием (Республика Казахстан, г. Алматы, 14–16 сентября 2011 г.). Алматы, 2011. – С. 300–301.

31. Шилкова Т.В. Особенности действия электромагнитного поля дециметрового диапазона на систему крови экспериментальных животных в период беременности // Вестник ЧГПУ. – 2011. – № 7. – С. 335–342.

32. Шибкова Д.З. Общие закономерности структурно-функционального обеспечения гомеостаза в норме и при воздействии на организм ионизирующего излучения // Вестник ЧГПУ. – 1999. – Серия 4, № 3. – С. 7–53.

33. Akdag M.Z. Effect of chronic low-intensity microwave radiation on sperm count, sperm morphology, and testicular and epididymal tissues of rats // Electro- and Magnetobid. – 1999. – № 2. – P. 133–145.

34. Esmekaya M.A. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues / Esmekaya M.A., Ozer C., Seyhan N. // General physiology and biophysics. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 84–89.

35. Jyoti Paramdeep Singh // International Journal of Advanced Research in Computer Engineering & Technology (IJARCET). – 2013. – Volume 2. Issue 6. – P. 2173–2176.

36. Höytö A. Proliferation, oxidative stress and cell death in cells exposed to 872 MHz radiofrequency radiation and oxidants // Radiation Research. – 2008. –Vol. 170, № 2. – P. 235–243.

37. Hancı H. Can prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field affect the morphology of the spleen and thymus, and alter biomarkers of oxidative damage in 21-day-old male rats // Biotech Histochem. – 2015. [Epub ahead of print].

38. Ramezani Vishki F. Study of Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Radiation on Biochemical Changes In Satureja Bachtiarica L // International journal of scientific & technology research. – 2012. – volume 1, issue 7.

39. Zhang Y. Effects of fetal microwave radiation exposure on offspring behavior in mice // J Radiat Res. – 2014. Oct 30. pii: rru097. [Epub ahead of print].

УДК 581.9(282.255.5)

РАСТЕНИЯ ПУСТЫННЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПРИБАЛХАШЬЯ В КОЛЛЕКЦИЯХ ГЛАВНОГО БОТАНИЧЕСКОГО САДА

Грудзинская Л.М.

РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК, Алматы, e-mail: kazwelsh@mail.ru

Анализируются особенности интродукции пустынных растений Прибалхашья в предгорной зоне Заилийского Алатау. Успешность интродукции при перемещении вида внутри ареала определяется преимущественно экологическим типом переносимого растения. Большинство испытывавшихся видов (67%) успешно растёт в условиях предгорной зоны Заилийского Алатау, проходит полный цикл онтогенетического развития и продуцирует полноценные семена. Интродукция видов с узкой экологической амплитудой (психрофиты, галофиты, гигрофиты) возможна при создании соответствующих эдафических условий в пункте интродукции.

Ключевые слова: интродукция, пустынные растения, экотипы, Прибалхашье

PLANTS OF THE PERI-BALKHASH DESERT AREAS IN COLLECTIONS OF MAIN BOTANIC GARDEN

Grudzinskaya L.M.

RoK MES CS RSE «Institute of Botany and Phytointroduction», Almaty, e-mail: kazwelsh@mail.ru

The peculiarities of introduction of the Peri-Balkhash desert plants in Zailiyskiy Alatau piedmont zone are analyzed. The introduction success on condition that the species was moving inside the areal is determined primarily by ecological type of transferable plant. The majority of tested species (67%) successfully grows in conditions of Zailiyskiy Alatau piedmont zone as well as passes through the entire cycle of ontogenetic development and produces full seeds. The introduction of species with narrow ecological amplitude (psychrophytes, halophytes, hygrophytes) is possible provided that the appropriate edaphic conditions are created in the introduction point.

Keywords: introduction, desert plants, ecotypes, Peri-Balkhash area

В связи с углубившимися процессами изменения климата в современный период, проблема сохранения биологического разнообразия становится особенно актуальной и затрагивает, в первую очередь, аридные территории. В Казахстане эти проблемы наиболее ощутимы в условиях пустынного Прибалхашья, где дополнительно высоко воздействие антропогенного фактора. Поэтому вопросы изучения и сохранения в условиях культуры полезных растений пустынных территорий Прибалхашья приобретают особое значение.

Литературный скрининг флоры Прибалхашья выявил произрастание на этой территории 704 видов растений [3]. Анализ этого списка показал, что в условиях ботанического сада, расположенного в предгорной зоне Заилийского Алатау, в той или иной степени возможно выращивание 154 видов из 102 родов, относящихся к 44 семействам. По жизненным формам преобладают травянистые многолетники (92 вида, 60%), травянистых одно-двулетников 19 (12%), кустарников 33 (22%), деревьев – всего 9 видов (6%).

Согласно флорогенетической концепции А.М. Кормилицина [7], при интродукции растений первостепенное значение имеют географическое распространение интродуцентов и их экологический тип. Характерной особенностью исследуемой группы растений является то, что географически перемещение описываемых видов очень незначительно, пункты произрастания и интродукции довольно близки и практически для всех этих видов находятся в пределах их ареалов. Поэтому степень успешности интродукции растений пустынного Прибалхашья в предгорную зону Заилийского Алатау определяется преимущественно широтой экологической ниши переносимого вида.

Алма-Атинский ботанический сад закладывался в 30-х годах прошлого столетия на предгорной террасе южной окраины города. Поэтому в составе коллекционных участков оказалось много элементов естественной лугово-степной растительности Заилийского Алатау. Большинство этих видов не проходило интродукционного испытания как такового, но их наличие в пункте интродукции и высокие интродукционные показатели предопределены исторически. В их числе отмечены виды семейств *Asteraceae (Artemisia annua, Artemisia vulgaris, Chamomilla suaveolens, Cichorium intybus, Lactuca tatarica, Onopordon acanthium, Sonchus arvensis, Taraxacum officinale, Xanthium strumarium), Brassicaceae (Capsella bursa-pastoris, Descurainia sophia, Thlaspi arvense), Fabaceae (Lathyrus pratensis, Lotus*

corniculatus, Melilotus officinalis, Trifolium repens), Poaceae (Bromopsis inermis, Calamagrostis epigeios, Cynodon dactylon, Elytrigia repens, Poa bulbosa, Setaria viridis) и целый ряд других, всего 46 видов (таблица). Большинство вышеуказанных аборигенных видов являются мезофитами (35%) или ксеромезофитами (39%). Пять видов (*Cynanchum sibiricum, Mentha arvensis, Solanum dulcamara, Thlaspi arvense, Urtica dioica*) являются мезогигрофитами, однако достаточно регулярные поливы коллекционного участка позволяют этим видам не только поддерживать полный жизненный цикл, но и сорничать.

В условиях интродукции, в качестве полезных, редких или декоративных растений испытано 108 видов растений Прибалхашья (таблица), для которых приведена общая оценка успешности интродукции (ИУИ) в баллах, варьирующаяся от 1 до 6. Среди пищевых растений выращивались *Brassica juncea, Daucus carota, Allium turkestanicum;* среди кормовых растений – *Artemisia sublessingiana, Melilotus officinalis, Lotus corniculatus, Medicago falcata, Medicago sativa, Bromopsis inermis, Elytrigia repens, Poa bulbosa, Kochia prostrata;* среди других полезных растений – *Allium schubertii, Apocynum lancifolium, Limonium gmelinii, Peganum harmala, Rheum tataricum* и ряд других [8]. Наибольшее количество типично пустынных видов Прибалхашья с очень узкой экологической амплитудой и низкими адаптационными способностями культивировалось в специфических условиях искусственно созданных барханов, часть которых была дополнительно засолена солончаковым грунтом (экспозиция пустынной растительности). Здесь выращивались в основном древесно-кустарниковые виды: *Ammodendron argenteum, Calligonum aphyllum, Calligonum caput-medusae, Calligonum cristatum, Halimodendron halodendron, Haloxylon aphyllum, Haloxylon persicum, Nitraria schoberi, Populus diversifolia, Populus pruinosa, Tamarix elongata, Tamarix gracilis, Tamarix hispida, Tamarix laxa, Tamarix ramosissima* [6]. В качестве ландшафтных под пологом кустарников на песчаной почве выращивались такие травянистые виды, как *Alhagi pseudalhagi, Aristida pennata, Capparis spinosa, Ceratoides papposa, Hulthemia persica, Iris tenuifolia, Tribulus terrestris, Zygophyllum fabago.* В прилегающей к пустыне экспозиции тугайной растительности успешно произрастают *Atraphaxis pyrifolia, Berberis iliensis, Elaeagnus angustifolia, Hippophae rhamnoides, Lycium depressum, Lycium ruthenicum, Rosa beggeriana, Rosa laxa, Rosa silverhjelmii, Salix alba, Salix caspica, Salix viminalis, Salix wilhelmsiana [*9]. На «Систематическом участке» выращивались многие вышеперечисленные травянистые растения, а кроме них – *Achnatherum splendens, Allium caesium, Calamagrostis epigeios, Dodartia orientalis, Erysimum cheiranthoides, Iris pallasii, Ixiolirion tataricum, Phalaroides arundinacea, Potentilla anserina, Rumex confertus, Rumex crispus, Rumex thyrsiflorus, Stipa capillata, Stipa lessingiana, Thalictrum flavum, Thalictrum simplex* и ряд других [1]. В коллекции редких растений испытаны *Ikonnikovia kaufmanniana, Eremurus cristatus, Eremurus inderiensis, Goniolimon speciosum, Limonium gmelinii, Iris halophila, Iris pallasii, Iris scariosa, Lonicera iliensis,* луковичные и клубнелуковичные растения Прибалхашья: *Allium suworowii, Rhinopetalum karelinii, Tulipa alberti, Tulipa behmiana, Tulipa buhseana* [2].

В коллекции лекарственных растений в разные годы испытано более 50 видов растений Прибалхашья: *Artemisia absinthium, Cichorium intybus, Erysimum cheiranthoides, Linaria vulgaris, Melilotus officinalis, Plantago major, Thalictrum simplex, Urtica dioica, Xanthium strumarium* и целый ряд других [10]. Они имеют более полные интродукционные характеристики, включающие не только оценку успешности интродукции, но и характеристику особенностей роста, качества семян и продуктивности [4, 5].

Большинство испытывавшихся видов (67%) успешно растуёт в условиях предгорной зоны Заилийского Алатау, проходит полный цикл онтогенетического развития и продуцирует полноценные семена (ИУИ = 5). Часть видов, такие как: *Althaea armeniaca, Cichorium intybus, Eryngium planum, Glycyrrhiza uralensis* и т.п. – не только самовозобновляется в условиях интродукции, но и сорничает (ИУИ = 6). В экологическом плане, по отношению к водообеспеченности, большинство этих растений ксеромезофиты или мезофиты. Среди гигрофитов, успешно развивающихся в условиях периодического полива, отмечены: *Glycyrrhiza uralensis, Mentha arvensis, Phalaroides arundinacea, Polygonum persicaria, Rubia tinctorum, Salix alba, Salix caspica, Salix viminalis, Urtica dioica, Veronica longifolia.*

Растения Прибалхашья в коллекциях ботанического сада

№ п/п	Название вида	Семейство	ИУИ	Жизненная форма	Экотип
1	2	3	4	5	6
1	*Acanthophyllum pungens* (Bunge) Boiss.	Caryophyllaceae	4	тр.мн.	ксерофит
2	*Achnatherum splendens* (Trin.) Nevski	Poaceae		тр.мн.	
3	*Acorus calamus* L.	Araceae	3	тр.мн.	гигрогидрофит
4	*Alhagi pseudalhagi* (M. Bieb.) Fisch.	Fabaceae	3	п/куст.	ксерофит
5	*Allium caesium* Schrenk	Alliaceae		лук.мн.	геофит
6	*Allium schubertii* Zucc.	Alliaceae		лук.мн.	геофит
7	*Allium suworowii* Regel (Кк)	Alliaceae		лук.мн.	геофит
8	*Allium turkestanicum* Regel	Alliaceae		лук.мн.	геофит
9	*Althaea armeniaca* Ten. *	Malvaceae	6	тр.мн.	
10	*Amaranthus retroflexus* L.	Amaranthacaea	5	тр.одн.	мезофит
11	*Ammodendron argenteum* (Pall.) O. Ktze.	Fabaceae		куст.	ксеропсаммофит
12	*Anabasis salsa* (C. A. Mey.) Benth. ex Volkens	Chenopodiaceae	1	пкч.	ксерогалофит
13	*Apocynum lancifolium* Russan.	Apocynaceae	4	тр.мн.	мезогигрофит
14	*Arctium leiospermum* Juz. et C. Sergievska *	Asteraceae	5	тр.двл.	мезофит
15	*Aristida pennata* Trin.	Poaceae	3	тр.мн.	ксеропсаммофит
16	*Artemisia absinthium* L.	Asteraceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
17	*Artemisia annua* L. *	Asteraceae		тр.мн.	ксеромезофит
18	*Artemisia dracunculus* L.	Asteraceae	4	тр.мн.	ксеромезофит
19	*Artemisia sublessingiana* Krasch. ex Poljak.	Asteraceae		тр.мн.	
20	*Artemisia vulgaris* L. *	Asteraceae	5	куст.	мезофит
21	*Atraphaxis pyrifolia* Bunge	Polygonaceae	5	куст.	ксерофит
22	*Atriplex tatarica* L. *	Chenopodiaceae		тр.одн.	мезогалофит
23	*Berberis iliensis* M. Pop.	Berberidaceae	4	куст.	мезофит
24	*Brassica juncea* (L.) Czern.	Brassicaceae		тр.одн.	мезофит
25	*Bromopsis inermis* (Leys.) Holub *	Poaceae		тр.мн.	ксеромезофит
26	*Calamagrostis epigeios* (L.) Roth *	Poaceae		тр.одн.	мезофит
27	*Calligonum aphyllum* (Pall.) Gurke	Polygonaceae	2	куст.	ксеропсаммофит
28	*Calligonum caput-medusae* Schrenk	Polygonaceae	2	куст.	ксеропсаммофит
29	*Calligonum cristatum* N. Pavl.	Polygonaceae		куст.	ксеропсаммофит
30	*Capparis spinosa* L.	Capparidaceae		тр.мн.	ксерогалопсаммофит
31	*Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik. *	Brassicaceae		тр.одн.	мезофит
32	*Cerasus tianschanica* Pojark.	Ranunculaceae	5	куст.	ксерофит
33	*Ceratoides papposa* Botsch.et Ikonn.	Chenopodiaceae	3	пкч.	ксерофит
34	*Chamomilla suaveolens* (Pursh) Rydb. *	Asteraceae		тр.одн.	мезофит
35	*Cichorium intybus* L. *	Asteraceae	6	тр.мн.	ксеромезофит
36	*Clematis orientalis* L. *	Ranunculaceae	5	лиана	ксеромезофит
37	*Convolvulus arvensis* L. *	Convolvulaceae		тр.мн.	ксеромезофит
38	*Corydalis schanginii* (Pall.) B. Fedtsch. *	Fumariaceae		тр.мн.	геофит
39	*Cotoneaster multiflorus* Bunge	Rosaceae	5	куст.	мезофит
40	*Crambe kotschyana* Boiss.	Brassicaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
41	*Crataegus korolkowii* L. Henry	Rosaceae	5	дер.	мезофит
42	*Cynanchum sibiricum* Willd. *	Asclepiadaceae		лиана	мезогигрофит
43	*Cynodon dactylon* (L.) Perno *	Poaceae		тр.мн.	ксерогалофит
44	*Cynoglossum officinale* L. *	Boraginaceae	5	тр. двл.	ксеромезофит
45	*Daucus carota* L. *	Apiaceae		тр.двл.	ксеромезофит
46	*Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl	Brassicaceae	5	тр.одн.	мезофит
47	*Dodartia orientalis* L. *	Scrophulariaceae		тр.мн.	ксерогалофит
48	*Elaeagnus angustifolia* L.	Elaeagnaceae	5	дер.	ксеромезофит

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
49	*Elytrigia repens* (L.) Nevski *	Poaceae		тр.мн.	мезофит
50	*Ephedra intermedia* Schrenk	Ephedraceae	2	куст.	ксеропетрофит
51	*Epilobium hirsutum* L. *	Onagraceae	4	тр.мн.	гигрофит
52	*Equisetum arvense* L. *	Equisetaceae	3	тр.мн.	мезофит
53	*Eremurus cristatus* Vved.	Asphodelaceae		тр.мн.	ксеромезофит
54	*Eremurus inderiensis* (Steven) Regel	Asphodelaceae		тр.мн.	геофит
55	*Eryngium planum* L.	Apiaceae	6	тр.мн.	ксерофит
56	*Erysimum cheiranthoides* L.	Brassicaceae		тр.одн.	ксеромезофит
57	*Ferula iliensis* Krasn. ex Korovin	Apiaceae	4	тр.мн.	
58	*Glycyrrhiza glabra* L.	Fabaceae	5	тр.мн.	мезофит
59	*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.	Fabaceae	6	тр.мн.	мезогигрофит
60	*Goniolimon speciosum* (L.) Boiss.	Limoniaceae	1	тр.мн.	ксеропетропсам-мофит
61	*Gypsophila paniculata* L.	Caryophyllaceae	5	тр.мн.	ксерофит
62	*Gypsophila perfoliata* L.	Caryophyllaceae	5	тр.мн.	ксеромезогалофит
63	*Halimodendron halodendron* (Pall.) Voss.	Fabaceae	5	куст.	ксерогалофит
64	*Haloxylon aphyllum* (Minkw.) IIjin	Chenopodiaceae	3	дер./куст.	ксерогалопсам-мофит
65	*Haloxylon persicum* Bunge ex Boiss. et Buhse	Chenopodiaceae	1	куст.	ксеропсаммофит
66	*Helichrysum arenarium* (L.) Moench	Asteraceae	1	тр.мн.	ксеропсаммофит
67	*Hippophae rhamnoides* L.	Elaeagnaceae	5	куст.	ксеромезопсам-мофит
68	*Hulthemia persica* (Michx. ex Juss.) Bomm.	Rosaceae	3	куст.	ксерогалофит
69	*Hyoscyamus niger* L.	Solanaceae	5	тр.двл.	мезофит
70	*Hypericum perforatum* L. *	Hypericaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
71	*Ikonnikovia kaufmanniana* (Regel) Lincz.	Limoniaceae	3	тр.мн.	ксерофит
72	*Iris halophila* Pall.	Iridaceae	3	тр.мн.	мезогигрогалофит
73	*Iris pallasii* Fisch. ex Trevir. (субэндем)	Iridaceae		тр.мн.	
74	*Iris scariosa* Willd.	Iridaceae	4	тр.мн.	ксеромезофит
75	*Iris tenuifolia* Pall.	Iridaceae	3	тр.мн.	ксеропсаммофит
76	*Ixiolirion tataricum* (Pall.) Herb.	Amarillidaceae		тр.мн.	ксеромезофит
77	*Kochia prostrata* (L.) Schrad.	Chenopodiaceae		пкч.	ксерогалофит
78	*Lactuca tatarica* (L.) C.A. Mey. *	Asteraceae		тр.мн.	ксеромезофит
79	*Lathyrus pratensis* L. *	Fabaceae		тр.мн.	мезофит
80	*Leonurus glaucescens* Bunge	Lamiaceae	4	тр.мн.	мезофит
81	*Limonium gmelinii* (WlIld.) O. Kuntze	Limoniaceae	1	тр.мн.	мезогигрогалофит
82	*Linaria vulgaris* Mill. *	Scrophulariaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
83	*Lonicera iliensis* Pojark.	Caprifoliaceae	5	куст.	мезофит
84	*Lonicera tatarica* L.	Caprifoliaceae		куст.	мезофит
85	*Lotus corniculatus* L. *	Fabaceae		тр.мн.	ксеромезофит
86	*Lycium ruthenicum* Murr.	Solanaceae	5	куст.	ксерогалофит
87	*Lycium depressum* Stocks	Solanaceae		куст.	
88	*Malva pusilla* Smith *	Malvaceae	5	тр.двл.	мезофит
89	*Marrubium vulgare* L.	Lamiaceae	4	тр.мн.	
90	*Medicago falcata* L.	Fabaceae	5	тр.мн.	мезофит
91	*Medicago sativa* L.	Fabaceae		тр.мн.	мезофит
92	*Megacarpaea megalocarpa* (Fisch.) Schischk.	Brassicaceae	2	тр.мн.	ксеропетрофит
93	*Melica transsilvanica* Schur *	Poaceae		тр.мн.	ксеромезофит
94	*Melilotus officinalis* (L.) Pall. *	Fabaceae	5	тр.двл.	ксеромезофит
95	*Mentha arvensis* L. *	Lamiaceae	5	тр.мн.	мезогигрофит
96	*Nitraria schoberi* L.	Nitrariaceae	2	куст.	ксеропсаммофит
97	*Oenothera biennis* L. *	Onagraceae		тр.двл.	мезофит
98	*Onopordum acanthium* L. *	Asteraceae		тр.двл.	ксеромезофит

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
99	*Peganum harmala* L.	Peganaceae	3	тр.мн.	ксерогалофит
100	*Phalaroides arundinacea* (L.) Rauschert	Poaceae		тр.одн.	мезогигрофит
101	*Plantago major* L. *	Plantaginaceae	5	тр.мн.	мезофит
102	*Poa bulbosa* L. *	Poaceae		тр.мн.	ксеромезофит
103	*Poa pratensis* L. *	Poaceae		тр.мн.	мезофит
104	*Polygonum persicaria* L.	Polygonaceae	5	тр.одн.	мезогигрофит
105	*Populus diversifolia* Schrenk	Salicaceae	2	дер.	
106	*Populus pruinosa* Schrenk	Salicaceae	1	дер.	
107	*Potentilla anserina* L.	Rosaceae		тр.мн.	мезогигрофит
108	*Potentilla recta* L.	Rosaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
109	*Rheum tataricum* L. fil.	Polygonaceae	4	тр.мн.	ксерогалофит
110	*Rhinopetalum karelinii* Fisch. ex Alexander	Liliaceae	4	тр.мн.	ксеромезофит
111	*Rosa beggeriana* Schrenk	Rosaceae	5	куст.	мезофит
112	*Rosa laxa* Retz.	Rosaceae	5	куст.	мезофит
113	*Rosa silverhjelmii* Schrenk	Rosaceae	5	куст.	мезофит
114	*Rubia tinctorum* L.	Rubiaceae	5	тр.мн.	гигрофит
115	*Rubus caesius* L. *	Rosaceae		п/к	мезофит
116	*Rumex confertus* Willd.	Polygonaceae		тр.мн.	мезофит
117	*Rumex crispus* L.	Polygonaceae		тр.мн.	мезофит
118	*Rumex thyrsiflorus* Fingerh.	Polygonaceae		тр.мн.	мезофит
119	*Salix alba* L.	Salicaceae	5	дер.	гигропсаммофит
120	*Salix caspica* Pall.	Salicaceae	5	дер.	мезофит
121	*Salix viminalis* L.	Salicaceae	5	дер.	мезогигрофит
122	*Salix wilhelmsiana* M. Bieb.	Salicaceae	4	дер.	мезогигрофит
123	*Setaria viridis* (L.) P. Beauv. *	Poaceae		тр.одн.	мезофит
124	*Solanum dulcamara* L. *	Solanaceae		лиана	мезогигрофит
125	*Solanum nigrum* L. *	Solanaceae		тр.одн.	
126	*Sonchus arvensis* L. *	Asteraceae		тр.мн.	мезофит
127	*Sonchus oleraceus* L. *	Asteraceae		тр.одн.	мезофит
128	*Spiraea hypericifolia* L.	Rosaceae	5	куст.	ксеромезофит
129	*Stipa capillata* L.	Poaceae		тр.мн.	ксерофит
130	*Stipa lessingiana* Trin. et Rupr.	Poaceae		тр.мн.	ксерофит
131	*Tamarix elongata* Ledeb.	Tamaricaceae		куст.	ксеропсаммофит
132	*Tamarix gracilis* Willd.	Tamaricaceae		куст.	ксеропсаммофит
133	*Tamarix hispida* Willd.	Tamaricaceae	1	куст.	ксерогалофит
134	*Tamarix laxa* Willd.	Tamaricaceae	3	куст.	ксеропсаммофит
135	*Tamarix leptostachys* Bunge	Tamaricaceae		куст.	ксеропсаммофит
136	*Tamarix ramosissima* Ledeb.	Tamaricaceae	4	куст.	ксерофит
137	*Taraxacum officinale* Wigg. *	Asteraceae		тр.мн.	мезофит
138	*Thalictrum flavum* L.	Ranunculaceae		тр.мн.	мезогигрофит
139	*Thalictrum isopyroides* C. A. Mey.	Ranunculaceae	5	тр.мн.	петрофит
140	*Thalictrum minus* L..	Ranunculaceae	5	тр.мн.	мезофит
141	*Thalictrum simplex* L.	Ranunculaceae	5	тр.мн.	мезофит
142	*Thlaspi arvense* L. *	Brassicaceae		тр.одн.	мезогигрофит
143	*Tragopogon elongatus* S.A. Nikitin *	Asteraceae		тр.мн.	ксеромезофит
144	*Tribulus terrestris* L.	Zygophyllaceae	3	тр.одн.	ксеропсаммофит
145	*Trifolium repens* L. *	Fabaceae		тр.мн.	мезофит
146	*Tulipa alberti* Regel	Liliaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
147	*Tulipa behmiana* Regel	Liliaceae	5	тр.мн.	ксеромезофит
148	*Tulipa buhseana* Boiss.	Liliaceae	4	тр.мн.	ксеромезофит
149	*Ulmus pumila* L. *	Ulmaceae		дер.	ксеромезогалофит
150	*Urtica dioica* L. *	Urticaceae	6	тр.мн.	мезогигрофит

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
151	*Veronica longifolia* L.	Scrophulariaceae	5	тр.мн.	мезогигрофит
152	*Xanthium strumarium* L. *	Asteraceae		тр.одн.	ксеромезофит
153	*Ziziphora clinopodioides* Lam.	Lamiaceae	4	пкч.	ксеропетрофит
154	*Zygophyllum fabago* L.	Zygophyllaceae	2	мн.	ксерогалофит

Существенная часть интродуцированных видов растений Прибалхашья (17%) довольно успешно растёт в наших условиях, но цветёт и плодоносит нерегулярно, ИУИ = 4. По отношению к водообеспеченности экотипы этих растений варьируются от гигрофитов до ксерофитов, но в этой группе растений немаловажное значение приобретает их отношение к почвенному субстрату: *Acanthophyllum pungens, Iris scariosa* и *Ziziphora clinopodioides* – петрофиты, *Apocynum lancifolium* и *Rheum tataricum* – галофиты, *Ferula iliensis, Rhinopetalum karelinii, Tamarix ramosissima* – псаммофиты. Подобный разброс экотипов в сравнении с имеющимися интродукционными данными не позволяет достаточно уверенно говорить о причинах этого явления, но, скорее всего, она обусловлена особенностями биологии видов. Хорошо известная цикличность интенсивности семеношения видов в природе, в условиях интродукции вполне может выражаться в полном отсутствии фазы цветения и плодоношения в отдельные периоды этого цикла. К этой группе растений относятся *Acanthophyllum pungens, Artemisia dracunculus, Ferula iliensis, Epilobium hirsutum, Iris scariosa, Rheum tataricum, Ziziphora clinopodioides* и др. Интродукционные популяции этих видов поддерживаются искусственно.

Целый ряд видов растений Прибалхашья удается поддерживать в условиях культуры, только создавая искусственные условия, приближенные к естественным экологическим нишам. На экспозиции пустынной растительности ботанического сада долгое время росли, цвели, плодоносили такие псаммофиты, как *Alhagi pseudalhagi, Calligonum aphyllum*, *Calligonum caput-medusae, Haloxylon persicum, Hulthemia persica, Tamarix laxa, Tribulus terrestris* (ИУИ = 3). На засоленном участке песчаной почвы некоторое время росли и даже единично цвели *Iris tenuifolia, Nitraria schoberi, Populus diversifolia, Zygophyllum fabago* (ИУИ = 2). В условиях избыточного увлажнения поддерживаются такие виды, как *Acorus calamus* (ИУИ = 2) и *Equisetum arvense* (ИУИ = 3). В этой группе определяющим фактором является принадлежность растения к определенному виду субстрата. Наиболее проблематична в наших условиях интродукция галофитов, поскольку для нормального функционирования растений необходима повышенная концентрация солей в почвенном субстрате. Неоднократные попытки привлечь в культуру такие ценные в практическом отношении психрогалофиты, как *Haloxylon aphyllum, Limonium gmelinii, Populus pruinosa, Tamarix hispida* и ряд других, неизбежно заканчивались неудачей (ИУИ = 1). Все эти виды, привлеченные живыми растениями, выдерживали 1, максимум 2 вегетационных сезона. Безуспешны были и попытки интродуцировать эти виды семенным путем.

Выводы

В условиях предгорной зоны Заилийского Алатау испытано в культуре 154 вида растений, или 23% от общего числа видов, произрастание которых известно в пределах пустынной зоны Прибалхашья, по литературным данным.

Успешность интродукции при перемещении вида внутри ареала определяется преимущественно экологическим типом переносимого растения.

Большинство вышеуказанных видов (53%) успешно растёт в условиях предгорной зоны Заилийского Алатау, проходит полный цикл онтогенетического развития и регулярно продуцирует полноценные семена. Интродукционные популяции этих видов, в основном, самовозобновляются семенным или вегетативным путем.

Интродукция видов с узкой экологической амплитудой (психрофиты, галофиты, гигрофиты) в нашей зоне возможна только при создании соответствующих эдафических условий.

Список литературы

1. Беспаев С.Б., Ляшенко Н.В. Интродукция травянистых растений Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1982. – 116 с.

2. Винтерголлер Б.А. Редкие растения Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1976. – 200 с.

3. Гвоздева Л.П. Растительность и кормовые ресурсы пустыни Сары-Ишик-Отрау. – Алма-Ата, 1960. – 206 с.

4. Грудзинская Л.М. Интродукционный анализ растений семейства *Fabaceae* LINDL. // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – Кемерово, 2009. – Вып.15. – С. 94–102.

5. Грудзинская Л.М., Арысбаева Р. Интродукционная оценка лекарственных растений семейства *Asteraceae* Dumort., культивирующихся в ботаническом саду г. Алматы // Ботанические исследования Сибири и Казахстана. – Кемерово, 2011. – Вып.17. – С. 141–156.

6. Клышев Л.К., Матюшенко А.Н. О культуре пустынных видов растений в Центральном ботаническом саду АН КазССР // Физиолого-генетические исследования при акклиматизации растений в Казахстане. – Алма-Ата: Наука, 1969. – С. 116–117.

7. Кормилицин А.М. Генетическое родство флор как основа подбора древесных растений для их интродукции и селекции. // Тр. Гос. Никитского ботан. сада. Т. XL. – Симферополь, 1969. – С. 145–164.

8. Путеводитель по Государственному Республиканскому ботаническому саду АНКазССР. Изд. АНКазССР. – Алма-Ата, 1951. – 95 с.

9. Растения природной флоры Казахстана в интродукции. Справочник. – Алма-Ата: Гылым, 1990. – 290 с.

10. Цицина С.И., Вислогузова Н.В. Культура лекарственных растений в Алма-Атинском ботаническом саду // Тр. Алма-Атинского бот. сада АН КазССР. – 1963. – Т. 7. – С. 147–166.

УДК 574.42

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАПЕЧАТАННОЙ ПОЧВЫ УРБАНИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

Забелина О.Н., Злывко А.С.

ФГБОУ ВПО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых», Владимир, e-mail: plehanovaolga999@mail.ru

Проведено исследование почвы запечатанных искусственными покрытиями территорий в пределах города. Установлены существенные отличия в свойствах и биологической активности исследованных почв и естественных ненарушенных почв региона. Выявлено, что азотфиксатор Azotobacter chroococcum захватывает доминирующие позиции в микробном пуле загрязненных слабоаэрируемых почв. Уреазная активность в запечатанных почвах полностью подавлена, отмечена низкая активность процессов цикла азота (интенсивность нитрификации, денитрификации).

Ключевые слова: запечатанные почвы, загрязнение, биологическая активность

BIOLOGICAL ACTIVITY OF SEALED SOILS IN URBAN AREAS

Zabelina O.N., Zlyvko A.S.

Vladimir State University n.a. A.G. and N.G.Stoletovs, Vladimir, e-mail: plehanovaolga999@mail.ru

A study of soil in areas, sealed with artificial surfaces, within the city was conducted. Substantial differences in the properties and biological activity of the investigated soil and the natural undisturbed one were revealed. It was found that the nitrogen-fixing Azotobacter chroococcum captures a dominant position in the microbial pool of poorly aerated contaminated soils. Urease activity in sealed soils is completely suppressed, low activity of the nitrogen cycle processes (nitrification rate, denitrification) was marked.

Keywords: sealed soils, pollution, biological activity

В современных условиях изучение почв городов немыслимо без учета запечатанных почв, определения их состояния и роли в почвенном покрове городов. Особенности функционирования почв под твердыми дорожными покрытиями городских территорий выражаются не только в изменении водно-воздушного режима, морфологических свойств, профиля почвы, но в том числе в изменении их биологической активности и напряженности биогенных процессов в них. Микробиота, биохимические параметры почвы, ее биологическая активность под влиянием смены условий окружающей среды изменяются в первую очередь, поэтому считаются многими исследователями наиболее чувствительными к антропогенному и техногенному влиянию показателями состояния почвенного покрова [7]. Отсюда необходимость исследования интенсивности биологических и биохимических процессов в запечатанных почвах.

Цель исследования – изучить биохимические и биологические свойства «запечатанных» почв урбанизированной территории, основываясь на интегральных показателях азотного цикла почвенных микробоценозов, а также на показателях ферментативной активности.

Материалы и методы исследования

Работу проводили на территории г. Владимира. Объектами исследования служили почвы города, запечатанные искусственными покрытиями, на участках урбанизированной территории с разным типом хозяйственного назначения. Пробные площадки были заложены в зоне жилой застройки, в частности, на запечатанной асфальтобетоном и бетоном придомовой и дворовой территориях, а также в зоне расположения автодорог. В связи с нарушенностью профиля «запечатанных» почв вследствие антропогенной деятельности отбор образцов для исследования осуществлялся не по горизонтам, а с фиксированной глубины на всех пробных площадках. Пробы почвы были отобраны с глубины 20 см, 30–40 см, 40–60 см, а также 60–90 см для отдельных площадок. Исходные исторические почвы, подвергшиеся запечатыванию дорожным покрытием, а также в результате застройки зданиями и сооружениями, – это серые лесные легко- и среднесуглинистые почвы.

Биологическую активность исследованных почв оценивали по содержанию представителей р. *Azotobacter* (безазотистая среда Эшби, метод почвенных комочков), интенсивности процесса нитрификации (по концентрации нитрат-ионов в почве после 30-дневной экспозиции, концентрацию нитратов определяли потенциометрически по ГОСТ 26951-86), интенсивности процесса денитрификации (среда Гильтая в модификации Березовой, получение накопительной культуры денитрифицирующих бактерий) [6] и активности фермента уреазы на фоне изменяющегося показателя активной кислотности (экспресс-метод по Аристовской) [1]. Отбор проб почвы проводили в соответствии с ГОСТ 17.4.4.02.84. Актуальную кислотность почвы определяли методом потенциометрии на универсальном иономере «Электрон-001».

Результаты исследования и их обсуждение

Бактерии *Azotobacter chroococcum* считаются многими исследователями индика-

торными на урбаногенез, так как в городских почвах складывается соответствие биологических потребностей *Azotobacter chroococcum* комплексу урбаногенных свойств, таких как увеличение pH, обогащение урбаноземов органическим веществом, элементами питания, поэтому в почвенном покрове урбанизированных территорий, как правило, наблюдается достаточно активный рост указанного азотфиксатора.

В исследованных почвах, запечатанных искусственными покрытиями, на различной глубине степень обрастания почвенных комочков бактериями азотобактера составляла 100%. *Azotobacter chroococcum* обнаруживает существенно меньшую чувствительность к загрязнению по сравнению с другими бактериями почвы, что, видимо, позволяет ему занять экологическую нишу, освободившуюся вследствие снижения общего количества бактерий в запечатанных почвах. Высокой активности азотобактера способствует также ограниченный доступ кислорода, создающийся при запечатывании почвы, так как *Azotobacter chroococcum* лучше развивается при некотором недостатке кислорода. Постоянное наличие в запечатанных почвах азотобактера может быть также связано со способностью данного микроорганизма образовывать цисты [8]. Таким образом, следует предположить, что *Azotobacter chroococcum* захватывает доминирующие позиции в микробном пуле загрязненных слабоаэрируемых почв.

Уреазная активность рассматривается многими исследователями как диагностический критерий экологического состояния почвы. С одной стороны, это обусловлено легкостью и надежностью определения активности уреазы в лабораторных условиях, а с другой, тем, что данный фермент чутко реагирует на изменение внешних условий. Уреаза обладает строгой специфичностью действия: расщепляет только мочевину и не воздействует на ее производные соединения. По степени активности фермента уреазы можно судить об общей почвенно-биохимической обстановке, данный показатель выступает в качестве надежного индикатора условий среды [4]. В исследованных запечатанных почвах уреазная активность вообще не проявлялась, pH паров над почвой во всех образцах оставалось равным 6 на протяжении всего опыта. Возможно, плохая аэрация запечатанной почвы, недостаток необходимых микроэлементов и органики подавляет функции фермента, что может свидетельствовать о консервации состояния запечатанных почв и отсутствии в них процессов самоочищения.

Процесс нитрификации в антропогенно загрязненных почвах является показателем их санитарного состояния и степени самоочищения. В загрязненных почвах скорость образования нитратов может служить важным показателем биологической активности и плодородия почвы: подавление нитрификации может свидетельствовать о развитии сапрофитных микробов, осуществляющих распад гнилостных продуктов. Важнейшими природными факторами нитрифицирующей активности являются органическое вещество, водно-воздушный и температурный режим, обусловленный гранулометрическим и агрегатным составом, реакция почвенной среды, запас азотистых соединений [2]. По перечисленным параметрам запечатанные почвы являются неблагоприятными с точки зрения интенсивности протекания процесса нитрификации, так как характеризуются невысоким содержанием органического вещества, плохой аэрацией, нарушенным водным режимом, запечатанные почвы в значительной мере уплотнены. Кроме того, в них обнаружено наличие нефтепродуктов и тяжелых металлов, около половины исследованных образцов запечатанной почвы г. Владимира (53%) характеризуется содержанием нефтепродуктов в пределах 0,56–0,91 мг/г, что можно определить как умеренный уровень загрязнения нефтепродуктами [5]. Большая часть образцов с умеренным уровнем загрязнения была отобрана в верхних слоях «запечатанной» почвы. В образцах почвы, отобранных с большей глубины, отмечается уровень содержания нефтепродуктов 0,06–0,48 мг/г, что сравнимо с уровнями, определяемыми Ю.И. Пиковским как фоновый и повышенный фон. В то время как, по данным ряда исследователей нитрификация является наиболее чувствительным процессом на «нефтяное» загрязнение почвы и подавляется присутствием нефтепродуктов в любой концентрации. Многими исследователями установлено ингибирование нитрифицирующей активности в почвах, загрязненных нефтепродуктами и тяжелыми металлами [3].

Вероятно, действием перечисленных факторов объясняется низкая интенсивность процесса нитрификации во всех исследованных образцах запечатанной почвы (таблица). Отмечено снижение интенсивности нитрификации по профилю, что может быть связано со снижением содержания органического вещества, ухудшением аэрации, изменением механического состава почвы вниз по профилю.

Динамика показателей биологической активности запечатанных почв (г. Владимир)

Место отбора	Глубина отбора проб, см	pH	Кол-во нитратов после 30-дн. экспозиции, мг/100 г почвы	Газовыделение (объем газа в поплавке, мл)
1	2	3	4	5
Ул. Студенческая	20	8,13	0,80 ± 0,01	0,4
	30–40	7,84	0,70 ± 0,02	0,7
	40–60	7,8	0,79 ± 0,01	0,8
Ул. Токарева	20	8,83	1,53 ± 0,02	1,5
	30–40	8,65	0,69 ± 0,02	1,0
	40–60	8,65	0,40 ± 0,03	0,2
Ул. Луначарского	20	8,61	0,83 ± 0,02	0,9
	30–40	8,44	0,97 ± 0,01	1,1
	40–60	8,21	0,79 ± 0,01	0,9
Ул. Погодина	20	8,23	1,71 ± 0,02	1,3
	30–40	7,81	0,51 ± 0,02	0,7
	40–60	7,76	0,35 ± 0,01	0,3
Ул. Куйбышева	20	8,62	0,71 ± 0,01	0,8
	30–40	8,32	0,53 ± 0,01	0,8
	40–60	8,23	0,33 ± 0,02	0,2
	60–90	7,8	0,24 ± 0,01	0,3

Окончание таблицы

Место отбора	Глубина отбора проб, см	pH	Кол-во нитратов после 30-дн. экспозиции, мг/100 г почвы	Газовыделение (объем газа в поплавке, мл)
6	7	8	9	10
Ул. Егорова	20	8,22	1,12 ± 0,02	1,0
	30–40	7,91	0,29 ± 0,03	0,3
	40–60	7,9	0,23 ± 0,02	0,2
Ул. Комиссарова	20	8,31	0,97 ± 0,02	0,9
	30–40	7,95	0,54 ± 0,02	0,5
	40–60	7,9	0,41 ± 0,01	0,4
Ул. Добросельская	20	8,43	0,87 ± 0,02	0,9
	30–40	8,13	0,73 ± 0,01	0,8
	40–60	8,12	0,67 ± 0,01	0,8
Ул. Юбилейная	20	8,3	1,27 ± 0,01	1,2
	30–40	8,1	0,84 ± 0,02	0,9
	40–60	8,1	0,75 ± 0,01	0,7
Ул. Жуковского	20	7,92	1,21 ± 0,01	1,3
	30–40	7,81	0,68 ± 0,02	0,6
	40–60	7,8	0,83 ± 0,01	0,8
	60–90	7,4	0,12 ± 0,01	0,5

Процесс денитрификации в природе имеет широкие масштабы, на его интенсивность оказывают существенное влияние аэрация почвы и реакция среды, наиболее благоприятными условиями для функционирования денитрифицирующих бактерий являются анаэробная среда и нейтральный pH. В ходе исследования запечатанных почв было обнаружено, что денитрификация в них происходит относительно активно (таблица), что, вероятно, связано с изменением реакции среды в запечатанных почвах на нейтральную и слабощелочную вместо слабокислой, характерной для естественных почв Владимирской области, а также с анаэробными условиями, складывающимися в почве при ее запечатывании искусственными покрытиями, ограничивающими доступ кислорода.

Интенсивность денитрификации уменьшалась с глубиной в большинстве исследованных почв, что связано как с естественным для всех почв снижением биологической активности вниз по профилю, так и со снижением с глубиной количества доступных для жизнедеятельности денитрификаторов нитратов.

Выводы

Запечатанные почвы по своим свойствам в значительной мере отличаются от естественных серых лесных и дерново-подзолистых почв Владимирской области, а также от открытых почв незапечатанных территорий г. Владимира. Актуальная кислотность городских почв, запечатанных искусственными покрытиями, на участках урбанизированной территории низкая; повсеместно выявлено отклонение значений актуальной кислотности почвы от фоновых значений в сторону подщелачивания. Биологическая активность запечатанных почв низкая, наблюдаются изменения в микробиологической обстановке исследованных почв, проявляющиеся в смене состава микроорганизмов. Содержание азотфиксирующего микроорганизма *Azotobacter chroococcum* может служить показателем загрязнения, азотобактер даже в условиях запечатывания почвы способен сохранять жизнеспособность длительное время.

Основываясь на значениях нитрифицирующей активности, экологическое состояние запечатанных почв города можно характеризовать как неудовлетворительное, подавленные процессы нитрификации в почвах запечатанных территорий свидетельствует об их низкой потенциальной самоочищающей способности. Уреазная активность в запечатанных почвах полностью подавлена, что также характеризует их способность к самоочищению как низкую.

Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-05-31231мол_а.

Список литературы

1. Аристовская Т.В., Чугунова М.В. Экспресс-метод определения биологической активности почвы // Почвоведение. – 1989. – № 11. – С. 142–147.

2. Гутина В.Н. Физиология нитрифицирующих бактерий. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1963. – 505 с.

3. Киреева Н.А., Рафикова Г.Ф., Кузяхметов Г.Г. Микробиологическая активность загрязненных нефтепродуктами лесных почв // Лесоведение. – 2009. – № 3. – С. 52–58.

4. Напрасникова Е.В. Уреазная активность и pH как показатели состояния почв городов Восточной Сибири // Почвоведение. – 2005. – № 11. – С. 1345–1352.

5. Пиковский Ю.И. Природные и техногенные потоки углеводородов в окружающей среде. – М.: Изд-во МГУ, 1993. – 208 с.

6. Практикум по микробиологии / Под ред. А.И. Нетрусова. М.: АСАДЕМА, 2005. – 267 с.

7. Evans C.V. Human-influenced soils / C.V. Evans, D.S. Fanning, J.R. Short // Agron. Monogr. – 2000. – Vol. 39. – P. 33–67.

8. Lewis I.M. Cell Inclusions and the Life Cycle of Azotobacter // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 55–59.

УДК [591.4:599.325.1]-089-092.9

ВАРИАНТЫ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ГРУДОПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА КРОЛИКА

Кубрак Н.В., Краснов В.В.

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: v.v.krasnov@mail.ru

Исследования проведены на 24 кроликах обоего пола породы Советская шиншилла в возрасте 1–1,5 года с массой тела 3,5–4 кг без патологии нервной системы и опорно-двигательного аппарата. На рентгенограммах и вываренных препаратах определяли количество позвонков в каждом из отделов позвоночного столба и их морфометрические параметры. Грудопоясничный отдел позвоночного столба исследованных кроликов состоял из 19 или 20 позвонков, а их распределение между грудным и поясничным отделами отличалось большой вариабельностью. У 58,4 % кроликов грудной отдел включал 12, поясничный – 7 позвонков. У 25 % животных, при таком же количестве грудных позвонков, наблюдалось 8 поясничных позвонков. Остальные животные имели 13 грудных позвонков, но при этом количество поясничных позвонков варьировало: 8,3 % кроликов имели 7 и 8,3 % – 6. Полученные сведения необходимо учитывать при оценке патологических состояний позвоночника, выполнении оперативных вмешательств, а также для стандартизации исследований и интерпретации их результатов в области экспериментальной вертебрологии и нейрохирургии.

Ключевые слова: кролик, грудопоясничный отдел, позвоночный столб, торакализация, сверхкомплектный позвонок

VARIANTS OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE RABBIT THORACOLUMBAR SPINE

Kubrak N.V., Krasnov V.V.

FSBI «RISC «RTO» n.a. G.A. Ilizarov» of the RF Ministry of Health, Kurgan, e-mail: v.v.krasnov@mail.ru

The authors performed the study in 24 Soviet Chinchilla rabbits, males and females, at the age of 1–1,5 years of 3,5–4-kg body weight without the nervous system and locomotorium pathology. They determined the number of vertebrae in each of the spine parts, as well as their morphological parameters by X-rays and in boiled preparations. The thoracolumbar spine of the examined rabbits consisted of 19 or 20 vertebrae distribution of which in the thoracic and lumbar spine varied significantly. The thoracic spine included 12 vertebrae, the lumbar spine – 7 ones in 58.4 % of the rabbits. 25 % of the animals had eight (8) lumbar vertebrae with the same number of thoracic vertebrae. The other animals had 13 thoracic vertebrae, while the number of lumbar vertebrae varied: 8.3 % of the rabbits had seven (7) vertebrae, and 8,3 % of them – 6 vertebrae. The data should be taken into consideration when evaluating the spine pathologic conditions, performing surgical interventions, as well as when standardizing studies and interpreting their results in the field of experimental vertebrology and neurosurgery.

Keywords: rabbit, thoracolumbar spine, spine, thoracalization, supernumerary vertebra

Кролик является одним из самых распространённых видов лабораторных животных, используемых при проведении экспериментальных исследований, в том числе в области экспериментальной вертебрологии и нейрохирургии [2].

Кроме того, развитие промышленного кролиководства и содержание кроликов в качестве домашних животных обуславливает необходимость дальнейшего изучения особенностей их анатомии. Несмотря на накопленные сведения в области ветеринарной вертебрологии, до настоящего времени данные об анатомическом строении и морфометрических параметрах позвоночного столба кролика разнообразны и не систематизированы.

Цель исследования – выявить варианты анатомического строения грудопоясничного отдела позвоночного столба кролика.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 24 кроликах обоего пола породы Советская шиншилла в возрасте 1–1,5 года с массой тела 3,5–4 кг без патологии нервной системы и опорно-двигательного аппарата, использованных в острых опытах других экспериментаторов.

Манипуляции с животными осуществляли в соответствии требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и были одобрены Комитетом по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова».

Рентгенографию осевого скелета кроликов осуществляли с помощью рентгеновского аппарата Premium Vet (Sedecal, Испания) в дорсовентральной и латеральной проекциях. На рентгенограммах определяли количество позвонков в каждом из отделов позвоночного столба и их морфометрические параметры.

Вычленяли фрагмент позвоночного столба, включающий C_I-Cd_I, вываривали в течение 4–5 часов в 2 %-м водном растворе соды, очищали от мягких тканей и межпозвоночных дисков, отбеливали в 3 %-м растворе перекиси водорода.

На вываренных препаратах определяли длину тел позвонков Th_I-L_{VIII} цифровым штангенциркулем DCA150B («Velleman», Belgium). Полученные данные обрабатывали общепринятым методом с вычислением средней арифметической и стандартного отклонения (M ± SD). Для статистической обработки цифрового материала использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, USA) и AtteStat 13.1 (Гайдышев И.П., Россия).

Результаты исследований и их обсуждение

По данным литературы, позвоночный столб кролика состоит из 7 шейных, 12–13 грудных, 6–7 поясничных, 4 крестцовых позвонков, образующих крестцовую кость, и 15–16 хвостовых позвонков [3, 6, 8–10].

Собственные исследования показали, что у животных грудопоясничный отдел позвоночного столба в совокупности состоял из 19 либо 20 позвонков. Изменение количества дифференцированных позвонков в каком-либо отделе позвоночного столба считается врожденной аномалией его развития, и достаточно часто встречается у человека и животных [1, 4, 5]. Данная патология может являться следствием приобретения позвонком особенностей анатомического строения позвонков смежного с ним другого отдела, либо формирования добавочных (сверхкомплектных) позвонков. В первом случае общее количество позвонков не меняется, во втором – увеличивается минимум на один позвонок.

В зависимости от количества грудных и поясничных позвонков животные были разделены на 4 группы. У 58,4 % кроликов грудной отдел включал 12, поясничный – 7 позвонков (1-я группа – 12Th/7L). У 25 % животных, при таком же количестве грудных позвонков, наблюдалось 8 поясничных позвонков (2-я группа – 12Th/8L). Остальные животные имели 13 грудных позвонков, но при этом количество поясничных позвонков варьировалось: 8,3 % кроликов имели 7 (3-я группа – 13Th/6L) и 8,3 % – 6 (4-я группа – 13Th/7L) позвонков. Вместе с тем при изучении новозеландских белых кроликов исследователи выявили только 3 варианта строения грудопоясничного отдела позвоночного столба: 12Th/7L – 43,8 %, 13Th/6L – 32,8 %, 13Th/7L – 23,4 % [7].

Анализ результатов собственных исследований и литературных данных позволяет предположить, что в норме грудопоясничный отдел позвоночного столба кролика содержит 19 позвонков – из них 12 грудных и 7 поясничных (группа 1). В группе 3 при том же количестве позвонков, наблюдалась аномалия их дифференцировки на границе грудного и поясничного отделов, выражающаяся в торакализации поясничного позвонка.

У животных 2-й и 4-й группы грудопоясничный отдел позвоночного столба состоял из 20 позвонков. При этом сверхкомплектный позвонок у животных 2-й группы был сформирован в поясничном отделе, а у животных 4-й группы – в грудном.

У животных 3-й и 4-й групп, грудной отдел которых состоял из 13 позвонков, последний сочленялся с двумя или с одним ложным ребром (рис. 1).

В случае формирования сверхкомплектного позвонка в грудном отделе он имел две краниальные реберные ямки (рис. 2, а), а при торакализации поясничного позвонка – одну (рис. 2, б). При этом 12-й грудной позвонок был снабжен двумя или одной каудальной реберной ямкой соответственно. Позвонки, несущие одну краниальную реберную ямку, с противоположной стороны имели поперечно-реберный отросток, характерный для поясничных позвонков (рис. 2, б).

Данные остеометрии показали, что у кроликов длина тела грудных позвонков постепенно увеличивалась от Th_{I} до Th_{XII} (1-я, 2-я группа) или до Th_{XIII} (3-я, 4-я группа). При этом их кранио-каудальный размер во всех наблюдениях резко возрастал с Th_{IX}, а последние грудные позвонки имели максимальные значения данного показателя (рис. 3).

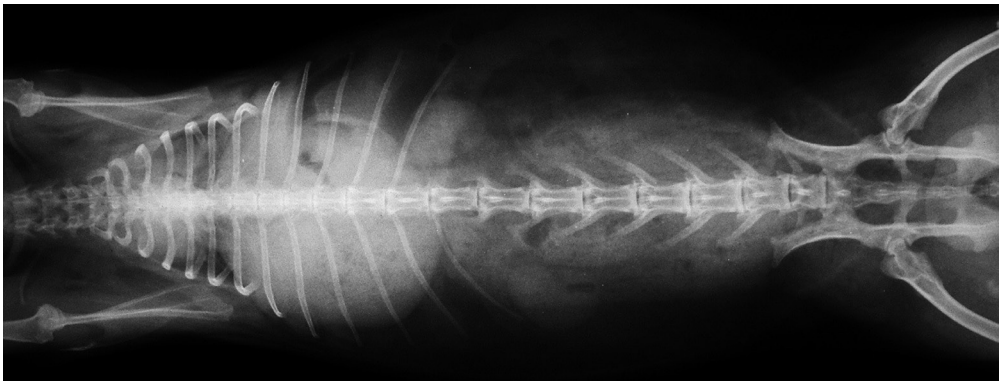
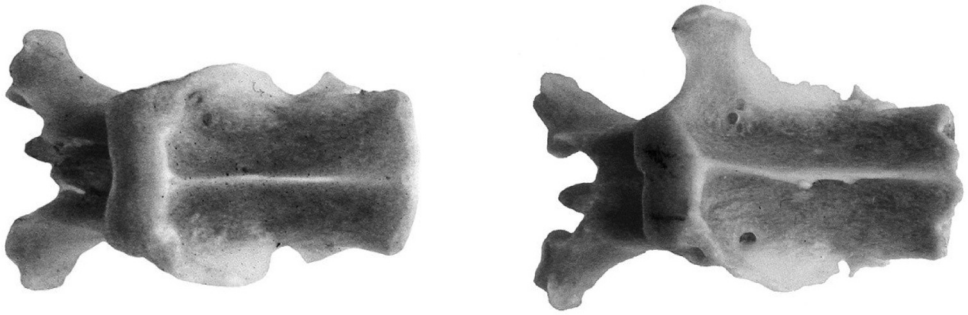


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночного столба кролика 4-й группы в дорсовентральной проекции. Ложное ребро слева и поперечно-реберный отросток справа у 13-го грудного позвонка



а) *б)*

Рис. 2. Вываренные препараты 13-го грудного позвонка кролика, вид с вентральной поверхности: а – сверхкомплектный грудной позвонок, б – при торакализации поясничного позвонка

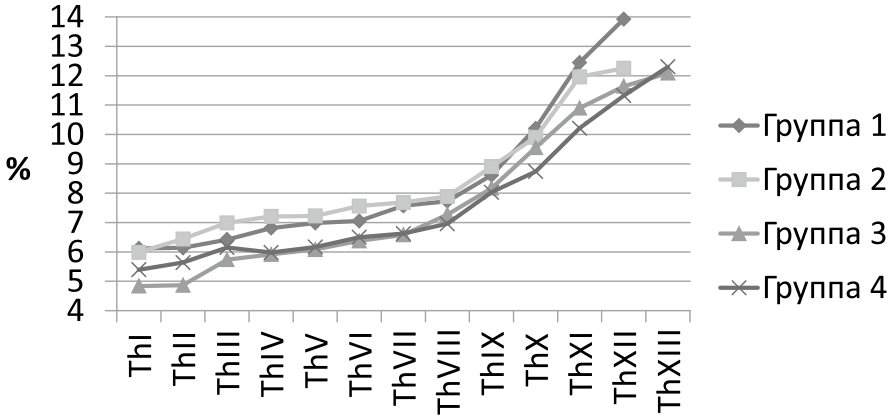


Рис. 3. Отношение длины тел грудных позвонков к общей длине грудного отдела позвоночного столба кролика (%)

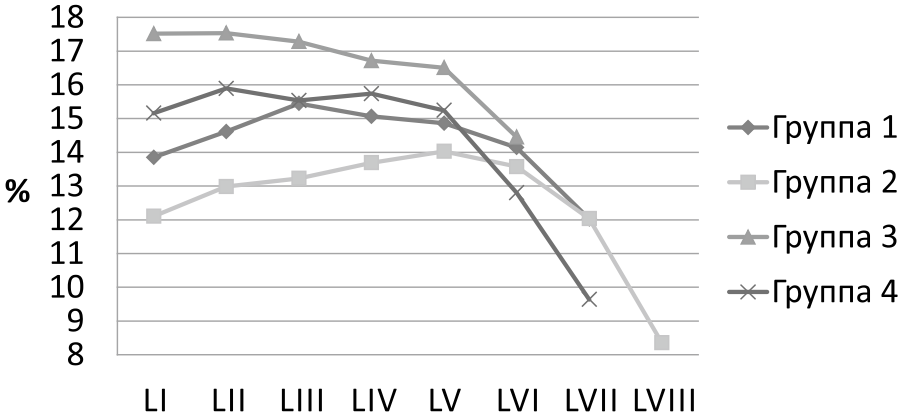


Рис. 4. Отношение длины тел поясничных позвонков к общей длине поясничного отдела позвоночного столба кролика (%)

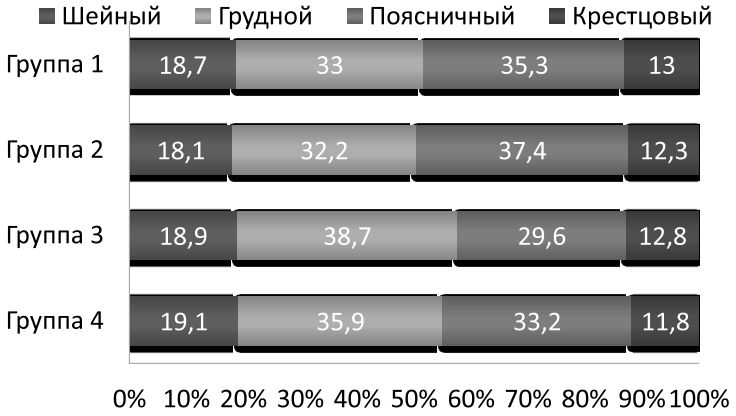


Рис. 5. Соотношение длины отделов позвоночного столба кролика (%)

Во всех наблюдениях длина тела последнего поясничного позвонка, по сравнению с длиной остальных позвонков этого отдела, была минимальна. Однако ее наименьшие показатели отмечались у животных 2-й группы (сверхкомплектный позвонок), а наибольшие – у животных 3-й группы (торакализация позвонка) (рис. 4).

При изучении соотношений длины отделов позвоночного столба установлено, что изменение количества дифференцированных позвонков в грудном и поясничном отделах приводит к перераспределению их относительной длины (рис. 5).

Торакализация поясничного позвонка у животных 3-й группы приводит к значительному увеличению грудного и уменьшению поясничного отделов, относительно животных 1-й группы, принятых нами за норму. При сверхкомплектном позвонке в поясничном отделе (группа 2) наблюдается увеличение относительной длины поясничного отдела с незначительным уменьшением грудного. При сверхкомплектном позвонке в грудном отделе (группа 4) отмечается увеличение относительной длины грудного и одновременное уменьшение длины поясничного отдела.

Заключение

Грудопоясничный отдел позвоночного столба кролика состоит из 19 или 20 позвонков, и их распределение между отделами отличается большой вариабельностью. При этом встречается как торакализация поясничного позвонка, так и наличие сверхкомплектного позвонка в грудном или поясничном отделах. В зависимости от вида аномалии происходит смещение границ между отделами позвоночного столба в краниальном или в каудальном направлении.

Поскольку аномалии развития позвоночного столба у млекопитающих являются генетически детерминированными, то можно предположить, что наиболее вероятной причиной возникновения разнообразия вариантов строения позвоночника у кроликов является инбридинг, используемый для чистопородного разведения животных.

Полученные сведения необходимо учитывать при оценке патологических состояний позвоночника, выполнении оперативных вмешательств, а также для стандартизации исследований и интерпретации их результатов в области экспериментальной вертебрологии и нейрохирургии.

Список литературы

1. Козлов Е.М., Князев С.П., Савельев А.А. Деформация позвоночного столба – генетическая аномалия французских бульдогов // Ветеринар. – 2003. – № 6. – С. 28–36.

2. Кубрак Н.В., Краснов В.В. Анатомическое обоснование и техника выполнения сакральной пункции у кролика. Ветеринария. – 2014. – № 8. – С. 49–51.

3. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Федин А.Н. Анатомия кролика. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2009. – 353 с.

4. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. – Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 187 с.

5. Хозгуд Ж., Хоскинс Д.Д., Девидсон Ж., Смит Д. Терапия и хирургия щенков и котят. – М.: Аквариум ЛТД, 2000. – 688 с.

6. Bensley B.A. Practical Anatomy of the Rabbit: An Elementary Laboratory Textbook in Mammalian Anatomy. BiblioLife, 2009. – 216 p.

7. Greenaway J.B., Partlow G.D., Gonsholt N.L., Fisher K.R. Anatomy of the lumbosacral spinal cord in rabbits // Journal of the American Animal Hospital Association. – 2001. – Vol. 37. – P. 27–34.

8. Lucy K.M., Sreeranjini A.R., Indu V.R., Ashok N. Anatomy of the Rabbit. Narendra Publishing House, 2012. – 165 p.

9. Osofsky A., LeCouteur R.A., Vernau K.M. Functional neuroanatomy of the domestic rabbit (Oryctolagus cuniculus) // Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice. – 2007. – Vol. 10. – P. 713–730.

10. Suckow M.A., Stevens K.A. Wilson R.P. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Academic Press, 2012. – 1236 p.

УДК 561(574.1)

НАУНАКСКИЙ КОМПЛЕКС РАСТЕНИЙ УСТЬ-ТЫМСКОЙ ВПАДИНЫ ЮГО-ВОСТОКА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

[1]Рычкова И.В., [2]Быстрицкая Л.И.

[1]Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, e-mail: irina.rychkova@mail.ru;

[2]Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск

Приведены новые данные по флоре позднего бата – раннего оксфорда Усть-Тымской впадины на юго-востоке Западной Сибири, которая относится к наунакскому комплексу растений. Анализ палеоботанических и палинологических данных из новых местонахождений выявил в наунакском комплексе растений доминирующую группу папоротников, с подчиненной ролью хвощовых и голосеменных растений. Формирование отложений данного стратиграфического уровня происходило в озерно-аллювиальных условиях с низкой гидродинамикой среды. Преобладающими среди папоротников являются Coniopteris latilobus C. depensis, C. burejensis. Новыми для наунакского комплекса в Усть-Тымской впадине стали Coniopteris levii, Hepaticites sp., Carpolithes cinctus.

Ключевые слова: наунакский комплекс растений, Усть-Тымская впадина, верхний бат – нижний оксфорд

NOUNAK COMPLEX PLANTS UST-TYM DEPRESSION SOUTH-EAST OF WESTERN SIBERIA

[1]Rychkova I.V., [2]Bystrickaja L.I.

[1]National research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: irina.rychkova@mail.ru;

[2]National research Tomsk state University, Tomsk

We present new data on the flora of the late bat – early Oxford Ust-Tym depression in the Southeast of Western Siberia, which refers to noaccomp complex plants. Analysis of paleobotanical and palynological data from the new locations identified in nounak complex plants dominant group of ferns, with a subordinate role and horsetail gymnosperms. The formation of this stratigraphic level occurred in lacustrine-alluvial low fluid flow environment. Predominant among ferns are Coniopteris latilobus C. depensis, C. burejensis. New to nanakshahi complex in Ust-Tym depression began Coniopteris levii, Hepaticites sp., Carpolithes cinctus.

Keywords: Noynak complex of plant, Ust-Tym depression, upper bath – the lower oxford

Наунакский комплекс растений Западной Сибири, который формировался в позднем бате – раннем оксфорде, включает в себя *Coniopteris latilobus, C. simplex, Nilssonia kendali, N. majskaja, Czekanowskia tomskiensis, Phoenicopsis sibirica* [1]. В стратиграфической схеме мезозойских отложений Западной Сибири слои с флорой этого стратиграфического уровня содержат: *Coniopteris latilobus, C. depensis, Lobifolia ajakensis, Nilssonia maiskaja* [2].

Цель настоящей работы – изучение таксономического разнообразия, палеофитогеографического распространения наунакского комплекса растений в пределах Усть-Тымской впадины юго-востока Западной Сибири.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящих исследований послужили ископаемые растительные остатки из керна 7 вновь пробуренных скважин Снежной и Двойной площадей в Усть-Тымской впадине на юго-востоке Западной Сибири в пределах Томской области (рисунок). Было изучено 50 образцов из аргиллитов и алевролитов. С помощью сравнительно-морфологического метода определены папоротники, мхи, семена и листья хвойных и хвощовые растения. С помощью эпидермально-кутикулярного анализа определены чекановскиевые. Для скважин площади Снежная сделаны палинологические анализы.

Возраст изученных растений определялся их приуроченностью к литостратонам и региональным горизонтам по данным ГИС, по палинологическим данным, а также контролировался фауной морских беспозвоночных в вышележащих отложениях.

Изученные коллекции находятся в палеонтологических музеях Томского политехнического (ТПУ) и государственного университетов (ТГУ) (коллекции № 72 и № 116 соответственно).

Результаты исследования и их обсуждение

Палеоботанический материал приурочен к наунакской свите, которая сложена сероцветными песчаниками, алевролитами и аргиллитами. Ископаемые растительные остатки приурочены преимущественно к тонкотерригенным породам. В породах встречается обугленный растительный детрит, маломощные пропластки углей. Наунакскую свиту характеризует одноименный комплекс растений. В результате изучения палеоботанических остатков определено 20 таксонов (таблица).

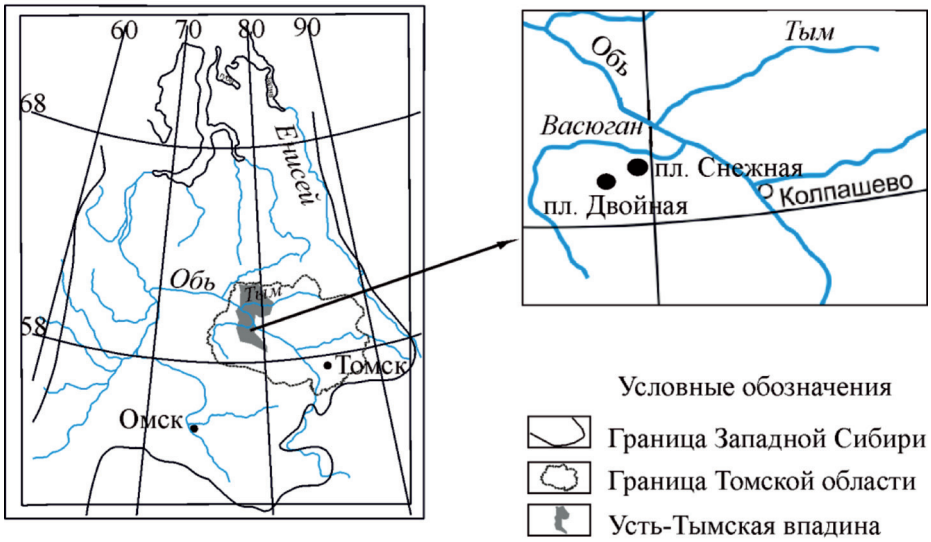


Схема расположения изученных площадей

Список растений наунакского комлекса Усть-Тымской впадины

Скважины / Таксоны	Пл. Снежная				Пл. Двойная			
	430	135	301	134	1	2	4	5
Hepaticites sp.	+							
Neocalamites sp.		+	+				+	
Equisetites lateralis Phill.		+	+					
Equisetites asiaticus Pryn.				+	+			
Coniopteris vialovae Tur.-Ket.	+							
Coniopteris vsevolodii E.Lebedev								+
Coniopteris depensis E.Lebedev	+	+				+		
Coniopteris latilobus Bistritskaja		+				+	+	
Coniopteris burejensis (Zaless.) Sew.		+	+				+	
Coniopteris hymenophylloides (Brongn.) Sew.					+			
Coniopteris levii Bistritskaja					+			
Coniopteris simplex (L.et H) Harris					+			
Nilssonia urmanica Bistritskaja	+							
Czekanowskia tomskiensis Kiritch. et Samyl.	+	+	+					
Phoenicopsis sibirica Kiritch. et Samyl.		+	+					
Sphenobaiera sp.		+						
Podozamites eichwaldii Schimper					+	+		
P. lanceolatus (L.etH.) Braun	+		+					
Stenorachis clavata Nath.								+
Carpolithes cinctus Nath.		+	+					

Преобладают остатки папоротников и хвощей. В толщах пород данного стратиграфического уровня встречаются пресноводные пелециподы. Изученный палинокомплекс (определения Лялюк К.П., ТГУ) также показал большое количество спор папоротникообразных (50–85 %) и меньшее количество пыльцы голосеменных (15–44 %).

По данным изучения макроостатков ископаемых растений и палинологическим данным видно, что доминирующими в наунакском комплексе растений в пределах Усть-Тымской впадины являются папоротники и хвощовые. Среди папоротников частыми являются представители рода Coniopteris (8 видов). Среди них особен-

но часто встречаются Coniopteri latilobus, Coniopteris burejensis и Coniopteris depensis. В подчиненном положении остаются голосеменные, с лидирующей ролью рода Czekanowskia. Часто встречаются листья и семена хвойных растений.

Большое скопление целых листьев папоротников, голосеменных и веток хвощовых позволяет предположить о близости их захоронения к месту произрастания. Пиритизированные хвощовые часто расположены поперек слоистости, что, возможно, свидетельствует о захоронении их на месте произрастания.

Проведение палинофациального анализа подтверждает низкий палеогидродинамический режим образования осадка в условиях мелководного бассейна и формирование палиноспектров близко к области сноса.

Новыми для наунакского комплекса растений Усть-Тымской впадины являются Coniopteris levii, Hepaticites sp., Carpolithes cinctus, которые ранее в наунакском комплексе Западной Сибири обнаружены не были.

Заключение

Таким образом, по данным палеоботанического, палинологического и фациального анализов в позднем бате – раннем оксфорде (во время формирования наунакского комплекса растений) в пределах Усть-Тымской впадины на юго-востоке Западной Сибири установилась озерно-аллювиальная равнина с пресноводными водоемами типа стариц, озер с сильно увлажненными и заболоченными почвами [3]. Все это способствовало пышному расцвету влаголюбивых папоротников и хвощей.

Доминирующими в наунакском комплексе растений Усть-Тымской впадины оказались Coniopteri latilobus, Coniopteris burejensis и Coniopteris depensis. Такие таксоны, как Coniopteris levii, Hepaticites sp., Carpolithes cinctus в наунакском комплексе Усть-Тымской впадины обнаружены впервые.

Список литературы

1. Киричкова А.И., Костина Е.И., Быстрицкая Л.И. Фитостратиграфия и флора юрских отложений Западной Сибири. – СПб.: Недра, 2005. – 378 с.

2. Решения 6-го Межведомственного стратиграфического совещания по рассмотрению и принятию уточненных стратиграфических схем мезозойских отложений Западной Сибири. – Новосибирск, 2003. – 114 с.

3. Shaminova M., Rychkova I., Sterzhanova U. and Dolgaya T. Lithologo-facial, geochemical and sequence-stratigraphic sedimentation in Naunak suite (South-east Western Siberia). IOP Conf. Series: Eart and Environmental Science 21 (2014) 012001.

УДК 615.324:593.96

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОЛОТУРИЙ

Солодкова О.А., Зенкина В.Г.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: solodkova@bk.ru

В последние годы все большее развитие получают исследования, направленные на изучение биологически активных веществ, выделенных из морских гидробионтов, создание на их основе фармакологических препаратов и биологически активных добавок к пище. Голотурии является источником биологически активных веществ – тритерпеновых гликозидов – голотоксинов. Эти соединения содержатся в незначительных количествах во всех органах и тканях животных, а в преднерестовый период их количественное содержание резко возрастает в гонадах самок. Являясь продуктами смешанного генеза, тритерпеновые гликозиды биосинтезируются как из углеводных, так и из тритерпеновых предшественников, что определяет сложность их химического строения. Тритерпеновые гликозиды зарекомендовали себя соединениями, обладающими широким спектром биологических эффектов, включая антигрибковую, противовоспалительную, гемолитическую, цитотоксическую и иммуномодулирующую активности.

Ключевые слова: морские гидробионты, биологически активные вещества, тритерпеновые гликозиды

BIOLOGICAL EFFECTS OF SEA CUCUMBERS

Solodkova O.A., Zenkina V.G.

Pacific state medical university, Vladivostok, e-mail: solodkova@bk.ru

In recent years, increasingly developed research aimed at studying the biologically active substances isolated from marine aquatic, building on their basis of pharmacological agents and biologically active additives to food. Sea cucumber is a source of biologically active substances – triterpene glycosides – holotoxins. These compounds are present in small quantities in all organs and tissues of animals, and in the pre-spawning period, their quantitative content increases dramatically in the gonads of females. The products of mixed origin, triterpene glycosides biosynthesized from carbohydrate and triterpenoid precursors that determines the complexity of their chemical structure. triterpene glycosides proved to compounds possessing a wide spectrum of biological effects, including anti-fungal, anti-inflammatory, hemolytic, cytotoxic and immunomoduliruushim activity.

Keywords: marine aquatic, biologically active substances, triterpene glicocides

На фоне снижения эффективности традиционных методов терапии заболеваний, роста устойчивости патогенных микроорганизмов к имеющимся лекарственным средствам продолжает оставаться актуальной разработка новых лекарственных препаратов и пищевых продуктов с лечебными свойствами природного происхождения [2, 3, 5, 9, 10].

Главными биологическими источниками природных соединений долгое время являлись высшие наземные растения и почвенные микроорганизмы. Изучение морских организмов заметно расширило число известных природных соединений. Если общее число изученных природных соединений не превышает 120–150 тыс., то в морских организмах было открыто около 20 тыс. таких веществ [11].

В последние годы все большее развитие получают исследования, направленные на изучение биологически активных веществ (БАВ), выделенных из морских гидробионтов, создание на их основе фармакологических препаратов и биологически активных добавок к пище. Уникальность морских БАВ связана с условиями существования гидробионтов в водной среде, характеризующейся высоким содержанием соли, низким освещением или полным его отсутствием, высоким давлением и необычно высокими или низкими температурами [1, 12].

Благодаря адаптации к разнообразным факторам окружающей среды ряд морских животных и растений выработал способность к продукции уникальных вторичных метаболитов, многие из которых обладают экстремально высокой фармакологической активностью. Источниками новых фармакологических соединений морского происхождения могут быть представители царства бактерий, цианобактерий и протистов, а также нескольких типов беспозвоночных: губки, мшанки, моллюски, иглокожие и подтипа оболочники [12].

Как природные источники морские гидробионты характеризуются не только разнообразием, высокой эффективностью содержащихся в них БАВ, отсутствием отрицательных свойств, но и широкой, успешно воспроизводимой сырьевой базой [1, 6]. Одним из основных преимуществ БАВ морских организмов является то, что иммунная система человека менее чувствительна к БАВ морских животных, а следовательно,

они медленнее разрушаются и дают более выраженный эффект [14, 17].

Перспективным источником в технологии производства БАД являются морские гидробионты: ракообразные, моллюски, иглокожие (голотурии, морские ежи и др.). Главное отличие иглокожих от многих наземных и водных организмов в существенном разнообразии метаболитов, среди которых большая часть представлена функциональными соединениями, такими как каротиноиды, фосфолипиды, сапонины, полиненасыщенные жирные кислоты класса омега три, омега шесть [6].

Наиболее изученными представителями голотурий являются трепанг дальневосточный и кукумария японская. В последние годы спрос на трепанга возрос в нашей стране и за рубежом благодаря его уникальным целебным свойствам. Эти свойства объясняются наличием в тканях трепанга тритерпеновых гликозидов (ТГ), свойственных растениям (женьшень, заманиха, элеутерококк). Именно поэтому трепанг получил свое название «морской женьшень». Голотурии являются единственными известными представителями животного царства, продуцирующими ТГ. Эти соединения содержатся в незначительных количествах во всех органах и тканях животных, а в преднерестовый период их содержание резко возрастает в гонадах самок [6, 9, 10, 11, 18].

Данные по активности и биологической роли гликозидов голотурий приводятся в ряде обзоров. От растительных ТГ они отличаются весьма существенно: и типом тритерпенового агликона, и моносахаридным составом, и наличием сульфатных групп. Являясь продуктами смешанного генеза, ТГ биосинтезируются как из углеводных, так и из тритерпеновых предшественников, что определяет сложность их химического строения [4, 8]. Тритерпеновые гликозиды голотурий по структуре агликона являются производными ланостерина и относятся к голостановому ряду. Из разных видов голотурий к настоящему времени выделено более 70 гликозидов с установленной полной структурой. Агликонами этих веществ являются различные окисленные производные голостанола, а углеводные цепи присоединены в положении С-3 этих агликонов. Гликозиды голотурий взаимодействуют с биологическими и модельными мембранами, содержащими природные стерины, с образованием гликозид-стериновых проводящих комплексов, резко увеличивающих мембранную проницаемость. Характер изменения мембранной проницаемости зависит от дозы гликозида в растворе и вида стерина в мембране. Интересно, что гликозиды голотурий наиболее эффективно действуют на мембраны, содержащие холестерин. Гликозиды из голотурий, обитающих в морях Тихого, Индийского и Атлантического океанов, обладают высокой мембранолитической и цитотоксической активностью [8, 13, 15, 16].

Тритерпеновый гликозид кукумариозид А2-2, выделенный из дальневосточной голотурии Cucumaria japonica, в наномолярных концентрациях обладает иммуностимулирующим действием, которое выражается, главным образом, в активации клеточного звена иммунитета: усиливается адгезия, распластывание и подвижность макрофагов, фагоцитоз и формирование активных форм кислорода, увеличивается скорость пролиферации лимфоцитов, количество антителобразующих клеток селезенки, индуцируется синтез некоторых цитокинов. Кукумариозид А2-2 в субтоксических иммуномодулирующих концентрациях способен активировать резкий и обратимый вход ионов кальция в клетки из внеклеточного пространства. Мембранными мишенями действия гликозида являются пуриновые рецепторы Р2Х семейства (Р2Х1 и Р2Х4 типы), обеспечивающие Ca^{2+} – проводимость в мембране макрофагов. Иммуномодулирующий эффект обусловлен действием кукумариозида А2-2 в качестве аллостерического модулятора пуриновых рецепторов, связываясь с ними, усиливая ответ клеток на АТФ [7, 17].

Кукумариозиды из Cucumaria japonica оказывают выраженное адъювантное действие, вызывая увеличение количества антител при действии корпускулярной коклюшной вакцины, а также усиливают защитное действие вакцины. Кукумариозид оказывает неспецифическое протективное антибактериальное действие по отношению к целому ряду грамотрицательных микроорганизмов. Кукумариозид из Cucumaria japonica также обладает противовирусным действием, которое обусловлено двумя механизмами. Во-первых, усиливается взаимодействие Т- и В-лимфоцитов и гуморальный иммунный ответ у животных, стимулируется пролиферация стволовых клеток, а также противовирусная защита на стадии взаимодействия вирус – клетка [14].

Показано, что сырой кукумариозид из Cucumaria japonica в минимальной иммуномодулирующей дозе (0,05 мкг/кг) вызы-

вает задержку митоза клеток печени крысы на 28 и 32 ч после гепатэктомии, а на 40 и 44 ч – компенсаторное усиление митотической активности. Авторы полагают, что ТГ можно рассматривать как вещества, способные регулировать пролиферативные процессы [17].

Было показано, что голотоксин А1 в дозах 1,25 и 2,50 мг/кг при четырехкратном внутрибрюшинном введении мышам ингибирует рост солидной формы опухоли Эрлиха и саркомы-37 на 37–65 % и 13–53 % соответственно. Активные гликозиды реализуют свое противоопухолевое действие двумя путями: прямым ингибированием пролиферации опухолевых клеток и опосредованно – через иммунобиологические реакции организма. В связи с этим гликозиды и их синтетические аналоги, сочетающие прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки с иммуномодулирующей активностью, представляют большой интерес как потенциальные противоопухолевые агенты [6].

Голотоксин A_1, выделенный из дальневосточного трепанга, ингибирует мейотическое созревание ооцитов трепанга и транспорт ионов Са через плазматические мембраны, что обусловлено увеличением микровязкости липидного бислоя мембран [18].

Сумма кукумариозидов из Cucumaria japonica оказывают сильное мембранотропное действие на любые клеточные и модельные мембраны, содержащие Δ^5–стерины. Эти соединения проявляют ихтиотоксическое действие, имеют антифунгальные и цитотоксические свойства в основе которых лежит образование комплекса с холестерином мембран клеток-мишеней, образование одиночных ионных каналов и более крупных пор, а также нарушение мембранной проницаемости [8].

Общее свойство ТГ заключено в гемолитической активности за счет способности взаимодействовать с эритроцитами, в результате чего клеточная мембрана становится проницаемой для гемоглобина. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что ТГ являются высокотоксичными при непосредственном воздействии на красные кровяные клетки (эритроциты), например, при внутривенном введении. Так, голотурин А из Holothuria mexicana применяется в медицинской практике в тех случаях, когда необходимо провести быстрый и полный гемолиз. При пероральном введении токсичность тритерпеновых гликозидов значительно снижается, а небольшое количество не может в этом случае нанести какой-либо вред [13, 14].

Кукумариозид, выделенный из голотурии Cucumaria japonica, при длительном применении во время беременности не обладает тератогенностью, а также не оказывает влияние на постнатальное развитие потомства [3, 18].

Проведены экспериментальные исследования действия экстракта (содержащий ТГ не менее 550 мкг/см^3) и гидролизата (содержащий ТГ не менее 100 мкг/см^3) из дальневосточной голотурии Cucumaria japonica на морфофункциональное состояние надпочечников при остром и хроническом холодовом стрессе. При однократном холодовом воздействии у крыс, получавших экстракт (ЭКЯ) и гидролизат (ГКЯ) из кукумарии японской, отсутствует гипертрофия клеток коры надпочечников и сохраняется их высокая митотическая активность, при этом концентрация кортизола в крови достоверно ниже, по сравнению со стресс-контролем. Согласно литературным данным, ТГ обладают кортикостероидподобным действием. Предполагают, что предварительное получение животными данных пищевых добавок, содержащих ТГ, сопровождается уменьшением степени активации гипофизарно-адреналовой системы, характерной для стресса, уменьшением выхода в кровь глюкокортикоидов. Отсутствие выраженного функционального напряжения при остром стрессе также подтверждалось меньшей степенью делипоидизации коркового вещества, ширина липидного слоя коры надпочечников достоверно выше, чем в группе стресс-контрольных крыс [9]. При многократных стрессовых воздействиях крыс, получавших ЭКЯ и ГКЯ, сохраняется гипертрофия ядер и цитоплазмы адренокортикоцитов коры надпочечников, содержание липидов в коре надпочечников в эксперименте нормализуется и не отличается от интактных крыс. Установлено, что развитие стрессорной реакции после предварительного приема БАВ из морских гидробионтов, содержащих тритерпеновые гликозиды, сопровождалось менее выраженными колебаниями основных количественных параметров функциональных элементов коры надпочечника, что способствовало стабилизации уровня кортизола в крови, ограничением стрессовой реакции в стадии тревоги, формированию более выраженной стадии резистентности и задержкой наступления стадии истощения общего адаптационного

синдрома. Сохраняя резервные возможности секреторных клеток и, очевидно, компонентов микроциркуляторного русла ТГ из кукумарии японской, повышают устойчивость коры надпочечника к действию экстремальных факторов и оказывают адаптогенный эффект на уровне организма [10].

Проведено экспериментальное исследование влияния ЭКЯ и ГКЯ на эстральный цикл животных. Выявлено, что пищевые добавки не вызывают каких-либо отклонений в эстральном цикле, его общей продолжительности и длительности отдельных стадий, а также не оказывают отрицательного влияния на качественный состав влагалищных мазков. У половозрелых экспериментальных крыс с установившимися эстральными циклами (получавших ЭКЯ и ГКЯ с 3,5 до 5,5 месяцев) обнаружены достоверные отличия в соотношении количества некоторых структурных компонентов органа. Число «молодых» атретических фолликулов сократилось на 38,8–51,4 % в обеих экспериментальных группах как в эструсе, так и в диэструсе по сравнению с интактными самками. Автор считает, что снижение количества атрезирующихся фолликулов в данных экспериментальных группах связано с блокадой апоптогенного фермента, активизирующегося возрастающим уровнем кальция и/или магния, в связи с изменением проницаемости биологических мембран для ионов Ca^{2+}. Следовательно, происходит более медленный «расход» генеративных элементов. Несколько иная картина наблюдается в количественном составе структурных элементов в яичниках крыс, получавших пищевые добавки в неполовозрелом возрасте. Результаты исследований выявили достоверное уменьшение количества атрезирующихся фолликулов в диэструсе и увеличение растущих фолликулов в обеих экспериментальных группах в стадию эструса. Факт резкого увеличения растущих везикулярных фолликулов может быть объяснен переходом фолликулов предыдущих классов в последующие, следовательно, происходит естественный, свойственный эстральному циклу процесс. Однако не исключено, что определенная часть антральных фолликулов является фолликулами, «возвращенными» из состояния ранней атрезии. Следовательно, происходит закономерный процесс: при уменьшении одних стероидпродуцирующих структур увеличивается количество других. Применение пищевых добавок с ТГ у андрогенизированных крыс привело к чрезмерной стероидоподобной стимуляции фолликулогенеза с образованием фолликулярных кист и кист желтого тела [18]. Таким образом, лечебно-профилактические добавки, содержащие ТГ, обладают целенаправленным действием на морфологические структуры яичников крыс, главным образом, на атрезирующиеся фолликулы [3].

Заключение

В последние десятилетия происходит активное освоение морских ресурсов в качестве источников новых биологически активных веществ. Разнообразие морских природных соединений достаточно высоко. Причем каждый год число известных морских природных соединений увеличивается. Биохимическое разнообразие является следствием высокого биологического разнообразия в морях и океанах.

Результаты многочисленных исследований убеждают, что соединения, выделенные из морских гидробионтов, обладают широким спектром биологических эффектов, включая антикоагулянтную, иммуномодулирующую, антиопухолевую, антибактериальную, антигрибковую и антивирусную, противовоспалительную, антиоксидантную, иммуномодулирующую и стресс-протективную активности, и рекомендуются в качестве лекарств и биопрепаратов для комплексной профилактики и вспомогательного лечения широкого круга заболеваний.

Список литературы

1. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Модификаторы биологического ответа организма из морских гидробионтов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 15–18.

2. Запорожец Т.С., Ермакова С.П., Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н. Противоопухолевые эффекты сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // Успехи современной биологии. – 2013. – Т. 133, № 4. – С. 378−391.

3. Зенкина В.Г, Каредина В.С., Солодкова О.А., Юферева А.Л. Яичники крыс под воздействием тритепеновых гликозидов из кукумарии японской // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 53–54.

4. Кривошапко О.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Костецкий Э.Я. Особенности корригирующего действия полярных липидов и биоантиоксидантов из морских гидробионтов при нарушениях липидного и углеводного обмена // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 189–198.

5. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Исследование пребиотического потенциала биологически активных веществ из морских гидробионтов и разработка новых продуктов функционального питания // Вестник ДВО РАН. – 2011. – № 2. – С. 147–150.

6. Перцова А.Д. Биологически активные вещества дальневосточного трепанга // Научные труды Дальневосточного государственного технического рыбохозяйственного университета. – 2013. – Т. 30, № 9. – С. 137–139.

7. Пислягин Е.А., Юрченко Е.А., Горпенченко Т.Ю. и др. Взаимодействие тритерпенового гликозида кукумариозида А2-2 с мембраными рецепторами макрофагов мыши //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 116–120.

8. Попов А.М. Противоопухолевая активность вторичных метаболитов морских гидробионтов // Биофармацевтический журнал. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 3–26.

9. Солодкова О.А., Зенкина В.Г. Использование гидролизата кукумарии японской в профилактике нарушений, связанных со стрессом // Современные наукоёмкие технологии. – 2009. – № 9. – С. 9–13.

10. Солодкова О.А., Зенкина В.Г., Каредина В.С. Влияние экстракта кукумарии японской на структуру надпочечников белых крыс при холодовом стрессе // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 419–423.

11. Стоник В.А. Морские природные соединения. Путь к новым лекарственным препаратам // Acta naturae. – 2009. – № 2. – С. 16–27.

12. Хотимченко Ю.С. Биологически активные вещества из морских гидробионтов – источник новых фармацевтических субстанций и лекарств // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 5–9.

13. Aminin D.L., Zaporozhets T.S., Andryjashchenko P.V. et al. Radioprotective properties of cumaside, a complex of triterpene glycosides from the sea cucumber Cucumaria japonica and cholesterol // Natural Product Communications. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 587–592.

14. Aminin D.L., Gorpenchenko T.Y., Bulgakov V.P. et al. Triterpene glycoside cucumarioside A2-2 from sea cucumber stimulates mouse immune cell adhesion, spreading, and motility // Journal of Medicinal Food. – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 594–600.

15. Antonov A.S., Avilov S.A., Kalinovsky A.I. et al. Triterpene glycosides from Antarctic sea cucumbers III. Structures of liouvillosides A4 and A5, two minor disulphated tetraosides containing 3-*O*-methylquinovose as terminal monosaccharide units from the sea cucumber Staurocucumis liouvillei (Vaney) // Natural Product Research. – 2011. – Vol. 25, № 14. – P. 1324–1333.

16. Kalinin V.I., Ivanchina N.V., Krasokhin V.B. et al. Glycosides from marine sponges (Porifera, Demospongiae): structures, taxonomical distribution, biological activities and biological roles // Marine Drugs. – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 1671–1710.

17. Pislyagin E.A., Gladkikh R.V., Kapustina I.I. et al. Interaction of holothurian triterpene glycoside with biomembranes of mouse immune cells // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 1–8.

18. Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A., Yufereva A.L. The Morphological particularities of gonad of androgenless rats // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – P. 53–54.

УДК 372.851

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ПО МАТЕМАТИКЕ С ИЗБЫТОЧНЫМИ ИЛИ ПРОТИВОРЕЧИВЫМИ ДАННЫМИ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ШКОЛЕ

Аммосова Н.В., Коваленко Б.Б.

ФБГОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Астрахань, e-mail: n_ammosova@mail.ru

В статье рассматриваются: необходимость устранения формального усвоения знаний учащимися, затрудняющего умелое применение имеющихся знаний на практике, целесообразность адекватного сочетания в процессе обучения учащихся математике задач с четкой и однозначно понимаемой формулировкой с задачами с избыточным, противоречивым условием, проблема формирования у учащихся умения обоснованного вывода об отсутствии решения у задачи, помощь в приобретении учащимися нестандартного опыта; приводятся примеры.

Ключевые слова: обучение, задача, решение, математика, учащиеся, избыточность, противоречивость

THE SOLUTION OF TASKS ON MATHEMATICS WITH EXCESS OR INCONSISTENT DATA AT COMPREHENSIVE SCHOOL

Ammosova N.V., Kovalenko B.B.

Astrakhan State University, Astrakhan, e-mail: n_ammosova@mail.ru

In article are considered: need of elimination of formal assimilation of knowledges of the pupils, complicating skillful application of available knowledge in practice, expediency of an adequate combination in the course of training of pupils in mathematics of tasks with the accurate and unambiguously understood formulation with tasks with an excess, inconsistent condition, a formation problem at pupils of ability of a valid conclusion about absence of the decision at a task, the help in acquisition by pupils of non-standard experience; examples are given.

Keywords: training, task, solving, mathematics, pupils, redundancy, inconsistent

Развитие нелинейного мышления, устранение формализма в знаниях учащихся продолжают оставаться одними из важнейших целей обучения школьников математике, являясь проявлением методических направлений синергетического подхода в образовании [1, с. 284].

Общепризнано, что задачный материал является благоприятной почвой для реализации названного подхода. Среди задач, наиболее содействующих достижению вышеназванных целей, отметим задачи-альтернативы, задачи с неоднозначно понимаемым условием [2, с. 233; 3, с. 224], недостающими (неопределенные), избыточными (переопределенные), противоречивыми данными. Такие задачи способствуют расширению кругозора, адекватному применению знаний на практике, развитию мыслительных операций, логики рассуждений, критичности мышления, нестандартного подхода к решению проблем.

Учащиеся, как правило, игнорируют важные вопросы о переизбыточности, недостаточности или противоречивости задач, так как задачи из школьных учебников не требуют размышления над такими вопросами – в них обычно всегда имеется столько данных, сколько необходимо для решения. Этот факт является недостатком в математическом образовании школьников, так как не побуждает их к оценке условия задачи, а между тем задачи, возникающие из практики, как раз нуждаются в подобном анализе.

Остановимся на двух последних из перечисленных выше типов задач, т.е на задачах с избыточными (переопределенные) и противоречивыми данными.

1. В прямоугольнике стороны равны 8,4 см и 3,9 см, а периметр 24,6 см. Найти площадь прямоугольника.

Возможны различные варианты выделения лишнего данного в условии задачи. Избыточным данным можно считать одну из сторон прямоугольника или его периметр. Поскольку учащимся для вычисления площади прямоугольника нужны длины смежных сторон, а они даны в условии, то они объявляют периметр лишним данным, т. е. условие задачи *избыточно*. Учащиеся, как правило, удивляются на переопределенность задачи и только. Поэтому следует им предложить задачу, убеждающую их в том, что данные условия, кажущиеся лишними, помогают оценить корректность задачи.

2. В прямоугольнике длины сторон равны 6,7 см и 4,2 см, а площадь равна 25,3 кв. см. Требуется найти периметр прямоугольника.

Учащиеся делают вывод, что площадь – лишнее данное. Однако длины сторон в задаче не соответствуют периметру данного прямоугольника (т.е. с заданной пло-

щадью). Иначе говоря, формально «решив» задачу: $(6,7 + 4,2)\cdot 2 = 21,8$ (см), учащиеся нашли периметр не того прямоугольника, который дан, а прямоугольника с площадью $6,7\cdot 4,2 = 28,14$ кв. см. Данная же задача решения не имеет в силу противоречивости условия, т. е. условие этой задачи не только *избыточно*, но и *противоречиво*.

Эта задача побуждает учащихся вернуться к предыдущей задаче и решить, является ли полученный формально ответ ее решением. Школьники приходят к положительному заключению, так как в ситуации первой задачи длины сторон соответствуют периметру: $(8,4 + 3,9)\cdot 2 = 24,6$, что, как они только что убедились, бывает не всегда и требует проверки.

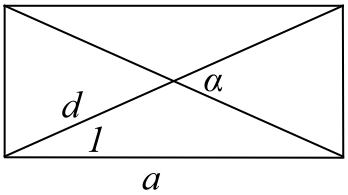
3. Найти площадь треугольника со сторонами 10 см, 19 см и 8 см.

Учащиеся привыкли к тому, что им предлагаются всегда лишь корректные задачи, т.е. с однозначно трактуемым и «правильным» условием, допускающие вполне определенное (однозначное) решение. Поэтому, нисколько не сомневаясь, они используют формулу Герона, но под квадратным корнем получают отрицательное число. Это приводит их в тупик, но они и мысли не допускают, что здесь что-то не так в условии задачи, и перепроверяют свои вычисления. Редкий ученик обратится к критической оценке условия. Учителю приходится давать учащимся необходимую подсказку – воспользоваться неравенством треугольника, т.е. необходимым и достаточным условием (критерием) существования треугольника. Проверив условие при помощи неравенства треугольника, учащиеся убеждаются, что условие задачи *противоречиво* ($8 < 19 - 10$, т.е. одна из сторон треугольника меньше разности двух других сторон, а не больше!), откуда и следует вывод, что задача не имеет решения.

4. Найти площадь прямоугольного треугольника с катетами 9 см, 40 см и гипотенузой 42 см.

Учащиеся подходят формально к решению задачи: $9\cdot 40:2 = 180$ (кв. см) и торопятся сообщить ответ учителю и классу. Каково же их удивление, когда учитель говорит, что их ответ неверен. Некоторые учащиеся по аналогии с предыдущей задачей начинают проверять корректность условия задачи с помощью неравенства треугольника, и поскольку оно выполняется для каждой из трех сторон, подтверждают ответ. Однако они забывают, что прямоугольный треугольник, кроме того, должен удовлетворять равенству теоремы Пифагора. Нередко учащимся в выборе критерия нужна помощь со стороны учителя, и обсуждение теоретической стороны этого вопроса весьма полезно для школьников. Треугольника с заданными длинами катетов и гипотенузы не существует: $9^2 + 40^2 \neq 42^2$, а потому неправомерно говорить о площади несуществующего объекта. Ответ здесь: задача не имеет решения, так как условие *противоречиво*. Без этого выяснения решение задачи не полно.

5. Найти площадь прямоугольника по стороне a, диагонали d и углу α между диагоналями.



Геометрическое изображение условия задачи 5

Эта задача хороша тем, что имеет, по крайней мере, три различных способа решения. После совместного поиска и обсуждения путей решения задачи учитель может предложить разным группам учащихся (например, организовать работу по рядам) осуществить решение одним из рассмотренных способов.

1 способ, при котором сторона прямоугольника а становится лишним данным. Площадь прямоугольника находится как половина произведения диагоналей на синус угла между ними:

$$S = 0,5d^2 \sin\alpha \text{ кв. ед.}$$

2 способ, при котором угол α становится лишним данным, причем вторая сторона b находится по теореме Пифагора: $b^2 = d^2 - a^2$, тогда площадь прямоугольника

$$S = a\sqrt{d^2 - a^2} \text{ кв. ед.}$$

3 способ, при котором диагональ d – лишнее данное. В этом случае площадь прямоугольника ищется как произведение его смежных сторон:

$$S = a \cdot a \operatorname{tg}\frac{\alpha}{2},$$

поскольку $\angle 1 = \frac{\alpha}{2}$. Итак,

$$S = a^2 \operatorname{tg}\frac{\alpha}{2} \text{ кв. ед.}$$

Далее следует установить, что все три выражения для площади прямоугольника равны. Например, преобразовать первые два выражения в выражение третьего вида:

$$S = 0,5d^2 sin\alpha = 0,5\left(a^2 + a^2 tg^2\frac{\alpha}{2}\right)sin\alpha =$$

$$0,5a^2 2\sin\frac{\alpha}{2}\cos\frac{\alpha}{2} / \cos^2\frac{\alpha}{2} = a^2 \mathrm{tg}\frac{\alpha}{2} \text{ кв. ед.},$$

$$S = a\cdot\sqrt{d^2 - a^2} = a\cdot\sqrt{a^2 + a^2\mathrm{tg}^2\frac{\alpha}{2} - a^2} = a^2\,\mathrm{tg}\frac{\alpha}{2} \text{ кв. ед.}$$

Таким образом, одна задача с избыточным условием превратилась в три однозначно трактуемые задачи, причем данная задача – пример задачи именно с избыточным условием; в нем нет противоречий, благодаря чему задача имеет решение, и это решение единственно (хотя пути его нахождения, как мы видели, многообразны).

6. В параллелограмме стороны 3 см и 5 см, а высота 4 см. Найти площадь параллелограмма.

Учащиеся, как правило, уверенно проводят высоту к каждой из сторон параллелограмма и получают два разных ответа (12 см^2 и 20 см^2), т.е. рассматривают два случая, не задумываясь, возможны ли они. Между тем, высота длиной 4 см может быть опущена лишь на сторону параллелограмма длиной 3 см, так как в противном случае перпендикуляр к прямой оказывается длиннее наклонной, проведенной к этой же прямой из той же точки. Иначе говоря, при рассмотрении второго случая условие задачи становится *противоречивым*. Ответ один: 12 см^2.

7. В параллелограмме стороны 4 см и 5 см, а высота 3 см. Найти площадь параллелограмма.

Если через некоторое время дается эта задача (а она похожа на предыдущую), то учащиеся, чаще всего, дают один ответ. Как говорится: обжегшись на молоке, дуют на воду. Между тем, в этой задаче оба случая возможны (это можно обосновать, и к этому надо приучать школьников). Ответ: 12 см^2 или 15 см^2.

8. Отрезок BD является биссектрисой Δ ABC. Найдите DC, если AB = 30, AD = 20, BD = 16 и $\angle$BDC = $\angle$C.

На первый взгляд, эта задача не вызывает недоумений, и учащиеся ее решают, при этом реализуются разные пути решения. Одни учащиеся используют теорему о свойстве биссектрисы внутреннего угла треугольника (кстати, это самый короткий путь решения), другие используют свойства получающегося равнобедренного треугольника, теорему Пифагора, формулы площади треугольника (Герона и другие), теорему косинусов… И оказывается, что ответы не одинаковы. Это заставляет учащихся задуматься над возникшей проблемой. Высказывается сомнение о существовании такой конфигурации. Попытки построить полученную конфигурацию приводят к неудачам: либо DC не является продолжением AD, либо BD – не биссектриса. Тогда учащиеся делают правильный вывод: задача не имеет решения в силу *противоречивости* ее условия.

Заметим, что учащиеся могли и не заметить противоречия в задаче, если бы решили ее одним способом, что чаще всего и происходит в школе. В процессе работы с этой задачей школьники приобретают нестандартный опыт и делают вывод: не все, что легко разрешается, корректно. Подобные ситуации нередки в задачах, возникших из практических потребностей.

Из всего сказанного видно, что учащиеся не задумываются над вопросами об избыточности, недостаточности или противоречивости условий задач, не анализируют условие задачи, прежде чем начать её решение, не находят все возможные решения задач с неоднозначно понимаемым условием, не возвращаются с полученным результатом к началу задачи, чтобы проверить его. Работает стереотип: задача дана, значит, надо найти ее решение. Между тем, обоснованный вывод об отсутствии решения у задачи – это тоже решение, и понимание этого следует формировать у учащихся на протяжении всех лет обучения в школе.

Список литературы

1. Князева Е.Н., Курдюмов С.П. Основания синергетики. Режимы с обострением, самоорганизация, темпомиры. – СПб.: Алетейн, 2002. – 414 с.

2. Аммосова Н.В. Методико-математическая подготовка будущих учителей математики в соответствии с задачами современности. – Астрахань: Изд-во ГАОУ АО ДПО «АИПКП», 2012. – 256 с.

3. Коваленко Б.Б. Развитие исследовательской деятельности учащихся старших классов общеобразовательной школы при обучении математике. – Астрахань: Изд-во АИПКП, 2011. – 316 с.

УДК 50:378.147.88

САМООРГАНИЗАЦИЯ В ДИСЦИПЛИНЕ «КОНЦЕПЦИИ СОВРЕМЕННОГО ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ ЭКОНОМИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

Ерофеева Г.В., Немирович-Данченко Л.Ю.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, e-mail: egv@tpu.ru

Современную динамику социально-экономических систем в условиях нестабильности представляют с учетом бифуркаций как элементов нелинейной неравновесной термодинамики. В курсе «Концепции современного естествознания» (КСЕ), который преподается студентам экономических направлений, с позиции нелинейной неравновесной термодинамики рассматриваются элементы самоорганизации социально-экономических систем. В связи с этим в курсе КСЕ целесообразно рассмотреть также понятия самоорганизации, синергетики, бифуркации, аттрактора и др. В статье рассматриваются открытые и закрытые системы, обратимые и необратимые процессы, обратные связи, колебания, циклы Кондратьева, вероятностный смысл второго закона термодинамики как универсальные понятия, позволяющие применять теорию бифуркаций к различным системам, включая социально-экономические. Изучение явления самоорганизации и связанных с ним понятий существенно расширяют кругозор студентов экономических направлений.

Ключевые слова: концепции современного естествознания, синергетика, самоорганизация

SELF-ORGANIZATION IN DISCIPLINE OF «THE CONCEPT OF MODERN NATURAL SCIENCES» FOR STUDENTS OF THE ECONOMIC DIRECTIONS

Erofeeva G.V., Nemirovich-Danchenko L.Y.

Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: egv@tpu.ru

The modern dynamics of socio-economic systems in the conditions of instability are considering bifurcations as elements of nonlinear nonequilibrium thermodynamics. The course «Concepts of modern science» from the standpoint of nonlinear nonequilibrium thermodynamics are considered elements of the self-organization of social and economic systems. In this connection, in this course appropriate to consider also concepts self-organization and synergy, bifurcation, attractor, and others. The article deals with public and private systems, reversible and irreversible processes, feedbacks, vibrations, Kondratieff cycles, probabilistic sense as the second law of thermodynamics universal concepts, allowing to apply the theory of bifurcations of various systems, including socio-economic. Studying the phenomenon of self-organization and related concepts significantly broadens the mind of students of economic trends.

Keywords: concepts of modern natural sciences, synergetics, self-organization

«Образование должно быть истинным, полным, ясным и прочным»
Ян Амос Коменский (1592–1670 гг.)

Самоорганизованные структуры, рассматриваемые в синергетике, возникают не только в физических и химических системах, но и в биологических, в том числе в социальных системах, к которым относится экономика. Синергетика показывает, как законы природы приводят к появлению определенного порядка в неупорядоченных системах и затем к усложнению и развитию образовавшихся упорядоченных структур [9]. В сложных сильнонеравновесных системах возможно возникновение записи информации в виде некоторого кода, с помощью которого управляется самовоспроизведение образовавшихся структур [10].

Экономические системы относятся к открытым сильнонеравновесным нелинейным системам, в которых происходят процессы, подчиняющиеся законам самоорганизации. В связи с этим студентам, обучающимся по экономическим направлениям, необходимо изучать характеристики и свойства нелинейных неравновесных систем.

По утверждению Мальцева В.А. [5], студентам следует знать, что проблема оптимизации экономических систем заключается не в произвольном, искусственном навязывании оптимизирующих критериев, а в корректировке и точной настройке тех оптимальных параметров, к которым система приходит в результате своей неравновесной самоорганизации.

Самоорганизация в дисциплине «Концепции современного естествознания»

Системы, как правило, развиваются в колебательном режиме, в том числе и процессы, происходящие в экономике. Проникновение идей естествознания в гуманитарные науки привело к использованию самоорганизации в качестве источника порядка и развития экономических систем. В качестве использования идей естествознания в экономике можно привести циклы Кондратьева [3]; понятия обратных связей,

которые были разработаны в биологии; эволюционные процессы; понятие энтропии; экономическая генетика и др.

Поскольку указанные понятия используются в экономически науках, то в дисциплине «Концепции современного естествознания» (КСЕ) необходимо рассмотреть информационный материал, объясняющий эти понятия и дать представление об их применении в экономике. Изучение процессов самоорганизации связано с нелинейной неравновесной термодинамикой открытых систем [7]. Поскольку контингент студентов не подготовлен к изучению нелинейной неравновесной термодинамики, сначала рассматриваются элементы системного подхода и неравновесные линейные термодинамические системы, в том числе явления переноса. В явлениях переноса присутствуют элементы самоорганизации и эти явления и закономерности не являются очень сложными для восприятия и наглядными в модельном представлении (разработаны модели диффузии и внутреннего трения).

Для рассмотрения процессов самоорганизации в экономике [6] студентам необходимо изучать понятия: открытых и закрытых систем, энтропии, обратимых и необратимых процессов, положительной и отрицательной обратных связей, колебаний и циклов, эволюции и др. Поэтому, прежде чем рассматривать явления самоорганизации в экономике, рассматриваются элементы неравновесной нелинейной термодинамики, включая второй закон термодинамики по Клаузиусу и Больцману. Поскольку в социальных коллективах, в том числе в экономике, развитие идет в сторону увеличения порядка, то рассматривается также характеристика порядка негэнтропия (по Шредингеру).

В курсе КСЕ рассматриваются длинноволновые циклы Кондратьева, так как они создают необходимые основы для оценки развития экономики и ее будущее состояние. Особенностью этих циклов является отличие в определении обратимых и необратимых процессов от этих понятий в термодинамике. По Кондратьеву: обратимыми называются такие процессы, которые могут изменять свое направление, носят волнообразный или циклический характер [3]. А необратимые – это такие процессы, направление которых не изменяется. Студентам указывается, какие процессы в экономике Н. Кондратьев относит к обратимым и необратимым. К обратимым относятся длинноволновые циклы продолжительностью 40–60 лет (например: движение цен, изменение заработной платы и процентов капитала и др.). Проявление процесса замещения технологических укладов происходит периодически в соответствии с ритмом длинноволновых колебаний мировой экономической активности [1].

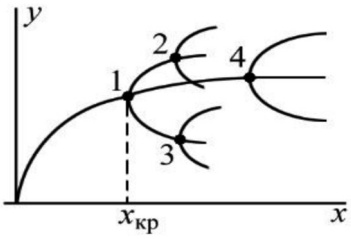
Было показано, что среднесрочные циклы (11–22 года) являются фазами длинноволновых циклов Кондратьева. Представляет интерес, что продолжительность среднесрочных циклов совпадает с длительностью цикла солнечной активности А.Л. Чижевского – 22 года.

Помимо циклов Кондратьева, в экономической теории рассматривается проявление самоорганизации в рыночном хозяйстве, а именно возникновение спонтанного динамического порядка из полного хаоса. В нашем курсе изучается динамический порядок, который проявляется в установлении равновесия между спросом и предложением и в смене одного порядка другим. Адам Смит (1723–1790) говорил, что рынок регулируется «невидимой рукой» [4]. Когда в биологии ввели понятие обратных связей, в качестве «невидимой руки» была названа отрицательная обратная связь. К. Майнцер [4] утверждает, что предложенная Адамом Смитом модель свободного рынка может быть объяснена с помощью самоорганизации.

Кроме того, в курсе КСЕ самоорганизация рассматривается как основа эволюции экономических систем. Применение самоорганизации в экономике строится на общности биологической эволюции и самоорганизации, которая рассматривается как экономическая эволюция [8]:

- Обе эволюции совершаются постепенно, без скачков и резких изменений.
- Эволюционные изменения в той и другой эволюциях обусловлены изменением окружающей среды и являются результатом адаптации, т.е. приспособления живых организмов, а также социальных коллективов к ней (окружающей среде).
- Существенная роль в той и другой эволюциях принадлежит случайностям: в биологической эволюции – это мутации; в социальных коллективах (цивилизациях) – стихийные бедствия и кризисы.
- Спонтанный, или самопроизвольный, порядок, который устанавливается при функционировании рыночного механизма, является устойчивым. Изменения в биологической эволюции закрепляются в дальнейшем.
- Та и другая эволюции идут в сторону увеличения порядка, т.е. являются низкоэнтропийными.

Наряду с эволюционным развитием цивилизаций, рассматривается и теория катастроф, которая предполагает смену одной цивилизацией другой в результате катастрофических происшествий. Рене Том разработал теорию катастроф для сложных нелинейных термодинамических систем. Показал, что в таких системах при критических значениях параметров возникает множественность решений нелинейных уравнений (точка бифуркации) [2]. В синергетике изучаются свойства точек бифуркаций и устанавливаются закономерности развития самоорганизующихся открытых систем, их переходы от хаоса к порядку и, наоборот, от порядка к хаосу. Универсальность термодинамики и синергетики позволяет применять теорию бифуркаций к различного рода системам: физическим, химическим, биологическим, социальным. В синергетике достаточно строго показывается, что никакими внешними воздействиями нельзя «навязать» системе нужное кому-либо поведение, можно только выбрать наиболее подходящий из потенциально заложенных в ней путей. Если этот принцип в реальной жизни нарушается, то это может привести к тяжелым последствиям в политике, экономике, экологии и т.д. или, что еще более опасно, к катастрофам [7].



Точки бифуркаций и аттрактор

Представляет интерес для студентов экономических направлений понятие аттрактора, связанное с явлением самоорганизации. Аттрактор (от лат. Attraho – притягиваю к себе) – одно из ключевых понятий синергетики, потенциальное состояние системы, к которому она постепенно эволюционирует, и которое рассматривается как сочетание внутренних и внешних условий системы, способствующих «выбору» самоорганизующейся системой одного из вариантов устойчивого развития. В этом плане аттрактор может рассматриваться как идеальное конечное состояние, к которому стремится система в своем развитии. В курсе рассматриваются примеры аттракторов, которыми могут являться стабильные состояния групп экономических вузов.

На рисунке представлена множественность решений нелинейных уравнений, которые возникают при критических значениях параметров (точки бифуркаций 1–4). Примерами бифуркаций может служить состояние, в котором находится абитуриент при выборе учебного заведения, состояние студента при выборе ответа при тестировании и т.д.

В качестве контроля знаний и проверки самостоятельной работы студентов в данном курсе предусмотрено проведение научной студенческой конференции по вопросам самоорганизации. Студенты докладывают по темам, как заданным преподавателем, так и выбранным самостоятельно. Темы докладов утверждаются на первых лекциях. Разработаны рекомендации по подготовке докладов. Доклады представляются в виде презентаций с использованием технологий веб 2.0.

Выводы

В литературных источниках широко представлено явление самоорганизации в различных системах, в том числе социально-экономических. Студенты, обучающиеся по экономическим направлениям, в курсе КСЕ изучают процессы, подчиняющиеся законам самоорганизации, которые необходимо учитывать при оптимизации экономических систем. Для учета влияния процессов самоорганизации студентам необходимо изучить элементы нелинейной неравновесной термодинамики, рассматриваемые на базе курса «КСЕ», в котором представлены идеи естествознания, в том числе идеи синергетики, основой изучения которых являются элементы нелинейной неравновесной термодинамики.

Список литературы

1. Глазьев С. Мировой экономический кризис как процесс смены технологических укладов // Вопросы экономики/ – 2009. – № 3. – С. 26–38.

2. Грицанов А., Румянцева Т., Можейко М. История философии: Энциклопедия. – Мн.: Интерпрессервис; Книжный Дом. 2002. – 1376 с.

3. Кондратьев Н.Д. Избранные сочинения. – М.: Экономика, 1993. – 543 с.

4. Майнцер К. Сложносистемное мышление: Материя, разум, человечество. Новый синтез. – М.: Книжный дом «Либроком», 2009. – 464 с.

5. Мальцев В.А. Рыночный аттрактор и инновационное развитие российской экономики // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 10. – С. 47–48.

6. Мясников А.А. О синергетической природе экономической цикличности // Российское предпринимательство. – 2008. – № 9 Вып 2(119). – С. 30–36.

7. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: пер. с анг. / под ред. Ю.Л. Климоновича. – М.: Мир, 1979. – 512 с.

8. Рузавин Г. Самоорганизация и организация экономики и поиск новой парадигмы экономической науки // Вопросы экономики. – 1993. – № 11. – С. 24–32.

9. Хакен Г. Информация и самоорганизация. – М.: Мир, 1993. – 360 с.

10. Эйген М., Шустер П. Гиперциклы. – М.: Мир, 1982. – 270 с.

УДК 374.1

САМОПОЗНАНИЕ МОЛОДЁЖИ В РОЛИ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЯ НА БАЗЕ АСБИ ТГАСУ

Иконникова К.В., Иконникова Л.Ф., Колтунова Е.А.

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, e-mail: ikonna@yandex.ru

Представлена концепция функционирования студенческого бизнес-инкубатора АСБИ ТГАСУ. Показано, что основной функцией бизнес-инкубатора является не обеспечение стартапов офисами и комплексом офисной недвижимости, а создание удобного места для общения и решения трех ключевых задач – обучение бизнес-навыкам, привлечение финансирования и создание горизонтальных связей. Рассмотрены этапы самопознания молодежи в роли предпринимателя: обучение бизнес-навыкам на специализированных Курсах → защита проекта на Конкурсе → продвижение проекта-Резидента с финансовой и консалтинговой поддержкой. Представлено содержание специализированного «Инновационного курса образования», направленного на формирование предпринимательских способностей молодежи в архитектурно-строительной предпринимательской среде. Отличительной особенностью данного Курса является наполнение не образовательными дисциплинами, а образовательной областью (архитектурно-строительная предпринимательская сфера деятельности). Изложена процедура заселения в бизнес-инкубатор в качестве Резидента через прохождение по Конкурсу. Представлены результаты работы АСБИ по выстраиванию студентами своей траектории успеха.

Ключевые слова: бизнес-инкубатор, самопознание, предприниматель, успех

SELF-KNOWLEDGE OF YOUNG PEOPLE IN THE ROLE OF AN ENTREPRENEUR ON THE BASIS OF ASBE TSUAB

Ikonnikova K.V., Ikonnikova L.F., Koltunova E.A.

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, e-mail: ikonna@yandex.ru

The concept of functioning of the student business incubator of ASBI TSUAB. It is shown that the main function of a business incubator is not providing startups offices and office real estate complex, and the creation of a convenient place for communication and solving three key challenges – learning business skills, fundraising and the creation of horizontal links. The stages of self-knowledge of young people in the role of an entrepreneur: learning business skills at specialized Courses → security project at the Competition → the promotion of the project the Resident with financial and consulting support. The content of specialized Innovative course of education» aimed at the development of entrepreneurial skills of young people in architecture and construction business environment. A distinctive feature of this Course is not filling educational disciplines, and education areas (architecture and construction of entrepreneurial activity). Set out the procedure for settling in the business incubator as a Resident through the passage of the Competition. Presents the results of ASBI on building students its trajectory of success.

Keywords: business incubator, self, entrepreneur, success

В современном мире размытость социально-экономических перспектив развития общества выдвигает на первый план вопрос подготовки не профессионалов узкого профиля, а мобильных личностей: готовых к быстрой смене области профессиональной деятельности; создающих при необходимости свою собственную профессиональную нишу, свое рабочее место. Формируется идеал Успешного Человека, обладающего большим потенциалом знаний, умений и навыков, которые он превращает в своего рода «рабочий капитал». Очень часто образ успешного человека ассоциируется с предпринимателем – человеком, у которого есть своё дело, направленное на создание новых или же улучшение уже существующих продуктов/услуг и выгодную продажу их на рынке. Предпринимательство как вид человеческой деятельности открывает большие возможности для материального и духовного обогащения [1, 6].

Однако по статистике меньше 5% людей могут что-то предпринимать, остальные только исполнители. Это объясняется тем, что предприниматель должен обладать разными способностями, навыками, психологическими характеристиками, не обязательно совпадающими с его основной профессией. А вот к обязательным чертам предпринимателя относятся живость, инициатива, предприимчивость, смелая открытость новым возможностям, целеустремленность, упорство, высокая нравственность. Без этого достигается только сиюминутная удача, которая может смениться потерями или вовсе банкротством. Поэтому предпринимательство должно начинаться с самопознания, установления своей психологической предрасположенности к этой деятельности [12].

Томская область в течение ряда лет является победителем Всероссийского конкурса «Лучший регион в области развития

малого и среднего предпринимательства». Каждый четвертый томский предприниматель занимается бизнесом более 10 лет [7]. Развитие и устойчивость предпринимательской деятельности связаны, в первую очередь, с созданием сети региональных и муниципальных бизнес-инкубаторов различных направлений [8]. Именно здесь происходит первое знакомство с трудностями предпринимательской деятельности и способами с ними справиться. Оценивается готовность начинать все «с нуля», к максимальному погружению в новое дело, к получению новых знаний, к решению неприятных проблем и большой ответственности перед сотрудниками, партнерами, клиентами и государством.

При этом важно как можно более раннее осознание и принятие личностью сегодняшних ценностей общества. В связи с этим актуальным является системное вовлечение молодежи в предпринимательскую деятельность. Поэтому на базе многих профессиональных учебных заведений создаются студенческие бизнес-инкубаторы. Первый в России студенческий бизнес-инкубатор был открыт в Томске в 2004 году на базе ТУСУРа [9]. Сейчас в каждом томском вузе есть собственные бизнес-инкубаторы. Бизнес-инкубатор и учебное заведение функционируют как единый учебно-производственный комплекс. Масштабная цель, которую ставит перед собой такой учебно-производственный комплекс, – готовить специалистов нового типа, знающих, как претворять в жизнь свои творческие разработки; инновационно активных профессионалов, способных реализовать свой потенциал в крупных компаниях и в созданных собственных предприятиях. За время обучения в вузе все желающие студенты получают возможность оценить себя в роли предпринимателя. При этом процесс самопознания протекает в условиях с минимальными материальными затратами, без нарушения душевного комфорта, с поддержкой ведущих специалистов в области организации и ведения предпринимательской деятельности.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящем сообщении рассмотрены этапы деятельности студенческого бизнес-инкубатора АСБИ ТГАСУ, направленной на самопознание молодежи в роли предпринимателя. Архитектурно-строительный бизнес-инкубатор (АСБИ) открыт на базе Томского архитектурно-строительного университета (ТГАСУ) в 2006 году. Он стал первым в России бизнес-инкубатором строительного профиля и одной из составляющих новой модели системы подготовки инновационных кадров. Следуя мировой практике [2], основной функцией бизнес-инкубатора является не имущественная поддержка начинающих предпринимателей (обеспечение стартапов офисами и комплексом офисной недвижимости), а создание удобного места для общения и решения трех ключевых задач – обучение бизнес-навыкам, привлечение финансирования и создание горизонтальных связей. Отсюда концепция АСБИ – бизнес-инкубатор это пространство для аккумуляции бизнес-идей и расширения диапазона возможностей, это предоставление помощи по прохождению траектории «идея – разработка проекта – выпуск продукта – регистрация собственности – рынок сбыта – дивиденды». Основными задачами архитектурно-строительного бизнес-инкубатора являются [10]:

- Привлечение и обучение студенческой молодежи, аспирантов и молодых научных сотрудников процессу создания, разработки и реализации востребованной наукоемкой и экономически выгодной продукции и технологий в архитектурно-строительном комплексе.
- Отработка механизма генерации и реализации оригинальных идей в архитектуре и строительстве при разработке новых проектов и создании новых строительных материалов, а также при обработке управленческих решений в системе управления городским хозяйством.
- Решение проблем субъектов малого предпринимательства, возникающих на этапе становления бизнеса в научно-технической сфере.

Контингент молодежи, желающей познать азы предпринимательской культуры, различен: школьники; студенты; молодые учёные, чьи проекты уже оформлены и готовы к реализации.

Для старшеклассников и студентов, которые находятся только на этапе формирования собственной идеи и вхождения в предпринимательскую среду, в инкубаторе разработан «Инновационный курс образования», направленный на формирование предпринимательских и адаптационных способностей молодежи в архитектурно-строительной предпринимательской среде. Отличительной особенностью этого курса является:

1. Курс содержит не образовательные дисциплины, а образовательную область (архитектурно-строительная предпринимательская сфера деятельности).

2. Образовательный процесс направлен на формирование раннего осознания и принятия личностью сегодняшних ценностей общества (утверждение приоритетов образования, развитие творческого потенциала и активности, повышение престижа и статуса предпринимательской логики и деятельности среди старшеклассников общеобразовательных учреждений и студентов младших курсов НПО, СПО, вузов). Раннее начало – это самый главный пункт формирования инновационного мышления, так как этап 16–25 лет считается «реалистической стадией самоопределения в профессии».

3. Используются инновационные методы и формы обучения, направленные на сближение образовательного и производственного процессов (деятельностные методы и проектно-организационная форма по замкнутому циклу «школьник-студент-преподаватель»).

4. Обучение проводится по авторским программам, разработанным сотрудниками АСБИ и преподавателями ТГАСУ. Предпосылками для эффективного проведения инновационного образовательного процесса на базе АСБИ являются: высокий уровень интеграции науки и практики, мощное материально-техническое оснащение и оперативное обновление его содержания, высокий уровень квалификации преподавателей и индивидуальная работа с обучающимися.

Содержание «Инновационного курса образования» определено следующей образовательной областью – архитектурно-строительная предпринимательская сфера деятельности. В набор образовательных услуг по освоению в этой области новых знаний и умений, развитию и формированию профессиональных и личностных компетенций входят четыре раздела: бизнес-образование, технологии проектирования, межкультурные коммуникации, психолого-развивающие технологии. Образовательный процесс проходит по 9 авторским Программам, разработанным сотрудниками АСБИ, аспирантами и ведущими преподавателями ТГАСУ.

В Программах используются различные методы обучения:

– пассивные (объяснительно-иллюстративное изложение, демонстрационный и иллюстративный методы совместно с дискуссией);

– активные игровые и неигровые методы (дискуссия, мозговой штурм, упражнения, активная рефлексия, деловые и ролевые игры, кейс-метод, самопрезентация, моделирование, системный анализ, проблемный подход, мысленный эксперимент, практические задания) [3].

№ п/п	Название раздела, программы	Объем (час.)
	Раздел 1. Бизнес-образование.	
1	Основы предпринимательства	54
2	Основы бизнес-планирования	36
	Раздел 2. Технологии проектирования	
3	Проектирование для дизайнеров	64
	Раздел 3. Межкультурные коммуникации	
4	Бизнес-курс иностранного языка	72
5	Языковые тренинги по иностранным языкам	72
	Раздел 4. Психолого-развивающие технологии	
6	Развитие предпринимательских компетенций (психологические тренинги на развитие командного мышления и принятие правил рынка)	30
7	Развитие творческого потенциала: введение в инженерное творчество, эвристические методы изобретательства, алгоритмический метод изобретательства (ТРИЗ), основы защиты интеллектуальной собственности и авторского права (патентоведение)	72
8	Развитие экологически целесообразного поведения и повышение уровня предпринимательской культуры	36
9	Сопровождение проектной деятельности и развитие навыков эффективной самопрезентации	72

Это позволяет более эффективно осуществить педагогическое сопровождение обучающегося в приобретении профессиональных и личностных компетенций. При этом реализуются инновационные педагогические и психологические условия: не нарушается уровень душевного комфорта, учитываются возрастные и индивидуальные особенности; развиваются самостоятельность и сотрудничество, актуализируется субъективная позиция. Занятия клиентов бизнес-инкубатора с бизнес-тренерами проходят в общих переговорных и общественных пространствах бизнес-инкубатора.

Каждая Программа включает защиту индивидуального проекта на конференциях и конкурсах различного уровня, что дает возможность пополнить и улучшить качество портфолио обучающегося, ускорить процесс его самоопределения. В статьях [4, 5] представлены результаты работы студентов над своими проектами и прослежена траектория достижения их успеха.

Кроме того, АСБИ регулярно проводит Дни открытых дверей, конференции, конкурсы бизнес-идей, где активно участвуют школьники и студенты, что позволяет им более чётко формулировать свои идеи и оформлять их в проекты, оттачивать навыки самопрезентации, формировать команду единомышленников.

После окончания Курса обучения по программам и оформления идеи в бизнес-проект все желающие могут участвовать в ежегодном «Конкурсе бизнес-проектов и творческих разработок в архитектурно-строительном комплексе для реализации в бизнес-инкубаторе ТГАСУ». Цели Конкурса согласуются со стратегической целью ТГАСУ и комплексной программой развития ТГАСУ. Для участия в Конкурсе необходимо оформить заявку и анкету инновационного предложения, защитить свой проект перед конкурсной комиссией и пройти конкурсный отбор [11]. Главное требование к проектам-конкурсантам – возможность их коммерциализации и вывода на рынок (наукоемкие проекты, главным образом, в архитектуре, строительстве, ЖКХ, создании новых строительных материалов, в системе городского хозяйства, а также в дизайне). На Конкурс может быть представлен коллективный или индивидуальный предпринимательский проект. Предпринимательский проект направлен на единоразовое получение значительного дохода либо на извлечение прибыли в течение определенного периода времени. Поэтому, после получения статуса резидента АСБИ, проектанту предоставляется на один год (с возможностью продления его до трех лет):

- собственное офисное помещение, оснащённое мебелью, оргтехникой, телефонной линией, выходом в Internet;
- консультационное обслуживание специалистов бизнес-инкубатора по всем аспектам организации и ведения бизнеса (информационное, бухгалтерское, экономическое, юридическое);
- при необходимости экспертного заключения консультации специалистов профильных кафедр и лабораторий (анализ бизнес-идеи и способов её развития);
- помощь в оформлении проекта и документов для участия в программах финансовой поддержки из различных источников (участие в конкурсах, получение грантов и субсидий, информационное сопровождение проектов).

Важно отметить, что резиденты бизнес-инкубатора привлекают к ведению своего проекта старшеклассников и студентов, активно проявивших себя на Курсах. Это несомненно, является для них ценным опытом в плане приобретения и реализации практических навыков креативного менеджера, управленца создаваемого предприятия-резидента.

Выводы

Студенческий бизнес-инкубатор даёт молодежи уникальную возможность самопознать себя в роли предпринимателя с минимальными материальными и моральными издержками:

– получить знания и навыки, необходимые для оценки собственного предпринимательского потенциала;

– проявить свои предпринимательские качества через поиск оригинальной бизнес-идеи и разработку её в проект;

– продвигать свой проект с привлечением финансовых и административных структур ведения бизнеса.

Список литературы

1. Владимирская А. Азбука молодого бизнесмена. – М., 2005. – 240 с.

2. Гришанков Д.Э., Наумов С.А. Руководство по созданию и развитию инновационных центров (технологии и закономерности). – М.: Рейтинговое агенство «Эксперт РА» и фонд «Сколково», 2012. – 144 с. URL: www.raexpert.ru/conference/summit_in_2012/guide/ (дата обращения: 12.05.2015).

3. Иконникова Л.Ф., Иконникова К.В. Проектно-организационное обучение и проблемно ориентированное учебное занятие // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 1–7(226); URL: www.science-education.ru/117-13275. (дата обращения: 05.05.2015).

4. Иконникова Л.Ф., Иконникова К.В. Формирование культуры алгоритмического мышления на учебных занятиях по предмету «Химия» // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 1–7; URL: http://www.science-education.ru/121-17616 (дата обращения: 05.05.2015).

5. Иконникова Л.Ф., Иконникова К.В. Траектория достижения успеха студентом в свете ФГОС нового поколения // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 1–6 (144); URL: www.science-education.ru/119-15224 (дата обращения: 05.05.2015).

6. Мальцева Л.А., Орлов А.А., Рыбаков С.А. Организуя собственный бизнес. – М.: Изд.-во «Эксмо», 2008. – 224 с.

7. Интернет-ресурс: Сайт «Малый и средний бизнес Томской области». – http://mb.tomsk.ru (дата обращения: 25.05.2015).

8. Найденова Р.И. Бизнес-инкубаторы как эффективный инструмент социально-экономического развития регионов // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 9 – С. 89–93; URL: www.rae.ru/snt/?section=content&op=show_article&article_id=2619 (дата обращения: 20.05.2015).

9. Интернет-ресурс: Сайт. – sbi.tusur.ru/homepage/about-business-incubator (дата обращения: 15.05.2015).

10. Интернет-ресурс: Сайт. – http://www.tsuab.ru/ru/struktura-tgasu/upravl-nd/asbi/news/?id=1542 (дата обращения: 05.05.2015).

11. Интернет-ресурс: Сайт. – http://www.tsuab.ru/ru/struktura-tgasu/upravl-nd/asbi/konkurs/ (дата обращения: 05.05.2015).

12. Фузеев А., Фузеева М. Start-up: открываем новый бизнес-проект. С чего начать, как преуспеть. – Спб.: Изд.-во «Питер», 2009. – 200 с.

УДК 378.147

ЗНАЧЕНИЕ ГОТОВНОСТИ БУДУЩИХ ПЕДАГОГОВ К УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СИСТЕМЕ 12-ЛЕТНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Санхаева А.Н.

Карагандинский государственный университет имени академика Е.А. Букетова, Караганда, e-mail: aliya_s08@mail.ru

В данной статье рассматривается необходимость изучения педагогического менеджмента в системе 12-летнего образования в Казахстане, формирование готовности будущих педагогов к управленческой деятельности. Раскрывается содержание понятий «менеджмент», «управленческая деятельность в системе 12-летнего образования». Дается анализ различных подходов к содержанию данных понятий. Анализируются мнения отечественных и зарубежных ученых о понятиях «готовность» и «установка», дается сравнительный анализ. В статье описываются различные подходы к содержанию понятия готовности к управленческой деятельности; описываются виды готовности, такие как ситуативная и длительная; раскрываются компоненты готовности: мотивационный, ориентационный, операционный, волевой, оценочный.

Ключевые слова: менеджмент, педагогический менеджмент, 12-летнее образование, готовность к управленческой деятельности, мотивационная готовность, ориентационная готовность, операционная готовность, волевая готовность, оценочная готовность

CONTENTS OF READINESS OF FUTURE TEACHERS TO MANAGEMENT IN THE SYSTEM OF EDUCATION THE 12-YEAR EDUCATION

Sankhayeva A.N.

Karaganda State University after E.A. Buketov, Karaganda, e-mail: aliya_s08@mail.ru

This article discusses the need to study the pedagogical management in the 12 years of education in Kazakhstan, formation of readiness of the future teachers to management. The content of the concepts of «management», «management activities in the 12 years of education.» The analysis of the various approaches to the content of these concepts. Analyzed the views of domestic and foreign scientists on the concept of «readiness» and «installation», provides a comparative analysis. This article describes the different approaches to the content of the concept of readiness management activities; describes the types of readiness, such as situational and long-term; disclose the components of readiness: motivational, orientational, operational, volitional, evaluation.

Keywords: management, educational management, 12-year education, readiness for management activities, motivational readiness, orientational readiness, operational readiness, volitional readiness, readiness evaluation

Одним из стратегических направлений мирового образования является преодоление традиционного стиля обучения и переход к новой, развивающей, конструктивной модели образования, обеспечивающей познавательную активность и самостоятельность мышления учащихся. Возрастает роль и значение системы образования, человеческих ресурсов как критериев уровня общественного развития, экономической мощи и национальной безопасности страны.

Изменения в системе общественных отношений оказывают влияние на образование, требуя от него мобильности, адекватного ответа на реалии нового исторического этапа и соответствия потребностям развития экономики. Учащиеся должны не просто овладеть суммой знаний, умений и навыков, но и умением самостоятельно добывать, анализировать, структурировать и эффективно использовать информацию для максимальной самореализации и полезного участия в жизни общества.

Мировой опыт свидетельствует о необходимости опережающих темпов развития среднего образования, обеспечивающего подготовку выпускников для успешного участия в экономической и общественной жизни с учетом постоянного изменения мира. Важно усиление роли школьного образования в реализации задач личностного развития ученика, его социализации, психического и физического здоровьесбережения.

В Казахстане за последние годы сделаны значительные шаги по обновлению системы образования, разработаны и внедрены государственные общеобязательные стандарты образования, внедрено вариативное образование, начата работа по подготовке к внедрению 12-летнего образования.

Для эффективного управления системой 12-летнего образования и обеспечения качества обучения необходимо четкое распределение функций школы, местного сообщества, социальных партнеров и государственных органов управления.

В педагогической науке и практике все более усиливается стремление осмыслить целостный педагогический процесс с позиций науки управления, придать ему строгий

научно обоснованный характер. Справедливо утверждение многих исследователей, что управление реально и необходимо не только в области технических, производственных процессов, но и в сфере сложных социальных систем, в том числе педагогических.

Слово «менеджмент» было заимствовано из английского языка (англ. «management») и дословно переводится как «управление». Однако корни данного термина уходят далеко в прошлое. Английское слово «manage» произошло от латинского «manus», что означает «рука». Первоначально «manage» означало «объезжать лошадей», затем – «владеть оружием», «управлять колесницей» и лишь позже – «управлять людьми» [1].

На сегодняшний день, как указывает С.А. Езопова, менеджмент рассматривается как деятельность, направленная на создание организаций, управление ими путем определения целей и способов их достижения. При этом следует помнить, что организации состоят из людей, которые обладают индивидуальными уникальными характеристиками, обусловливающими различия в их поведении. Поэтому зачастую менеджмент рассматривается как искусство управления, которое заключается в умении руководителя оценить неповторимость ситуации и, исходя из этого, определить путь развития организации, учитывая ее человеческий потенциал. Определение менеджмента как деятельности и искусства позволяет говорить о существовании в обществе многовековой управленческой практики [1].

Для эффективного управления деятельностью системы 12-летнего образования надо иметь четкое представление о закономерностях и особенностях ее функционирования, факторах, определяющих ее развитие.

Следовательно, начинать подготовку к управленческой деятельности в системе 12-летнего образования необходимо уже в высших учебных заведениях.

Проблема формирования готовности будущих педагогов к профессиональной деятельности все чаще привлекает внимание исследователей. Выделяют несколько направлений этой проблемы: определено содержание и показатели готовности к педагогическому труду (В.А. Сластенин, Г.Б. Зборовский и др.); разработаны теоретические основы психологической готовности (Л.Г. Ахтариева и др.); идейно-нравственной (З.К. Бакшеева и др.); готовности к отдельным видам педагогической деятельности (А.И. Андарало, Т.Ф. Садчинова и др.), а также нравственно-деятельностного подхода (Л.В. Кондрашова) [2], раскрыты теоретические основы совершенствования подготовки учителя к управлению педагогическим процессом в малокомплектной школе (Г.З. Адильгазинов) [3], изучено формирование основ готовности будущих учителей к управлению педагогическим процессом (Н.Н. Рябуха) [4].

По мнению Г.З. Адильгазинова, при формировании понятия «готовность» исходным должен быть личностно-деятельностный подход, в основе которого лежит ведущий принцип психологии, подходить к изучению человека через анализ его деятельности и общественных отношений (С.Л. Рубинштейн, Л.Н. Леонтьев) [3].

Готовность – это первичное, фундаментальное условие выполнения любой деятельности. В исследованиях по социальной, возрастной, педагогической психологии можно встретить трактовки понятия «готовность» как состояния и как качества личности. М.И. Дьяченко и А.А. Кандыбович понимают готовность, прежде всего, как активно-деятельностное состояние личности, отражающее содержание стоящей перед ней задачи и условия предстоящего его выполнения. При этом они не противопоставляют готовность как психическое состояние и как качество личности, считая, что и в том и в другом случае готовность есть психологическая предпосылка эффективности деятельности.

В толковом словаре русского языка С.И. Ожегова понятие «готовность» определяется как состояние, при котором все сделано, все готово для чего-нибудь [5]. Следовательно, можно предположить, что и результат, достигнутый в процессе целенаправленной подготовки педагога к осуществлению управленческой деятельности в системе образования выразится аналогично как состояние готовности, а более конкретно – готовности к управлению педагогическим процессом.

Философский словарь дает такое определение данному понятию: «… это элемент, функция организованных систем различной природы (биологических, социальных, технических), обеспечивающая сохранение их определенной структуры, поддержание режима деятельности, реализацию программы, цели деятельности…» [6].

Готовность является предметом изучения в исследованиях как педагогических, так и психологических. Ученые-педагоги сосредотачивают внимание на выявлении факторов и условий, дидактических и воспитательных средств, благодаря которым

становится возможным осуществление процесса становления и развития данного качества. Психологи в своих работах акцентируют внимание на установлении характера связей, зависимостей между состоянием готовности и эффективной деятельности.

Несмотря на то что существует немало различий в оценке готовности, большинство авторов рассматривает ее как определенное психическое состояние.

Для понимания сущности готовности к деятельности важное значение имеют исследования установки, поэтому один из часто встречающихся подходов в рассмотрении психологической готовности связан с феноменом установки. Наиболее разработанной в психологии является теория установки Д.Н. Узнадзе и его учеников. Согласно этой концепции, установка является готовностью к активности в определенном направлении, возникновение которой зависит от наличия следующих условий: от потребности, действующей в данном организме, и от объективной ситуации удовлетворения этой потребности. Установка, по мнению автора, является самым важным компонентом в деятельности человека и представляет собой целостное образование, характеризующее такое состояние активности субъекта, на основе которого возникает деятельность определенного характера и направленности.

Так, установка – это готовность, предрасположенность субъекта, возникающая при предвосхищении им появления определенного объекта и обеспечивающая устойчивый, целенаправленный характер протекания деятельности по сравнению с данным объектом [7].

Педагогическая деятельность – деятельность социальная, поскольку основными ее участниками являются люди. Поэтому необходимо обратить внимание на трактовку феномена установки в социальной психологии. Американские психологи У. Томас и Ф. Знанецкий под социальной установкой (аттитюдом) понимают психологический процесс, взятый в отношении к социальному миру и в связи с социальными ценностями. Г. Олпорт, обобщив опыт по исследованию аттитюда, указывает, что установка есть состояние психологической готовности, складывающееся на основе предшествующего опыта и оказывающее направленное влияние на реакции индивида относительно всех объектов или ситуаций, с которыми он связан. Таким образом, установка есть состояние человека, обеспечивающее эффективную готовность его к деятельности [1].

Таким образом, необходима специальная работа по приобретению этого состояния, так как оно складывается лишь на основе опыта.

Ш. Надирашвили рассматривает социальные установки личности, отражающие субъективные ориентации индивидов как членов группы (или общества) на те, или иные ценности, предписывающие индивидам определенные, социально принятые способы поведения. Аттитюды – фиксированные социальные установки, этим подчеркивается устойчивый, длительный характер этих специфических психических состояний [2].

Социальная установка личности или ее устойчивая готовность к деятельности обусловлена наличием трех взаимосвязанных компонентов: когнитивного (познавательного), эмоционального и поведенческого. Следовательно, можно предположить, что установка побуждается, с одной стороны, характером отношения к объекту, с другой знаниями о нем. Кроме того, и в первом и во втором случае решающее значение в формировании готовности к деятельности принадлежит опыту.

Таким образом, вышеизложенное позволяет сделать вывод о сложности, полиструктурности установок вообще и готовности как установки к той или иной деятельности, в частности. А в целом проведенный анализ подходов к определению понятия «готовность», подтверждает, что в психологии готовность понимается и как состояние личности, и как качество личности, и как установка на ту или иную деятельность.

Понятие профессиональной готовности вводится в педагогику в семидесятые годы. Как отмечает К.М. Дурай-Новакова, это понятие происходит от понятия «психологическая готовность». К.М. Дурай-Новакова считает, что профессиональная готовность представляет личностную предпосылку эффективности педагогической деятельности. При этом психическое состояние может переходить в процессе деятельности в свойство, в систему интегрированных свойств, в качество будущего учителя [2]. Таким образом, на основании анализа психолого-педагогической литературы, профессиональная готовность педагога может быть интерпретирована как установка на педагогическую деятельность.

Опираясь на исследования М.И. Дьяченко и А.А. Кандыбович, К.М. Дурай-Новаковой, Н.В. Кузьминой, Н.Д. Хмель, под профессиональной готовностью мы понимаем интегральное образование, формирующееся

в результате специальной подготовки и практического опыта работы, содержащее в единстве профессионально-личностный, содержательный и процессуальный компоненты [2].

Возникновение готовности к деятельности, по мнению авторов, начинается с постановки цели на основе потребностей и мотивов. Далее идет разработка плана, установок, моделей, схем предстоящих действий, и, наконец, завершающей стадией является претворение появившейся готовности в предметных действиях, применение определенных средств и способов деятельности и сопоставление полученных результатов с поставленными целями деятельности.

Авторы также предлагают различать ситуативную и длительную готовность. Ситуативная готовность характеризуется относительной устойчивостью и подвержена влиянию многих факторов, имеющих место в каждой конкретной ситуации. Длительная же готовность формируется заранее, в результате специально организованной деятельности, в том числе и педагогической. В отличие от ситуативной готовности, она действует и проявляется постоянно и представляет важнейшую предпосылку успешной деятельности.

В педагогическом аспекте наибольший интерес представляет именно длительная готовность. Во-первых, потому что данное состояние может быть заранее сформировано и способно развиваться при определенных условиях. Во-вторых, потому что, обладая устойчивостью, длительная готовность позволит достигнуть стабильных результатов в деятельности.

В состоянии длительной готовности, по мнению М.И. Дьяченко и Л.А. Кандыбович, наиболее важными компонентами готовности является мотивационный, ориентационный, операционный, волевой, оценочный [2].

Мотивационный выражается в наличии потребности успешно выполнять поставленную задачу, интереса к объекту деятельности, так и способам ее осуществления, стремления к успеху.

Ориентационный компонент готовности включает знания и представления об особенностях и условиях деятельности; операционный – владение способами и приемами деятельности, необходимыми знаниями, умениями, навыками; волевой – характеризует внутреннюю потребность в управлении действиями, из которых складывается выполнение обязанностей; и оценочный предполагает самооценку своей подготовленности и соответствия процесса решения профессиональных задач поставленным образцам.

Необходимо остановиться на рассмотрении готовности к управленческой деятельности в системе образования, а именно в системе 12-летнего образования, поскольку управление педагогическим процессом есть разновидность педагогической деятельности.

В.А. Якунин отмечает, что обучение и воспитание есть целенаправленная система воздействий, обеспечивающих усвоение человеком общественного опыта. Считая организатора усвоения этого опыта, педагог делает вывод о том, что обучать и воспитывать людей – это значит управлять ими [2].

Таким образом, в содержание основ готовности будущих педагогов к управленческой деятельности в системе 12-летнего образования можно включить такие компоненты, как мотивы выбора профессии, педагогическая направленность (положительное отношение к педагогической профессии, установка на педагогическую деятельность), профессионально значимые качества личности; широкий объем знаний, умений и навыков; эмоциональные и волевые свойства будущего педагога, его состояния.

Список литературы

1. Езопова С.А. Менеджмент в дошкольном образовании: Учебное пособие. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 320 с.

2. Бисенбаева А.А. Сущность управленческой деятельности // Менеджмент в образовании. – 2003. – № 2. – С. 26–31.

3. Адильгазинов Г.З. Теоретические основы совершенствования подготовки учителя к управлению педагогическим процессом в малокомплектной школе: дис. … д-ра пед. наук. – Алматы, 2002. – 337 с.

4. Рябуха Н.Н. Формирование основ готовности будущих учителей к управлению педагогическим процессом: дис. … канд.пед.наук. – Алма-Ата, 1990. – 212 с.

5. Толковый словарь русского языка: 80000 слов и фразеологические выражения/ С.И. Ожегов, Н.Ю. Шведова– 4-ое изд, доп. – М.: Азбуковник, 2002. – 943 с.

6. Философский словарь Владимира Соловьева / Соловьев В. – Ростов н/Д: Феникс, 2000. – 464 с.

7. Узнадзе Д.Н. Психология установки. – Питер: СПб., 2001. – 416 с.