

ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЯ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ СЕЗОННЫМ ВИРУСОМ ГРИППА А/Н1N1

Анна Владимировна КОВНЕР, Ольга Григорьевна КУРСКАЯ,
Александр Михайлович ШЕСТОПАЛОВ

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной
и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Помимо повреждения респираторного тракта, острая вирусная инфекция, обусловленная вирусом гриппа А, в организме человека может вызывать повреждение центральной нервной системы. Основываясь на предыдущих исследованиях, свидетельствующих о том, что высокопатогенный вирус гриппа А/Н5N1 А/Goose/Krasnoozerskoye/627/05 является нейротропным и индуцирует воспаление в ЦНС, в настоящей работе был исследован нейротропный и провоспалительный потенциал сезонного вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 на мышинной модели. **Материал и методы.** Работа проведена на двухмесячных мышах-самцах линии BALB/c, разделенных на две группы – интактные (5 животных) и инфицированные интраназально одной минимальной полулетальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 (20 животных для вирусологических и 35 – для гистологических работ). Титрование вируса, полученного из гомогенатов легких и головного мозга, проводили на клетках MDCK, рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина и выражали в IgTCID₅₀/мл. Гистологические работы включали в себя иммуногистохимический анализ легких и головного мозга для детекции вируса гриппа, маркеров воспаления и репарации ткани, а также морфологический анализ деструктивных изменений в тканях фронтальной коры головного мозга. **Результаты и их обсуждение.** Впервые показано, что сезонный вирус гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 не обладает нейротропным потенциалом. Моделирование гриппозной инфекции с использованием выбранного штамма вызывает повреждение фронтальной коры головного мозга, выражающееся периваскулярным и перичеллюлярным отеком, мелкими очагами геморрагий и глиоцитозом. Инфицирование мышей линии BALB/c выбранным штаммом вируса гриппа А приводит к активации клеток микроглии фронтальной коры головного мозга. При этом классической смены фенотипа с М1 на М2 не происходит, на поздних сутках эксперимента (21–30) преобладает провоспалительный классический фенотип.

Ключевые слова: вирус гриппа А/Н1N1, фронтальная кора головного мозга, отек, воспаление, поляризация клеток микроглии.

Вирусы гриппа А способны инфицировать широкий круг животных, от птиц до людей. Эпидемии гриппа происходят каждую зиму [4], что приводит к увеличению госпитализации и смертности, особенно среди детей и людей пожилого возраста, и поэтому профилактика и лечение данного заболевания становится приоритетным во многих регионах мира [16]. Мультисегментарный вирус гриппа покрыт оболочкой с одноцепочечной РНК негативной полярности, принадлежит к семейству Orthomyxoviridae [19]. Вирусы гриппа делятся на три типа: А, В и С, из которых А и В

являются клинически наиболее важными. Сезонные штаммы вирусов гриппа А представляют собой серотипы Н1N1 и Н3N2 [10]. В дополнение к респираторным нарушениям острая вирусная инфекция в организме человека может привести к повреждению ЦНС, что сопровождается прогрессирующей энцефалопатией в сочетании с тяжелой головной болью, а также комой на фоне увеличения локусов отека и воспаления головного мозга до летального исхода [6]. В настоящее время существует ограниченное количество работ, в которых демонстрируется потенциал вирусов гриппа,

Ковнер А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, e-mail: anya.kovner@gmail.com

Курская О.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Шестопалов А.М. – д.б.н., проф., рук. отдела, e-mail: shestopalov2@mail.ru

не являющихся нейротропными, инициировать различные нейродегенеративные поражения [16, 17, 19]. Однако механизмы индукции повреждения головного мозга являются спорными: с одной стороны, они могут быть связаны с первичной реакцией клеток в ответ на присутствие вируса в ткани ЦНС, а с другой – результатом системного иммунного ответа, вторичного по отношению к инфекционному возбудителю.

Высказано предположение, что глия-опосредованное нейровоспаление в сочетании с респираторной инфекцией может привести к кумулятивному повреждению нейронов на протяжении всей жизни [13]. Функциональное состояние клеток микроглии может варьироваться от активированного провоспалительного (M1) до альтернативно активированного (M2) или приобретенного неактивного (M3) [8]. Известно, что почти во всех случаях воспалительного энцефалита происходит проникновение периферических лимфоцитов в ЦНС, что, скорее всего, связано с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера [20]. Однако работа S. Sadasivan et al. показала, что при интраназальном инфицировании не нейротропным штаммом A/H1N1 инфильтрация Т-клетками отсутствовала и, следовательно, увеличение количества клеток микроглии было связано с внутренними нейротоксическими факторами [17]. Учитывая, что нейровоспаление способствует возникновению и прогрессированию ряда серьезных нейродегенеративных нарушений [3], работы в данном ключе подчеркивают потенциал многих других циркулирующих не нейротропных вирусов выступать в качестве вероятных инициаторов различных поражений ЦНС [8, 12, 18]. Таким образом, целью данного исследования является комплексное морфологическое исследование повреждения фронтальной коры головного мозга мышей, инфицированных сезонным гриппом A/H1N1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 60 мышах-самцах линии BALB/c шестинедельного возраста с массой тела 20–25 г, полученных из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово). Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде, продолжительность периода адаптации перед проведением эксперимента составила две недели. Из эксперимента мышей выводили путем дислокации позвонков в шейном отделе. Инфицирование 55 мышей вирусами гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 проводили интрана-

зально одной минимальной полувлетальной дозой (МЛД₅₀) (20 животных для вирусологических и 35 – для гистологических работ), контрольной группой служили интактные 5 мышей.

Для определения нейротропности вируса гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 изготавливали гомогенаты легких и головного мозга мышей, забранных на 1-, 3-, 6- и 10-е сутки после инфицирования. Титрование вируса гриппа в культуре клеток MDCK осуществляли на 96-луночных культуральных планшетах в концентрации 3×10^4 клеток/лунку. Планшеты с суточным монослоем клеток дважды отмывали раствором Хенкса и вносили разведения вируса в объеме 100 мкл в лунку, используя 8 лунок на разведение. Планшеты инкубировали в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °С и подаче 5 % CO₂ в течение 30 мин для адсорбции вируса, затем содержимое лунок удаляли и вносили в каждую лунку по 200 мкл среды Игла-МЕМ, содержащей 0,2 % бычьего сывороточного альбумина, 2 мкг/мл трипсина-TPCK и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. Ежедневно под микроскопом контролировали состояние монослоя клеток. Инфекционный титр вируса для культуры клеток MDCK рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина и выражали в lgTCID₅₀/мл (lg дозы вируса, инфицирующего 50 % клеточной культуры/мл) [2].

Для морфологического исследования образцы головного мозга забирали на 1-, 3-, 6-, 10-, 14-, 21- и 30-е сутки после инфицирования. Далее материал подвергали стандартной гистологической обработке и окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили иммуногистохимический анализ [11] с использованием специфических первичных антител – к вирусу гриппа А (anti-Influenza A, «Abcam», США; разведение 1 : 200), к микроглия/макрофаг-специфическому белку Iba1 («Abcam», разведение 1 : 150), к TNF-α («Abcam», разведение 1 : 200), к индуцибельной NO-синтазе (iNOS) («SBS», США; разведение 1 : 150), к аргиназе-1 («Abcam», разведение 1 : 100). Численную плотность (Nai) исследуемых типов клеток, сосудов, объемную плотность (Vv) зон отека, кровоизлияний и глиоцитоза определяли методом морфометрии с помощью закрытой тестовой системы из 100 точек площадью $9,1 \times 10^4$ мкм² и инструментов программы AxioVision (rel. 4.12) [1].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инфицирование мышей сезонным вирусом гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 сопровождалось конъюнктивитом, уменьшением активности, потерей веса, изменением качества шерсти, одышкой, вибрацией грудной клетки во время дыхания; смертность составила 15 %. Во время 30-дневного наблюдения у животных не было признаков неврологических осложнений. Присутствие вирусной инфекции было подтверждено титрованием вируса из гомогената легкого и головного мозга на клетках MDCK. Из таблицы видно, что за 10 суток эксперимента вирус в головном мозге не выявлен. При иммуногистохимическом анализе в легких инфицированных мышей на всех сроках исследования визуализировалось позитивное окрашивание на вирусный антиген в клетках различного генеза, что согласуется с данными, полученными ранее [15]. Иммуногистохимическое исследование образцов фронтальной области головного мозга продемонстрировало отсутствие положительного окрашивания в тканях во все периоды исследования. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии нейротропизма сезонного гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 в мышинной модели.

Через сутки после инфицирования в ткани головного мозга мышей фиксировали наличие локусов периваскулярного и перичеселлюлярного отека, кровоизлияний, что свидетельствует о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера. Зоны кровоизлияний визуализировались преимущественно вокруг сосудов мелкого и среднего калибра. Максимальное количество объемной плотности кровоизлияний было на 3-и сутки эксперимента, локусов отека – на 3-и и 14-е сутки. Также с течением эксперимента детектировали увеличение числа глиальных клеток (преимущественно под оболочками головного мозга) – глиоцитоз, пик которого пришелся на 14-е сутки эксперимента (рис. 1). При этом наблюдались единичные зоны разволокнения ткани.

Нарастающие деструктивные изменения в тканях фронтальной коры головного мозга инфицированных мышей повлекли за собой изменение клеточной архитектоники. Так, количество Iba1-позитивных клеток микроглии увеличивалось начиная с первых суток эксперимента и достигало максимума на 30-е сутки (рис. 2). Для оценки течения воспаления в тканях исследуемой области головного мозга были проанализированы провоспалительные и репаративные маркеры микроглии. Экспрессия провоспалительного маркера

Таблица

Титр вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 на клетках линии MDCK, IgTCID₅₀/мл

Исследуемый орган	Время после инфицирования, сут			
	1	3	6	10
Легкие	4,4 ± 0,89	5,2 ± 0,36	5,6 ± 0,11	4,3 ± 0,26
Головной мозг	0	0	0	0

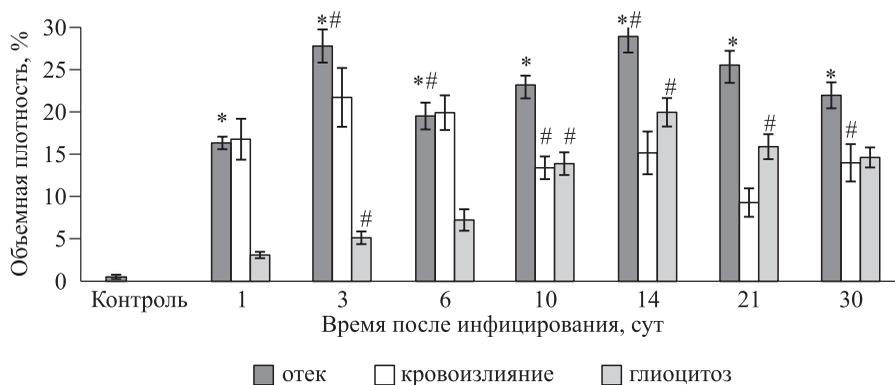


Рис. 1. Результаты исследования объемной плотности деструктивных изменений фронтальной коры головного мозга мышей линии BALB/c, инфицированных сезонным вирусом гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010. Здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока исследования

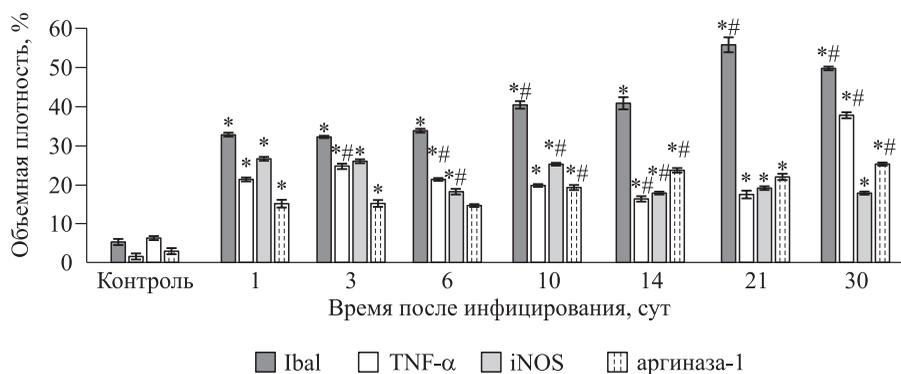


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования численной плотности позитивных по выбранным маркерам клеток микроглии фронтальной коры головного мозга мышей линии BALB/c, инфицированных сезонным вирусом гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010

(TNF- α) во фронтальной коре головного мозга возрастала уже через сутки после инфицирования, значительно превышая аналогичные параметры в группе контроля, не снижаясь к 30-м суткам эксперимента (см. рис. 2). Несмотря на то что цитокин TNF- α является одним из ранних маркеров при воспалении, увеличение его концентрации на 21-е сутки говорит об отсроченном развитии острой фазы воспаления и большей ее продолжительности. Еще одним классическим маркером провоспалительного M1-фенотипа является iNOS, количество позитивных по ней клеток было также максимальным на поздних сроках исследования (см. рис. 2).

Также была проведена оценка количества клеток, позитивных по аргиназе-1, которая вовлечена в ослабление воспалительного ответа в ЦНС, особенно посредством «деактивации» микроглии [21]. Через сутки после инфицирования количество клеток микроглии, экспрессирующих данный фермент, было в 1,5 раза больше по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе. Однако в дальнейшем увеличения количества клеток не произошло (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые продемонстрировано, что сезонный вирус гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010, циркулирующий на территории Западной Сибири, не обладает нейротропным потенциалом, однако способен индуцировать повреждения ткани фронтальной коры головного мозга. Деструкция ткани проявлялась формированием выраженных зон периваскулярного и перицеллюлярного отека, а также очаговыми кровоизлияниями и клеточной инфильтрацией глиального генеза. Формирование данных пато-

морфологических изменений начиналось на ранних сроках периода инфицирования с сохранением величин исследуемых параметров на высоком уровне, вплоть до окончания эксперимента. Прогрессирующие деструктивные изменения коры сопровождалось увеличением общего количества активированной микроглии, которое начиналось уже с первых суток после инфицирования и продолжалось до конца срока наблюдения (30-е сутки эксперимента). В дополнение к повышению числа активированных клеток микроглии также отметили возрастание количества M1-клеток в исследуемой области головного мозга.

Клетки микроглии, имеющие моноцитарное происхождение, действуют аналогично врожденным иммунным клеткам. Они высокопластичны, могут иметь несколько фенотипов и переключаться в состоянии активности в ответ на различные факторы и изменения микроокружения [7]. Функциональная пластичность микроглии является свойством ее микроокружения и, в зависимости от высвобождаемых молекул, функциональное состояние микроглии может изменяться от активированного провоспалительного (M1) до альтернативно активированного (M2) или приобретенного дезактивированного (M3). Показано, что микроглия в фенотипическом состоянии M2 играет важную роль в восстановлении и разрешении воспаления [5].

В результате проведенного исследования продемонстрировано значительное увеличение количества микроглии с активированной морфологией во фронтальной коре, начиная уже с первых суток после инфицирования вплоть до поздних 30-х суток эксперимента. Используя иммуногистохимический анализ, были исследованы ключевые маркеры, участвующие в активации и подавлении воспалительного ответа, и показано

увеличение количества клеток микроглии, позитивных по TNF- α , на протяжении всего эксперимента, что сопровождалось повышением числа iNOS-позитивных клеток, свидетельствующих о преобладающем секреторном и воспалительном фенотипе. Примечательно, что при инфицировании высокопатогенным вирусом гриппа А/Н5N1 в коре не детектировалось возрастание экспрессии TNF- α , в то время как содержание других провоспалительных цитокинов IL-2 и IL-9 было повышено [9]. Следует отметить, что переключения на противовоспалительный, репаративный фенотип клеток микроглии не происходит.

Во многих случаях развитие воспалительных реакций в различных отделах ЦНС коррелирует с тканевой инфильтрацией периферических лимфоцитов, которая предположительно возникает из-за кратковременных нарушений в гематоэнцефалическом барьере [14]. При инфицировании сезонным вирусом гриппа А/Н1N1 А/Томск/13/2010 аналогично экспериментам с А/Н1N1 СА/09 развитие воспалительной реакции, глиоцитоза и активация микроглии происходили без Т-клеточной инфильтрации [17]. Исходя из этого, можно предположить, что формирование деструктивных изменений в тканях фронтальной коры и повышение числа клеток активированной микроглии связаны с увеличением содержания цитокинов и с вероятным угнетением нейтрофильских факторов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые продемонстрировано отсутствие нейротропности у сезонного вируса гриппа А/Н1N1А/Томск/13/2010, циркулирующего на территории Западной Сибири, на мышинной модели. Тем не менее на фоне инфицирования мышей линии BALB/с данным штаммом детектировали масштабные зоны периваскулярного и перирелллярного отека, очаги геморрагий и глиоцитоза. На фоне развивающейся воспалительной реакции происходила активация клеток микроглии. При этом классической смены клеточного фенотипа с провоспалительного на репаративный не визуализировалось. Данная работа подтверждает, что потенциал не нейротропных вирусов способствует развитию нейровоспаления и таким образом участвует в инициации различных нейродегенеративных заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-315-00257) и на базе оборудования Центра коллективного пользования НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины «Современные оптические системы».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 2001. 379 с.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962. 180 с.
3. Block M.L., Hong J.S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. 35. (Pt. 5). 1127–1132.
4. Boktor S.W., Hafner J.W. Influenza. StatPearls Publishing, 2018. 15 p.
5. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2009. 4. (4). 399–418.
6. Ekstrand J.J., Herbener A., Rawlings J., Turney B., Ampofo K., Korgenski E.K., Bonkowsky J.L. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza // *Ann. Neurol.* 2010. 68. (5). 762–766.
7. Hanisch U.K. Functional diversity of microglia – how heterogeneous are they to begin with? // *Front. Cell Neurosci.* 2013. 14. (7). 65.
8. Hayakawa K., Okazaki R., Morioka K., Nakamura K., Tanaka S., Ogata T. Lipopolysaccharide preconditioning facilitates M2 activation of resident microglia after spinalcord injury // *J. Neurosci. Res.* 2014. 92. (12). 1647–1658.
9. Jang H., Boltz D., McClaren J., Pani A.K., Smeyne M., Korff A., Webster R., Smeyne R.J. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice // *J. Neurosci.* 2012. 32. (5). 1545–1559.
10. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. 20. (3). 242–246.
11. Kovner A.V., Potapova O.V., Shkurupy V.A. Morphofunctional changes in the lung vascular endotheliocytes in mice with influenza A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. 154. (4). 476–479.
12. Madore C., Joffre C., Delpech J.C., De Smedt-Peyrusse V., Aubert A., Coste L., Layé S., Nadjar A. Early morphofunctional plasticity of microglia in response to acute lipopolysaccharide // *Brain Behav. Immun.* 2013. 34. 151–158.
13. Majde J.A. Neuroinflammation resulting from covert brain invasion by common viruses – a potential

role in local and global neurodegeneration // *Med. Hypotheses*. 2010. 75. (2). 204–213.

14. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begley D.J., Boado R.J., Del Zoppo G.J., Doolittle N.D., Engelhardt B., Hallenbeck J.M., Lonser R.R., Ohlfest J.R., Prat A., Scarpa M., Smeyne R.J., Drewes L.R., Neuwelt E.A. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. 33. (1). 13–21.

15. Potapova O.V., Kovner A.V., Anikina A.G., Cherdantseva L.A., Sharkova T.V., Shkurupy V.A., Vasil'eva E.V., Shestopalov A.M. Studies of influenza A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 virus topology during development of infectious process in mammals // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. 160. (5). 683–686.

16. Redlberger-Fritz M., Aberle J.H., Popow-Kraupp T., Kundi M. Attributable deaths due to influenza: a comparative study of seasonal and pandemic influenza // *Eur. J. Epidemiol.* 2012. 27. (7). 567–575.

17. Sadasivan S., Zanin M., O'Brien K., Schultz-Cherry S., Smeyne R.J. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus // *PLoS One*. 2015. 10. (4). e0124047.

18. Taylor R.A., Sansing L.H. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. 2013. 746068.

19. Wang G., Li R., Jiang Z., Gu L., Chen Y., Dai J., Li K. Influenza virus induces inflammatory response in mouse primary cortical neurons with limited viral replication // *Biomed. Res. Int.* 2016. 2016. 8076989.

20. Xie L., Yang S.H. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions // *Brain Res.* 2015. 1623. 63–73.

21. Zarruk J.G., Greenhalgh A.D., David S. Microglia and macrophages differ in their inflammatory profile after permanent brain ischemia // *Exp. Neurol.* 2018. 301. (Pt. B). 120–132.

PATHOGENESIS OF MOUSE BRAIN FRONTAL CORTEX DAMAGE IN THE BACKGROUND OF SEASONAL INFLUENZA VIRUS A/H1N1 INFECTION

Anna Vladimirovna KOVNER, Olga Grigor'evna KURSKAYA,
Aleksandr Mikhaylovich SHESTOPALOV

*Research Institute for Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center
for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

In addition to the respiratory tract damage, an acute viral infection caused by the influenza A virus in the human body can cause central nervous system damage. Based on previous studies suggesting that the highly pathogenic influenza virus A/H5N1 A/Goose/Krasnoozerskoye/627/05 is neurotropic and induces inflammation in the central nervous system, the neurotropic and proinflammatory potential of seasonal influenza virus A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 was studied on the mouse model. **Material and methods.** Work was carried out on the 2 month male mice BALB/c line divided into two groups – intact (5 animals) and intranasal infected with influenza A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 dose of 1 MLD₅₀ (20 animals for virological and 35 animals for histological studies). Viral titration obtained from the homogenates of lungs and brain was performed on MDCK cells, calculated by the method of Kerber in the modification of Ashmarin and expressed in lgTCID₅₀/ml. Histological studies included an immunohistochemical analysis of the lungs and the brain to detect influenza virus, markers of inflammation and tissue repair, as well as a morphological analysis of destructive changes in the tissues of the brain frontal cortex. **Results and discussion.** It was shown for the first time that the seasonal influenza A/H1N1 virus A/Tomsk/13/2010 does not have neurotropic potential. Simulation of influenza infection using the selected strain causes damage to the brain frontal cortex, which is expressed by perivascular and pericellular edema, small foci of hemorrhages and gliocytosis. Infection of BALB/c mice with a selected strain of influenza A virus causes activation of microglial cells of the frontal cerebral cortex. At the same time, the classical change of the phenotype from M1 to M2 does not occur, in the late days of the experiment (21–30) the proinflammatory classical phenotype prevails.

Key words: influenza virus A/H1N1, frontal cerebral cortex, edema, inflammation, polarization of microglial cells.

*Kovner A.V. – candidate of biological sciences, senior researcher, acting head of special pathogens laboratory:
socially significant diseases, e-mail: anya.kovner@gmail.com*

Kurskaya O.G. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Shestopalov A.M. – doctor of biological sciences, professor, head of department, e-mail: shestopalov2@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

**Николай Константинович ЗЕНКОВ¹, Петр Михайлович КОЖИН¹,
Александра Васильевна ВЧЕРАШНЯЯ², Григорий Григорьевич МАРТИНОВИЧ²,
Наталья Валерьевна КАНДАЛИНЦЕВА³, Елена Брониславовна МЕНЬЩИКОВА¹**

¹ *НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

² *Белорусский государственный университет
220030, г. Минск, просп. Независимости, 4*

³ *Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28*

Проведен анализ эндогенных механизмов продукции активированных кислородных метаболитов (АКМ: активные формы кислорода и азота) и систем антиоксидантной защиты в опухолевых клетках. Повышенная продукция АКМ является важным регулятором метаболических изменений в этих клетках: усиленная пролиферация, ингибирование апоптоза, устойчивость к гипоксии и действию цитостатиков (доксорубин, карбоплатина, цисплатина и др.). Наиболее активными источниками АКМ в опухолевых клетках выступают митохондрии, NAD(P)H-оксидазы и пероксисомы, которые синтезируют $O_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 . В митохондриях супероксидный анион-радикал генерируется главным образом комплексами I и III; мембранные NAD(P)H-оксидазы Nox1, Nox2, Nox3 и Nox5 продуцируют $O_2^{\cdot -}$, Nox4 и двойные оксидазы DUOX-1, DUOX-2 – преимущественно H_2O_2 . Повышение стационарной концентрации АКМ активирует эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, такие как редокс-зависимая система антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE и аутофагия, это позволяет опухолевым клеткам выживать в условиях окислительного стресса и может лежать в основе устойчивости к радио- и химиотерапии. Обсуждены возможности регуляции редокс-баланса опухолевых клеток антиоксидантами с направленным действием и специфическими ингибиторами ферментативных механизмов продукции АКМ.

Ключевые слова: активированные кислородные метаболиты (АКМ), антиоксиданты, митохондрии, NAD(P)-H-оксидазы, опухоль.

Источники образования активированных кислородных метаболитов (АКМ, активные формы кислорода и азота) в клетках млекопитающих можно разделить на внешние (радиация, ультрафиолет, поллютанты и др.) и внутриклеточные (митохондрии, пероксисомы, NAD(P)H-оксидазы и др.) [38]. АКМ модулируют активность многих факторов транскрипции, киназ и фосфатаз, поэтому важны для регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [45].

Поскольку гиперпродукция АКМ является причиной развития окислительного стресса и может индуцировать гибель клеток посредством апоптоза или некроза [53], в физиологических условиях их генерация поддерживается на низком уровне многокомпонентной системой антиоксидантов, среди которых особое место занимают ферментативные (супероксиддисмутазы, каталаза, пероксидазы и др.), прямо инактивирующие АКМ, а также низкомолекулярные (глутатион, аскорбат,

Зенков Н.К. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru

Кожин П.М. – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Вчерашняя А.В. – младший научный сотрудник кафедры биофизики, e-mail: tuata_de_danann@mail.ru

Мартинович Г.Г. – д.б.н., зав. кафедрой биофизики, e-mail: martinovichgg@bsu.by

Кандалинцева Н.В. – к.х.н., директор Института естественных и социально-экономических наук, e-mail: aqiaphenol@mail.ru

Меньщикова Е.Б. – д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, e-mail: lemen@centercem.ru

витамин Е и др.), которые выступают донорами электронов в окислительно-восстановительных реакциях [44]. Многочисленными исследованиями показано, что в опухолевых клетках повышена продукция АКМ, которые рассматриваются как важный регулятор метаболических изменений в этих клетках [76]. На разных стадиях прогрессии опухоли роль АКМ и окислительного стресса различна, что затрудняет проведение терапии, в том числе направленной на регуляцию редокс-баланса в клетках [26, 38]. На начальном этапе онкогенеза АКМ дестабилизируют геном и индуцируют мутации, что может быть причиной опухолевой трансформации клеток; так, ультрафиолетовый свет является одной из важнейших причин меланом кожи [61], а поллютанты табачного дыма – бронхогенной карциномы [30]. В дальнейшем повышенный уровень генерации АКМ необходим опухолевым клеткам для активной пролиферации и защиты в условиях гипоксии. Исследования применения антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения онкологических заболеваний дают очень противоречивые результаты [11, 90]. При моделировании на животных рака легкого, меланомы показано, что N-ацетилцистеин и тролокс усиливают прогрессирование и метастазирование опухоли [60]. Сегодня нет единой точки зрения на роль АКМ при злокачественных новообразованиях [38]. Если на начальной стадии антиоксиданты тормозят опухолевую трансформацию клеток, то на более поздней стадии могут провоцировать метастазирование и развитие химиорезистентности опухолевых клеток [39]. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы развития окислительного стресса при опухолевых процессах и новые подходы к их коррекции.

Митохондрии. В большинстве клеток млекопитающих митохондрии являются основным потребителем молекулярного кислорода (до 95 %), при этом они часто выступают и главными внутриклеточными продуцентами АКМ, образующихся в результате функционирования как

дыхательной цепи, так и митохондриальных оксидоредуктаз [3]. Применение различных ингибиторов и субстратов окисления позволяет идентифицировать в составе митохондрий не менее 10 ферментов и структурных элементов, способных синтезировать АКМ. Наиболее эффективными участками наработки $O_2^{\cdot-}$ в митохондриях являются комплекс I дыхательной цепи (NADH-убихинооксидоредуктаза, КФ 7.1.1.2, систематическое название «NADH:убихинонредуктаза (H⁺-транслоцирующая)») и комплекс III (убихинол-цитохром c-оксидоредуктаза, КФ 1.10.2.2, систематическое название «хинол-цитохром c-редуктаза») (рис. 1).

Комплекс I – первое звено окислительного фосфорилирования в митохондриях, у млекопитающих он включает 45 полипептидов общей молекулярной массой около 970 кДа, семь белков комплекса кодируются митохондриальной ДНК [3, 88]. В состав NADH-дегидрогеназного комплекса входят один флавиновый моноклеотид, восемь железосерных кластеров и несколько белков, связывающих коэнзим Q. Некоторые исследователи считают, что в нормальных условиях комплекс I электрон-транспортной цепи является главным источником образования $O_2^{\cdot-}$ в митохондриях [79, 88]. В основе такого мнения лежит факт существенного снижения продукции органеллами супероксид-аниона под действием ротенона (ингибитор комплекса I). Элементами, ответственными за восстановление O_2 в составе комплекса I, могут быть флавиновый кофермент, принимающий электроны от NADH, не относящийся к основной цепи внутрибелкового переноса электронов железосерный центр N1a или участки связывания убихинона. Восстановление кислорода на комплексе I цепи переноса электронов в наибольшей степени определяется градиентом pH на внутренней мембране и в меньшей степени – мембранным потенциалом. Максимальная продукция $O_2^{\cdot-}$ наблюдается в условиях индукции обратного транспорта электронов с комплекса III на комплекс I – в частности, в условиях гипоксии

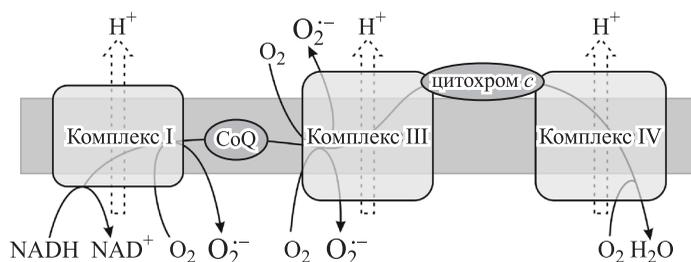
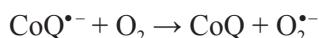


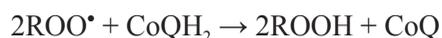
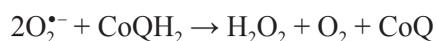
Рис. 1. Главные участки образования $O_2^{\cdot-}$ в дыхательной цепи митохондрий

[79]. Образующийся на комплексе I супероксид-анион мигрирует в матрикс митохондрий. Сегодня разработаны различные ингибиторы комплекса I, которые проявляют противоопухолевый эффект [88]; противодиабетический препарат метформин ингибирует комплекс I и снижает пролиферативную активность опухолевых клеток [92].

Окисляясь и восстанавливаясь в процессе транспорта электронов, убихинон может образовывать семихиноновые радикалы ($\text{CoQ}^{\bullet-}$), способные восстанавливать молекулярный кислород с образованием $\text{O}_2^{\bullet-}$:



При этом в восстановленном состоянии убихинон ингибирует супероксидный анион-радикал, восстанавливая его до H_2O_2 , также как и другие органические радикалы (2ROO^{\bullet}):



Таким образом, в митохондриях коэнзим Q является как основным прооксидантом, так и важным антиоксидантом. По некоторым оценкам с участием убихинона образуется 70–80 % продуцируемого митохондриями $\text{O}_2^{\bullet-}$ [93]. Поэтому в последние годы активно разрабатываются новые ингибиторы комплекса III и продукции АКМ, которые могут быть перспективными в терапии опухолей [73].

Считается, что продукция АКМ митохондриями опухолевых клеток необходима для интенсивной клеточной пролиферации [35]; посредством стабилизации HIF- α (hypoxia-inducible transcription factor α) они способствуют адаптации к гипоксии, а также отвечают за эффект Варбурга, т.е. тенденцию большинства раковых клеток производить энергию преимущественно с помощью анаэробного гликолиза с последующим образованием молочной кислоты [42]. Во многих исследованиях показано, что усиление продукции АКМ митохондриями активирует аутофагию [58], индуцирует выход ионов кальция из митохондрий и эндоплазматического ретикулума [46], посредством окисления киназы ASK1 (apoptosis signaling kinase 1) ингибирует апоптоз [35], повышает радио- и химиорезистентность опухолевых клеток [34]. Одним из важных механизмов уменьшения содержания митохондрий и генерации АКМ является митофагия. Противомаларийный препарат артесунат связывается с митохондриями, понижает мембранный потенциал и усиливает митофагию [96].

Присоединение липофильной катионной группы к активным в антиоксидантном отноше-

нии фрагментам α -токоферола, убихинона и других фенолов, витамина C позволило получить соединения, которые в клетках преимущественно транспортируются в митохондрии (рис. 2) [2, 52]. Как известно, митохондрии имеют отрицательный потенциал от -130 до -170 мВ, поэтому значительная часть (90–95 %) внутриклеточных липофильных катионов локализуется внутри этих органелл. Цитоплазматическая мембрана также имеет отрицательный потенциал от -30 до -60 мВ, что способствует проникновению катионов внутрь клеток. Для направленного транспорта в митохондрии в последние годы были предложены другие катионы, а также митохондриально-ассоциированные пептиды [16, 90].

Антиоксиданты, сочетающие в своей структуре хромановое ядро токоферола («митовитамин E»), фенольную группу убихинола («митохинол») или ресвератрола с трифенилфосфониевой катионной группой, накапливаются в митохондриях в концентрациях, превышающих их содержание в крови в 100–500 раз [19]. Присоединение трифенилфосфониевой группы к метформину усиливает его антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток поджелудочной железы в 1000 раз [25]. Значительное (в 25–50 раз) увеличение цитотоксичности куркумина для клеток немелкоклеточного рака легкого получено при присоединении катионных групп [50]. Витамин E с направленным на митохондрии действием оказывал токсическое и антипролиферативное действие в отношении клеток рака молочной железы разных линий, а также ингибировал рост перевиваемой опухоли у мышей [24]. Редокс-активный митохинол был в 30 раз более токсичен для клеток аденокарциномы молочной железы, чем для первичных эпителиальных клеток, при этом отмечалась активация фактора транскрипции Nrf2 и ингибирование аутофагии [75]. Антипролиферативный эффект выявлен для SkQ1 на клетках фибросаркомы [86] и митохинона в отношении клеток меланомы [47]. На модели аденокарциномы поджелудочной железы [17] и индуцированного бенз(а)пиреном канцерогенеза [1] показано, что SkQ1 ингибирует метастазирование и тормозит рост опухоли, но не влияет на выживаемость животных. Следует отметить, что эффект антиоксидантов существенно зависит не только от их структуры и локализации, но и от типа опухоли и начала терапии. Так, на модели химического гепатоканцерогенеза у мышей растворимые антиоксиданты (N-ацетилцистеин и тролокс) подавляли формирование гепатоклеточной карциномы, в то время как митохондриально направленные антиоксиданты – усиливали [90].

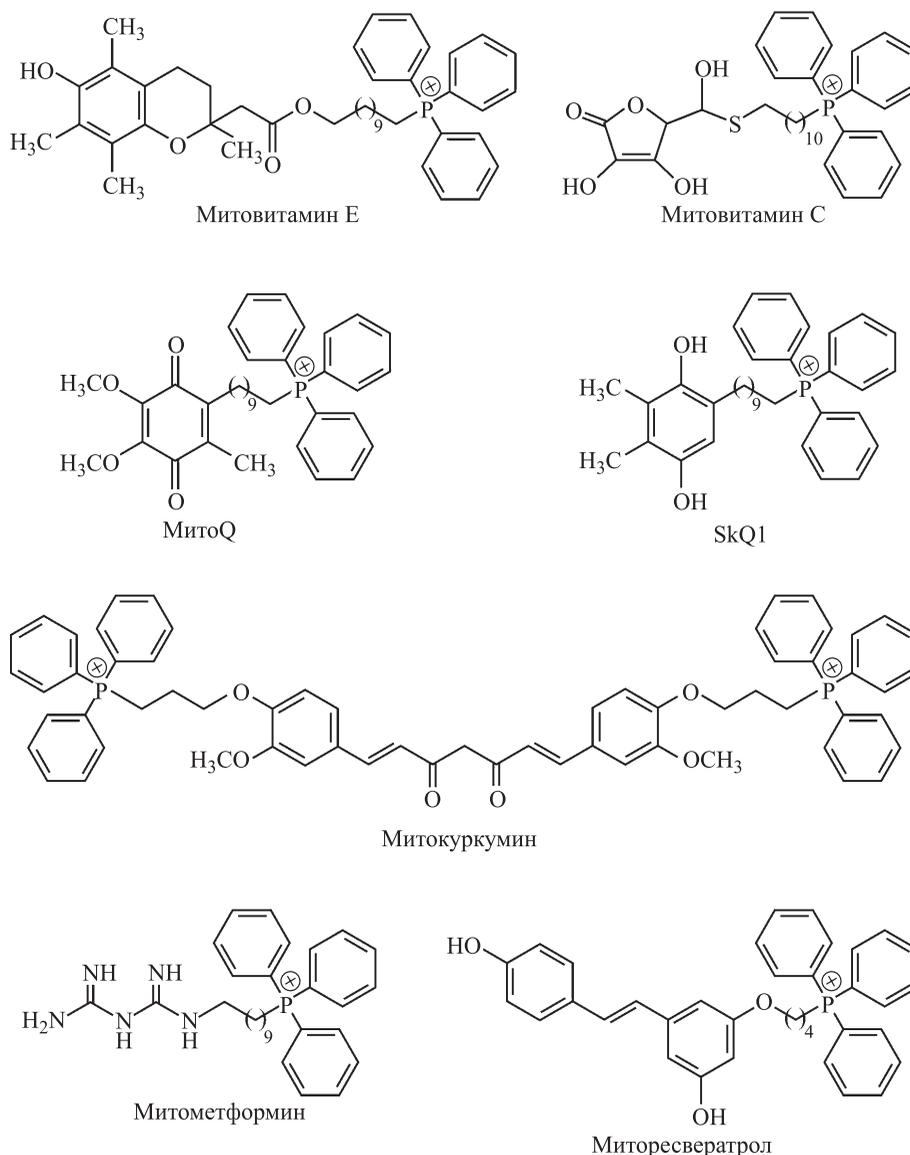
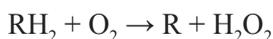


Рис. 2. Митохондриально-адресованные антиоксиданты [2, 24, 49, 51]

Пероксисомы. Наряду с митохондриями в клетках млекопитающих пероксисомы являются основными потребителями O_2 , который используется различными оксидазами (оксидаза L-аминокислот, уратоксидаза, оксидаза D-аминокислот и др.) для отщепления атомов водорода от некоторых органических субстратов (RH_2) с образованием пероксида водорода:



В последующем H_2O_2 служит для окисления фенолов, формальдегида, этанола и других соединений. В гепатоцитах пероксисомы утилизируют 20 % кислорода и продуцируют 35 % внутриклеточной перекиси водорода [32, 89]. Пероксисомы также содержат ксантиноксидоредуктазу и индуцибельную NO-синтазу, являющиеся потенциальными источниками $O_2^{\cdot -}$ и NO^{\cdot} [89]. Помимо

ферментов, генерирующих АКМ, пероксисомы содержат много каталазы и глутатионпероксидазы, поэтому рассматриваются как важный регулятор редокс-баланса в клетках [27, 71, 87]. С возрастом содержание каталазы в пероксисомах снижается, что может быть связано с ингибированием белка PEX5 (peroxin 5), отвечающего за импорт фермента в пероксисомы [27]. Возрастные нарушения функций пероксисом могут являться причиной развития возрастных патологий, в том числе канцерогенеза [27].

В пероксисомах происходит окисление жирных кислот, разрушение токсичных соединений, а также осуществляется синтез холестерина и эфирсодержащих липидов, которые необходимы для роста опухолевых клеток. С пероксисомами связывается опухолевый супрессор TSC (tuberous sclerosis complex), деградация которого может ин-

дуцировать канцерогенез [89]. Пероксины (факторы биогенеза пероксисом) представляют собой белки, необходимые для сборки функциональных пероксисом. Повышенная активность пероксисомальных ферментов обнаружена во многих типах опухолей [29]. На клетках гепатокарциномы человека разных линий показано, что ингибирование PEX2, PEX5, PEX10 и PEX12 малыми интерферирующими РНК останавливает рост клеток [23]. При этом в ряде клеточных культур повышалась продукция АКМ, а в некоторых снижалась, ингибировался mTOR (mammalian target of rapamycin complex) и усиливалась аутофагия. Важным регулятором окислительных процессов в пероксисомах выступает пептидаза LONP2 (lon peptidase 2), которая отвечает за деградацию поврежденных белков [21]. Ингибирование LONP2 подавляло продукцию АКМ и пролиферацию опухолевых клеток [94].

NAD(P)H-оксидазы. Мембранные NAD(P)H-оксидазы (Nox1 – Nox5, DUOX1 и DUOX2) специализированы на продукции АКМ, которые необходимы для защиты от инвазии микроорганизмами и вирусами, а также регуляции многих клеточных функций [22, 77]. При этом Nox1, Nox2, Nox3 и Nox5 синтезируют $O_2^{\bullet-}$, а Nox4 и двойные оксидазы DUOX1, DUOX2 преимущественно продуцируют H_2O_2 [52, 66]. Содержание и механизмы экспрессии разных изоформ NAD(P)H-оксидаз в клетках и тканях существенно различаются (таблица). Вместе с тем повышенная экспрессия Nox1, Nox2, Nox4, Nox5, DUOX1 выявляется при многих формах рака [14, 60]. При этом высокая активность Nox1 и Nox5 ассоциируется с клеточной пролиферацией и ангиогенезом, а Nox2 способствует метастазированию и оказывает иммуносупрессивное действие [14, 66]. Активность Nox4 связывается с пролиферацией и

Таблица

Свойства субъединиц NAD(P)H-оксидаз человека [10, 80]

Каталитическая субъединица	Молекулярная масса, кДа	Длина (число а.к.о.)	Хромосомная локализация	Регуляторные субъединицы	Генерируемая форма АКМ	Локализация в организме
Nox1	64,9	564	Xq22	p22 ^{phox} , Noxo1, Noxa1, Rac1	$O_2^{\bullet-}$	Толстый кишечник, гладкомышечные клетки, эндотелий, плацента, простата, матка, кожа, остеокласты, перicyты сетчатки
Nox2	65,3	570	Xp21.1	p22 ^{phox} , p47 ^{phox} , p67 ^{phox} , Rac1, Rac2	$O_2^{\bullet-}$	Фагоциты, В-лимфоциты, кардиомиоциты, гепатоциты, гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, скелетные мышцы, нейроны, легкие, каротидные тельца, почки
Nox3	64,9	568	6q25.1-q26	p22 ^{phox} , p47 ^{phox} , p67 ^{phox} , Noxo1, Noxa1, Rac1	$O_2^{\bullet-}$	Ткани эмбриона, внутреннее ухо, нейроны
Nox4	66,9	578	11q14.2-q21	p22 ^{phox}	$O_2^{\bullet-}/H_2O_2$	Почки, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелий, остеокласты, фибробласты, кератиноциты, кардиомиоциты, кости, яичник, поджелудочная железа, глаз, скелетные мышцы, яички, плацента, жировая ткань
Nox5	86,4	765	15q22.31	Регулируется ионами кальция и фосфорилированием	$O_2^{\bullet-}$	Яички, яичник, простата, поджелудочная железа, селезенка, лимфоузлы
DUOX1	177,2	1551	15q15.3	Регулируется ионами кальция и фосфорилированием	H_2O_2	Щитовидная железа, трахея, бронхи, плацента, яички, простата, поджелудочная железа, сердце
DUOX2	175,4	1548	15q15.3	Регулируется ионами кальция и фосфорилированием	H_2O_2	Щитовидная железа, толстый и тонкий кишечник, 12-перстная кишка, трахея, почки, печень, легкие, простата, поджелудочная железа, слюнные железы, яички

ингибированием апоптоза [66]. Продукция АКМ NAD(P)H-оксидазами необходима для формирования инвадоподий [33], а также ангиогенеза [43].

Первой из NAD(P)H-оксидаз был открыт и описан фермент фагоцитов: в 1973 г. группой Бернарда М. Бабиора (Bernard M. Babior) показана связь дыхательного («метаболического», «окислительного») взрыва, наблюдаемого при стимуляции фагоцитов, с продукцией $O_2^{\cdot-}$ мембранно-связанной NADPH-оксидазой [10]. В последующем установлено, что она представляет собой ферментный комплекс, каталитическая субъединица которого получила название Nox2. Генерация $O_2^{\cdot-}$ при активации NADPH-оксидазы фагоцитов играет ключевую роль в реализации их микробицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного действия [85]; входящие в ее состав 5 компонентов (gp91^{phox} (Nox2), p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} и p40^{phox}) в покоящемся фагоците локализованы в разных внутриклеточных компартментах, а при стимуляции клетки собираются на цитоплазматической мембране в активный комплекс [10]. С генетически обусловленным отсутствием или дисфункцией основных компонентов NADPH-оксидазы связано развитие редкого (1 на 200 000–250 000 новорожденных) наследственного заболевания – хронического гранулематоза; страдающие им люди погибают в возрасте 25–30 лет от инфекционных патологий, крайне редко доживая до 50–60 лет [10].

Последующие исследования позволили выявить ряд других изоформ NAD(P)H-оксидаз, структурно схожих с фагоцитарной, но имеющих принципиальные функциональные отличия – генерируемый ими в сравнительно небольших количествах $O_2^{\cdot-}$ играет скорее регуляторную, сигнальную роль, нежели цитотоксическую [10]. Первым в 1999 г. из клеток карциномы прямой кишки человека и гладкомышечных клеток артерий крысы выделен гомолог субъединицы gp91^{phox}, названный NOH-1 (NADPH oxidase homolog 1). Во избежание путаницы в 2000 г. была принята общая номенклатура, по которой гомологи флавоцитохрома b₅₅₈ стали называть Nox (NADPH oxidase); вышеописанный гомолог обозначен как Nox1, а gp91^{phox} фагоцитирующих клеток – как Nox2. Белок Nox1 человека на 56 % идентичен аналогичной фагоцитарной субъединице, в его состав входят все основные структурные и функциональные домены, характерные для Nox2 (трансмембранные сегменты I–VI, участки связывания NADPH, FAD и двух гемовых структур). Изоформа в большом количестве содержится в эпителиоцитах толстого кишечника человека и в меньшей степени – в матке, простате и гладкомышечных клетках, недавно установлено, что она также экспрессируется эндотелиоцитами некото-

рых сосудов. Предполагается, что Nox1 играет важную роль в антимикробной цитотоксической защите организма и обеспечении врожденного иммунитета: так, показано, что данный гомолог может заменять Nox2 при дефиците последнего, например, в случае хронического гранулематоза, тем самым частично восстанавливая способность клеток организма к генерации супероксид-аниона.

В 2000 г. в ткани почек эмбрионов и клетках линии HepG2 обнаружен Nox3 – белок, идентичный Nox2 (gp91^{phox}) на 58 %; в настоящее время выявляется главным образом в фетальных тканях (почки, печень, легкие, селезенка), а у крыс и мышей – также и во внутреннем ухе взрослых особей [10]. Генетический дефект Nox3 у мышей приводит к развитию так называемого фенотипа «склоненной головы» (het), у этих животных обнаруживаются дефекты морфогенеза отолитов (кристаллов внутреннего уха, принимающих участие в восприятии ощущения силы тяжести) и вестибулярные расстройства, проявляющиеся в нарушении равновесия и восприятии ощущения силы тяжести; было выдвинуто предположение, что содержащая Nox3 NAD(P)H-оксидаза опосредует АКМ-зависимые изменения конформации отоконина-90, участвующего в образовании центров кристаллизации при формировании кристаллов кальцита в ходе развития отокониев.

Гомолог Nox4, идентичный фагоцитарной Nox2 на 39 %, первоначально был описан как оксидаза почек (Renox, renal oxidase), поскольку обнаруживался только в почках (у мышей – в проксимальных канальцах коры, у человека – в дистальной части нефрона); в настоящее время показано, что Nox4 экспрессируется в сердце, поджелудочной железе, плаценте, скелетной мускулатуре, яичниках, яичках, жировой ткани, а также в остеокластах, гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, астроцитах, гемопоэтических стволовых клетках [10]. В отличие от Nox2, Nox4 локализована в основном не на цитоплазматической мембране, а на внутриклеточных – в митохондриях, ядре, цитоскелете, эндоплазматическом ретикулуме. Интересной особенностью Nox4 является то, что она синтезирует преимущественно не $O_2^{\cdot-}$, а H_2O_2 – либо за счет прямой диоксигеназной активности, либо благодаря наличию остатка гистидина в составе E-петли, который может служить в качестве источника протонов или участка связывания ионов металлов, тем самым придавая белку супероксид-дисмутазоподобную активность. Оксидаза Nox4 экспрессируется на действие ростовых факторов (инсулин-подобный ростовой фактор, трансформирующий ростовой фактор бета), поэтому играет важную роль в клеточной пролиферации и

дифференцировке. У нокаутных по Nox4 мышей повышена пролиферация гепатоцитов, при этом быстрее развивались и росли гепатоклеточные карциномы [28].

Nox5 наименее гомологична другим изоформам NADPH-оксидаз, ее идентичность gp91^{phox} фагоцитов составляет 27 %. Помимо консервативных регионов, необходимых для функционирования электрон-транспортной цепи NADPH-оксидазы (участки связывания NADPH, FAD и гемов), в состав Nox5 входит дополнительный N-концевой фрагмент, содержащий четыре так называемых участка типа «EF-рука», благодаря которым фермент способен активироваться ионами кальция и может функционировать достаточно автономно, без участия цитозольных компонентов; так, генерация супероксид-аниона клетками, экспрессирующими Nox5, индуцируется ионоцином (ионофором кальция, повышающим концентрацию Ca²⁺ в цитоплазме). мРНК субъединицы Nox5 выявлена в яичках, селезенке и лимфатических узлах [10]. Локализация компонента в сперматоцитах 1-го порядка позволяет предположить его роль как в сперматогенезе (деление клеток, апоптоз, упаковка ДНК), так и в функционировании зрелых сперматозоидов (акросомная реакция, проникновение в яйцеклетку); в селезенке и лимфоузлах Nox5 экспрессируется в зонах, богатых В- и Т-клетками и, очевидно, участвует в активации, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [77]. При этом Nox5 не выявляется ни в макрофагах или дендритных клетках селезенки, ни в лимфоцитах периферической крови. Интересно, что, хотя Nox5 по сравнению с другими гомологами β-субъединицы наиболее эволюционно далека от фагоцитарной изоформы, с функциональной точки зрения первая и последняя довольно схожи.

Двойные оксидазы DUOX1 и DUOX2 были впервые выделены из тироцитов в 1999 г. и охарактеризованы как тироидные оксидазы, участвующие в синтезе тироидных гормонов [77]. Последующие исследования показали, что они широко представлены во многих эпителиальных тканях: легких, плаценте, коже и др. По аминокислотному составу DUOX1 и DUOX2 на 83 % гомологичны друг другу и на 53 и 47 % – субъединице Nox2 фагоцитирующих клеток, обе содержат участки «EF-рука» для связывания ионов Ca²⁺, поэтому активируются в ответ на выход кальция из депо, при этом DUOX1 более индуцибельна [60]. Предполагается, что белки DUOX, содержащиеся в эпителиоцитах слюнных желез и в слизистых оболочках прямой кишки и главных воздухоносных путей, играют важную роль в противомикробной защите хозяина. Так, в перечисленных местах контакта организма с агрессивной внешней средой

данные оксидазы, очевидно, работают в тандеме с лактопероксидазой, служа для нее источниками перекиси водорода.

Высокая экспрессия Nox1 выявлена в клетках рака желудка и толстой кишки, в экспериментах *in vitro* ее специфическое ингибирование существенно снижало пролиферацию клеток различных культур злокачественных новообразований данной локализации [95]. Вместе с тем в других исследованиях ингибирование Nox1 не влияло на рост клеток эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека Caco-2 [84]. Продукция АКМ Nox2 способствует пролиферации, метастазированию и иммуносупрессии, в частности, посредством ингибирования активности НК-клеток [66]. Механизмы регуляции Nox3 в опухолевых клетках остаются малоизученными. Гиперэкспрессия Nox4 в нормальных эпителиальных клетках молочной железы способствует их старению, устойчивости к апоптозу и опухолевой трансформации, а в уже трансформированных клетках молочной железы ускоряет перерождение, что позволило авторам назвать Nox4 онкопротеином [41]. На культурах опухолевых клеток ингибирование Nox2, Nox3, Nox4 и Nox5 дифенилениодидом или малыми интерферирующими РНК уменьшало продукцию АКМ и усиливало апоптоз [57, 67], аналогичный результат по Nox4 получен на 7 клеточных линиях мезотелиомы [83]. Nox5 остается мало исследованной; показано, что ее экспрессия значительно снижена в клетках аденокарциномы яичников человека, устойчивых к действию цисплатина [6]. Содержание DUOX1 снижено в большинстве эпителиоидных опухолей, в то время как экспрессия DUOX2 преимущественно не изменена по сравнению с нормальными тканями [60]. Исследования на разных линиях клеток опухолей легких показали, что ингибирование DUOX1 повышает миграцию и формирование колоний, в то время как гиперэкспрессия тормозит эти процессы [59]. Сегодня предлагаются новые специфические ингибиторы для разных изоформ NAD(P)H-оксидаз, которые позволят более точно исследовать роль данных ферментов в процессах канцерогенеза [84, 95].

Механизмы антиоксидантной защиты. Повышенный уровень продукции АКМ активирует эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, такие как редокс-зависимая система антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE [49, 91] и аутофагия [36, 78]. Система Keap1/Nrf2/ARE контролирует экспрессию более 500 генов, среди которых можно выделить две большие группы: кодирующие антиоксидантные ферменты (гемоксигеназа-1, глутатионпероксидаза-2, глутаматцистеинлигаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и др.) и ферменты

II фазы детоксикации ксенобиотиков (глутатион-S-трансферазы А, М, Р, NAD(P)H:хиноноксидоредуктаза-1, NRH:хиноноксидоредуктаза-2, УДФ-глюкуронозилтрансферазы А и В и др.) [4]. Аутофагия (от др.-греч. «αὐτός» – сам и «φαγεῖν» – «ест») является основным катаболическим процессом удаления из клеток агрегированных белков, поврежденных органелл и внутриклеточных патогенов [13, 69]. Защитная функция аутофагии при окислительном стрессе не ограничивается только ролью «чистильщика», удаляющего из клеток потенциально опасные источники АКМ (митофагия, пексофагия), а также токсических продуктов окислительного стресса (агрефагия, липофагия) [13], посредством аутофагии может активироваться система Keap1/Nrf2/ARE [4, 15]. Это позволяет рассматривать аутофагию как важный элемент антиоксидантной защиты [31, 36].

Редокс-чувствительная сигнальная система Nrf2/Keap1/ARE. Сегодня известно более 20 редокс-чувствительных факторов транскрипции, среди которых особое место занимает Nrf2 (nuclear E2-related factor 2), регулирующий экспрессию генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент ARE (antioxidant responsive element). В клетках Nrf2 находится под постоянным контролем репрессорного белка Keap1 (Kelch-like ECH associating protein 1), являющегося своеобразным молекулярным «сенсором» изменения внутриклеточного редокс-баланса. Неразрывная связь этих молекулярных структур позволяет объединить их в единую редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE, главным назначением которой является поддержание внутреннего гомеостаза при апоптоз-индуцирующих, канцерогенных и стрессовых воздействиях. Биологическая важность системы Keap1/Nrf2/ARE, регулирующей внутриклеточный редокс-баланс, определяется тем, что она контролирует активность целого ряда редокс-чувствительных факторов транскрипции, а также метаболических процессов с участием фосфатаз и киназ [15]. Поэтому в последние годы идет активный поиск и исследование новых как активаторов, так и ингибиторов транскрипционной активности Nrf2 в целях профилактики и терапии широкого спектра заболеваний [5].

Фактор транскрипции Nrf2 относится к факторам с лейциновой молнией семейства CNC, которые для связывания с ДНК формируют гомо- или гетеродимеры. Семейство CNC млекопитающих включает в себя шесть членов: четыре фактора NFE – p45 NF-E2, Nrf1, Nrf2 и Nrf3, а также два фактора BTH – Bach1 и Bach2. Участком для связывания Nrf2 в составе ДНК служит антиоксидант-респонсивный элемент ARE, со-

державший последовательность нуклеотидов 5'-A^GTGAC^TnnnGCA^G-3'. Все факторы семейства CNC могут образовывать регуляторно-активные димеры, однако в зависимости от способности связывать кофакторы транскрипции они усиливают или ингибируют экспрессию ARE-зависимых генов, поэтому выключение или гиперпродукция каждого из них приводят к различным эффектам на уровне клетки и целого организма. В большинстве случаев факторы транскрипции Bach1 и Bach2 выступают антагонистами в отношении Nrf2, конкурируя с ним за связывание с ARE [97]. В нормальных условиях Bach1 преимущественно локализован в ядре, что позволяет поддерживать некоторые гены в репрессированном состоянии. В физиологических условиях транскрипционная активность Nrf2 находится на низком уровне вследствие его быстрого убиквитинирования и деградации в 26S-протеасомах, а также благодаря различным модификациям аминокислотных остатков транскрипционного фактора, регулирующих его транспорт в ядро и связывание с ДНК. Посредством аутофагии и эпигенетической регуляции достигается длительная активация Nrf2, что может лежать в основе повышенной устойчивости опухолевых клеток к радио- и химиотерапии.

В канцерогенезе система Keap1/Nrf2/ARE играет двойственную роль [51, 55, 65, 74]. На начальном этапе высокая активность Nrf2 защищает клетки от действия токсинов и канцерогенов, чем предотвращает опухолевую трансформацию [15], нокаутные по Nrf2 мыши более чувствительны к действию канцерогенов [51, 65, 74]. В то же время существует точка зрения, что воздействие канцерогенов служит своего рода давлением отбора, приводящим к селекции клеток с фенотипом устойчивой активации Nrf2 [54]; повышенная экспрессия Nrf2 выявляется во многих опухолевых клетках [15, 70]. При этом Nrf2 рассматривается как ключевой элемент химиорезистентности, так как контролирует экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров, последовательности ARE выявлены в промоторах многих генов, синтезирующих белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью [15]. Кроме того, Nrf2 активирует синтез антиапоптотических белков семейства Bcl2, тем самым ингибируя апоптоз [55]. Исследования на клеточных культурах свидетельствуют о том, что активация Nrf2 делает опухолевые клетки более резистентными к действию цитостатиков (доксорубин, карбоплатина, цисплатина и др.) и радиотерапии [6, 15, 65]. У людей с плоскоклеточным ороговевающим раком ротовой полости высокий уровень экспрессии Nrf2 в клетках опухоли ассоциировался

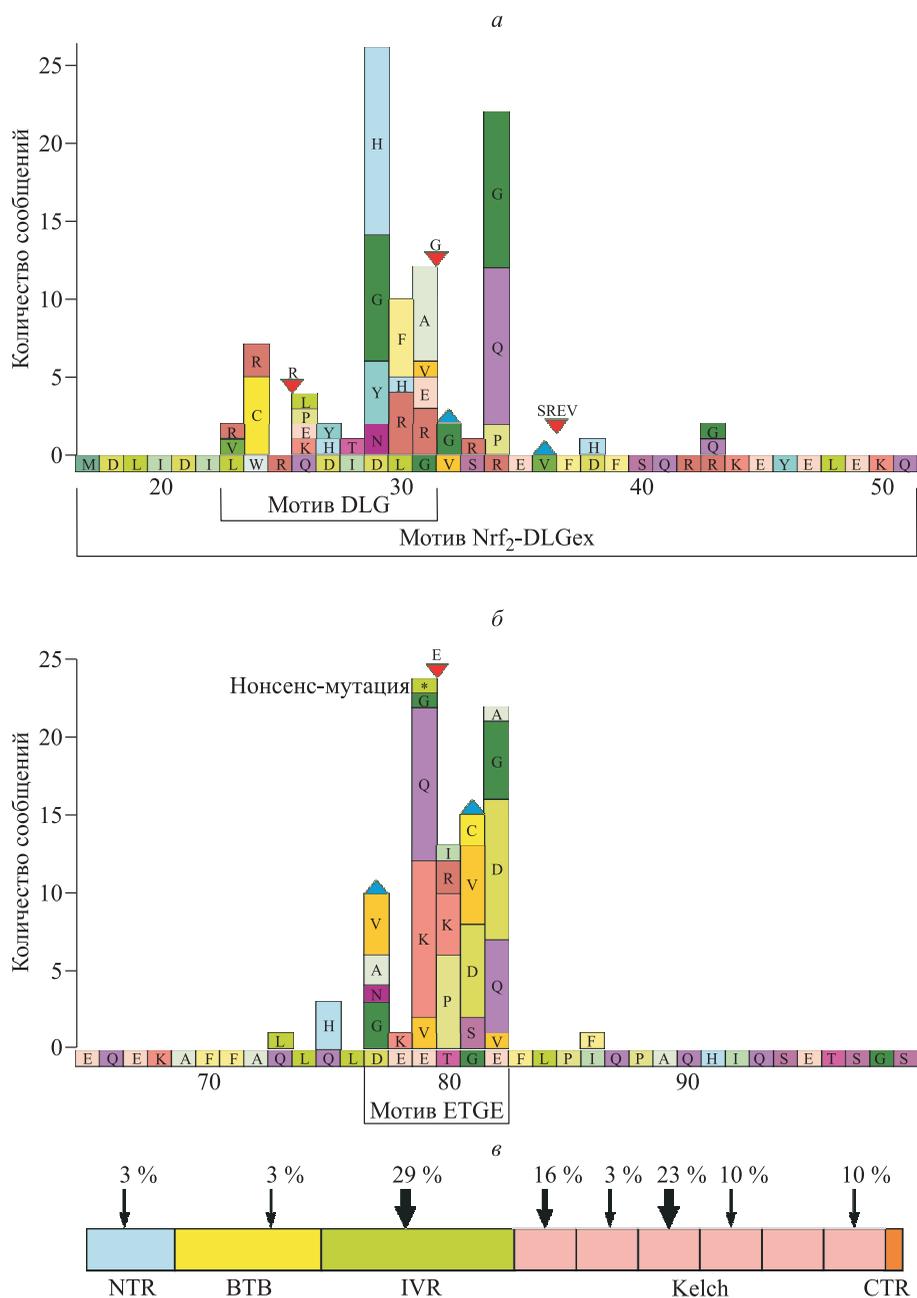


Рис. 3. Расположение и процентное соотношение мутаций генов *Nrf2* (а – мотив DLGex, б – мотив ETGE) [36] и *Keap1* (в) у пациентов с различными злокачественными новообразованиями [77]. На фрагментах а и б прямоугольниками обозначены мутации замены оснований, синими треугольниками – делеции, красными треугольниками – инсерции

со скоростью ее роста и метастазированием в лимфатические узлы, в разных культурах клеток новообразования данного типа ингибирование *Nrf2* снижало пролиферацию и индуцировало апоптоз, а при моделировании у мышей *in vivo* подавляло рост опухоли [62].

Более 20 % случаев рака легкого сопряжены с конститутивной активацией *Nrf2*, причиной которой являются мутации генов *Keap1* и *Nrf2* [18, 48,

80], причем прогноз у таких пациентов хуже, чем у больных с нормальным генотипом; миссенс-мутации *Keap1* обнаруживаются также при раке груди, головы и шеи, печени, желчного пузыря, мутации *Nrf2*, в результате которых фактор остается транскрипционно активным, но нарушается его способность связываться с ингибитором *Keap1*, – при злокачественных новообразованиях головы и шеи, пищевода, кожи (рис. 3) [55, 74, 80]. *Keap1*

может связывать и убиквитинировать белки Bcl2, поэтому в некоторых случаях его активация повышала апоптоз опухолевых клеток [74].

Анализ базы данных Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), представляющего собой комплексные многомерные карты геномных изменений при 33 типах злокачественных новообразований, показал, что из 10364 случаев соматические мутации генов *Nrf2* и *Keap1* встречались соответственно в 226 и 222 случаях, в том числе обоих генов – у 12 человек; при 13 типах рака количество мутаций гена *Nrf2*, сопровождающихся увеличением активности белка Nrf2, было существенно больше, чем приводящих к его снижению (при аденокарциноме простаты, прямой кишки, низкоккачественных глиомах – на 2–3 порядка) [54]. В опухолях с мутациями *Nrf2* и *Keap1* существенно чаще встречались трансверсии (замена пуринового основания на пиримидиновое или наоборот), нежели транзиции (замена одного пурина на другой пурин или замена одного пиримидина на другой пиримидин), что также характерно и для мутагенного действия экзогенных канцерогенов. Выше уже приведена гипотеза о давлении отбора, в результате которого индуцибельная защита клеток от внешних поллютантов, помогающая им в том числе бороться с канцерогенезом, при наличии конститутивной активации системы Keap1/Nrf2/ARE, обусловленной мутационными изменениями, дает клеткам селективные преимущества и может приводить к опухолевой трансформации. Одним из подтверждений этой гипотезы служит следующее: мутация R34 в белке Nrf2 (мотив DLGex) – наиболее часто встречающаяся в проанализированной когорте из 10364 случаев рака [54] (что подтверждается данными других авторов [37]), при этом R34L, один из четырех возможных вариантов замены аргинина, не обнаружен ни в одном случае, и в экспериментах *in vitro* он был наименее стабилен ($t_{1/2}$ белка дикого типа – 15 мин, $t_{1/2}$ R34L – 22 мин, $t_{1/2}$ трех остальных мутантов – от 31 до 49 мин). Вероятно, существует некоторый проканцерогенный порог активации системы Keap1/Nrf2/ARE, переходя через который клетки получают возможность позитивного отбора при промоции и прогрессии опухоли.

Необходимо также отметить, что большое количество случаев рака связано с активацией Nrf2, обусловленной не соматическими мутациями в самих генах *Nrf2* или *Keap1*, а мутациями в генах вспомогательных компонентов системы Keap1/Nrf2/ARE (например, CUL3 [72]), генах белков, содержащих DLG/ETGE-подобные мотивы (например, дипептидилпептидазы 3 [63]), или приводящих к накоплению онкометаболитов (на-

пример, активатора Nrf2 фумарата при дефиците фумаратгидратазы [12]).

Аутофагия. Процессы аутофагии разделяют на макроаутофагию (формирование фагофора с двойной изолирующей мембраной, захватывающего внутриклеточные структуры для слияния с лизосомами), микроаутофагию (захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом) и шаперон-опосредованную аутофагию (поврежденные молекулы доставляются белками-шаперонами посредством лизосомального рецептора LAMP2A (lysosomal-associated membrane protein 2A)) (рис. 4). Макроаутофагия может быть неселективной, когда определенная область цитоплазмы окружается мембраной, или селективной, направленной на удаление белковых агрегатов (агрефагия), поврежденных митохондрий (митофагия), пероксисом (пексофагия), эндоплазматического ретикулума (ретикулофагия), секреторных гранул (кринофагия), липидных вакуолей (липофагия), а также различных внутриклеточных патогенов, бактерий и вирусов (ксенофагия) [13, 69]. Главным механизмом поддержания клеточного гомеостаза является макроаутофагия, которую в последующем мы будем называть просто аутофагией.

Аутофагия играет двойственную роль в канцерогенезе [20]. Ее угнетение на начальной стадии канцерогенеза значительно повышает опухолевую трансформацию: дефекты в генах различных компонентов аутофагии выявляются в 50 % опухолей человека [64]; снижение содержания рецепторов аутофагии, таких как Beclin 1 (аналог Atg6 дрожжей) или Atg6, стимулирует спонтанное образование опухолей в разных органах [49, 82]. Однако в последующем аутофагия помогает опухолевым клеткам выживать в условиях гипоксии, метаболических и терапевтических стрессовых воздействий, при этом ингибирование аутофагии усиливает апоптоз [31]. Взаимосвязь аутофагии с системой Keap1/Nrf2/ARE также важна для антиоксидантной защиты опухолевых клеток. Специфическое ингибирование связывания p62 (рецептор аутофагии) с Keap1 в клетках гепатоклеточной карциномы снижало пролиферацию и устойчивость клеток к дисплатину [49]. В настоящее время проходят масштабные исследования противоопухолевого действия ингибиторов аутофагии, таких как хлорохин и гидроксихлорохин [64, 69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня ведутся активные исследования возможности регуляции редокс-баланса опухолевых клеток: синтезируются антиоксиданты с направ-

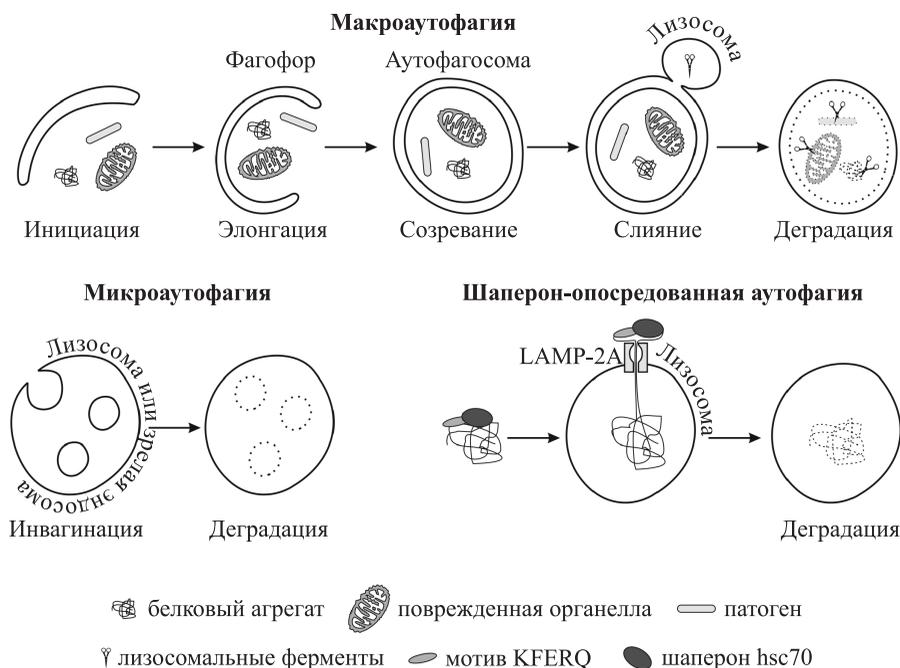


Рис. 4. Основные типы аутофагии

ленным действием [40, 52]; разрабатываются специфические ингибиторы ферментативных механизмов продукции АКМ и антиоксидантной защиты [56, 57]; применяются комбинации разных антиоксидантов [68]. Интересным направлением является создание гибридных антиоксидантов, действующих на разные формы АКМ. В частности, нами синтезирован ряд водорастворимых фенолов с разной степенью экранирования ОН-группы и содержащих в своей структуре тиосульфатные группы (-S-SO₃-). На культурах клеток карциномы гортани человека линии НЕр-2 и клетках аденокарциномы молочной железы линии МСF-7 одно из этих соединений, 3-(3'-третбутил-4'-гидроксифенил)-пропилтиосульфат натрия (ТС-13), индуцировало апоптоз [8], при этом снижалась резистентность опухолевых клеток к доксорубину [7]. В экспериментальной модели мышей с лимфолейкозом (Р-388) ТС-13 усиливал химиотерапевтическую активность цитостатика циклофосфана, взятого в субтерапевтической дозе, увеличивая индекс средней продолжительности жизни мышей с лейкемией со 196 до 283 % по отношению к контролю. При моделировании роста перевиваемой карциномы легких Льюис у мышей, получавших ТС-13 с питьевой водой, наблюдалось торможение роста опухоли, сравнимое с эффектом доксорубина (соответственно на 32,3 и 49,5 %), при этом совместное назначение ТС-13 и цитостатика подавляло рост опухоли на 55,4 % [9]. Очевидно, что исследования гибридных антиоксидантов позволят открыть

новое направление терапии онкологических патологий с позиций коррекции редокс-баланса опухолевых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аникин И.В., Попович И.Г., Тындык М.Л., Забежинский М.А., Юрова М.Н., Скулачев В.П., Анисимов В.Н. Действие производного пластохинона SkQ1 на канцерогенез в мягких тканях, индуцированный бенз(а)пиреном // *Вопр. онкологии*. 2013. 59. (1). 89–93.
2. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е., Черняк Б.В., Чертков В.А., Домнина Л.В., Иванова О.Ю., Изюмов Д.С., Хайлова Л.С., Клишин С.С., Коришанова Г.А., Лямзаев К.Г., Мунтян М.С., Непряхина О.К., Пашковская А.А., Плетюшкина О.Ю., Пустовидко А.В., Рогинский В.А., Рокицкая Т.И., Рууге Э.К., Сапрунова В.Б., Северина И.И., Симонян Р.А., Скулачев И.В., Скулачев М.В., Сумбатян Н.В., Свириева И.В., Ташлицкий В.Н., Васильев Ю.М., Высоких М.Ю., Ягужинский Л.С., Замятнин А.А., Скулачев В.П. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro* // *Биохимия*. 2008. 73. (12). 1589–1606.
3. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация АФК митохондриями // *Успехи биол. химии*. 2013. 53. 245–296.
4. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалицева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2 // *Биохимия*. 2017. 82. (5). 757–767.

5. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень // Биохимия. 2013. 78. (1). 27–47.
6. Калинина Е.В., Андреев Я.А., Петрова А.С., Лубова К.И., Штиль А.А., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д., Нурмурадов Н.К. Редокс-зависимая экспрессия генов NADPH-оксидазы 5 и ключевых антиоксидантных ферментов при формировании лекарственной устойчивости опухолевых клеток к цисплатину // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2018. 165. (5). 624–627.
7. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Механизмы редокс-регуляции химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами // Биофизика. 2017. 62. (6). 1142–1152.
8. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь // Биофизика. 2015. 60. (1). 120–128.
9. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Ковнер А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доксорубина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2018. 116. (11). 592–597.
10. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
11. Павлов В.Н. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы // Креатив. хирургия и онкология. 2017. 7. (2). 54–61.
12. Adam J., Hatipoglu E., O'Flaherty L., Ternette N., Sahgal N., Lockstone H., Baban D., Nye E., Stamp G.W., Wolhuter K., Stevens M., Fischer R., Carmeliet P., Maxwell P.H., Pugh C.W., Frizzell N., Soga T., Kessler B.M., El-Bahrawy M., Ratcliffe P.J., Pollard P.J. Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling // Cancer. Cell. 2011. 20. (4). 524–537.
13. Anding A.L., Baehrecke E.H. Cleaning house: Selective autophagy of organelles // Dev. Cell. 2017. 41. (1). 10–22.
14. Antony S., Wu Y., Hewitt S.M., Anver M.R., Butcher D., Jiang G., Meitzler J.L., Liu H., Juhasz A., Lu J., Roy K.K., Doroshov J.H. Characterization of NADPH oxidase 5 expression in human tumors and tumor cell lines with a novel mouse monoclonal antibody // Free Radic. Biol. Med. 2013. 65. 497–508.
15. Basak P., Sadhukhan P., Sarkar P., Sil P.C. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy // Toxicol. Rep. 2017. 4. 306–318.
16. Battogtokh G., Cho Y.-Y., Lee J.Y., Lee H.S., Kang H.C. Mitochondrial-targeting anticancer agent conjugates and nanocarrier systems for cancer treatment // Front. Pharmacol. 2018. 9. ID 922.
17. Bazhin A.V., Yang Y., D'Haese J.G., Werner J., Philippov P.P., Karakhanova S. The novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 modulates angiogenesis and inflammatory microenvironment in a murine orthotopic model of pancreatic cancer // Int. J. Cancer. 2016. 139. (1). 130–139.
18. Best S.A., Sutherland K.D. «Keaping» a lid on lung cancer: the Keap1-Nrf2 pathway // Cell Cycle. 2018. 17. (14). 1696–1707.
19. Biasutto L., Mattarei A., Azzolini M., La Spina M., Sassi N., Romio M., Paradisi C., Zoratti M. Resveratrol derivatives as a pharmacological tool // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2017. 1403. (1). 27–37.
20. Bishop E., Bradshaw T.D. Autophagy modulation: a prudent approach in cancer treatment? // Cancer Chemother. Pharmacol. 2018. 82. (6). 913–922.
21. Bonekamp N.A., Völkl A., Fahimi H.D., Schrader M. Reactive oxygen species and peroxisomes: Struggling for balance // Biofactors. 2009. 35. (4). 346–355.
22. Breitenbach M., Rinnerthaler M., Weber M., Breitenbach-Koller H., Karl T., Cullen P., Basu S., Haskova D., Hasek J. The defense and signaling role of NADPH oxidases in eukaryotic cells: Review // Wien. Klin. Wochenschr. 2018. 168. (11-12). 286–299.
23. Cai M., Sun X., Wang W., Lian Z., Wu P., Han S., Chen H., Zhang P. Disruption of peroxisome function leads to metabolic stress, mTOR inhibition, and lethality in liver cancer cells // Cancer Lett. 2018. 421. 82–93.
24. Cheng G., Zielonka J., McAllister D.M., Mackinnon A.C., Joseph J., Dwinell M.B., Kalyanaraman B. Mitochondria-targeted vitamin E analogs inhibit breast cancer cell energy metabolism and promote cell death // BMC Cancer. 2013. 13. (1).
25. Cheng G., Zielonka J., Ouari O., Lopez M., McAllister D., Boyle K., Barrios C.S., Weber J.J., Johnson B.D., Hardy M., Dwinell M.B., Kalyanaraman B. Mitochondria-targeted analogues of metformin exhibit enhanced antiproliferative and radiosensitizing effects in pancreatic cancer cells // Cancer Res. 2016. 76. (13). 3904–3915.
26. Chikara S., Nagaprashantha L.D., Singhal J., Horne D., Awasthi S., Singhal S.S. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment // Cancer Lett. 2018. 413. 122–134.
27. Cipolla C.M., Lodhi I.J. Peroxisomal dysfunction in age-related diseases // Trends Endocrinol. Metab. 2017. 28. (4). 297–308.

28. Crosas-Molist E., Bertran E., Sancho P., López-Luque J., Fernando J., Sánchez A., Fernández M., Navarro E., Fabregat I. The NADPH oxidase NOX4 inhibits hepatocyte proliferation and liver cancer progression // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. 69. 338–347.
29. Dahabieh M.S., di Pietro E., Jangal M., Goncalves C., Witcher M., Braverman N.E., del Rincón S.V. Peroxisomes and cancer: The role of a metabolic specialist in a disease of aberrant metabolism // *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer.* 2018. 1870. (1). 103–121.
30. De Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer // *Transl. Lung Cancer Res.* 2018. 7. (3). 220–233.
31. Desantis V., Saltarella I., Lamanuzzi A., Mariggio M.A., Racanelli V., Vacca A., Frassanito M.A. Autophagy: A new mechanism of prosurvival and drug resistance in multiple myeloma // *Transl. Oncol.* 2018. 11. (6). 1350–1357.
32. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016. 1245049.
33. Diaz B., Shani G., Pass I., Anderson D., Quintavalle M., Courtneidge S.A. Tks5-dependent, Nox-mediated generation of reactive oxygen species is necessary for invadopodia formation // *Sci. Signal.* 2009. 2. (88). ra53–ra53.
34. Dickerson T., Jauregui C.E., Teng Y. Friend or foe? Mitochondria as a pharmacological target in cancer treatment // *Future Med. Chem.* 2017. 9. (18). 2197–2210.
35. Diebold L., Chandel N.S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. 100. 86–93.
36. Filomeni G., de Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs // *Cell Death Differ.* 2015. 22. (3). 377–388.
37. Fukutomi T., Takagi K., Mizushima T., Ohuchi N., Yamamoto M. Kinetic, thermodynamic, and structural characterizations of the association between Nrf2-DLGex degron and Keap1 // *Mol. Cell. Biochem.* 2014. 34. (5). 832–846.
38. Galadari S., Rahman A., Pallichankandy S., Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. 104. 144–164.
39. Gao X., Schotker B. Reduction-oxidation pathways involved in cancer development: a systematic review of literature reviews // *Oncotarget.* 2017. 8. (31). 51888–51906.
40. Gazzano E., Lazzarato L., Rolando B., Kopecka J., Guglielmo S., Costamagna C., Chegaev K., Riganti C. Mitochondrial delivery of phenol substructure triggers mitochondrial depolarization and apoptosis of cancer cells // *Front. Pharmacol.* 2018. 9. 580.
41. Graham K.A., Kulawiec M., Owens K.M., Li X., Desouki M.M., Chandra D., Singh K.K. NADPH oxidase 4 is an oncoprotein localized to mitochondria // *Cancer Biol. Ther.* 2010. 10. (3). 223–231.
42. Gwangwa M.V., Joubert A.M., Visagie M.H. Crosstalk between the Warburg effect, redox regulation and autophagy induction in tumorigenesis // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2018. 23. (1).
43. Harrison I.P., Selemidis S. Understanding the biology of reactive oxygen species and their link to cancer: NADPH oxidases as novel pharmacological targets // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014. 41. (8). 533–542.
44. He L., He T., Farrar S., Ji L., Liu T., Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species // *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. 44. (2). 532–553.
45. Helfinger V., Schröder K. Redox control in cancer development and progression // *Mol. Aspects Med.* 2018. 63. 88–98.
46. Hempel N., Trebak M. Crosstalk between calcium and reactive oxygen species signaling in cancer // *Cell Calcium.* 2017. 63. 70–96.
47. Hong S.-K., Starenki D., Wu P.-K., Park J.-I. Suppression of B-RafV600E melanoma cell survival by targeting mitochondria using triphenyl-phosphonium-conjugated nitroxide or ubiquinone // *Cancer Biol. Ther.* 2016. 18. (2). 106–114.
48. Hu Y., Ju Y., Lin D., Wang Z., Huang Y., Zhang S., Wu C., Jiao S. Mutation of the *Nrf2* gene in non-small cell lung cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. 39. (4). 4743–4747.
49. Ichimura Y., Komatsu M. Activation of p62/SQSTM1–Keap1–Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Pathway in Cancer // *Front. Oncol.* 2018. 8. ID 210.
50. Jayakumar S., Patwardhan R.S., Pal D., Singh B., Sharma D., Kutala V.K., Sandur S.K. Mitochondrial targeted curcumin exhibits anticancer effects through disruption of mitochondrial redox and modulation of TrxR2 activity // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. 113. 530–538.
51. Jeedi F., Soozangar N., Sadeghi M.R., Somi M.H., Samadi N. Contradictory roles of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer prevention/promotion and chemoresistance // *DNA Repair.* 2017. 54. 13–21.
52. Kalyanaraman B., Cheng G., Hardy M., Ouari O., Bennett B., Zielonka J. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: Mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies // *Redox Biol.* 2018. 15. 347–362.
53. Kaur R., Kaur J., Mahajan J., Kumar R., Arora S. Oxidative stress—implications, source and its prevention // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013. 21. (3). 1599–1613.
54. Kerins M.J., Ooi A. A catalogue of somatic NRF2 gain-of-function mutations in cancer // *Sci. Rep.* 2018. 8. (1). 12846.

55. Kim J., Keum Y.S. NRF2, a key regulator of antioxidants with two faces towards cancer // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016. 2746457.
56. Kirkpatrick D.L., Powis G. Clinically evaluated cancer drugs inhibiting redox signaling // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. 26. (6). 262–273.
57. Kitamoto K., Miura Y., Karnan S., Ota A., Konishi H., Hosokawa Y., Sato K. Inhibition of NADPH oxidase 2 induces apoptosis in osteosarcoma: The role of reactive oxygen species in cell proliferation // *Oncol. Lett.* 2018. 15. (5). 7955–7962.
58. Li L., Chen Y., Gibson S.B. Starvation-induced autophagy is regulated by mitochondrial reactive oxygen species leading to AMPK activation // *Cell. Signal.* 2013. 25. (1). 50–65.
59. Little A.C., Sham D., Hristova M., Danyal K., Heppner D.E., Bauer R.A., Sipesy L.M., Habibovic A., van der Vliet A. DUOX1 silencing in lung cancer promotes EMT, cancer stem cell characteristics and invasive properties // *Oncogenesis.* 2016. 5. (10). e261–e261.
60. Little A.C., Sulovari A., Danyal K., Heppner D.E., Seward D.J., van der Vliet A. Paradoxical roles of dual oxidases in cancer biology // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. 110. 117–132.
61. Liu-Smith F., Jia J., Zheng Y. UV-induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 996. 27–40.
62. Liu R., Peng J., Wang H., Li L., Wen X., Tan Y., Zhang L., Wan H., Chen F., Nie X. Oxysophocarpine retards the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma by targeting the Nrf2/HO-1 axis // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018 1717–1733.
63. Lu K., Alcivar A.L., Ma J., Foo T.K., Zywea S., Mahdi A., Huo Y., Kensler T.W., Gatza M.L., Xia B. NRF2 induction supporting breast cancer cell survival is enabled by oxidative stress-induced DPP3-KEAP1 interaction // *Cancer Res.* 2017. 77. (11). 2881–2892.
64. Marinković M., Šprung M., Buljubašić M., Novak I. Autophagy modulation in cancer: Current knowledge on action and therapy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. 2018. 1–18.
65. Menegon S., Columbano A., Giordano S. The dual roles of NRF2 in cancer // *Trends Mol. Med.* 2016. 22. (7). 578–593.
66. Miyata Y., Matsuo T., Sagara Y., Ohba K., Ohyama K., Sakai H. A mini-review of reactive oxygen species in urological cancer: Correlation with NADPH oxidases, angiogenesis, and apoptosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18. (10). 2214.
67. Mochizuki T., Furuta S., Mitsushita J., Shang W.H., Ito M., Yokoo Y., Yamaura M., Ishizone S., Nakayama J., Konagai A., Hirose K., Kiyosawa K., Kamata T. Inhibition of NADPH oxidase 4 activates apoptosis via the AKT/apoptosis signal-regulating kinase 1 pathway in pancreatic cancer PANC-1 cells // *Oncogene.* 2006. 25. (26). 3699–3707.
68. Moghtaderi H., Sepehri H., Delphi L., Attari F. Gallic acid and curcumin induce cytotoxicity and apoptosis in human breast cancer cell MDA-MB-231 // *Bioimpacts.* 2018. 8. (3). 185–194.
69. Morel E., Mehrpour M., Botti J., Dupont N., Hamaï A., Nascimbeni A.C., Codogno P. Autophagy: A druggable process // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2017. 57. (1). 375–398.
70. Na H.-K., Surh Y.-J. Oncogenic potential of Nrf2 and its principal target protein heme oxygenase-1 // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. 67. 353–365.
71. Nordgren M., Fransen M. Peroxisomal metabolism and oxidative stress // *Biochimie.* 2014. 98. 56–62.
72. Ooi A., Dykema K., Ansari A., Petillo D., Snider J., Kahnoski R., Anema J., Craig D., Carpten J., Teh B.T., Furge K.A. CUL3 and NRF2 mutations confer an NRF2 activation phenotype in a sporadic form of papillary renal cell carcinoma // *Cancer Res.* 2013. 73. (7). 2044–2051.
73. Orr A.L., Vargas L., Turk C.N., Baaten J.E., Matzen J.T., Dardov V.J., Attle S.J., Li J., Quackenbush D.C., Goncalves R.L.S., Perevoshchikova I.V., Petrassi H.M., Meeusen S.L., Ainscow E.K., Brand M.D. Suppressors of superoxide production from mitochondrial complex III // *Nat. Chem. Biol.* 2015. 11. (11). 834–836.
74. Pandey P., Singh A.K., Singh M., Tewari M., Shukla H.S., Gambhir I.S. The see-saw of Keap1-Nrf2 pathway in cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017. 116. 89–98.
75. Rao V.A., Klein S.R., Bonar S.J., Zielonka J., Mizuno N., Dickey J.S., Keller P.W., Joseph J., Kalyanaraman B., Shacter E. The antioxidant transcription factor Nrf2 negatively regulates autophagy and growth arrest induced by the anticancer redox agent mitoquinone // *J. Biol. Chem.* 2010. 285. (45). 34447–34459.
76. Rodic S., Vincent M.D. Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype // *Int. J. Cancer.* 2017. 142. (3). 440–448.
77. Roy K., Wu Y., Meitzler Jennifer L., Juhasz A., Liu H., Jiang G., Lu J., Antony S., Doroshow James H. NADPH oxidases and cancer // *Clin. Sci.* 2015. 128. (12). 863–875.
78. Rybstein M.D., Bravo-San Pedro J.M., Kroemer G., Galluzzi L. The autophagic network and cancer // *Nat. Cell Biol.* 2018. 20. (3). 243–251.
79. Scialò F., Fernández-Ayala D.J., Sanz A. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: Potential roles in health and disease // *Front. Physiol.* 2017. 8. 428.
80. Shibata T., Ohta T., Tong K.I., Kokubu A., Odogawa R., Tsuta K., Asamura H., Yamamoto M., Hirohashi S. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. 105. (36). 13568–13573.

81. Taguchi K., Motohashi H., Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution // *Genes Cells*. 2011. 16. (2). 123–140.
82. Takamura A., Komatsu M., Hara T., Sakamoto A., Kishi C., Waguri S., Eishi Y., Hino O., Tanaka K., Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors // *Genes Dev*. 2011. 25. (8). 795–800.
83. Tanaka M., Miura Y., Numanami H., Karnan S., Ota A., Konishi H., Hosokawa Y., Hanyuda M. Inhibition of NADPH oxidase 4 induces apoptosis in malignant mesothelioma: Role of reactive oxygen species // *Oncol. Rep*. 2015. 34. (4). 1726–1732.
84. Teixeira G., Szyndralewicz C., Molango S., Carnesecchi S., Heitz F., Wiesel P., Wood J.M. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors // *Br. J. Pharmacol*. 2017. 174. (12). 1647–1669.
85. Thomas D.C. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity // *Free Radic. Biol. Med*. 2018. 125. 44–52.
86. Titova E., Shagieva G., Ivanova O., Domnina L., Domninskaya M., Strelkova O., Khromova N., Kopnin P., Chernyak B., Skulachev V., Dugina V. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 suppresses fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma tumour cell growth // *Cell Cycle*. 2018. 17. (14). 1797–1811.
87. Tripathi D.N., Walker C.L. The peroxisome as a cell signaling organelle // *Curr. Opin. Cell. Biol*. 2016. 39. 109–112.
88. Urra F.A., Muñoz F., Loy A., Cárdenas C. The mitochondrial complex(I)ty of cancer // *Frontiers in Oncology*. 2017. 7. 118.
89. Walker C.L., Pomatto L.C.D., Tripathi D.N., Davies K.J.A. Redox regulation of homeostasis and proteostasis in peroxisomes // *Physiol. Rev*. 2018. 98. (1). 89–115.
90. Wang B., Fu J., Yu T., Xu A., Qin W., Yang Z., Chen Y., Wang H. Contradictory effects of mitochondria- and non-mitochondria-targeted antioxidants on hepatocarcinogenesis by altering DNA repair in mice // *Hepatology*. 2018. 67. (2). 623–635.
91. Wang Y.Y., Chen J., Liu X.M., Zhao R., Zhe H. Nrf2-mediated metabolic reprogramming in cancer // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018. 2018. 9304091.
92. Wheaton W.W., Weinberg S.E., Hamanaka R.B., Soberanes S., Sullivan L.B., Anso E., Glasauer A., Dufour E., Mutlu G.M., Budigner G.R.S., Chandel N.S. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis // *eLife*. 2014. 3. e02242.
93. Wohlgemuth S.E., Calvani R., Marzetti E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2014. 71. 62–70.
94. Wu W., Liu F., Wu K., Chen Y., Wu H., Dai G., Zhang W. Lon peptidase 2, peroxisomal (LONP2) contributes to cervical carcinogenesis via oxidative stress // *Med. Sci. Mon*. 2018. 24. 1310–1320.
95. Yamamoto T., Nakano H., Shiomi K., Wanibuchi K., Masui H., Takahashi T., Urano Y., Kamata T. Identification and characterization of a novel NADPH oxidase 1 (Nox1) inhibitor that suppresses proliferation of colon and stomach cancer cells // *Biol. Pharm. Bull*. 2018. 41. (3). 419–426.
96. Zhang J., Sun X., Wang L., Wong Y.K., Lee Y.M., Zhou C., Wu G., Zhao T., Yang L., Lu L., Zhong J., Huang D., Wang J. Artesunate-induced mitophagy alters cellular redox status // *Redox Biol*. 2018. 19. 263–273.
97. Zhou Y., Wu H., Zhao M., Chang C., Lu Q. The Bach family of transcription factors: A comprehensive review // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2016. 50. (3). 345–356.

FEATURES OF REDOX REGULATION IN TUMOR CELLS

**Nikolay Konstantinovich ZENKOV¹, Peter Mikhaylovich KOZHIN¹,
Aleksandra Vasil'evna VCHERASHNYAYA², Grigory Grigor'evich MARTINOVICH²,
Natal'ya Valer'evna KANDALINTSEVA³, Elena Bronislavovna MENSCHHIKOVA¹**

¹ *Research Institute for Experimental and Clinical and Medicine,
Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Belarusian State University
220030, Minsk, Nezavisimosti av., 4*

³ *Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Viluyskaya str., 28*

Endogenous mechanisms of reactive oxygen (ROS) and nitrogen species production and of antioxidant defense systems in tumor cells are analyzed. Increased ROS production is an important regulator of metabolic changes in these cells: enhanced proliferation, apoptosis inhibition, resistance to hypoxia and to cytostatics (doxorubicin, carboplatin, cisplatin, etc.). The most active ROS sources in tumor cells are mitochondria, NAD(P)H oxidases and peroxisomes, which synthesize $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 . In mitochondria, the superoxide anion radical is generated mainly by complexes I and III; membrane NAD(P)H oxidases Nox1, Nox2, Nox3, and Nox5 produce $O_2^{\cdot-}$, Nox4, and dual oxidases DUOX-1, DUOX-2 – mainly H_2O_2 . Increasing ROS stationary concentration activates endogenous antioxidant defense mechanisms, such as redox-dependent antioxidant response element system Keap1/Nrf2/ARE and autophagy, which allows tumor cells to survive under oxidative stress and may underlie resistance to radio- and chemotherapy. The possibilities of tumor cell redox balance regulation by antioxidants with targeted action and by specific inhibitors of ROS enzymatic production are discussed.

Key words: reactive oxygen (ROS) and nitrogen species, antioxidants, mitochondria, NAD(P)H oxidases, tumor.

Zenkov N.K. – doctor of biological sciences, leading researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru

Kozhin P.M. – researcher, laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: kozhinpm@gmail.com

Vcherashnyaya A.V. – junior researcher of the department of biophysics, e-mail: tuata_de_danann@mail.ru

Martinovich G.G. – doctor of biological sciences, head of the department of biophysics, e-mail: martinovichgg@bsu.by

Kandalintseva N.V. – candidate of chemical sciences, head of the Institute of Natural and Social and Economic Sciences, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Menschchikova E.B. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular mechanisms of free radical processes, e-mail: lemen@centercem.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Елена Игоревна ЩЕЛКУНОВА, Анастасия Александровна ВОРОПАЕВА,
Татьяна Васильевна РУСОВА, Ионас С. Витаса ШТОПИС

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Остеоартроз – хроническое дегенеративно-воспалительное заболевание суставов, которое сопровождается разрушением суставного хряща, приводит к нарушению функций и, на поздних стадиях, появлению контрактур, мышечной атрофии и скелетных деформаций. Основным клиническим проявлением остеоартроза являются хроническая боль различной интенсивности и ограничение подвижности суставов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Современные исследования указывают на многофакторный характер развития остеоартроза. При развитии заболевания происходят существенные изменения на всех уровнях организации, в том числе изменения молекулярных процессов в хряще, сопровождающиеся нарушениями его структуры и функциональных свойств, а также регуляции синтеза компонентов хрящевого матрикса хондроцитами. Изучение патогенеза остеоартроза явилось основой разработки новых лекарственных препаратов. Обязательным условием является этап доклинических испытаний, включающий *in vitro* и *in vivo* исследования на модельных животных и/или клеточных культурах, а для этого необходимы адекватные экспериментальные модели. В настоящее время в мире нет единого мнения о наиболее подходящей универсальной модели остеоартроза, поскольку каждая имеет собственные механизмы для индукции общего дегенеративного процесса и пределы применимости. Проблема надежности альтернативного моделирования, эффективности, биоэквивалентности или токсичности веществ для человека требует их полной валидации и качественной верификации с использованием животных моделей. Существует ряд международных документов, регламентирующих проведение исследований и экспериментов на животных, к числу основных относятся разработанные и принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных». Одним из главных положений данного документа является минимизация использования экспериментальных животных и стремление к их замене за счет математических моделей и *in vitro* биологических систем. Цель данного обзора – сравнительное описание *in vivo* и *in vitro* экспериментальных моделей, используемых для изучения патологических процессов остеоартроза, и анализ пределов их применимости.

Ключевые слова: остеоартроз, суставной хрящ, экспериментальное моделирование, *in vivo* модели, *in vitro* модели, культура клеток.

Моделирование является эффективным инструментом анализа и прогнозирования в различных прикладных исследованиях. Сегодня трудно представить научно-исследовательскую и проектную деятельность без использования методологии и современных средств моделирования. Модель – это материальный или мысленно представляемый объект, который в процессе исследования замещает объект – оригинал, сохраняя при этом все его важные для данного исследования свойства [4]. Наиболее распространенным мотивом для построения модели сложной динамической системы является прогнозирование поведения этой системы в будущем. На примере модели можно отработать алгоритм управления и регулирования определенного процесса [14].

Экспериментальное моделирование патологических процессов играет важную роль в изучении механизмов развития различных заболеваний [20]. Этот метод является ключевым в исследовательских работах морфологов и клиницистов. Формальных приемов, позволяющих

Щелкунова Е.И. – научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела,
e-mail: elena-shelkunova@mail.ru

Воропаева А.А. – к.б.н., научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела,
e-mail: venediktovaa@bk.ru

Русова Т.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела,
e-mail: TRusova@niito.ru

Штопис И.С.В. – врач-травматолог-ортопед второй категории, e-mail: ishtopis@mail.ru

создавать адекватные модели, не существует. Окончательное суждение о сообразности модели дает практика, т.е. сопоставление модели с объектом-оригиналом [4]. Для анализа адекватности экспериментальных моделей остеоартроза (ОА), представленных в данном обзоре, далее описан патогенез данного заболевания.

Остеоартроз. Нарушение целостности суставного хряща и/или метаболические нарушения в организме различного генеза приводят к ОА – хроническому дегенеративно-воспалительному заболеванию суставов, которое сопровождается разрушением суставного хряща, приводит к нарушению функций суставов и на поздних стадиях – к появлению контрактур, мышечной атрофии и скелетных деформаций [15, 24]. Основным клиническим проявлением ОА являются хроническая боль различной интенсивности и ограничение подвижности суставов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. У 25 % больных старше 50 лет интенсивность боли так высока, что приводит не только к ограничению функциональной активности, но и к полной потере трудоспособности [19]. Во всем мире ОА страдает более 250 миллионов человек [22].

Дегенеративный процесс при ОА развивается локально в местах повреждения ткани, где происходит разрушение клеток, увеличение активности катаболических ферментов в матриксе, что вызывает лизис белков и протеогликанов и, как следствие, – дезорганизацию фибрилл коллагена и гидратацию ткани [23]. Это приводит к снижению биомеханической прочности ткани, запуская цикл разрушения хряща, окружающей очаг поражения, углубляя и расширяя его. Такие поражения развиваются от поверхности хряща до субхондральной кости. Одновременно в хряще развиваются восстановительные процессы, в которых участвуют прогениторные клетки как самого хряща, так и мигрирующие из околосуставных тканей, например, из синовиальной оболочки. Однако эти клетки способны синтезировать матрикс только фиброзного хряща, и, таким образом, участки поврежденного гиалинового хряща замещаются фиброзным, главным компонентом которого является коллаген I типа, который не способен противостоять физиологическим нагрузкам, оказываемым на хрящевую поверхность сустава [23]. Изменение синтетической активности клеток в монослойной культуре может быть использовано при моделировании дегенеративного процесса.

При развитии ОА происходят существенные изменения молекулярных процессов в хряще, сопровождающиеся нарушениями его структуры

и функциональных свойств [16], а также нарушениями регуляции синтеза компонентов хрящевого матрикса хондроцитами. Представляя собой сложный комплекс различных макромолекул, внеклеточный матрикс обеспечивает передачу сигналов, поддержание формы и миграцию клеток [8]. Функционирование хондроцитов регулируется многими биологически активными медиаторами. При ОА увеличивается выработка провоспалительных медиаторов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, оксида азота, циклооксигеназы. Поскольку повышение их генерации происходит и на фоне различных провоспалительных заболеваний, в том числе остеопороза [3], ухудшается питание субхондральной кости и замедляется диффузия в хрящ питательных веществ и кислорода. Многие из этих медиаторов индуцируют активацию синовиоцитов и повреждение субхондральной кости, а также изменяют гомеостаз хряща [27]. Важная роль в деградации хряща принадлежит матриксным металлопротеазам (ММП) и катепсину К, основными мишенями которых являются компоненты матрикса хряща – протеогликаны и коллаген II типа [19, 39].

ОА чаще развивается у пожилых людей, поэтому ранее его определяли как болезнь «возрастного изнашивания хряща». В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются суставной хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы [19, 32]. Однако поражение хрящевой ткани является ключевым в развитии этого заболевания [19].

Консервативные методы лечения ОА и тестирование разрабатываемых против него лекарственных средств. За последние годы выявлен рост оборота лекарственных препаратов и продуктов регенеративной медицины, а также общего объема инвестиций в эту индустрию со стороны крупных фармацевтических и биотехнологических компаний [10]. Изучение патогенеза ОА явилось основой разработки новых лекарственных препаратов [19]. В инициации изменений при первичном заболевании и его прогрессировании решающее значение имеет гиперпродукция хондроцитами ММП, включая коллагеназы (ММП-1, -8, -13), агреканызы (ADAMTS4 и ADAMTS5), стромелизин-1 (ММП-3) и желатиназы (ММП-2, -9). Большое значение в этом процессе придается ИЛ-1 β , который экспрессируется в пораженном хряще и стимулирует выработку ММП [1, 3, 33, 39]. Эти изменения способствуют ингибированию

синтеза протеогликанов внеклеточного матрикса. Для уменьшения темпов прогрессирования ОА предложено большое количество различных препаратов [1]. Новые лекарства проходят обязательный этап доклинических испытаний. Для оценки воздействия одного лекарственного препарата необходимо провести серию экспериментов не менее чем на 430 животных [6]. Таким образом, необходимость в разработке новых препаратов и способов лечения остается актуальной, а для этого необходимы адекватные экспериментальные модели [18].

В экспериментальной биологии и медицине наиболее популярными и востребованными являются натуральные модели: *in vivo* и *in vitro*, а также математические и имитационные (компьютерные) модели. В данном обзоре будут рассмотрены примеры натуральных моделей ОА.

In vivo модели. Животное-модель – лабораторное животное, используемое в эксперименте с целью построения демонстративных или любых других адекватных моделей функционирования человека или других животных для последующего описания и анализа изучаемых процессов [7]. Разработаны различные *in vivo* модели, которые позволяют исследователям изучать развитие ОА в течение ограниченного времени [12, 44].

Существует несколько методик, позволяющих получить экспериментальную модель остеоартроза [12, 21]. Факторы, вызывающие патологические изменения суставного хряща, условно можно разбить на три группы:

- введение в сустав химических веществ (стероидных препаратов, дексаметазона, папаина [11, 12], гидрокортизона ацетата [21]);
- физическое воздействие на сустав парожидкостной струей азота [12, 21];
- механическое воздействие (нагрузка на сустав [21], компрессия, иммобилизация сустава [8, 30]) и травматические повреждения (дырчатый дефект, рассечение передней крестообразной связки, скарификация участка суставного хряща и др. [12, 21]).

Выбор той или иной модели зависит от цели исследования [21]. Ниже приведены примеры моделирования ОА у экспериментальных животных под действием различных факторов.

В 1973 г. Э.Н. Беллендир и Г.Д. Наконечный предложили способ моделирования гонартроза у кроликов путем вскрытия сустава и обработки поверхности хряща тампоном с 5%-м раствором азотнокислого серебра, в 2006 г. этот способ был модифицирован: в сустав, в верхний заворот, шприцем вводили 0,2–0,3 мл 5%-го раствора азотнокислого серебра без оперативного вмешательства и иммобилизации сустава [11]. Способ

легко воспроизводится, не травмирует и не стрессует животное. В 1997 г. Н.В. Корниловым и соавторами разработан малоинвазивный способ моделирования гонартроза путем введения в коленный сустав под надколенную 0,5 мл 10%-й взвеси хирургического талька на физиологическом растворе. Внешней иммобилизации конечности не применяли. Гонартроз развивался через 2,5 месяца [11]. При моделировании ОА в коленном суставе у половозрелых крыс линии Wistar возникают грубые структурные изменения в суставном хряще, вплоть до его полного разрушения, сопровождающегося сосудистой пролиферацией и гранулематозным воспалением [5].

Способ моделирования ОА путем введения в сустав 0,5 мл дексаметазона (2 мг) и через 24 ч – взвеси хирургического талька (0,3 мг в 1 мл физиологического раствора) позволил сформировать экспериментальный артроз более равномерного, мягкого характера и в более короткие сроки [11] (табл. 1). Критериями оценки развития остеоартроза служили макроскопические изменения гиалинового хряща и прилежащих тканей капсулы сустава. Способ моделирования ОА путем введения химических веществ, по мнению Г.П. Котельникова и соавторов, достаточно эффективен и прост. Введение химического вещества в заворот капсулы ведет к развитию воспаления и изменений именно в завороте сустава. Изменения в структуре гиалинового хряща и тканей капсулы носят преимущественно вторичный характер [11].

При моделировании ОА путем локального приложения низких температур воздействуют парожидкостной струей азота под давлением 0,2–0,6 атмосферы на протяжении 4–8 с. При этом возникают дистрофические процессы в хрящевой ткани, что объясняется нарушением трофики сустава [17]. Недостатками данного метода являются высокая стоимость азота, необходимость определенных условий и специального оборудования для его хранения.

Известен способ моделирования экспериментального ОА у животных путем перерезания передних крестообразных связок обоих коленных суставов [16, 41, 44]. Передняя крестообразная связка (ACL) является одним из четырех основных стабилизаторов колена, ее перерезка приводит к симптоматической боли в суставах и изменениям структуры тканей сустава. Модель перерезки ACL может быть разработана и воспроизведена на многих видах животных, включая крыс, мышей, морских свинок, кроликов, кошек, собак, овец и обезьян. Она демонстрирует изменения, подобные тем, которые наблюдаются при развитии ОА у человека, включая суставную де-

Таблица 1

Сравнительная характеристика *in vivo* моделей остеоартроза

Факторы, вызывающие патологические изменения	Экспериментальное животное	Способ моделирования	Травматичность способа для животного	Имобилизация конечности	Период развития ОА, сут	Макроскопические изменения тканей сустава					Морфофункциональные изменения тканей сустава						
						Помутнение хряща	Узурация суставной поверхности	Заполнение сустава соединительной и жировой тканью	Отек капсулы	Ишемия капсулы	Отсутствие границ тканей	Вакуолизация синовиальной оболочки	Пикноз ядер	Замещение матрикса фибрином	Замещение клеток хряща клетками соединительной ткани	Истончение костных балок	Лизис клеток
Введение в сустав химических веществ	Кролики породы шиншилла	Введение 5%-го раствора азотнокислого серебра	Инъекция	-	75	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*
	Кролики породы шиншилла	Введение 0,5 мл 10%-го раствора хирургического талька	Инъекция	-	75	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+	+
Механическое воздействие	Кролики породы шиншилла	Введение 0,5 мл дексаметазона и талька	Инъекция	-	60	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	Белые беспородные крысы	Введение 0,1 мл 0,1%-го раствора трипсина	Инъекция	-	14-28	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	Крысы линии Wistar	Моделирование хронической сердечной недостаточности (введение подкожно 0,1 мл 1%-го раствора мезатона) + физическая нагрузка	Подкожная инъекция + физическая нагрузка	-	14	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+

Примечание. * – данный вид исследования авторами модели не проводился.

градацию хряща, склероз субхондральной кости и образование остеофитов [44]. У крыс на поздних сроках эксперимента (12 недель) степень развития ОА по морфологической шкале V.B. Kraus составляла от 5 до 11 баллов [16]. В хряще сустава обнаружены истинные кластеры, единичные остеофиты в базальной зоне хряща, повреждение остеохондральной линии. Авторы относят эти изменения к умеренным признакам ОА. Перерезка ACL не сопровождалась изменениями радиальной толщины хряща. В динамике синтеза агрекана наблюдали незначительное снижение до 81 % от величины показателя у интактных животных к 12-й неделе эксперимента. Индекс синтетической активности клеток в отношении лубрицина монотонно снижался в течение 12 недель эксперимента и составил 42,2 % от величины показателя у интактных животных [16].

Макушиным В.Д. и соавторами предложен метод моделирования ОА у собак с учетом значимости изменения кровоснабжения, статистической нагрузки и иммобилизации, определяющих диффузное питание хряща. У взрослых беспородных собак массой 12–15 кг через прямолинейный разрез мягких тканей выделяли бедренную артерию на уровне средней части бедренной кости, лигировали в двух местах и пересекали между лигатурами. Операционную рану ушивали послойно. После этого коленный сустав иммобилизовали аппаратом Илизарова на 28 суток, после чего у животных наблюдалась разгибательная контрактура коленного сустава в пределах 45 градусов. На рентгенограммах определяли сужение суставной щели, остеопороз дистального метафиза, очаговый атеросклероз субхондральной зоны. Макроскопически суставной хрящ был истончен, неоднородного цвета, с фиолетовыми, красноватыми и синюшными пятнами, глянец отсутствовал. Выявлено снижение высоты хряща, численной плотности хондроцитов. Данная модель предусматривает создание условий гипоксии и ухудшение трофики субхондральной зоны (пересечение бедренной артерии). Таким образом, предложенная модель является патогенетически адекватной клинической картине ОА [12]. Однако полное прекращение регионального кровоснабжения обеспечивает развитие деформирующего ОА поздних стадий. Симуляция острой локальной ишемии не только не соответствует патогенезу нетравматического ОА у человека, но и не позволяет изучать доклинические этапы его развития. Для получения начальных дегенеративных процессов в суставе необходимо обеспечить не острое хирургическое, а длительное постепенно прогрессирующее несоответствие реального и должного уровня его структур [9].

Классическими биологическими моделями являются лабораторные животные. Адекватность моделирования и надежность экстраполяции результатов обуславливают сходство параметров реакции метаболических процессов у человека и лабораторных животных – моделей при воздействии факторов эксперимента [7, 12]. Испытания *in vivo* важны для сохранения здоровья человека, но эти исследования являются трудоемкими, длительными и дорогостоящими, они травмируют экспериментальных животных и приводят к их гибели [6]. Однако ни одна модель не достаточна для воспроизведения всех аспектов патологии ОА у человека [43].

***In vitro* модели.** В 1965 г. А. Smith впервые удалось получить культуру хондроцитов *in vitro* [13]. С 70-х годов объектом исследования хондроцитов *in vitro* являлись хрящи птиц. Эмбриональные хондроциты цыплят широко использовались для изучения процесса хондрогенной дифференцировки и особенностей синтеза конкретных компонентов матрикса, особенно коллагена и протеогликанов. В 1979 г. von der K. Mark [48] показал возможность изучения дифференцировки хряща на биохимическом уровне. Исследования на культурах хондроцитов птиц дали многое для понимания механизмов хондрогенеза и процессов биосинтеза матрично-специфических макромолекул и фенотипической стабильности [34]. Исследования хондроцитов хрящевой ткани человека затруднены сложностью хирургического доступа и малым количеством биологического материала [31]. В настоящий момент используется много протоколов выделения, экспансии и дифференцировки клеток, специфика которых может варьировать в различных лабораториях [25].

В исследованиях оценки веществ все чаще применяются альтернативные модели второго порядка (культуры клеток) [7]. Монослойная (2D) культура хондроцитов – первый этап и основа методологии всех других культуральных систем. Для ее получения ткань суставного хряща подвергают ферментативному разрушению коллагеназой 2-го типа, хондроциты изолируют и фильтруют для удаления частиц ткани, отмывают в буферном растворе и помещают в среду на основе эмбриональной сыворотки, содержащую также L-аскорбиновую кислоту, антибиотик (гентамицин, пенициллин, стрептомицин). Инкубация хондроцитов проходит при температуре 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 95 % кислорода и 5 % углекислого газа, среду меняют каждые 2–3 дня. В настоящее время монослойная культура остается основным способом получения клеток хондрогенного ряда в виде суспензии. Главным недостатком монослойной

культуры признается утрата фенотипа хондроцитами во время пассажей [13].

Разработка и внедрение в практику новых способов разработки лекарственных препаратов, таких как компьютерное моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий, методов системной биологии, получения гуманизированных животных, тестирование на клеточных культурах и т.д., позволяют снизить стоимость продукта [10]. На сегодняшний день используются несколько систем культивирования хондроцитов *in vitro*, в том числе монослойных и суспензионных культур, 3D-культур хондронов, эксплантатов, ко-культур [31, 32].

В монослойной культуре хондроциты адгезированы к пластику сосудов. При длительном культивировании клеток в монослое, а также после нескольких повторных пассажей хондроциты утрачивают свои сферические очертания, приобретают удлиненную, фибробластоподобную форму. При такой метаплазии модифицируется синтетическая функция клеток, характеризующаяся прогрессирующим снижением синтеза коллагенов типа II, IX и XI и повышением синтеза коллагенов типа I, III [27, 38, 43, 45].

Ко-культура – сокультивирование хондроцитов с другими типами клеток сустава. ОА является заболеванием, которое поражает несколько взаимодействующих тканей [28]. Вплоть до последнего времени исследования в области патогенеза и терапии ОА были сосредоточены на патологии суставного хряща. Теперь стало очевидно, что изменения метаболизма субхондральной кости не просто вторичны по отношению к ОА, а являются интегральным проявлением заболевания. В пораженных ОА суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной мембраны. Именно синовиоциты макрофагального типа секретируют протеазы и медиаторы воспаления. Среди них в патогенезе ОА в наибольшей мере участвуют ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ингибирующий лейкемию фактор (LIF), и ИЛ-17 [26]. Поэтому актуальными и более адекватно воспроизводящими изучаемые процессы являются эксперименты с ко-культурами, позволяющими исследовать взаимодействия между разными типами клеток *in vitro* [28, 32, 47].

При 3D-культивировании изолированные хондроциты помещаются в псевдоестественный матрикс, такой как мягкий агар, агароза, коллагеновый гель, гиалуроновая кислота, фибриновый клей, бусины альгината или синтетический матрикс. В таких условиях хондроциты сохраняют свой нормальный фенотип и синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, характерные для суставного хряща [1, 29, 37, 40].

Хондрон – структурная, функциональная и метаболическая единица суставного хряща, состоящая из хондроцитов, их околоклеточного матрикса и компактной филаментной капсулы, которая поддерживает и сохраняет гомеостаз матрикса. Хондроны механическим путем экстрагируют из хряща и собирают с помощью нескольких последовательных низкоскоростных гомогенизаций. Хондроны иммобилизируют в прозрачной агарозе, что позволяет проводить исследования их структуры, молекулярного состава и метаболической активности. Систему «хондрон – агароза» рассматривают как микромодель хряща, которая отличается от традиционной системы «хондроцит – агароза» тем, что сохраняется естественное микроокружение клеток без необходимости осуществлять его синтез и сборку.

Культура эксплантатов – *in vitro* модель для исследования влияния изолированных внешних факторов на хондроциты и окружающий их матрикс. Культура эксплантата сохраняет структурную организацию хряща, а также взаимодействия между хондроцитами и окружающей их внеклеточной средой [35]. Модели на основе эксплантатов просты и легки в изготовлении и могут быть использованы для изучения ответа клеток в их естественном внеклеточном матриксе. Такую модель также используют для изучения влияния механического стресса, фармакологических агентов, факторов роста, цитокинов, гормонов на метаболизм хряща. Еще одним преимуществом эксплантатов хряща является отсутствие повреждения хондроцитов под действием протеолитических ферментов или механических факторов, которые неизбежны при изоляции клеток. Использование эксплантата также позволяет наблюдать деградацию матрикса [30, 32].

Монослойная культура низкой плотности необходима для изучения процесса дифференцировки клеток, 3D-культура – модель для анализа адаптационного ответа хондроцитов на механический стресс. Хрящевые эксплантаты – прекрасная модель для изучения оборота элементов матрикса, для чего требуются подлинники рецепторы клеточной поверхности и нормальные взаимодействия «клетка – матрикс», чего не обеспечивают монослойные и суспензионные культуры. Преимущества и недостатки *in vitro* моделей, основанных на виде культивирования, представлены в табл. 2.

Клеточные модели разработаны на основе молекулярных механизмов патогенеза первичного ОА. В целом *in vitro* модели позволяют контролировать следующие параметры функционирования клеток (цитотоксичности): морфология клеток, их жизнеспособность, пролиферация,

Таблица 2

Преимущества и недостатки некоторых из наиболее часто используемых видов культивирования для разработки *in vitro* моделей

Вид культивирования	Преимущества	Недостатки
Монослойная культура	Активная пролиферация позволяет увеличивать клеточную популяцию, полученную из одного образца Доступно исследование путей дифференцировки клеток в изоляции Для моделирования можно применять как первичную культуру изолированных клеток, так и клеточную линию	Изменение фенотипа и метаболизма изолированных клеток Изменение качественного и количественного состава синтезируемого клетками <i>in vitro</i> внеклеточного матрикса
Ко-культура	Позволяет рассматривать взаимодействие клеток разных типов и продуктов их синтетической активности	Изменение фенотипа и метаболизма изолированных клеток Изменение качественного и количественного состава синтезируемого клетками <i>in vitro</i> внеклеточного матрикса Различные типы клеток требуют различных условий культивирования, в случае совместной культуры – компромисса
3D-культура	Обеспечивает трехмерную структуру Клетки сохраняют способность к синтезу компонентов внеклеточного матрикса хрящевой ткани Сохранение фенотипа клеток Возможность комбинировать материалы скаффолда, его размер и форму	Не разработан универсальный скаффолд, способный заменить внеклеточный матрикс хряща Требуется выделение и увеличение количества типов клеток, что может изменить их фенотип Необходимость управления клеточным заселением скаффолда Высокая стоимость модели
Эксплантаты (образцы ткани)	Низкая стоимость модели Модель легко воспроизводится Клетки поддерживаются естественной внеклеточной матрицей	Гибель клеток на границе эксплантата при заборе биологического материала Эксплантаты мало доступны из одного источника Физические характеристики могут измениться в культуре Модель предназначена для краткосрочных экспериментов, так как в процессе культивирования разрушается внеклеточный матрикс и клетки выходят за пределы эксплантата

влияние воспалительных процессов, окислительного стресса [24]. Модели, как правило, не дороги и ими легко управлять. Возможность увеличения количества клеток *in vitro* позволяет создать несколько повторностей. *In vitro* модели ОА являются жизненно важными для исследования причин заболевания и последующего проектирования и тестирования потенциальных терапевтических препаратов.

Факторы управления *in vitro* моделями ОА. Для того чтобы наиболее достоверно отражать процессы, при моделировании используют факторы патогенеза ОА. К ним относятся биохимические сдвиги в хрящевой ткани процессов катаболизма и анаболизма. Реакции, вызывающие деградацию хряща под действием таких ферментов и субстанций, как протеазы, цитокины, агре-

каназы, субстанция Р, оксид азота, преобладают над реакциями, направленными на сохранение целостности хряща (с участием тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, кининогенов, ингибитора активатора плазминогена-1, TGF β , IGF-1, IFN γ) [26]. PGE2 – один из главных катаболических факторов развития ОА, через активацию матриксных металлопротеиназ приводящих к деградации хряща. При нарушении биомеханической нагрузки на хрящ сдавливание вызывает повышение активности микросомальной PGE-синтетазы и, соответственно, увеличение продукции PGE2 [27, 46], что приводит к прогрессированию ОА. TGF β , IGF-1 и FGF-2, будучи факторами анаболизма хрящевой ткани и потенциальными хондропротекторными агентами, могут быть использованы в терапии ОА [26].

Таблица 3

Эффект воздействия факторов управления *in vitro* моделями

Вид культивирования	Цитокиновая стимуляция	Механическая стимуляция
Монослойная культура	Синтез воспалительных молекул хондроцитами Высвобождение активных форм кислорода Усиление апоптоза Снижение экспрессии коллагена типа 2 и агреккана Увеличение экспрессии ММП-13	Нарушения цитоскелета Высвобождение провоспалительных цитокинов, PGE2 Высвобождение активных форм кислорода
Ко-культура	Сокультивирование с остеобластами: Увеличение активности PGE2 Созревание остеокластов	Нарушения цитоскелета Высвобождение провоспалительных цитокинов, PGE2 Высвобождение активных форм кислорода
	Сокультивирование с синовиоцитами: Увеличение экспрессии ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13 и остеопротегерина Уменьшение синтеза гликозаминогликанов в хряще	
3D-культура	Высвобождение активных форм кислорода Усиление апоптоза Активация металлопротеаз и деградация тканей эксплантов	Увеличение синтеза гликозаминогликанов и пролиферации клеток
Эксплантаты (образцы ткани)	Активация металлопротеаз и деградация тканей эксплантатов	Снижение синтеза коллагена типа II и протеогликанов Активация металлопротеаз и деградация тканей эксплантатов

Эффекты воздействия факторов управления *in vitro* моделей зависят от вида культивирования (табл. 3). Нагрузка на хрящ считается важным фактором для метаболизма хондроцитов и обмена молекул внеклеточного матрикса. Естественная нагрузка на сустав непосредственно влияет на инициацию, прогрессирование и окончательное восстановление повреждений хряща. Метаболизм хряща *in vivo* зависит от многих механических факторов. Переменное давление жидкости поддерживает фенотип дифференцированных хондроцитов, тогда как легкое растяжение (или смещение) стимулирует рост клеток и оксификацию. Эти наблюдения побудили исследователей включить механическую стимуляцию клеток *in vitro* в процесс конструирования ткани и моделирования [23]. Для максимального приближения условий *in vitro* к естественным разрабатываются биореакторы. Функции этих приборов направлены не только на поддержание гомеостаза клеток, но и на обеспечение физиологической нагрузки, улучшение питания клеток, транспорта газов и выведения продуктов обмена веществ. Большинство существующих биореакторов для создания хрящевой ткани имитируют биомеханические нагрузки в суставе *in vivo*, основанные на действии силы сдвига, гидростатического давления, растяжения, сжатия, перфузии, воздействии электри-

ческого поля, ультразвука и центробежной силы и их комбинации [2]. Биореактор позволяет использовать трехмерную 3D-культуру клеток и многообразии природы, формы и размеров скаффолдов. Понимание динамических процессов, происходящих в хряще под воздействием механических факторов, необходимо для поддержания структуры и функции ткани и ее воспроизведения в искусственных условиях. Таким образом, тканеинженерные конструкции, разрабатываемые для замещения дефектов хрящевой ткани, при подборе условий воздействия биореактора могут быть использованы в качестве моделей ОА.

Преимущества и недостатки животных и клеточных моделей ОА. В связи с недостаточным знанием факторов патогенеза ОА его модели на животных могут быть использованы для изучения показателей, которые не доступны при исследовании системы *in vitro* (распределение в органах и тканях, выделение из организма, метаболизм и др.). Системы *in vitro* могут использоваться в качестве индикаторов токсичности и для изучения механотрансдукции [24]. Экстраполяция полученных результатов на человека – обязательный, сложный и неоднозначный этап любого экспериментального моделирования. Наиболее полно принципы экстраполяции разработаны в области оценки острой и хронич-

Таблица 4

Сравнение необходимых условий и стоимостных характеристик проведения доклинических испытаний *in vivo* и *in vitro*

Параметр	<i>In vivo</i> модели	<i>In vitro</i> модели
Целостная картина состояния сустава при ОА	Точно	Не точно из-за исключения ряда факторов
Этический вопрос	Травмирование и гибель животных	Не приводит к гибели животных
Исходный материал, влияющий на экстраполяцию данных	Мышь, крыса, кролик, собака, мини-пиг	Биологический материал тканей человека и/или животных
Необходимое количество животных/тестов для проведения испытаний	430	100
Наличие сертифицированной GLP-лаборатории	Требуется	Требуется
Наличие сертифицированной GLP-вивария	Требуется	Не требуется
Время с начала эксперимента до получения результатов	От 28 суток до 3 лет с учетом формирования ОА у животного	До 6 месяцев
Стоимость	Стоимость животных + стоимость их содержания в виварии в зависимости от сроков эксперимента	Монослойные модели, ко-культуры и культуры эксплантатов – не дороги; 3D-культуры – высокая стоимость (стоимость материалов скаффолдов, их изготовление и использование биореактора)

ческой токсичности веществ на лабораторных животных. Используется либо прямой перенос данных с животных на человека, либо вводятся корректирующие коэффициенты. Модели *in vitro* могут с большей или меньшей полнотой представить грани отображения от молекулярного до клеточного уровня максимально. При экстраполяции данных биотестирования *in vitro* моделей на человека отмечается высокая чувствительность биотест-объектов к веществам [7].

Основным преимуществом применения систем *in vitro* является получение научно-обоснованных результатов, которые могут применяться не только на практике, но и в развитии фундаментальных исследований. Кроме того, использование методов *in vitro* является идеальным способом быстрого и недорогого получения точных результатов, минуя стадию экспериментов над лабораторными животными, что позволяет соблюдать этические нормы [33, 42]. К недостаткам моделей *in vitro* следует отнести их несостоятельность для оценки рисков для последующих поколений клеток или всего организма [42]. Преимущества и недостатки *in vitro* моделей в зависимости от вида культивирования отражены в табл. 4. Несомненно, выбор модели должен определяться задачами конкретного эксперимента.

Перспективы *in vivo* и *in vitro* моделирования. Несмотря на развитие новых методов мо-

делирования, полностью отказаться от испытаний на экспериментальных животных невозможно. Использование животных в медицине – одна из важных проблем в биоэтике. При разработке новых *in vivo* моделей ОА и использовании в научных исследованиях, описанных в литературе, новых *in vivo* моделей необходимо в первую очередь руководствоваться международными документами, регламентирующими проведение экспериментов и исследований на животных. В 2003 г. были приняты Правила лабораторной практики в Российской Федерации (GLP) (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 267). Этот документ содержит основные правила обращения с животными в наиболее актуальной сфере их использования: оценка эффективности и безопасности лекарственных средств; объект правового регулирования указан в целом (тест-системы, экспериментальные модели). На практике большинство из них – это экспериментальные животные.

В соответствии с ФЗ РФ «Об ответственном обращении с животными» запрещается использование животных в учебных, научных и медицинских целях способами, причиняющими гибель или боль животным. ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» устанавливает общие требования к размещению, содержанию и уходу за

лабораторными грызунами и кроликами, используемыми в учебных, экспериментальных и иных научных целях. Доклинические исследования лекарственных средств на животных проводятся в соответствии с международными правилами, с максимальной гуманностью умерщвления и проведения самих экспериментов. Контроль за соблюдением правовых и этических норм возложен на Минздрав России и территориальные органы контроля.

Разнообразие методов моделирования экспериментального ОА у животных свидетельствует о необходимости получения моделей, соответствующих различным стадиям деформирующего артроза у больных пациентов. Макроскопические и морфологические изменения в суставе должны соответствовать ранним (I и II) стадиям артроза у людей для тестирования препаратов, предназначенных для консервативного лечения ОА. Для получения начальных дегенеративных процессов в суставе необходимо обеспечить не острое хирургическое, а длительное постепенно прогрессирующее несоответствие реального и должного уровней его структур [9]. Моделирование экспериментального ОА у животных позволяет учитывать многофакторность данного заболевания, а также управлять некоторыми критериями моделирования, такими как биомеханическая нагрузка, период и степень иммобилизации. Перспективы развития *in vivo* моделирования ОА заключаются в повышении качества содержания животных – создании GLP-вивариев не только для мелких лабораторных животных (крысы, мыши, хомяки), но и для крупных (кролики, беспородные собаки). В соответствии с основными положениями рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных необходимо минимизировать количество животных, используемых при моделировании.

Широкое разнообразие клеточных моделей свидетельствует об отсутствии адекватных *in vitro* систем, для которых невозможна прямая экстраполяция данных на человека. Дальнейшее развитие клеточного моделирования направлено на разработку трехмерных моделей, учитывающих не только влияние цитокинов и осмотического давления, но и морфологическую структуру, расположение хондроцитов в хряще [1]. Структурные особенности многокомпонентного внеклеточного матрикса хряща позволяют ему выдерживать высокие биомеханические нагрузки. Для формирования такой организации *in vitro* необходимы условия, включающие определенные механические воздействия, которые можно обеспечить только в упомянутых выше специализированных устройствах – биореакторах [2, 36].

Многофакторный характер ОА следует учитывать при проектировании модели для воспроизведения болезни, даже если это только тестирование одного параметра, такого как ответ на нагрузку или катаболический стимул [1]. При планировании исследования для оценки эффективности терапии необходимо использовать модель (или несколько моделей), наиболее полно соответствующую задачам исследования. Поэтому в настоящее время для максимально всестороннего исследования механизмов воспроизведения заболевания и влияния на его течение следует использовать различные виды как *in vitro*, так и *in vivo* моделей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадюкин В.В. Результаты многоцентрового исследования по оценке эффективности и переносимости Пиаскледина // Эффектив. фармакотерапия. 2011. (3). 4–10.
2. Басок Ю.Б., Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. 2016. 18. (4). 102–122.
3. Венедиктова А.А., Фаламеева О.В., Колосова Н.Г., Садовой М.А., Короленко Т.А. Активность катепсина К и матриксных металлопротеаз в костной ткани крыс OXYS при развитии остеопороза // Биомед. химия. 2010. 56. (2). 274–282.
4. Вьюненко Л.Ф., Михайлов М.В., Первозванная Т.Н. Имитационное моделирование. Учебник и практикум для академического бакалавриата. М., 2016.
5. Демкин С.А., Маланин Д.А., Рогова Л.Н., Снугур Г.Л., Григорьева Н.В., Байдова К.В. Экспериментальная модель остеоартроза коленного сустава у крыс на фоне внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы // Волгогр. науч.-мед. журн. 2016. 1. (49). 28–32.
6. Дмитруха Н.Н. Культура клеток как *in vitro* модель в токсикологических исследованиях // Medix Anti-Aging. 2013. (3). 50–55.
7. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: ВПК, 2007. 320 с.
8. Ким Л.Б., Белишева Н.К., Пуяткина А.Н. Русских Г.С., Кожин П.М., Цыпышева О.Б. Возрастная динамика основных компонентов внеклеточного матрикса у жителей Российской Арктики // Успехи геронтологии. 2017. 30. (3). 332–340.
9. Корочина К.В., Полякова В.С., Корочина И.Э. Реорганизация структур коленных суставов крыс с хронической сердечной недостаточностью // Фундамент. исслед. 2014. (10, Ч. 7). 1335–1340.
10. Корсаков И.Н., Надеяева И.И., Еремин И.И., Пулин А.А., Котенко К.В., Зорин В.Л. Анализ рын-

ка продуктов регенеративной медицины // Гены и клетки. 2017. XII. (1). 72–89.

11. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Махова А.Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза // Казан. мед. журн. 2006. 86. (1). 31–35.

12. Макушин В.Д., Степанов М.А., Ступина Т.А. Экспериментальное моделирование остеоартроза коленного сустава у собак // Биомедицина. 2012. (3). 108–115.

13. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Самусев С.Р., Тетерин О.Г., Сучилин И.А., Жуликов А.Л. Инновационные технологии в восстановлении коленного сустава при его повреждениях и заболеваниях // Вестн. ВолгГМУ. 2009. 2. (30). 7–13.

14. Менишуткин В.В. Искусство моделирования (экология, физиология, эволюция). Петрозаводск; СПб., 2010.

15. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Молекулярные механизмы развития остеоартроза // Лечеб. дело. 2015. (3). 86–92.

16. Новочадов В.В., Крылов П.А., Зайцев В.Г. Неоднородность строения гиалинового хряща коленного сустава у интактных крыс и при экспериментальном остеоартрозе // Вестн. ВолгГМУ. 2014. 4. 7–16.

17. Орел К.С., Савицкий К.С., Якимчук Н.В., Кузьменко И.А., Мясковская И.В. Сравнительная характеристика моделей экспериментального остеоартроза // Актуал. пробл. сучасн. мед. 2017. 17. (4, Ч. 2). 325–329.

18. Рудаков В.С., Восканян С.Э., Еремин И.И., Деев Р.В. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности // Рос. мед.-биол. вестн. 2015. 4. 138–144.

19. Сайковский Р.С., Савенкова Н.А., Аверьянов А.В., Лисица А.В. Эффективность применения препарата сферогель для лечения гонартроза // Клин. практика. 2013. (3). 4–10.

20. Сапаева Ш.А., Рузибаев Р.Ю., Рузметов У.А., Абдуллаева У.С., Джуманиязова Г.С. Гистоморфологическая характеристика бедренной кости крыс при моделировании резекции желудка по методу Бильрот-II // Вісн. пробл. біол. і мед. 2013. 1. (1). 199–201.

21. Севастьянов В.И., Духина Г.А., Григорьев А.М., Перова Н.В., Кирсанова Л.А., Скалецкий Н.Н., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза) // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. 2015. XVII. (1). 86–96.

22. Смышляев И.А., Гильфанов С.И., Копылов В.А., Гильмутдинов Р.Г., Петрикина А.П., Еремин П.С., Крючкова О.В., Абельцев В.П., Загородний Н.В., Зорин В.Л., Васильев В.С., Пупынин Д.Ю.,

Еремин И.И. Оценка безопасности и эффективности внутрисуставного введения стромально-вазкуляриной фракции жировой ткани для лечения гонартроза: промежуточные результаты клинического исследования // Травматология и ортопедия России. 2017. 23. (3). 17–31.

23. Советников Н.Н., Кальсин В.А., Конопляников М.А., Муханов В.В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности // Клин. практика. 2013. (1). 52–66.

24. Хитров Н.А. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний // Рус. мед. журн. 2015. (7). 363–369.

25. Чернова О.Н., Корсаков И.Н., Самчук Д.П., Пулин А.А., Мавликеев М.О., Деев Р.В., Еремин И.И. Экспериментальные модели для изучения регенерации поперечнополосатой скелетной мышечной ткани // Гены и клетки. 2015. X. (4). 127–140.

26. Широкова Л.Ю., Носков С.М., Паруля О.М., Козлова О.Г., Нагибин Р.М., Долгова Л.Н., Абросимова Е.Б. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза // Цитокины и воспаление. 2010. 9. (4). 16–19.

27. Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Руссова Т.В., Баитов В.С. Синтез агрекана и коллагена II типа хондроцитами из разных зон коленного сустава больных гонартрозом *in vitro* // Соврем. пробл. науки и образования. 2016. (6). 212.

28. Beekhuizen M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Koevoet W., Saris D.B., Dhert W.J., Creemers L.B., van Osch G.J. Osteoarthritic synovial tissue inhibition of proteoglycan production in human osteoarthritic knee cartilage: Establishment and characterization of a long-term cartilage-synovium coculture // Arthritis Rheum. 2011. (63). 1918–1927.

29. Bougault C., Aubert-Foucher E., Paumier A., Perrier-Groult E., Huot L., Hot D., Duterque-Coquillaud M., Mallein-Gerin F. Dynamic compression of chondrocyte-agarose constructs reveals new candidate mechanosensitive genes // PLoS One. 2012. (7). e36964.

30. Gabriel N., Innes J.F., Caterson B., Vaughan-Thomas A. Development of an *in vitro* model of feline cartilage degradation // J. Feline Med. Surg. 2010. (12). 614–620.

31. Heidari M., Tahmasebi M.N., Etemad S., Salehkhoh S., Heidari-Vala H., Akhondi M.M. *In vitro* human chondrocyte culture; a modified protocol // Middle-East J. Sci. Res. 2011 9. (1). 102–109.

32. Johnson C.I., Argyle D.J., Clements D.N. *In vitro* models for the study of osteoarthritis // Vet. J. 2016. (209). 40–49.

33. Korolenko T.A., Johnston T.P., Kisarova Y.A., Cherkanova M.S. Up-regulation of matrix metalloproteinases in cancer and atherosclerosis, role of inflammation // Matrix Metalloproteinases (MMPs): Classification, Molecular Mechanisms and Roles in Diseases / Ed. J. Sullivan. N.Y.: Nova Publishers, 2015. 1–32.

34. Kuettner K.E., Pauli B.U., Gall G., Memoli V.A., Schenk R.K. Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes *in vitro* I. Isolation, culture characteristics, and morphology // *J. Cell. Biol.* 1982. 93. (3). 743–750.
35. Lin Y.-Y., Tanaka N., Ohkuma S., Iwabuchi Y., Tanne Y., Kamiya T., Kunimatsu R., Huang Y.C., Yoshioka M., Mitsuyoshi T., Tanimoto K., Tanaka E., Tanne K. Applying an excessive mechanical stress alters the effect of subchondral osteoblasts on chondrocytes in a co-culturesystem // *Eur. J. Oral. Sci.* 2010. 118. 151–158.
36. Mahmoudifar N., Doran P.M. Effect of seeding and bioreactor culture conditions on the development of human tissue-engineered cartilage // *Tissue Eng.* 2006. 12. (6). 1675–1685.
37. Mizuno S., Ogawa R. Using changes in hydrostatic and osmotic pressure to manipulate metabolic function in chondrocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. 300. 1234–1245.
38. Novakofski K.D., Torre C.J., Fortier L.A. Interleukin-1 α , -6, and -8 decrease Cdc42 activity resulting in loss of articular chondrocyte phenotype // *J. Orthop. Res.* 2012. 30. 246–251.
39. Paiva K.B., Granjeiro J.M. Bone tissue remodeling and development: focus on matrix metalloproteinase functions // *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. 561. 74–87.
40. Pinguan-Murphy B., Nawi I. Upregulation of matrix synthesis in chondrocyte-seeded agarose following sustained bi-axial cyclic loading // *Clinics.* 2012. 67. 939–944.
41. Shen J., Chen D.J. Recent progress in osteoarthritis research // *Am. Acad. Orthop. Surg.* 2014. 22. (7). 467–468.
42. Sobbioni E., Fortaner S., Farina M., del Torchio R., Olivato I., Petrarca C., Bernardini G., Mariani-Costantini R., Perconti S., di Giampaolo L., Gornati R., di Gioacchino M. Cytotoxicity and morphological transforming potential of cobalt nanoparticles, microparticles and ions in Balb/3T3 mouse fibroblasts: an *in vitro* model // *Nanotoxicology.* 2014. 8. (4). 455–464.
43. Sylvester J., Mabrouk M., Ahmad R., Chaudry A., Zafarullah M. Interleukin-1 induction of aggrecanase gene expression in human articular chondrocytes is mediated by mitogen-activated protein kinases // *Cell. Physiol. Biochem.* 2012. 30. 563–574.
44. Tawonsawatruk T., Sriwatananukulkit O., Himakhun W., Hemstapat W. Comparison of pain behaviour and osteoarthritis progression between anterior cruciate ligament transection and osteochondral injury in rat models // *Bone Joint Res.* 2018. 7. (3). 244–251.
45. Tekari A., Luginbuehl R., Hofstetter W., Egli R.J. Chondrocytes expressing intracellular collagen type II enter the cell cycle and co-express collagen type I in monolayer culture // *J. Orthop. Res.* 2014. 32. (11). 1503–1511.
46. Torzilli P.A., Bhargava M., Park S., Chen C.T. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. 18. (1). 97–105.
47. Vazquez M., Evans B.A.J., Riccardi D. A new method to investigate how mechanical loading of osteocytes controls osteoblasts // *Front. Endocrinol.* 2014. 5. 208.
48. Von der Mark K., Conrad G. Cartilage cell differentiation: review // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1979. (139). 185–205.

THE APPLICATION OF EXPERIMENTAL MODELING TO THE STUDY OF THE OSTEOARTHRITIS PATHOGENESIS (REVIEW)

Elena Igorevna SHCHELKUNOVA, Anastasiya Aleksandrovna VOROPAEVA,
Tatyana Vasilievna RUSOVA, Jonas S. Vitas SHTOPIS

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

Osteoarthritis is chronic degenerative-inflammatory disease of the joints accompanied by destruction of the articular cartilage and leads to disruption of joint function and at later stages – to the appearance of contractures, muscular atrophy and skeletal deformities. The main clinical manifestation of osteoarthritis is chronic pain of varying intensity and limitation of joint mobility, which significantly worsens the quality of life of patients. Modern research points to the multifactorial nature of the osteoarthritis development. With the development of the disease, significant changes occur at all levels of the organization, including changes in molecular processes in the cartilage, accompanied by disturbances in its structure and functional properties, as well as violations of the regulation of the synthesis of cartilage matrix components by chondrocytes. The study of the pathogenesis of osteoarthritis was the basis for the development of new drugs. A precondition is a pre-clinical trial involving *in vitro* and *in vivo* studies on model animals and / or cell cultures. Therefore adequate experimental models are needed. Currently, there is no consensus in the world on the most appropriate universal model of osteoarthritis, since each model has its own mechanisms for inducing a common degenerative process and limits of its applicability. The problem of reliability of alternative modeling, efficacy, bioequivalence or toxicity of substances for humans requires their full validation and qualitative verification, using animal models. Toughening ethical norms and banning preclinical studies in animals stimulates the development of *in vitro* models. There are international documents describing experiments with animals. It is called «International recommendations on biomedical research with animals» and is developed by international medical scientific societies (CIOMS). One thesis reduced the use of experimental animals and substitution to mathematic models and *in vitro* biological systems. The purpose of this review is a comparative description of experimental models, *in vivo* and *in vitro*, used to study pathological processes in osteoarthritis and the limits of their applicability.

Key words: osteoarthritis, articular cartilage, experimental modeling, *in vivo* models, *in vitro* models, cell culture.

Shchelkunova E.I. – researcher of the laboratory experimental department, e-mail: elena-shelkunova@mail.ru

*Voropaeva A.A. – candidate of biological sciences, researcher of the laboratory experimental department,
e-mail: venediktovaa@bk.ru*

*Rusova T.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory experimental department,
e-mail: TRusova@niito.ru*

Shtopis I.C.V. – trauma orthopedist, e-mail: ishtopis@mail.ru

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПЛАЗМИД МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ 2,3 МДа В ШТАММАХ *Salmonella enteritidis*

Алексей Владимирович РАКОВ, Феликс Николаевич ШУБИН,
Наталья Анатольевна КУЗНЕЦОВА, Алина Сергеевна СОЛОВЬЕВА

НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

Цель исследования – изучить плазмиды с молекулярной массой 2,3 МДа (3609 пар оснований), а также их распространение в штаммах *Salmonella enteritidis*, изолированных из различных экологических источников в разное время на территории Российской Федерации. **Материал и методы.** Выполнено ПЦР-типирование 33 штаммов *S. enteritidis*, выделенных за период с 1995 по 2017 г., содержащих описанную нами ранее в штаммах микроба плазмиду молекулярной массой 2,3 МДа. **Результаты и их обсуждение.** Данная плазида была впервые секвенирована нами. Показано ее родство представленной в GenBank плазмиде из штамма *S. typhimurium* CFSAN001921, описанной в США. Установлено, что плазида р2.3 в течение 23 лет присутствует в штаммах *S. enteritidis*, изолированных от больных и пищевых продуктов на административных территориях большинства субъектов РФ. Кроме того, показано, что плазида р2.3 может быть гетерогенной по нуклеотидному составу. **Заключение.** Учитывая, что плазида р2.3 выделена от больных в США, а исследованные нами штаммы – от больных и из продуктов животного происхождения в России, можно полагать, что ареал распространения данной плазмиды носит трансконтинентальный характер.

Ключевые слова: *Salmonella enteritidis*, плазида р2.3, плазмидный анализ, полимеразная цепная реакция.

Сальмонеллезная инфекция распространена во всех странах мира, причем в последние сорок лет вспышки этой болезни участились, а спорадическая заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Сальмонеллез занимает первое место в структуре острых кишечных инфекций, вызываемых бактериями. В большинстве стран мира ведущее значение в заболеваемости сальмонеллезом имеет *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *enteritidis* (*S. enteritidis*).

Для внутривидовой дифференциации сальмонелл используются методы, основанные на исследовании плазмидной и хромосомной ДНК [22]. К первой группе методов относятся плазмидный и рестрикционный анализы плазмидных ДНК [17, 22], вторая группа включает риботипирование [12], IS200- [22] и RAPD-типирование [19], электрофорез в пульсирующем поле [22] и MLVA [14] и MLST [11]. При исследовании *S. enteritidis* методами второй группы, в отличие от других сероваров сальмонелл, была показана высокая клональность популяции микроба [20]. Относительная дороговизна и низкая разрешающая способность для *S. enteritidis* ограничивают

распространение данной группы методов. Поэтому в эпидемиологических исследованиях часто применяется метод плазмидного анализа [5, 15, 16], который позволяет дифференцировать бактерии внутри одного серовара по содержанию имеющихся в них мобильных генетических элементов – плазмид. Каждый отличающийся набор плазмид называется плазмидным типом, большое разнообразие которых характерно для *S. enteritidis* [5, 13, 16–18]. Плазмидный анализ для типирования сальмонелл характеризуется хорошей воспроизводимостью результатов, достаточной разрешающей силой, сравнительной легкостью выполнения и интерпретации полученных данных, а плазмиды содержатся у 95 % штаммов сальмонелл [5, 16]. Показана устойчивость наследования плазмид в штаммах *S. enteritidis* на протяжении длительного периода наблюдений [5, 17]. Однако некоторые исследователи утверждали, что плазмиды, являясь мобильными генетическими элементами, могут утрачиваться, приобретаться и передаваться от сальмонелл и обратно к другим видам семейства Enterobacteriaceae [7, 21].

Раков А.В. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: alexeyrakov@mail.ru

Шубин Ф.Н. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, e-mail: shubin@inbox.ru

Кузнецова Н.А. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: kuznetsovanata@mail.ru

Соловьева А.С. – младший научный сотрудник, e-mail: dj_svet8525@mail.ru

Все плазмиды по молекулярной массе условно можно разделить на высоко- (свыше 10 МДа) и низкомолекулярные (менее 10 МДа). К высокомолекулярным плазмидам относятся, например, плазида вирулентности массой 38 МДа (59372 пары оснований (п. о.)), встречающаяся у большинства штаммов *S. enteritidis* [3, 8, 9], и плазмиды антибиотикорезистентности, которые у *S. enteritidis* выявляются редко [5, 17]. Наибольший интерес представляют низкомолекулярные плазмиды, которые могут играть роль эпидемиологических маркеров возбудителя [5, 16, 17]. Одной из них является небольшая плазида молекулярной массой 2,3 МДа (3609 п. о.) [5]. Данная плазида исследована нами методом рестрикционного анализа с использованием эндонуклеазы рестрикции TaqI, показан ее одинаковый рестрикционный профиль как в составе плазмидного типа 38 : 2,3 МДа, так и в штаммах микроба, содержащих единственную плазмиду 2,3 МДа (3609 п. о.) [5]. Ранее проведенные нами исследования плазмиды рJ с массой 1,4 МДа (2096 п. о.) установили их идентичность и трансконтинентальное распространение штаммов *S. enteritidis*, содержащих данную плазмиду [4]. В настоящей работе подобным образом изучена следующая по встречаемости в штаммах *S. enteritidis* плазида с молекулярной массой 2,3 МДа.

Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение плазмид с молекулярной массой 2,3 МДа (3609 п. о.), а также их распространение в штаммах *S. enteritidis*, изолированных из различных экологических источников в разное время на территории Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования отобрано 33 штамма *S. enteritidis*, содержащих плазмиду с молекулярной массой 2,3 МДа (3609 п. о.), что было выявлено путем плазмидного анализа. Штаммы выделены от больных (31 штамм) и из пищевых продуктов предприятий промышленного птицеводства (куры) в розничной торговле (2 штамма) в период с 1995 по 2017 г. в Приморском (12 штаммов), Хабаровском (4 штамма) краях, Еврейской АО (4 штамма), Камчатской (2 штамма), Сахалинской (1 штамм), Иркутской (3 штамма), Новосибирской (4 штамма), Омской (1 штамм), Мурманской (1 штамм) областях и Удмуртской Республике (1 штамм). Идентификацию сальмонелл проводили общепринятыми методами [1], определение молекулярно-вещного спектра плазмид в штаммах сальмонелл – по [10]. Известные

плазмиды рJ (1,4 МДа), RP4 (38 МДа), pBR322 (2,9 МДа) и pVM82 (82 МДа) использовали как стандарты для молекулярной массы.

Плазмидную ДНК для ПЦР выделяли с использованием наборов AxyPrep Plasmid Miniprep Kit (AxyGen Scientific Inc., США). ПЦР проводили в амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Реакцию выполняли в объеме 25 мкл с использованием набора ScreenMix-HS (Евроген, Россия). Программа состояла из следующих этапов: 1 цикл 94 °С 5 мин, 30 циклов 94 °С 1 мин, 57 °С 1 мин, 72 °С 1 мин и 1 цикл 72 °С 5 мин. Электрофорез продуктов ПЦР вели в 1%-м агарозном геле (Serva Electrophoresis GmbH, ФРГ) и в 1× трисборатном буфере. Гели окрашивали в бромистом этидии и фотографировали в УФ-свете в системе геле-документирования Bio-Rad XR (Bio-Rad Laboratories Inc., США). В качестве маркера молекулярного веса использовали PCR Markers (Promega Corp., США), в качестве отрицательных контролей для ПЦР – 4 штамма *S. enteritidis* и 1 штамм *S. typhimurium* плазмидных типов, не содержащих плазмиду 2,3 МДа (3609 п. о.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование штаммов *S. enteritidis* в плазмидном анализе показало, что они относились к 8 плазмидным типам: 12 штаммов – к плазмидному типу 38 : 2,3 МДа, 5 штаммов – 2,3 МДа, 7 штаммов – 38 : 30 : 2,3 МДа, 2 штамма – 50 : 38 : 30 : 2,3 МДа, 4 штамма – 38 : 2,3 : 1,4 МДа, 1 штамм – 38 : 4,4 : 2,3 : 1,4 МДа, 1 штамм – 38 : 3,0 : 2,3 МДа и 1 штамм 30 : 2,3 МДа. Общим для всех исследованных штаммов было присутствие в них плазмиды молекулярной массой 2,3 МДа (3609 п. о.). Анализ базы данных GenBank показал наличие в нем одной плазмиды с молекулярной массой, схожей с нашей плазмидой. Это безымянная плазида из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921 молекулярной массой 3609 п. о. (Acc. No. CP006052). Ее последовательность из GenBank в дальнейшем была использована для подбора праймеров.

Для исследования, является ли плазида молекулярной массой 2,3 МДа (3609 п. о.) из исследуемых штаммов *S. enteritidis* родственной к плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921, мы подобрали три пары праймеров, расположенные в различных областях плазмиды (табл. 1). Для проверки специфичности всех пар праймеров были отобраны пять штаммов *S. enteritidis*, содержащих единственную плазмиду массой 2,3 МДа (3609 п. о.). Эти штаммы выделены в Приморском крае, Новоси-

Таблица 1

Праймеры, использованные для анализа плазмиды 2,3 МДа

Название праймера	Последовательность (5' → 3')	Фрагмент/место расположения в плазмиде
p2.3-1f	TCAGAAGATATGCACGGACCA	493 п. о. / 2844–3336 п. о.
p2.3-1r	TAGCTTCCCGGGGAGAAAAC	
p2.3-2f	GCAGATGACAGACAGAACGGA	396 п. о. / 299–694 п. о.
p2.3-2r	TGTGGATAACCGCATTACCGT	
p2.3-3f	ATAATCTGGCGAAATGACTTTCCT	580 п. о. / 1418–1997 п. о.
p2.3-3r	TGGTAATAAGGTCGATGAGAGC	

бирской и Иркутской областях, а также в Республике Удмуртия в 1995–2015 гг. от больных. Все они давали положительную реакцию со всеми праймерами. Таким образом, выделенные нами плазмиды из трех штаммов *S. enteritidis* являются родственными ранее описанной плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921.

Следующим этапом было исследование оставшихся отобранных 29 штаммов семи плазмидных типов *S. enteritidis*, которое показало, что во всех штаммах амплифицировались фрагменты массой 493, 396 и 580 п. о., за исключением трех штаммов, выделенных в 2016–2017 гг. (табл. 2). Следовательно, плазмиды массой 2,3 МДа (3609 п. о.), содержащаяся в 30 исследованных штаммах *S. enteritidis* 7 плазмидных типов, по результатам ПЦР-анализа сходна с плазмидой из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921. Исключение составили три штамма плазмидных типов 38 : 2,3 : 1,4 и 38 : 2,3 : 1,4 МДа, выделенные в 2016–2017 гг. Данные штаммы давали положительный результат только с парой праймеров p2.3-2, тогда как пары праймеров p2.3-1 и p2.3-3 показали отрицательный результат. Таким образом, в последние годы данные плазмиды изменились.

Для проверки специфичности праймеров, используемых для амплификации выбранных участков ДНК плазмиды массой 2,3 МДа, было исследовано 4 штамма *S. enteritidis* других плазмидных типов, не содержащих плазмиду массой 2,3 : 38, 38 : 1,4, 38 : 2,2 и 38 : 30 МДа и один штамм *S. typhimurium* с плазмидой 60 МДа. Ни с одним из этих штаммов не выявили амплификации какого-либо фрагмента.

Плазмиды массой 2,3 МДа (3609 п. о.) достаточно широко распространены в штаммах *S. enteritidis*, выделенных на территории Сибири и Дальнего Востока [2, 5, 6]. Кроме того, показано, что такие же плазмиды выделяются и в других регионах России, например, в Мурманской области и Республике Удмуртия. Наиболее полное его распространение можно проследить на штам-

мах, выделенных в Приморском крае. Плазмиды массой 2,3 МДа обнаружены у 8,2 % от всех исследованных штаммов за весь период наблюдений с 1995 г., когда впервые она была выявлена у приморских штаммов, таким образом, являясь второй низкомолекулярной плазмидой по распространенности среди приморских штаммов *S. enteritidis* [5]. При этом основным плазмидным типом, содержащим данную плазмиду, является тип 38 : 2,3 МДа (5,22 % от всех исследованных штаммов).

Нами исследованы методом ПЦР 12 штаммов микроба, выделенных от больных в Приморском крае с 1995 по 2017 г. Кроме того, исследовано 19 штаммов, выделенных в других субъектах Сибири и Дальнего Востока на протяжении 10 лет. Во всех случаях, кроме трех вышеупомянутых, в штаммах, изолированных от больных и из пищевых продуктов во всех изученных регионах, плазмиды были родственны плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921. Плазмиды 2,3 МДа (3609 п. о.) прослежены в штаммах микроба плазмидного типа 38 : 2,3 МДа на протяжении 19 лет, а в штаммах остальных плазмидных типов – в основном более 9 лет. В 30 из 33 случаев исследование штаммов в ПЦР с тремя парами специфических праймеров приводило к амплификации всех трех фрагментов ДНК, что указывало на родство плазмиды 2,3 МДа плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921.

Таким образом, разработанные нами праймеры доказали свою специфичность для плазмиды p2.3 молекулярной массой 3609 п. о. Большинство (91 %) исследованных штаммов *S. enteritidis* независимо от молекулярно-вещного спектра плазмид штаммов, времени, места и источника выделения содержали плазмиду массой 2,3 МДа, родственную ранее депонированной плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921. Плазмиды из трех штаммов, выделенных в последние два года, давали лишь один фрагмент из трех, что свидетельствует об их гетерогенности и необходимости дополнительного изучения с при-

Таблица 2

Характеристика исследованных штаммов *S. enteritidis*, содержащих плазмиду молекулярной массой 2,3 МДа

Год	Плазмидный тип (МДа)	Количество штаммов (источник)	Регион	Размеры ампликонов, образующихся с праймерами (п. о.):		
				p2.3-1	p2.3-2	p2.3-3
1995	2,3	1	Приморский край	493	396	580
1998	38 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
2006	38 : 2,3	1	Хабаровский край	493	396	580
2007	38 : 2,3	1 (продукт)	Иркутская область	493	396	580
2008	38 : 30 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
2009	50 : 38 : 30 : 2,3	1	Хабаровский край	493	396	580
2011	38 : 2,3	1	Хабаровский край	493	396	580
	38 : 2,3	1 (продукт)	Омская область	493	396	580
	2,3	1	Новосибирская область	493	396	580
	2,3	1	Удмуртская Республика	493	396	580
2012	38 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 2,3	1	Еврейская АО	493	396	580
	38 : 2,3	1	Иркутская область	493	396	580
2013	50 : 38 : 30 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	30 : 2,3	1	Хабаровский край	493	396	580
	38 : 2,3 : 1,4	1	Сахалинская область	493	396	580
	2,3	1	Иркутская область	493	396	580
2014	38 : 30 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 30 : 2,3	2	Еврейская АО	493	396	580
	38 : 2,3	1	Новосибирская область	493	396	580
	38 : 2,3	1	Мурманская область	493	396	580
2015	38 : 30 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 30 : 2,3	1	Еврейская АО	493	396	580
	2,3	1	Новосибирская область	493	396	580
2016	38 : 2,3 : 1,4	1	Приморский край	–	396	–
	38 : 2,3 : 1,4	1	Камчатский край	493	396	580
	38 : 2,3	1	Камчатский край	493	396	580
	38 : 2,3 : 1,4	1	Новосибирская область	–	396	–
2017	38 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 30 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 3,0 : 2,3	1	Приморский край	493	396	580
	38 : 4,4 : 2,3 : 1,4	1	Приморский край	–	396	–
Всего	8 типов	33	10 регионов			

менением метода секвенирования ДНК. Следовательно, можно говорить о всероссийском распространении данной плазмиды на евразийском континенте, поскольку штаммы, содержащие плазмиду p2.3, выделены в Дальневосточном, Сибирском, Приволжском и Северо-Западном федеральных округах Российской Федерации. При этом родственная плазида из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921 выделена в США. Учитывая данный факт, можно предположить, что данная плазида не является сероваро-специфической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют говорить о том, что плазида молекулярной массой 2,3 МДа, обнаруженная в штаммах различных плазмидных типов *S. enteritidis*, выделенных в России, является родственной плазмиде из штамма *S. typhimurium* var. 5- CFSAN001921, выделенного в США. При этом плазида 2,3 МДа обнаружена в штаммах *S. enteritidis* различного происхождения (больные, продукты питания) на протяжении 22 лет наблюдений. Учитывая, что плазида

p2.3 выделена от больных в США, а исследованные нами штаммы – от больных и из продуктов животного происхождения в России, можно полагать, что ареал ее распространения носит транс-континентальный характер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голубева И.В., Килессо В.А., Киселева Б.С., Прямухина Н.С., Татарина С.Д., Хоменко Н.А., Ющенко Г.В. Энтеробактерии. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1985. 320 с.

2. Кузнецова Н.А., Шубин Ф.Н., Раков А.В., Тарасенко Т.Т., Воронок В.М. Возрастная структура сальмонеллеза, вызванного доминирующими плазмидоварами *Salmonella enteritidis*, в г. Владивосток // Тихоокеан. мед. журн. 2006. (3). 80–82.

3. Раков А.В. Микробиолого-клинические параллели при сальмонеллезной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2003.

4. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А. Гетерогенность плазмид молекулярной массой 1,4 МДа в штаммах *Salmonella enteritidis* // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (2). 10–15.

5. Шубин Ф.Н., Ковальчук Н.И., Кузнецова Н.А., Ревина Г.В., Раков А.В., Белоголовкина Н.А., Нечухаева Е.М. Микробиологический мониторинг за *Salmonella enteritidis* в Приморском крае. Фенотипическая и плазмидная характеристика возбудителя // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2002. (1). 36–40.

6. Шубин Ф.Н., Раков А.В., Кузнецова Н.А. Микробиологический молекулярно-генетический мониторинг за возбудителями кишечных инфекций как составная часть эпидемиологического надзора // Бюл. СО РАМН. 2011. (4). 100–106.

7. Boyd E.F., Hartl D.L. Recent horizontal transmission of plasmids between natural populations of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* // J. Bacteriol. 1997. 179. (5). 1622–1627.

8. Boyd E.F., Hartl D.L. Salmonella virulence plasmid. Modular acquisition of the *spv* virulence region by an F-plasmid in *Salmonella enterica* subspecies I and insertion into the chromosome of subspecies II, IIIa, IV and VII isolates // Genetics. 1998. 149. (3). 1183–1190.

9. Chiu C.H., Ou J.T. Rapid identification of *Salmonella* serovars in feces by specific detection of virulence genes, *invA* and *spvC*, by an enrichment broth culture-multiplex PCR combination assay // J. Clin. Microbiol. 1996. 34. (10). 2619–2622.

10. Kado C.I., Liu S.T. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids // J. Bacteriol. 1981. 145. (3). 1365–1373.

11. Kotetishvili M., Stine O.C., Kreger A., Morris J.G.Jr., Sulakvelidze A. Multilocus sequence typing for characterization of clinical and environmental *Salmonella* strains // J. Clin. Microbiol. 2002. 40. (5). 1626–1635.

12. Landeras E., Mendoza M.C. Evaluation of PCR-based methods and ribotyping performed with a mixture of PstI and SphI to differentiate strains of *Salmonella* serotype Enteritidis // J. Med. Microbiol. 1998. 47. (5). 427–434.

13. Liebana E., Garcia-Migura L., Breslin M.F., Davies R.H., Woodward M.J. Diversity of strains of *Salmonella enterica* serotype enteritidis from English poultry farms assessed by multiple genetic fingerprinting // J. Clin. Microbiol. 2001. 39. (1). 154–161.

14. Ramiisse V., Houssu P., Hernandez E., Denoeud F., Hilaire V., Lisanti O., Ramiisse F., Cavallo J.D., Vergnaud G. Variable number of tandem repeats in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* for typing purposes // J. Clin. Microbiol. 2004. 42. (12). 5722–5730.

15. Ridley A.M., Threlfall E.J., Rowe B. Genotypic characterization of *Salmonella enteritidis* phage types by plasmid analysis, ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis // J. Clin. Microbiol. 1998. 36. (8). 2314–2321.

16. Rivera M.J., Rivera A., Castillo J., Rubio M.C., Gomez-Lus R. Plasmid profile in epidemiological studies of human *Salmonella* infections // J. Chemother. 1993. 5. (Suppl. 1). 288–290.

17. Rychlik I., Karpiskova R., Faldynova M., Sisak F. Computer-assisted restriction endonuclease analysis of plasmid DNA in field strains of *Salmonella enteritidis* // Can. J. Microbiol. 1998. 44. (12). 1183–1185.

18. Sajid S.U., Schwarz S. Plasmid fingerprinting and virulence gene detection among indigenous strains of *Salmonella enterica* serovar enteritidis // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2009. 21. (2). 83–86.

19. Soto S.M., Guerra B., González-Hevia M.A., Mendoza M.C. Potential of three-way randomly amplified polymorphic DNA analysis as a typing method for twelve *Salmonella* serotypes // Appl. Environ. Microbiol. 1999. 65. (11). 4830–4836.

20. Spratt B.G., Maiden M.C.J. Bacterial population genetics, evolution and epidemiology // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1999. 354. (1384). 701–710.

21. Winokur P.L., Vonstein D.L., Hoffman L.J., Uhlenhopp E.K., Doern G.V. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. 45. (10). 2716–2722.

22. Winokur P.L. Molecular epidemiological techniques for *Salmonella* strain discrimination // Front. Biosci. 2003. (8). c14–c24.

HETEROGENEITY OF 2.3 MDa PLASMIDS IN *Salmonella* ENTERITIDIS STRAINS

Alexey Vladimirovich RAKOV, Felix Nikolaevich SHUBIN, Nataliya Anatolievna KUZNETSOVA,
Alina Sergeevna SOLOVYEVA

Somov Institute of Epidemiology and Microbiology
690087, Vladivostok, Sel'skaya str., 1

The aim of the research was to study plasmids 2.3 MDa (3609 bp) and their distribution in *Salmonella* Enteritidis strains isolated from various environmental sources at different times on the territory of the Russian Federation. **Material and methods.** A PCR typing of 33 *S. Enteritidis* strains, isolated for the period from 1995 to 2017, containing plasmid 2.3 MDa described earlier in microbe strains has been carried out. **Results and discussion.** The plasmid was firstly sequenced by us. Its relatedness to plasmid in GenBank from the strain of *S. Typhimurium* CFSAN001921 described in the United States has been revealed. It has been established that plasmid p2.3 presents within 23 years in *S. Enteritidis* strains isolated from patients and food at administrative territories of majority of the Russian Federation subjects. In addition, it has been shown that plasmid p2.3 can be heterogeneous in nucleotide composition. **Conclusion.** Considering the fact that plasmid p2.3 was isolated from patients in the USA, and strains we investigated were from patients and food in Russia, it can be assumed that the distribution area of the plasmid has a transcontinental nature.

Key words: *Salmonella* Enteritidis, plasmid p2.3, plasmid analysis, polymerase chain reaction.

Rakov A.V. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: rakovalexey@gmail.com

Shubin F.N. – doctor of medical sciences, professor, chief researcher, e-mail: shubin@inbox.ru

Kuznetsova N.A. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: kuznetsovanata@mail.ru

Solovyeva A.S. – junior researcher, e-mail: dj_svet8525@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА «СЕЛАНК» НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ТОНКОЙ КИШКЕ БЕЛЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Марина Юрьевна ФЛЕЙШМАН, Иван Владимирович ТОЛСТЕНОК,
Алексей Андреевич ИННОКЕНТЬЕВ

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Изучали влияние пептида «Селанк» на показатели окислительного стресса в ткани головного мозга и тонкой кишки белых крыс на фоне травматического стресса. **Материал и методы.** В качестве модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) была использована модель «ЧМТ в результате падения груза». В эксперименте формировали три группы: «контроль интактный» (введение изотонического раствора хлорида натрия), «контроль с травмой» (модель ЧМТ + введение изотонического раствора хлорида натрия), «Селанк» с травмой» (модель ЧМТ + введение раствора пептида в дозе 0,1 мг/кг массы тела). Все растворы вводили внутривентрикулярно в объеме 0,5 мл в течение 5 дней, во 2-й и 3-й группе первая инъекция – через 3 ч после ЧМТ. Для оценки процессов свободно-радикального окисления в тканях животных применяли метод хемилюминесценции (ХЛ). Анализ проводили в гомогенатах свежего биоматериала, результаты, полученные в милливольтгах, рассчитывали на 1 грамм влажной ткани и представляли в относительных единицах. **Результаты.** Посттравматическое стрессорное воздействие в тканях головного мозга привело к интенсификации процессов свободно-радикального окисления. Наблюдалась гиперпродукция свободных радикалов, гидроперекисей липидов, увеличилась скорость образования перекисных радикалов. В гомогенатах тонкой кишки белых крыс стрессорное воздействие не вызвало достоверных изменений в значениях ХЛ. Введение пептида «Селанк» в дозе 0,1 мг/кг после травматического стресса привело к достоверному снижению показателей ХЛ в исследуемых тканях.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, глипролины, пептид «Селанк», хемилюминесценция, окислительный стресс.

В Российской Федерации черепно-мозговая травма (ЧМТ) составляет примерно 40 % от общего числа травматических состояний, является «одной из главных причин инвалидизации и смертности населения» [5, 6, 10, 21]. Вопрос о необходимости и эффективности нейропротективной терапии в острый период ЧМТ актуален [4]. ЧМТ нарушает деятельность мозга вследствие возникновения его первичных и вторичных повреждений. Некроз тканей мозга, повреждение нейронов и глиальных клеток, синаптические разрывы, разрывы и тромбоз сосудов относятся к первичным повреждениям, тяжесть которых зависит от локализации, силы и способа внешнего воздействия. В результате последующего каскада биохимических, воспалительных и иммунологических реакций и развития окислительного стресса возникают вторичные повреждения [16], выраженность которых во многом зависит от уровня оказания хирургической и медикамен-

тозной помощи [13, 19, 23]. От степени коррекции вторичных повреждений мозга впоследствии будет зависеть возвращение речевых навыков, разработка моторики, устранение проблем опорно-двигательного аппарата и болевого синдрома, коррекция психологического состояния. Профилактика уменьшения вторичных повреждений является главным резервом улучшения исходов лечения ЧМТ [14].

По некоторым данным [8], в первые часы после ЧМТ развивается биоэнергетическая гипоксия с последующим нарушением электрон-транспортной функции терминального участка дыхательной цепи [11] с развитием окислительного стресса [15]. Головной мозг имеет высокую предрасположенность к индукции активных форм кислорода и активации окислительного стресса вследствие высокого содержания фосфолипидов, катехинов, олеиновой кислоты, ионов Fe^{2+} , крайне низкого содержания глутатионпе-

Флейшман М.Ю. – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, e-mail: marfl@yandex.ru

Толстенок И.В. – к.б.н., доцент кафедры химии, e-mail: toiv@bk.ru

Иннокентьев А.А. – аспирант

роксидазы и почти полного отсутствия каталазы [12]. Окислительный стресс способствует росту заболеваемости и смертности после ЧМТ [9], его профилактика должна быть максимально ранней и максимально эффективной [3]. Для терапии в посттравматический период в настоящее время используются антигипоксанты, такие как «Мексидол» [3], ноотропные препараты, содержащие цитиколин («Рекогнан» и др.), холина альфосцерат («Глиатилин»), а также пептидные последовательности, относящиеся к глипролинсодержащим пептидам: так, Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro под торговым названием «Семакс 0,1 %» имеет в качестве показаний к применению состояния после ЧМТ. Достаточное количество комбинаций для синтеза новых пептидов в молекуле Pro-Gly-Pro определяет перспективы их применения как биологических регуляторов организма и дальнейшего поиска новых эффектов пептидов [1].

На основе тетрапептида тафцина (Thr-Lys-Pro-Arg) в Институте молекулярной генетики РАН синтезирован гептапептид пролонгированного действия «Селанк» (Trh-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), обладающий ангиопротекторной, антидепрессивной и антиамнестической активностью, влияет на когнитивные функции мозга. «Селанк» способен регулировать синтез BDNF (нейротрофический фактор мозга) [7], который уменьшает тяжесть ишемии и ускоряет восстановление после ЧМТ [20]. Сведения о влиянии пептида «Селанк» на уровень окислительного стресса при ЧМТ отсутствуют.

Целью настоящего исследования было изучение влияния глипролинсодержащего пептида «Селанк» в дозе 0,1 мг/кг на процессы свободнорадикального окисления в гомогенатах тонкой кишки и головного мозга белых крыс на модели закрытой черепно-мозговой травмы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на беспородных белых крысах-самцах массой 120–160 г. Животные приучались к рукам экспериментаторов в течение 11 дней в условиях вивария для исключения феномена «реакция на новизну обстановки». Животные содержались при температуре 18–20 °С, обычном 12-часовом световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Всего в эксперименте использовали 25 животных. Места содержания животных и производственные помещения подвергались периодической санитарной обработке, не оказывающей влияния на результаты исследования. Животные всех экспериментальных групп находились в одинаковых условиях, водный и пищевой режим – *ad libitum*.

Эксперимент выполнен в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), и приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

В качестве модели ЧМТ была использована модель «ЧМТ в результате падения груза». ЧМТ наносилась путем свободного падения груза на голову. Высота падения рассчитывалась в зависимости от веса животного. При данной модели ЧМТ выявляются различные повреждения мозга, от сотрясения головного мозга до очаговых ушибов, сопровождающихся вторичной гибелью нервных клеток на отдалении. Также отмечены нарушения когнитивной и двигательной функций.

В эксперименте формировали три группы: «контроль интактный» (введение изотонического раствора хлорида натрия), «контроль с травмой» (модель ЧМТ + введение изотонического раствора хлорида натрия), ««Селанк» с травмой» (модель ЧМТ + введение раствора пептида). В первый день эксперимента вторая и третья группы были подвергнуты смоделированной закрытой ЧМТ легкой степени тяжести. В последующие 5 дней животным третьей группы вводили «Селанк» (внутрибрюшинно в область пупартовой связки, в оптимальной для исследования эффектов препарата дозе 0,1 мг/кг массы тела, в объеме 0,5 мл). Крысы первой и второй групп получали эквивалентное количество 0,9%-го раствора натрия хлорида. На шестой день животные выводились из эксперимента путем декапитации. В качестве анестетика использовали хлороформ.

Для оценки процессов свободнорадикального окисления в тканях животных применяли метод хемилюминесценции (ХЛ). Анализ проводили в гомогенатах свежего биоматериала, результаты, полученные в милливольтках, рассчитывали на 1 грамм влажной ткани и выражали в относительных единицах. ХЛ регистрировали на люминесцентном спектрометре LS 50B («PerkinElmer», Великобритания), сигнал стандартизировали с использованием встроенной программы «Finlab». Алгоритм метода включал определение следующих показателей [2]:

- Ssp – интенсивность генерации свободных радикалов (светосумма за 1 минуту спонтанной ХМЛ);
- h – содержание гидроперекисей липидов (максимум быстрой вспышки Fe²⁺-индуцированного свечения);

– Sind-1 – скорость образования перекисных радикалов (светосумма за 2 минуты после быстрой вспышки Fe²⁺-индуцированной ХМЛ);

– Slum – интенсивность продукции гидроксил-радикалов (светосумма за 1 минуту люминол-зависимой ХМЛ);

– Н – максимум H₂O₂-индуцированной люминол-зависимой ХМЛ;

– Sind-2 – светосумма за 2 минуты H₂O₂-индуцированной люминол-зависимой ХМЛ.

Величины Н и Sind-2 обратно коррелируют с перекисной резистентностью и активностью антирадикальной защиты соответственно.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего арифметического значения (*m*), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных ХЛ гомогенатов мозга белых крыс показал, что посттравматическое стрессорное воздействие в группе «контроль с травмой» привело к интенсификации процессов свободнорадикального окисления (таблица). Наблюдается гиперпродукция свободных радикалов (показатель Ssp увеличился в 2,18 раза), увеличение содержания гидроперекисей липидов (повышение показателя h в 6,02 раза) и скорости образования перекисных радикалов (повышение показателя Sind-1 в 4,34 раза). В то же время активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается усилением антирадикальной защиты (показатель Sind-2 уменьшился в 4,8 раза) и увеличением резистентности к пере-

кисному окислению (величина Н уменьшилась в 1,6 раза). Снизилась интенсивность продукции гидроксил-радикалов (показатель Slum уменьшился в 3,27 раза). Введение пептида «Селанк» после травматического воздействия снизило выраженность посттравматического окислительного стресса: все исследуемые показатели ХЛ гомогенатов мозга белых крыс не отличались от показателей группы «Контроль интактный».

Анализ хемилюминограмм гомогенатов тонкой кишки белых крыс показал, что стрессорное воздействие (ЧМТ) не вызвало достоверных изменений в значениях ХЛ, кроме усиления перекисной резистентности (уменьшение показателя Н в 2,05 раза), по сравнению с группой «контроль интактный» (см. таблицу). Введение пептида «Селанк» в дозе 0,1 мг/кг после травматического стресса привело к существенному снижению показателей ХЛ по сравнению с группой «контроль с травмой»: интенсивность генерации свободных радикалов (Ssp), содержание гидроперекисей липидов (h) и скорость образования перекисных радикалов (Sind-1) уменьшились соответственно в 2,77, 2,84 и 3,08 раза. Наблюдали ослабление активности антирадикальной защиты и перекисной резистентности при введении «Селанка» (увеличение показателей Sind-2 и Н в 2,43 и 19,6 раза соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

После травматического воздействия в ткани мозга наблюдали дисбаланс между активностью процессов генерации активных форм кислорода и антиоксидантной системы защиты. Введение пептида «Селанк» привело к уменьшению последствий окислительного стресса – показатели ХЛ не отличались от значений в группе «контроль

Таблица

Показатели ХЛ в гомогенатах мозга белых крыс

Показатель, отн. ед.	Гомогенаты мозга			Гомогенаты тонкой кишки		
	Контроль интактный (n = 8)	Контроль с травмой (n = 8)	«Селанк» с травмой (n = 8)	Контроль интактный (n = 8)	Контроль с травмой (n = 8)	«Селанк» с травмой (n = 8)
Ssp	0,50 ± 0,07	1,08 ± 0,23*	0,48 ± 0,14 [#]	0,50 ± 0,10	0,72 ± 0,17	0,26 ± 0,07 [#]
h	0,88 ± 0,04	5,30 ± 0,55*	0,86 ± 0,15 [#]	0,89 ± 0,10	1,25 ± 0,19	0,44 ± 0,08 [#]
Sind-1	1,31 ± 0,03	5,68 ± 0,80*	1,33 ± 0,31 [#]	1,36 ± 0,19	1,85 ± 0,39	0,60 ± 0,14 [#]
Slum	0,98 ± 0,15	0,30 ± 0,04*	1,02 ± 0,26 [#]	0,81 ± 0,14	0,78 ± 0,24	0,78 ± 0,09
Н	4,63 ± 0,91	2,78 ± 1,48	7,13 ± 1,46	3,97 ± 0,65	1,94 ± 0,51*	38,01 ± 8,52* [#]
Sind-2	4,37 ± 0,32	0,91 ± 0,05*	5,27 ± 0,55 [#]	2,92 ± 0,32	2,96 ± 1,01	7,18 ± 0,99* [#]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «контроль интактный», # – группы «контроль с травмой».

интактный» (см. таблицу). В ходе эксперимента мы не наблюдали достоверных изменений основных показателей ХЛ в ткани тонкого кишечника. Исключением стал уровень перекисной резистентности, который увеличивался после нанесения ЧМТ и скачкообразно, почти в 10 раз, уменьшился после введения пептида «Селанк» (см. таблицу). Это свидетельствует о резком снижении активности антиоксидантной антирадикальной системы защиты. Таким образом, при сравнении состояния процессов свободнорадикального окисления в тканях мозга и тонкого кишечника на модели ЧМТ отмечаем более выраженные изменения показателей ХЛ ткани мозга.

Снижение антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2) и увеличение способности биологического объекта к перекисному окислению (Н) отмечались во всех исследуемых тканях в группах «Селанк» с травмой». Возможно, это связано с повышенной продукцией оксида азота (NO). Рост генерации NO может вызывать нейротоксичность и гибель нейронов [9]. В концентрации около 1 мкМ оксид азота способен нитрозировать критические белки, такие как поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerases, PARP) [24] – ферменты, катализирующие перенос остатков АДФ-рибозила от NAD⁺ для дальнейшего образования связываемой с белком поли-АДФ-рибозильной цепи, которая составляет основу для восстановления структуры ДНК. Избыточная активность белков семейства PARP истощает запасы АТФ и в последующем приводит к нарушению функционирования митохондрий [22]. Аналогичные результаты получены в проведенных нами ранее исследованиях: при введении крысам аргининсодержащих пептидов Arg-Gly-Pro и Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в дозировке 1 мг/кг наблюдалось увеличение значения Sind-2 [17, 18], последний входит в состав исследуемого нами пептида «Селанк». Возможная причина снижения антирадикальной защиты и увеличения интенсивности процессов свободнорадикального окисления в тканях тонкого кишечника – гиперпродукция оксида азота, образующегося из аргинина. После ЧМТ в исследуемых тканях (мозг, тонкий кишечник) пептид «Селанк» в дозе 0,1 мг/кг снижал интенсивность свободнорадикальных процессов, содержание гидроперекисей липидов, скорость образования перекисных радикалов липидной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На модели закрытой ЧМТ выявлены антиоксидантные свойства пептида «Селанк», более выраженные в отношении тканей головного мозга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Структурно-функциональные исследования пептидов – основа создания новых лекарственных препаратов // Эксперим. и клин. фармакология. 2015. 78. (Прил.). 6.
2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. 1992. 29. 3–250.
3. Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме // Неотлож. мед. помощь. 2013. (2). 36–40.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000. 328 с.
5. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму // Новости медицины и фармации. 2013. (438). 9–12.
6. Дерюгина А.В., Шумилова А.В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. (11). 51–55.
7. Иноземцева Л.С., Карпенко Е.А., Долотов О.В., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Андреева Л.А., Гривенников И.А. Пептид «Селанк» регулирует экспрессию BDNF в гиппокампе крысы *in vivo* при интраназальном введении // Докл. АН. 2008. 421. (6). 842–844.
8. Кармен Н.Б. К механизму нейропротекторного действия клонидина // Анестезиология и реаниматология. 2005. (3). 53–57.
9. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Кордонский А.Ю., Трифонов И.С., Годков М.А., Крылов В.В. Динамика показателей окислительного стресса, уровня оксида азота и глюкозы у пострадавших с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести // Нейрохимия. 2014. 31. (2). 164–170.
10. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потанов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме в трех томах: том II. М.: Антидор, 1998. 675 с.
11. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2004. (2). 2–11.
12. Львовская Е.И., Садова В.А., Сумная Д.Б., Держинский Н.В. Состояние процессов липидной перекисидации в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы // Человек. Спорт. Медицина. 2010. (6). 82–84.

13. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика // *Вопр. нейрохирургии*. 2015. 79. (6). 100–106.
14. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декompрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Нейрохирургия*. 2011. (3). 19–26.
15. Русаков В.В., Долгих В.Т., Чесноков В.И., Солодников Н.Н. Роль окислительного стресса в формировании кардиодепрессии при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование) // *Общ. реаниматология*. 2009. 5. (1). 48–53.
16. Талыпов А.Э., Мятчин М.Ю., Куксова Н.С., Иоффе Ю.С., Кордонский А.Ю. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести // *Мед. совет*. 2015. (10). 82–92.
17. Толстенок И.В., Брагина В.В., Флейшман М.Ю. Влияние глипролина (PGP) и его аргининсодержащего аналога (RGP) на процессы язвообразования в слизистой оболочке желудка белых мышей на модели НПВП-гастропатии // *Дальневост. мед. журн*. 2016. (4). 74–77.
18. Толстенок И.В., Лебедько О.А., Андреева Л.А., Иннокентьев А.А., Флейшман М.Ю. Влияние аргининсодержащего глипролина PRPGP на синтез ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка белых мышей на модели индометацин-индуцируемого язвообразования // *Тихоокеан. мед. журн*. 2017. (3). 50–53.
19. Adams J.H., Graham D.I. An introduction to neuropathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. 309 p.
20. Almeida R.D., Manadas B.J., Melo C.V., Gomes J.R., Mendes C.S., Graos M.M., Carvalho A.P., Duarte C.B. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways // *Cell Death Differ*. 2005. 12. 1329–1343.
21. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2017. 152. 34–38.
22. Piskunova T.S., Yurova M.N., Ovsyannikov A.I., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A., Popovich I.G., Wang Z.Q., Anisimov V.N. Deficiency in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) accelerates aging and spontaneous carcinogenesis in mice // *Curr. Gerontol. Geriatr. Res*. 2008. 11. 11.
23. Saatman K.E., Duhaime A.C., Bullock R., Maas A.I., Valadka A., Manley G.T. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies // *J. Neurotrauma*. 2008. 25. 719–738.
24. Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S., Flores-Santana W., Switzer C.H., Donzelli S., Hussain P., Vecoli C., Paolocci N., Ambs S., Colton C.A., Harris C.C., Robert D.D., Wink D.A. The chemical biology of nitric oxide: implication in cellular signaling // *Free Radic. Biol. Med*. 2008. 45. 18–31.

EFFECTS OF PEPTIDE SELANK ON OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN AND THIN INTESTINE OF WHITE RATS ON EXPERIMENTAL MODEL OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Marina Yurievna FLEYSHMAN, Ivan Vladimirovich TOLSTENOK,
Aleksey Andreevich INNOKENT'EV

Far-Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia

Effects of glyproline-containing peptide Selank on oxidative stress parameters in the brain and thin intestine were studied. **Material and methods.** Traumatic brain injury (TBI) was induced in rats by a shock model (weight drop method). Three groups were formed: «Intact control» (injection of sodium chloride isotonic solution), «control with TBI» (TBI model + injection of sodium chloride isotonic solution), «“Selank” with TBI» (TBI model + injection of peptide solution at a dose of 0.1 mg/kg body weight). All solutions were administered intraperitoneally in a volume of 0.5 ml for 5 days, in groups 2 and 3 the first injection was introduced in 3 hours after TBI. The evaluation of free radical oxidation processes in animal tissues was performed by chemiluminescence method. Analysis was performed in homogenates of fresh biomaterial, the results, obtained in millivolts, were calculated per 1 gram of wet tissue and were presented in relative units. **Results.** Post-traumatic effects in brain tissue have led to the intensification of free radical oxidation processes. Hyperproduction of free radicals, lipid hydroperoxides was observed, the rate of peroxide radical formation increased. In homogenates of white rat small intestine the stress effect did not cause a change in chemiluminescence parameters. Peptide «Selank» administration at a dose of 0.1 mg/kg after traumatic stress led to a significant decrease in all chemiluminescence indices in the tissues.

Key words: traumatic brain injury, glyprolines, peptide «Selank», chemiluminescence, oxidative stress.

*Fleyshman M. Yu. – doctor of medical sciences, chief researcher of the central research laboratory,
e-mail: marfl@yandex.ru*

*Tolstenok I. V. – candidate of biological sciences, associate professor of the department of chemistry,
e-mail: toiv@bk.ru*

Innokent'ev A. A. – postgraduate student

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛУБИНЫ ЗУБНЫХ И БАЗАЛЬНЫХ ДУГ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Евгения Юрьевна ЕФИМОВА, Александр Иванович КРАЮШКИН,
Юрий Владимирович ЕФИМОВ

*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

Цель исследования – провести сравнительную оценку морфометрических показателей глубины зубных и базальных дуг верхней челюсти на препаратах черепов лиц мужского пола в зависимости от краниотипа. **Материал и методы.** Работа выполнена на 106 препаратах черепов людей мужского пола первого и второго периодов зрелого возраста с физиологической окклюзией зубов. Черепной индекс определяли как соотношение поперечного размера мозгового отдела черепа к его продольному размеру. Глубину зубной дуги измеряли от точки, расположенной на центре режущего края медиального резца, до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок зубов на уровне клыков, первых премоляров, вторых премоляров, первых моляров, вторых моляров. Измерения глубины базальных дуг проводили от наиболее выступающих точек между медиальными резцами с вестибулярной и язычной сторон челюстей до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок клыков, премоляров и моляров. **Результаты.** Определены минимальные и максимальные границы и среднестатистические показатели глубины зубных и базальных дуг на уровне клыков, премоляров и моляров. При сравнительном анализе показателей зубных и базальных дуг установлено, что на препаратах черепов мезокранного и долихокранного типов глубина базальных дуг на уровне клыков превосходила глубину зубных дуг ($p < 0,01$). На уровне премоляров выявлено превалирование глубины зубных дуг над глубиной базальных дуг независимо от краниотипа ($p < 0,001$). На уровне первых моляров глубина базальной дуги с небной стороны была больше показателя зубной дуги ($p < 0,05$). На уровне вторых моляров глубина зубных дуг превосходила глубину базальных дуг с обеих поверхностей ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). **Заключение.** Установлено, что на препаратах черепов мезокранного и долихокранного типов глубина зубной дуги статистически значимо превосходила глубину базальной дуги. Выявлена схожесть значений глубины базальных дуг на каждом уровне измерения во всех краниотипах.

Ключевые слова: верхняя челюсть, зубные дуги, базальные дуги, краниотип, морфометрия.

С развитием комплексного подхода в лечении ряда заболеваний и аномалий челюстно-лицевой области становится очевидным пересечение интересов клинических и фундаментальных наук. Так, изучение закономерностей возрастной, половой и индивидуальной изменчивости в строении органов и частей тела человека является одной из фундаментальных проблем морфологии, имеющих прикладную направленность [1, 4, 7]. Цель стоматологического лечения – достижение стабильности функционирования структур краниофациального комплекса, частью которого являются компоненты окклюзии [2, 5, 8, 9, 13, 15, 19]. Зубные дуги представляют собой центральное звено окклюзии. Каркас окклюзии находится в кости: корни зубов располагаются в альвеолах челюстей. Рассматривать окклюзию

необходимо с позиции пространственного расположения зубочелюстных дуг, что позволяет выявлять ключевые ориентиры, определяющие взаимодействия всех компонентов краниофациального комплекса [9–12, 16, 18]. В связи с этим изучение закономерностей строения зубных и базальных дуг представляется актуальным, поскольку определяет морфофункциональную основу для усовершенствования и разработки новых методов диагностики и оперативных вмешательств на челюстно-лицевой области [8, 14, 17, 20].

Цель исследования – провести сравнительную оценку морфометрических показателей глубины зубных и базальных дуг верхней челюсти на препаратах черепов лиц мужского пола в зависимости от краниотипа.

Ефимова Е.Ю. – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, e-mail: evgenia_ey@mail.ru

Краюшкин А.И. – зав. кафедрой анатомии человека, e-mail: krayuskin_ai@mail.ru

Ефимов Ю.В. – д.м.н., проф. кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, e-mail: efimovyu@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были 106 препаратов черепов, взятых из архива областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Волгограда и краниологической коллекции фундаментального музея кафедры анатомии человека Волгоградского государственного медицинского университета. Отбирались препараты черепов без видимой костной патологии, с физиологической окклюзией зубов, принадлежавших мужчинам зрелого возраста (21–60 лет) согласно возрастной периодизации, выработанной на научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии АМН СССР в г. Москве (1965) и одобренной на аналогичной конференции в г. Одессе (1975) [6].

Глубину зубной дуги измеряли от точки, расположенной на центре режущего края медиального резца, до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок зубов на уровне клыков, первых премоляров, вторых премоляров, первых моляров, вторых моляров. Измерения глубины базальных дуг проводили от наиболее выступающих точек между медиальными резцами с вестибулярной и язычной сторон челюстей до точки пересечения с линией, соединяющей дистальные поверхности коронок клыков, премоляров и моляров. Черепной индекс определяли как соотношение поперечного размера мозгового отдела черепа к его продольному размеру. Мезокранный тип черепа – 47 препаратов, брахикранный тип – 36 и долихокранный тип – 23. В соответствии с общепринятыми в краниологии способами все измерения проводили толстотным циркулем с миллиметровой шкалой и техническим штангенциркулем с ценой деления 0,01 мм.

Группировку вариационных рядов и их обработку проводили в соответствии с рекомендациями В.М. Зайцева и соавт. [3]. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего

арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$; в таблицах также указаны минимальные (min) и максимальные (max) значения. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, глубина зубной дуги верхней челюсти на препаратах черепов мужчин разных краниотипов была одинаковой на всех уровнях измерения (табл. 1). В то же время на черепах брахикранный типа на уровне клыков она была больше, чем на черепах долихокранного типа ($p < 0,05$), на остальных уровнях измерения – больше, чем на черепах мезокранного типа ($p < 0,05$). Показатели глубины зубных дуг на черепах мезокранного и долихокранного типов статистически значимо не различались (см. табл. 1). Глубина базальной дуги на черепах брахикранного типа лиц мужского пола была статистически значимо меньше глубины базальной дуги черепов долихокранного типа ($p < 0,05$), но схожа с таковой черепов мезокранного типа (табл. 2). Со стороны небной поверхности глубина базальной дуги на черепах долихокранного типа статистически значимо превосходила величину показателя на черепах мезокранного ($p < 0,01$) и брахикранного типов ($p < 0,05$; табл. 3).

Установлено, что глубина базальных дуг с вестибулярной и небной сторон мужских препаратов черепов на уровне первых и вторых премоляров на черепах мезокранного и долихокранного типов статистически значимо не различалась, а на уровне моляров была одинаковой для всех краниотипов (см. табл. 2, 3).

На препаратах черепов мезокранного и долихокранного типов глубина базальных дуг на уровне клыков статистически значимо превосходила глубину зубных дуг ($p < 0,01$), на препаратах черепов брахикранного типа показатели глу-

Таблица 1

Глубина зубных дуг верхней челюсти у мужчин в зависимости от краниотипа, мм

Уровень измерения	Краниотип					
	Мезокранный		Брахикранный		Долихокранный	
	Min–max	$M \pm m$	Min–max	$M \pm m$	Min–max	$M \pm m$
Клыки	9,5–18,8	15,25 ± 0,52	8,2–20,2	16,52 ± 0,54	10,7–17,6	14,56 ± 0,76
Первые премоляры	16,2–35,2	31,54 ± 0,66	15,7–38,2	33,43 ± 0,75	15,7–35,3	32,27 ± 0,77
Вторые премоляры	16,7–39,2	36,23 ± 0,67	16,7–41,8	38,16 ± 0,78	17,7–40,4	36,87 ± 0,77
Первые моляры	40,2–46,8	41,55 ± 0,69	40,2–46,8	43,25 ± 0,63	40,2–47,8	42,11 ± 0,84
Вторые моляры	44,2–52,7	46,21 ± 0,57	44,2–52,7	47,63 ± 0,64	43,9–51,5	46,63 ± 0,52

Таблица 2

Глубина базальных дуг верхней челюсти с вестибулярной стороны у мужчин в зависимости от краниотипа, мм

Уровень измерения	Краниотип					
	Мезокранный		Брахикранный		Долихокранный	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
Клыки	9,5–21,5	16,45 ± 0,47	10,5–22,3	16,51 ± 0,72	11,5–23,2	18,28 ± 0,34
Первые премоляры	11,5–23,7	21,11 ± 0,28	13,4–25,6	20,87 ± 0,52	13,4–25,7	20,39 ± 0,55
Вторые премоляры	16,5–26,4	24,31 ± 0,21	16,5–28,5	23,86 ± 0,52	15,7–28,3	24,47 ± 0,59
Первые моляры	36,2–49,2	40,32 ± 0,34	36,2–49,2	41,25 ± 0,76	37,4–50,4	40,16 ± 0,44
Вторые моляры	38,3–51,7	44,79 ± 0,43	39,5–52,3	45,52 ± 0,77	40,5–53,7	45,11 ± 0,52

Таблица 3

Глубина базальных дуг верхней челюсти с небной стороны у мужчин в зависимости от краниотипа, мм

Уровень измерения	Краниотип					
	Мезокранный		Брахикранный		Долихокранный	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
Клыки	8,7–20,7	14,72 ± 0,39	8,7–20,7	14,33 ± 0,73	10,6–22,5	16,87 ± 0,52
Первые премоляры	11,8–23,8	17,75 ± 0,39	11,8–23,8	17,06 ± 0,72	15,7–24,3	18,36 ± 0,57
Вторые премоляры	13,2–26,2	19,76 ± 0,54	15,6–27,2	20,29 ± 0,69	14,7–27,4	21,27 ± 0,63
Первые моляры	35,4–47,5	39,25 ± 0,39	35,4–47,5	39,43 ± 0,52	35,4–47,5	38,22 ± 0,55
Вторые моляры	37,2–49,7	43,59 ± 0,39	37,2–49,7	42,49 ± 0,73	38,6–50,6	43,66 ± 0,49

бины базальных и зубных дуг были сходными. На уровне премоляров выявлено превазирование показателя глубины зубных дуг над показателем глубины базальных дуг независимо от краниотипа ($p < 0,001$).

При сопоставлении показателей глубины зубных и базальных дуг со стороны вестибулярной поверхности нами установлено, что на уровне первых моляров на препаратах черепов мезокранный тип они не имели статистически значимых различий. Со стороны небной поверхности отмечалось превазирование значения показателя глубины базальных дуг ($p < 0,05$). На уровне вторых моляров глубина зубных дуг превосходила глубину базальных дуг с обеих поверхностей ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). На препаратах черепов брахикранный тип на обоих уровнях измерения глубина зубной дуги была больше глубины базальной дуги со стороны вестибулярной ($p < 0,05$) и небной ($p < 0,001$) поверхности. На препаратах черепов долихокранный тип также отмечалось преобладание показателя глубины зубной дуги: со стороны вестибулярной поверхности на обоих уровнях измерения ($p < 0,05$), со стороны небной поверхности на уровне первых ($p < 0,001$) и вторых ($p < 0,001$) моляров.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены морфометрические характеристики показателей минимальных и максимальных границ, а также среднестатистических показателей глубины зубных и базальных дуг верхней челюсти лиц мужского пола зрелого возраста в зависимости от краниотипа. Имеющиеся в литературе данные в основном получены при клиническом обследовании пациентов. Так, О.П. Иванова и соавт. [4] сообщают, что глубина зубной дуги верхней челюсти между вторыми постоянными молярами составляет 45,65 ± 3,32 мм, Д.А. Доменюк и соавт. [2] указывают, что глубина зубной дуги верхней челюсти на уровне вторых моляров составляет 43,19 ± 0,92 мм. Однако дифференцировки в зависимости от краниотипа и половой принадлежности авторы не приводят. По нашим данным, глубина зубной дуги у мужчин на уровне вторых постоянных моляров составляет 46,21 ± 0,57 мм при мезокранный типе черепа, 47,63 ± 0,64 мм при брахикранный типе черепа и 46,63 ± 0,52 мм при долихокранный типе.

При изучении гипсовых моделей челюстей А.А. Коробкеев с соавт. [5] установили, что глубина зубной дуги верхней челюсти при ее мезо-

гнатическом типе составляет на уровне клыков $11,01 \pm 0,96$ мм, при брахиогнатическом и долихогнатическом типе – соответственно $8,24 \pm 0,44$ и $10,96 \pm 0,38$ мм. Однако принадлежность к полу авторы не указывают. Нами установлено значение глубины зубной дуги на уровне клыков у мужчин при мезокранном типе черепа $15,25 \pm 0,52$ мм, при брахиокранном – $16,52 \pm 0,54$ мм, при долихокранном – $14,56 \pm 0,76$ мм.

Таким образом, сравнительная оценка морфометрических показателей глубины зубных и базальных дуг верхней челюсти мужчин зрелого возраста показала следующее:

– глубина зубной дуги статистически значимо превосходит глубину базальной дуги на уровне премоляров и вторых моляров во всех краниотипах;

– в каждом краниотипе глубина базальных дуг со стороны вестибулярной и небной поверхностей была одинаковой;

– глубина базальных дуг на каждом уровне измерения была сходной во всех краниотипах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение закономерностей параметров зубных и базальных дуг с учетом краниотипа составляет основу для правильного понимания и интерпретации исследуемых величин. Как показали полученные нами данные, глубина дуг верхней челюсти у мужчин имеет определенные границы минимальных и максимальных значений в каждом краниотипе. Данный факт позволяет определять более точные границы физиологической нормы, что может способствовать уменьшению возможных ошибок при диагностике и выборе стратегии лечения аномалий челюстно-лицевой области.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешкина О.Ю., Николенко В.Н., Загоровская Т.М., Хурчак Ю.А., Полкова И.А., Россошанский Д.Н. Типовые особенности изменчивости параметров мозгового и лицевого черепа и их взаимосвязи // *Морфология*. 2014. 145. (3). 13–13а.

2. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Морфометрические показатели зубных дуг при гипербрахиогнатии // *Мед. алфавит*. 2017. 2. (11). 45–47.

3. Зайцев, В.М., Лифляндский И.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 432 с.

4. Иванова О.П., Вологина М.В., Фурсик Д.И., Бавлакова В.В., Павлова-Адамович А.Г., Тимаков И.Е., Фурсик А.А. Определение типа лица по индивидуальным параметрам краниофациального комплекса и выявление его соответствия форме зубных дуг // *Ортодонтия*. 2015. (3). 28–30.

5. Коробкеев А.А., Доменюк Д.А., Шкарин В.В., Дмитриенко С.В., Вейсгейм Л.Д., Коннов В.В. Анатомические особенности взаимозависимости основных параметров зубных дуг верхней и нижней челюстей человека // *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2018. 13. (1-1). 66–69.

6. *Морфология человека: учебное пособие* / ред. Б.А. Никитюк, В.П. Чтецов. М., 1983. 320 с.

7. Музурова Л.В., Соловьева М.В., Шелудько С.Н. Возрастная, половая и индивидуальная изменчивость ширины зубной дуги верхней челюсти взрослых людей // *Приволж. науч. вестн*. 2013. 3. (19). 119–124.

8. Смирнов В.Г., Янушевич О.О., Митронин В.А. Клиническая анатомия челюстей. М., 2014. 231 с.

9. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии. М.: Медицина, 2011. 541 с.

10. Фищев С.Б., Лепилин А.В., Агашина М.А., Балахничев Д.Н. Зависимость размеров зубных дуг от параметров лица // *Евраз. союз ученых*. 2016. (2-2). 95–99.

11. Al-Zubair N.M. Dental arch asymmetry // *Eur. J. Dent*. 2014. 8. 224–228.

12. Banker A.M., Pillai J.P., Patel K.D. Determination of normal maxillary transverse dimension by using intercanine width and interpalatal first molar width // *Ind. J. Dent. Res*. 2016. 27. (5). 468–472.

13. Bourzgui F., Khrbichi A., Rachdy Z., Housbane S., Othmani M.B. Evaluation of arch forms depending on the angle classification // *Int. Ortod*. 2016. 14. (4). 528–536.

14. Costello B.J., Edwards S.P., Clemens M. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies // *J. Maxillofac. Oral. Surg*. 2008. 66. (40). 1985–1995.

15. Grewal D.C., Khangura R.K., Sircar K., Tyagi K.K., Kaur G., David S. Morphometric analysis of odontometric parameters for gender determination // *J. Clin. Diagn. Res*. 2017. 11. (8). 9–13.

16. Ikota M., Arai K. Craniofacial morphology in women with Class I occlusion and severe maxillary anterior crowding // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop*. 2018. 153. (1). 36–45.

17. Mohammad H.A., Hassan M.A., Hussain S.F. Dental arch dimension of Malay ethnic group // *Am. J. Appl. Sci*. 2011. 8. (11). 1061–1066.

18. Naini F.B., Cobourne M.T., McDonald F., Donaldson A.N. The influence of craniofacial to standing height proportion on perceived attractiveness // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2008. 37. (10). 77–885.

19. Park S.-J., Leesungbok R., Song J.-W. Analysis of dimensions and shapes of maxillary and mandibular dental arch in Korean young adults // J. Adv. Prosthodont. 2017. 9. (5). 321–327.

20. Rani S.T. Applicability of odontometric dimensions and indices in sexual dimorphism among Nalgonda population // J. Forensic Dent. Sci. 2017. 9. (3). 175–180.

COMPARATIVE EVALUATION OF MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE DENTAL AND BASAL MAXILLARY ARCHE DEPTH

Evgeniya Yur'evna EFIMOVA, Aleksandr Ivanovich KRAYUSHKIN, Yuriy Vladimirovich EFIMOV

*Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Pavshikh bortsov sq., 1*

The objective of the study was to conduct a comparative assessment of the morphometric parameters of the dental and basal maxillary arches depth on preparations of male skulls, depending on the craniotype. **Material and methods.** The study was performed on 106 preparations of male skulls of the first and second periods of adulthood with physiological occlusion of the teeth. The cephalic index was defined as the ratio of the lateral size of the cerebral cranial region to its longitudinal size. The depth of the dental arch was measured from the point located at the center of the cutting edge of the medial incisor to the point of intersection with the line connecting the distal surfaces of the crowns of the teeth at the level of the canines, first premolars, second premolars, first molars, second molars. The depth of the basal arches was measured from the most prominent points between the medial incisors from the vestibular and lingual sides of the jaws to the point of intersection with the line connecting the distal surfaces of crowns of canines, premolars and molars. **The results of the study.** The minimum and maximum limits and the average indicators of the dental and basal arches depth at the level of canines, premolars and molars were determined. A comparative analysis of indicators of the dental and basal arches revealed that on the mescephalic and dolichocephalic skulls the basal arches depth at the level of the canines was larger than the dental arches depth ($p < 0.01$). The dental arches depth was larger than the basal arches at the level of premolars, and did not depend on the craniotype ($p < 0.001$). At the level of the first molars, the basal arch depth at the palatal side was larger than the index of the dental arch ($p < 0.05$). At the level of the second molars, the dental arch depth was larger than the basal arches depth of both surfaces ($p < 0.05$ and $p < 0.001$). **Conclusion.** It was concluded that the dental arches depth of brachycephalic and dolichocephalic was significantly larger than the basal arch depth. The similarity of the basal arches depths at each measurement level in all craniotypes was revealed.

Key words: upper jaw, dental arches, basal arches, craniotype, morphometry.

*Efimova E.Yu. – candidate of medical sciences, docent of human anatomy department,
e-mail: evgenia_ey@mail.ru*

*Krayushkin A.I. – doctor of medical sciences, professor, head of human anatomy department,
e-mail: krayuskin_ai@mail.ru*

*Efimov Yu.V. – doctor of medical sciences, professor of surgery dentistry and maxillofacial surgery department,
e-mail: efimovyv@mail.ru*

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЛЕГКОГО

Георгий Цыренович ДАМБАЕВ¹, Николай Анатольевич ШЕФЕР²,
Антон Георгиевич КОНДАУРОВ², Владислав Михайлович ГАРКУША²,
Игорь Иванович ЕНА²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер
634009, г. Томск, просп. Ленина, 115

Цель исследования – разработать и применить периоперационный комплекс профилактических мероприятий, направленный на снижение частоты развития респираторных осложнений у пациентов с операбельными формами рака легкого. **Материал и методы.** Исследование проведено в период с сентября 2016 по январь 2018 г. В условиях онкологического отделения Томского областного онкологического диспансера пролечено 103 пациента с операбельными формами рака легкого, которым выполнены анатомические резекции легких или пневмонэктомия. У всех пациентов в периоперационном периоде применялся разработанный комплекс мероприятий, направленный на профилактику развития респираторных осложнений. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 66 пациентов, которые находились в онкологическом отделении в период с 2014 по 2016 г., всем больным проводилось хирургическое лечение по поводу рака легкого с применением стандартных методов профилактики. Сравнили частоту развития и структуру респираторных осложнений в группе пациентов с применением разработанного комплекса и в группе ретроспективного контроля. **Результаты.** Анализ групп пациентов выявил статистически значимые различия по количеству и структуре осложнений. У пациентов, на этапах лечения которых применялся разработанный профилактический комплекс, респираторные осложнения зарегистрированы в 4 (3,9 %) случаях, в то время как в группе ретроспективного контроля респираторные осложнения развились у 8 (12,1 %) пациентов. По структуре осложнений результаты также разнятся: в группе с применением разработанного комплекса ни у одного человека не зарегистрирована послеоперационная пневмония, в то время как в группе контроля пневмония развилась в 5 случаях и была причиной летального исхода у 3 пациентов. **Заключение.** Применение разработанного комплекса у пациентов онкопульмонологического профиля достоверно снижает частоту возникновения респираторных осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак легких, респираторные осложнения, профилактика, послеоперационная пневмония.

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака легких, из них 58 % приходится на развитые страны [1]. Несмотря на развитие лучевых методов и появление новых поколений химиопрепаратов, операция остается основой комбинированного лечения и единственным способом радикального вмешательства у пациентов со злокачественными новообразованиями легких. Согласно онкологическим канонам, операция предполагает удаление пораженного органа с обширной лимфодиссекцией, а следова-

тельно, характеризуется повышенной травматичностью и кровопотерей. По данным различных авторов, у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу рака легких, удельный вес респираторных осложнений достигает 45 %, они связаны, прежде всего, с поверхностным дыханием, угнетением кашлевого рефлекса, развитием ателектазов и пневмоний, частота которых может достигать 22 % [5, 7, 8]. Подобные осложнения значительно ухудшают общий прогноз и могут являться причиной летального исхода. У боль-

Дамбаев Г.Ц. – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии

Шефер Н.А. – к.м.н., врач-онколог онкологического отделения, e-mail: NAschefer@yandex.ru

Кондауров А.Г. – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии, e-mail: toni.kondaurov@mail.ru

Гаркуша В.М. – врач-онколог онкологического отделения, e-mail: v.m.garkusha@gmail.com

Ена И.И. – зав. онкологическим отделением, e-mail: i.i.ena@tomonco.ru

шинства онкологических пациентов на момент выявления заболевания имеются признаки недостаточного питания, анемии, сопутствующих сердечно-сосудистой и дыхательной патологий, что значительно повышает риск возникновения осложнений после обширных операций, в том числе включающих лимфаденэктомию [4, 9]. Кроме того, развитию респираторных осложнений способствуют факторы, обусловленные недочетами предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациента [5]. Для исключения подобных факторов, улучшения результатов хирургического лечения и снижения частоты респираторных осложнений профессиональные сообщества Европы и США разработали специальные рекомендации, затрагивающие предоперационную подготовку и послеоперационное ведение пациентов с хирургическими заболеваниями легких [10, 12]. Несмотря на актуальность проблемы, в России единого подхода к периоперационному ведению онкопульмонологических пациентов до сих пор не существует, а описанные тактические подходы, как правило, основаны на возможностях и правилах, установленных в различных клинических школах [4].

Цель настоящего исследования – разработать и применить комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития респираторных осложнений у пациентов после расширенных анатомических резекций легких и пневмонэктомии по поводу рака легкого, а также провести ретроспективный анализ и сравнить частоту возникновения и характер респираторных осложнений у пациентов с применением разработанного комплекса и в группе контроля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в условиях онкологического отделения Томского областного онкологического диспансера в период с сентября 2016 по январь 2018 г. В основную группу вошло 103 пациента с медианой возраста 68 лет, всем были выполнены анатомические резекции легких или пневмонэктомия по поводу злокачественных новообразований легкого. Соотношение мужчин и женщин составило 63/40. Выполнены операции в объеме сегментэктомии ($n = 5$), лоб-билобэктомии ($n = 70$) и пневмонэктомии ($n = 28$). Степень анестезиологического риска оценивали по шкале ASA: II ($n = 16$), III ($n = 65$), IV ($n = 22$). В периоперационном периоде у всех пациентов применялся разработанный комплекс мероприятий, направленный на профилактику возникновения респираторных осложнений.

Структура комплекса представлена этапами периоперационного периода. На *предоперационном этапе* пациенту за трое суток до запланированной операции назначали небулайзерную терапию с ингаляциями смеси растворов лазолвана (1 мл), беродаула (1 мл) и 0,9%-го раствора NaCl (2 мл). Ингаляции выполнялись ежедневно три раза в сутки в течение 10 минут. Больных, продолжающих употреблять табак, просили отказаться от курения за сутки или как минимум за 12 часов перед операцией. За час до операции выполняли катетеризацию эпидурального пространства на верхнегрудном уровне (Th 3-4), внутривенно вводили суточную дозу цефтриаксона [6]. *Во время операции* всем пациентам проводилась протективная однолечочная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). После выполнения основного этапа операции пациенту в асептических условиях, со стороны плевральной полости в области реберно-позвоночного и грудино-реберного сочленений, на уровне основного хирургического доступа, а также выше- и нижерасположенных межреберий вводили приготовленную *ex tempore* комплексную смесь препаратов, включающую 0,2%-й нарופן (20 мл), лидазу (32 ЕД), цефтриаксон (1,0 мг), распределяя ее объем равномерно в точках введения. При выборе доступа и методики хирургического вмешательства предпочтение отдавалось малоинвазивным технологиям. Всех пациентов экстубировали в раннем *послеоперационном периоде*. Сразу после экстубации выполняли санационную фибробронхоскопию с промыванием трахеобронхиального дерева раствором 0,9% NaCl. На протяжении 48 часов после операции через эпидуральный катетер при помощи инфузионной помпы вводили 0,2%-й раствор наропина со скоростью 2–4 мл/ч. С первых суток после операции продолжали небулайзерную терапию по прежней схеме до 7 суток. Регионарное обезболивание при необходимости дополняли введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Во всех случаях пациента активизировали через сутки после операции с проведением индивидуального комплекса лечебной физкультуры. Профилактику тромбоэмболии на всех этапах проводили согласно клиническим рекомендациям.

В группе ретроспективного контроля было проанализировано 66 историй болезни лиц, находившихся на хирургическом лечении в онкологическом отделении Томского областного онкологического диспансера в период с 2014 по 2016 г. Были включены пациенты после анатомических резекций легких или пневмонэктомии. Медиана возраста составила 62 года, соотношение мужчин и женщин – 41/25. Всем пациентам проводились

профилактические мероприятия, включающие антибактериальную терапию и дыхательную гимнастику в послеоперационном периоде.

Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки различий между группами использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ групп пациентов выявил статистически значимые различия по количеству и структуре осложнений. Так, у пациентов, которым применялся разработанный профилактический комплекс, респираторные осложнения зарегистрированы в 4 (3,9 %) случаях, в то время как в группе ретроспективного контроля – в 8 (12,1 %) ($p = 0,44$). Среди возникших осложнений были нарушение откашливания (соответственно 1 (25,0 %) и 2 (25,0 %) случая), сегментарный ателектаз, который был купирован повторным проведением фибробронхоскопии (соответственно 3 (75,0 %) и 1 (12,5 %) случай), и послеоперационная пневмония (соответственно 0 и 5 (62,5 %) случаев). Таким образом, в группе с применением профилактического комплекса отмечено статистически значимое снижение количества осложнений; нельзя не отметить отсутствие случаев возникновения послеоперационной пневмонии среди таких пациентов, в то время как в группе контроля было зарегистрировано 5 случаев пневмонии (у троих – с летальным исходом).

При разработке профилактического комплекса мы придерживались концепции, направленной на обеспечение предупреждающей коррекции, в результате исключаются как обострения имеющихся сопутствующих заболеваний, так и развитие новых осложнений. Наличие сопутствующей патологии и курение являются одними из важных факторов и занимают особое место в структуре коморбидной патологии пациентов с раком легких, повышая вероятность развития ранних и поздних осложнений. Как правило, большинство пациентов – злостные курильщики с длительным стажем, и, несмотря на грозный диагноз, не многие из них готовы отказаться от вредной привычки. Особенностью кислородного режима крови у курильщиков является повышенный уровень карбоксигемоглобина, что ухудшает транспорт кислорода к клеткам. Отказ пациента от употребления табака за сутки или как минимум за 12 часов перед операцией обусловлен продолжительностью жизни карбоксигемоглобина, которая составляет 6 часов.

Благодаря назначению пациентам на предоперационном и послеоперационном этапах небулайзерной терапии с растворами муколитика и комбинированного бронхолитика улучшается дренажная функция дыхательных путей, уменьшается бронхоспазм и отек слизистой оболочки с улучшением микроциркуляции. Диспергирование лекарственной смеси, происходящее при образовании аэрозоля, не только обеспечивает профилактику закономерных обострений сопутствующих бронхолегочных заболеваний в послеоперационном периоде, но и улучшает функциональные показатели дыхания на этапе предоперационной подготовки.

Одну из ключевых ролей в снижении частоты развития респираторных осложнений у подобного контингента пациентов играет адекватная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и интраоперационное позиционирование. Благодаря применению принципов протективной однолегочной ИВЛ обеспечивается респираторная поддержка, максимально приближенная к нормальной спонтанной вентиляции, что снижает риск возникновения повреждений легких, вызванных механической вентиляцией [8, 9]. Ранняя экстубация пациента (через 15–20 мин после операции либо на операционном столе) обеспечивает оптимизацию респираторной механики благодаря улучшению откашливания и увеличению функциональной остаточной емкости легких. Все онкологические операции весьма продолжительны, поэтому большое значение имеет правильное позиционирование пациента, которое обеспечивает оптимальный доступ и вместе с тем позволяет избежать компрессии единственного вентилируемого легкого [10, 12].

Главным фактором, приводящим к снижению респираторной функции в послеоперационном периоде, является острая послеоперационная боль. Использование эпидуральной анальгезии у пациентов торакального профиля фактически является золотым стандартом, однако только в комбинации с наркотическими анальгетиками. Использование в комбинации с эпидуральной анальгезией внутривенных блокад позволяет избежать назначения наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде и исключить осложнения, связанные с угнетением дыхательного центра и, как следствие, снижением минутной вентиляции легких. Благодаря непосредственным лимфотропным свойствам полученной смеси препаратов нарпина, лидазы и антибиотика в тканях создается лекарственное депо, обеспечивающее адекватный блок на весь ранний послеоперационный период и улучшающее кашлевой рефлекс, а дозированное проникновение

антибиотика в лимфатический регион легкого дополнительно снижает риск развития инфекционных осложнений [2, 3]. В некоторых случаях в послеоперационном периоде после активизирования пациента целесообразно дополнять терапию введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Поиск альтернативных способов снижения интраоперационного травматизма привел к широкому внедрению в хирургию методов эндоскопической визуализации. В настоящее время доказано и обосновано применение малоинвазивных технологий в хирургии легких, благодаря сведению хирургического травматизма к минимуму менее выражен болевой синдром в послеоперационном периоде и не нарушается физиологический процесс дыхания [11]. Таким образом, только комплексный, или мультимодальный, подход к обезболиванию хирургических пациентов онкопульмонологического профиля с минимизированием операционной травмы позволяет избежать назначения наркотических анальгетиков и существенно улучшает качество жизни в раннем послеоперационном периоде.

Одним из ключевых мероприятий раннего послеоперационного периода является санационная бронхоскопия. Целесообразно дополнять комплекс профилактических мероприятий данной процедурой сразу после экстубации пациента. За время оперативного вмешательства в результате тракции и взятия ткани легкого и бронхов зажимами в трахеобронхиальное дерево выделяется слизистый секрет, а также сгустки крови. В результате на фоне послеоперационного снижения кашлевого рефлекса возникает риск обтурации вязким секретом и сгустками бронхиол здоровых участков легкого с развитием ателектазов и пневмонии. Промывание трахеобронхиального дерева после экстубации благоприятно отражается на состоянии пациента и снижает риск развития ателектазов и пневмонии. Ранняя мобилизация в послеоперационном периоде позволяет улучшить функцию дыхания и тканевую оксигенацию, уменьшить мышечную слабость. Комплекс лечебной физкультуры должен представлять собой строго индивидуальный набор упражнений и соответствовать особенностям клинической картины, общему функциональному состоянию пациента и адаптации организма к физическим нагрузкам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, только комплексный подход с воздействием на все этапы периоперационного периода позволяет снизить риск развития респираторных расстройств и обеспечить благоприят-

ный исход хирургического лечения у пациентов онкопульмонологического профиля. Благодаря применению этапного подхода обеспечивается предупреждающая коррекция, позволяющая исключать как обострения имеющихся сопутствующих заболеваний, так и развитие осложнений. Применение малоинвазивных технологий и мультимодального обезбоживания обеспечивает снижение интенсивности боли и оптимизации респираторной механики в раннем послеоперационном периоде. С учетом сложности ведения данной категории пациентов обеспечение адекватного выполнения всех этапов профилактического комплекса возможно только при мультидисциплинарном подходе, который подразумевает создание команды специалистов, ответственных за соблюдение отдельных пунктов комплекса (хирург, анестезиолог, реабилитолог, медицинские сестры).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии: учебное пособие. М.: МИА, 2008. 416 с.
2. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Руководство по клинической лимфологии. М.: МИА, 2010. 208 с.
3. Зейдлиц А.А., Любарский М.С., Наров Ю.Э. Влияние регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса при раке легкого // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (6). 86–91.
4. Петрова М.В., Харченко В.П. Защита онкологического больного от респираторных послеоперационных осложнений // Эффектив. фармакотерапия. 2015. (12). 18–21.
5. Садчиков Д.В., Пригородов М.В., Вартамян Т.С. Периоперационные осложнения у пациентов высокого анестезиолого-операционного риска // Саратов. науч.-мед. журн. 2010. 6. (3). 561–565.
6. Стратегия контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М., 2017.
7. Bernard A., Ferrand L., Hagry O. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection // Ann. Thorac. Surg. 2000. 70. (4). 1161–1167.
8. Kilpatrick B., Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia // Br. J. Anaesth. 2010. 105. (Suppl. 1). 108–116.
9. Licker M.J., Widikker I., Robert J. Operative mortality and respiratory complications after lung

resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. 81. 1830–1837.

10. Merry A.F., Cooper J.B., Soyannwo O., Wilson I.H., Eichhorn J.H. International standards for a safe practice of anesthesia 2010 // *Can. J. Anaesth.* 2010. 57. (11). 1027–1034.

11. Walker W.S., Codispoti M., Soon S.Y., Stamenkovic S., Carnochan F., Pugh G. Longterm outcomes

following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. 23. (3). 397–402.

12. Whitaker Chair D.K., Booth H., Clyburn P., Harrop-Griffiths W., Hosie H., Kilvington B., Macmahon M., Smedley P., Verma R. Immediate post-anaesthesia recovery 2013: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland // *Anaesthesia.* 2013. 68. (3). 288–297.

PERIOPERATIVE PREVENTION OF RESPIRATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SURGERY FORMS OF LUNG CANCER

**Georgiy Tsyrenovich DAMBAEV¹, Nikolay Anatolevich SHEFER²,
Anton Georgievich KONDAUROV², Vladislav Mikhaylovich GARKUSHA²,
Igor Ivanovich ENA²**

¹ *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovskiy path, 2*

² *Tomsk Regional Oncology Center
634009, Tomsk, Lenin av., 115*

The aim of the study was to develop and apply a perioperative complex of preventive measures aimed at reducing the incidence of respiratory complications in patients with operable forms of lung cancer. **Materials and methods.** The study has been conducted between September 2016 and January 2018. 103 patients with operable forms of lung cancer were treated, with anatomic resection of the lungs or pneumonectomy in the conditions of the oncology department of the Tomsk Regional Oncology Center. All patients in the perioperative period used a developed set of measures aimed at preventing the development of respiratory complications. A retrospective analysis was made of the case histories of 66 patients underwent treatment in cancer department of Tomsk Regional Oncology Center between 2014 and 2016, all patients underwent surgical treatment for lung cancer using standard prevention methods. We compared the incidence and structure of respiratory complications in a group of patients using the developed complex and in the retrospective control group. **Results.** The analysis of groups of patients revealed statistically significant differences in the number and structure of complications. In patients who developed the prophylactic complex at the stages of treatment, respiratory complications were registered in 4 (3.9 %) cases, while in the retrospective control group, respiratory complications developed in 8 (12.1 %) patients. According to the complications structure, the results also vary, in the group with the developed complex, none of the patients registered postoperative pneumonia while in the control group pneumonia developed in 5 cases and was the cause of death in 3 patients. **Conclusion.** The use of the developed complex in patients with oncopulmonological profile significantly reduces the incidence of respiratory complications in the postoperative period.

Key words: lung cancer, respiratory complications, prevention, postoperative pneumonia.

*Dambaev G.Ts. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS,
head of hospital surgery department*

*Shefer N.A. – candidate of medical sciences, physician oncologist of oncology department,
e-mail: NAschefer@yandex.ru*

*Kondaurov A.G. – anesthesiologist of department of anesthesiology and intensive care,
e-mail: toni.kondaurov@mail.ru*

Garkusha V.M. – physician oncologist of oncology department, e-mail: v.m.garkusha@gmail.com

Ena I.I. – head of oncology department, e-mail: i.i.ena@tomonco.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ СЕТИ ВНИМАНИЯ И СПОНТАННОЙ ЭЭГ-АКТИВНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ирина Валерьевна ТАРАСОВА¹, Нина Валерьевна ВОЛЬФ², Ольга Леонидовна БАРБАРАШ¹

¹ *НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

² *НИИ физиологии и фундаментальной медицины 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

Когнитивный дефицит у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) может быть связан с недостаточностью мозгового кровоснабжения и снижением функциональной активности коры головного мозга, что ассоциировано с увеличением медленноволновых ритмов. В то же время процессы внимания тесно связаны с ритмической активностью биопотенциалов тета-диапазона. Нами изучены взаимосвязи между топографией фоновой тета-активности (4–6 Гц) и показателями внимания у пациентов с ИБС. **Материал и методы.** Мы оценили параметры бдительности, пространственной ориентации и исполнительного контроля при помощи теста нейросетей внимания (ANT) у 41 пациента с ИБС, у которых также регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) покоя с закрытыми и открытыми глазами в 62 отведениях системы 10–20. Спектральная мощность ЭЭГ была рассчитана в диапазоне 0,1–50 Гц. **Результаты и их обсуждение.** Методом множественной регрессии установлены положительные ассоциации показателя бдительности с мощностью тета-ритма при закрытых глазах в правых центральной и височной областях коры, а отрицательные – с мощностью биопотенциалов в правой лобной и левой затылочной. Ориентационное внимание было положительно связано с реактивностью мощности тета-ритма в левых височно-теменных и правой центральной областях коры; отрицательная связь была установлена для правой затылочной области. Исполнительный контроль отрицательно коррелировал с реактивностью тета-мощности в правой лобной и левой теменной областях коры, положительно – с реактивностью тета-мощности в правой центральной области. Продемонстрировано, что у пациентов с ИБС нарушения с реактивностью тета-мощности внимания связаны с изменениями тета-активности, преимущественно в правом полушарии. Изучение параметров ЭЭГ покоя может быть полезным для прогнозирования нарушений внимания у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: ЭЭГ, тета-ритм, тест нейросетей внимания, нарушения внимания, ИБС.

Известно, что у пациентов с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезнью сердца (ИБС), могут наблюдаться когнитивные расстройства. По данным различных авторов, наибольшую распространенность среди сосудистых когнитивных расстройств имеют нарушения внимания и исполнительных функций [14, 28]. Развитие когнитивного дефицита у пациентов с ИБС связано с недостаточностью кровоснабжения мозга, одной из причин которого является снижение сердечного выброса, и формированием хронической ишемии [22, 27]. Ишемическое повреждение подкорковых соединительных путей, связывающих стратегические области головного мозга, приводит к разобщению фронтальных кортикальных струк-

тур, ответственных за функции исполнительного контроля и процессы внимания, с другими мозговыми отделами [8, 23]. Это может проявляться в перестройке частотно-пространственной организации электрической активности коры и увеличении вклада медленных компонентов ритмической активности коры (дельта и тета) в формирование электроэнцефалограммы (ЭЭГ) покоя [4, 6]. В то же время осуществление процессов внимания тесно связано с ЭЭГ-активностью на частоте тета-ритма [17, 31]. Важно отметить, что не только ЭЭГ-изменения в ходе выполнения когнитивного задания, но и фоновая активность могут быть использованы для прогнозирования эффективности последующей деятельности [21]. В работе Hermens et al. [20] установлено, что увеличение

Тарасова И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических исследований отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: iriz78@mail.ru

Вольф Н.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией физиологии когнитивной деятельности, e-mail: volff@physiol.ru

Барбараш О.Л. – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

мощности тета-ритма ЭЭГ-покоя в правых лобно-центральных регионах коры ассоциировано с большим количеством ошибок, а в задних регионах – с возрастанием времени решения задач на внимание. С другой стороны, увеличение тета-активности при решении разноплановых задач рассматривается как маркер повышения когнитивной нагрузки [10, 12]. Кроме того, высказывается предположение, что в пожилом возрасте и при утомлении увеличение медленных волн может быть связано с компенсаторными перестройками мозговой активности [2, 34].

В последние годы активно разрабатывается представление о существовании трех модулей сети внимания, обеспеченных анатомически взаимосвязанными структурами мозга [7, 15, 16, 30]. Эти нейронные сети выполняют функции бдительности при обработке сенсорных сигналов, пространственной ориентации и разрешения конфликтов при наличии конкурирующей информации (исполнительный контроль). Для диагностики их функций разработан Attention Network Test (ANT), или тест нейросетей внимания, который продемонстрировал независимую оценку этих трех сетей в поведенческом исследовании [16] и то, что они связаны с различными анатомическими областями по данным функционального магнитно-резонансного исследования [15].

Предыдущие поведенческие и электрофизиологические исследования, проведенные для групп здоровых испытуемых молодого и пожилого возраста, дали неоднозначные результаты в отношении возрастных различий в трех сетях внимания [18, 29]. Установлено, что пожилые люди проявляли сниженную бдительность, но не отличались от молодых лиц в ориентировании или разрешении конфликта. Электрофизиологические компоненты, связанные с бдительностью и ориентацией, были одинаковыми у разных возрастных групп, тогда как компоненты, связанные с исполнительным контролем, выявили возрастные различия [35]. Однако сведений об изменениях мозговой активности, связанных с выполнением ANT, у пациентов пожилого возраста, к тому же имеющих тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, недостаточно. Таким образом, целью исследования стало изучение связи топографических характеристик мощности биоэлектрических потенциалов фоновой тета-активности с показателями сети внимания у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты. Участники исследования были выбраны из всех пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

(г. Кемерово), и дали письменное информированное согласие на участие в нем. Дизайн исследования был одобрен комитетом по этике Института и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Критерии для включения пациентов в исследование: возраст от 45 до 69 лет, мужской пол и праворукость. Исключались пациенты старше 70 лет, имеющие опасные для жизни нарушения ритма, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II и III стадии по классификации Василенко – Стражеско, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная недостаточность, онкопатология), алкогольную зависимость и употребляющие психоактивные вещества, заболевания центральной нервной системы, эпизоды нарушений мозгового кровообращения, стенозы экстракраниальных артерий более 50 %, деменцию и депрессию.

Были включены пациенты ($n = 41$) с тяжелой формой ИБС, требующей хирургической коррекции, у которых по данным неврологического обследования и компьютерной томографии не выявлено каких-либо органических изменений головного мозга. Все пациенты получали терапию согласно принципам лечения пациентов с ИБС, ХСН и гипертензией в соответствии с Национальными рекомендациями (2013, 2014). Используя цветное дуплексное сканирование на устройстве экспертного класса, оценивали состояние экстракраниальных артерий и определяли степень стеноза с помощью классификации NASCET и ECST. Клинико-anamнестические характеристики исследованной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ИБС

Показатель	Пациенты ($n = 41$)
Возраст, лет	$56,2 \pm 5,76$
Наличие артериальной гипертензии, %	89
Функциональный класс ХСН, %	
II	83
III	17
Фракция выброса левого желудочка, %	$55,8 \pm 7,4$
Стенозы экстракраниальных артерий, %	32
Сахарный диабет, %	21
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, баллы	$24,6 \pm 9,85$
Шкала КШОПС, баллы	$26,8 \pm 1,82$
Шкала БТЛД, баллы	$16,4 \pm 1,7$
Шкала Бека, баллы	$2,5 \pm 1,1$
Личностная тревожность, баллы	$41,6 \pm 6,32$
Ситуативная тревожность, баллы	$23,2 \pm 3,76$

Нейропсихологическое тестирование. При включении пациентов в исследование проводилось скрининговое нейропсихологическое тестирование, которое включало предварительную оценку когнитивного статуса с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД). Личностную и ситуативную тревожность оценивали с помощью опросника Спилбергера – Ханина, наличие депрессии – с использованием шкалы Бека (BDI-II).

Процедура проведения АНТ. При выполнении данного теста от испытуемых требовали определить направление центральной стрелки, которая могла предъявляться с разными фланговыми стимулами. Фланговые стимулы считались нейтральными, конгруэнтными и неконгруэнтными, если в качестве таковых предъявлялись соответственно отрезки и стрелки, совпадающие и не совпадающие по направлению с центральной. Кроме того, в тесте предъявлялись разные варианты предупреждающих стимулов (рисунок). Эффективность каждой из систем внимания определяли по тому, как изменяется время реакции в зависимости от характера предупреждающих и фланговых стимулов. Так, показатель системы бдительности вычислялся как разница между временем реакции (ВР) при предъявлении двойного предупреждающего сигнала (ПС) и ВР в отсутствие ПС, показатель ориентации – как разница между ВР на пространственный и центральный ПС, исполнительный контроль – как разница между ВР на неконгруэнтные и конгруэнтные сигналы.

ЭЭГ-исследование. Все нейропсихологические и ЭЭГ-исследования проводили в шумоизолированном, хорошо проветриваемом и освещенном помещении в первой половине дня. Монопольную регистрацию ЭЭГ (62 канала, полоса пропускания 0,1–50,0 Гц) выполняли в состоянии покоя с закрытыми и открытыми глазами

с использованием усилителя Neuvo SynAmps2 («Compumedics», США) и модифицированной 64-канальной шапочки («QuikCap»; «Neurosoft», США) в соответствии с международной системой 10–20. Референтный электрод помещали на носу, заземляющий электрод – в центре лба. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Общее время записи составляло 10 мин (по 5 мин с открытыми и закрытыми глазами). Данные были проанализированы в автономном режиме с визуальным поиском и удалением артефактов записи (движений глаз, электромиограммы и кардиограммы). Безартефактные фрагменты ЭЭГ были разделены на 30 эпох продолжительностью 2 с и подвергнуты преобразованию Фурье. Для каждого пациента значения мощности ЭЭГ во всех зарегистрированных отведениях были рассчитаны в пределах диапазона от 4 до 50 Гц, однако в настоящей работе в соответствии с ее задачами был проведен анализ показателей мощности биопотенциалов только тета1-диапазона (4–6 Гц). Было проведено логарифмирование показателей для нормализации их распределения. Данные ЭЭГ, зарегистрированные в 52 корковых отведениях, усредняли с формированием пяти симметричных кластеров в каждом полушарии, таких как лобный (получен путем усреднения данных для отведений Fp1/2, AF3/4, F1/2, Fp3/4, Fp5/6, F7/8), центральный (FC1/2, FC3/4, FC5/6, C1/2, C3/4, C5/6), височный (FT7/8, T7/8, TP7/8), теменной (CP1/2, CP3/CP5/6, P1/2, P3/4, P5/6, P7/8) и затылочный (PO3/4, PO5/6, PO7/8, O1/2); отведения средней линии (Fpz, Fz и т.д.) были исключены. Кластеризация соседних отведений проводилась с целью увеличения статистической значимости.

Статистическая обработка. Для выяснения особенностей связи показателей мощности фоновой тета-активности и характеристик сети внимания у пациентов с ИБС использовали метод линейной множественной регрессии: в трех независимых статистических моделях показатели бдительности, ориентации и исполнительного контроля рассматривали как зависимую переменную, показатели ЭЭГ – как независимые. Использовали пошаговую процедуру: в уравнения линейной регрессии для трех показателей внимания последовательно вводили показатели мощности биопотенциалов тета-ритма (4–6 Гц) при закрытых и открытых глазах, полученные путем кластеризации для пяти вышеуказанных корковых областей левого и правого полушария, а также реактивность мощности ритма, рассчитанную как разность между показателями закрытых и открытых глаз.

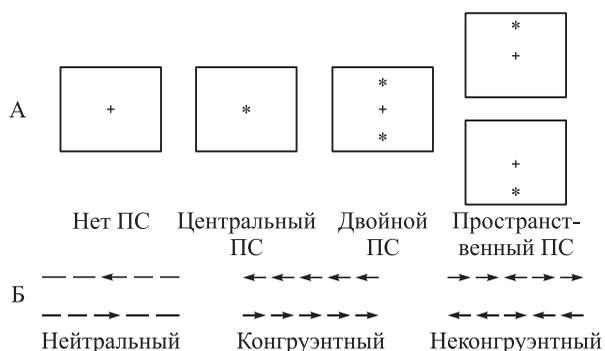


Рис. Примеры предъявляемых стимулов в тесте произвольного внимания АНТ. А – предупреждающие сигналы (ПС); Б – фланговые стимулы

РЕЗУЛЬТАТЫ

В регрессионной модели, где в качестве зависимой переменной выступал показатель бдительности, выявлены положительные ассоциации с мощностью биопотенциалов тета-ритма в правых центральной и височной областях коры, тогда как с мощностью биопотенциалов ритма в правой лобной и левой затылочной областях коры получены отрицательные взаимосвязи (табл. 2). Более высоким значениям этого показателя соответствуют увеличение мощности тета1-ритма в правых центральной и височной областях коры и уменьшение в правой лобной и левой затылочной областях коры. Эти переменные объясняют 16 % вариабельности показателя бдительности (R^2 в табл. 2).

В регрессионной модели, где в качестве зависимой переменной выступал показатель ориентации, установлены его положительные взаимосвязи с реактивностью мощности тета1-ритма в левой височной и правой центральной областях коры. Отрицательная связь была установлена с правой затылочной областью (см. табл. 2). Эти предикторы объясняют 21 % дисперсии показателя ориентации, при этом большей реактивности ритма (т.е. степени снижения мощности биопотенциалов ритма при открывании глаз по отношению к состоянию закрытых глаз) в левой височной и правой центральной областях соответствует лучшая эффективность ориентации.

В третьей регрессионной модели, где зависимой переменной был показатель исполнительного контроля, большая эффективность разрешения

конфликтной тестовой ситуации (меньшее время разрешения конфликта) была связана с увеличением реактивности мощности тета1-ритма в правой лобной и левой теменной областях коры и уменьшением – в правой центральной области (см. табл. 2). Этими предикторами объясняется 17 % дисперсии показателя исполнительного контроля.

Таким образом, можно заключить, что лучшие показатели исполнительных функций ассоциированы с большей степенью подавления тета1-ритма в правой лобной области, а высокие показатели систем бдительности и ориентации внимания соответствуют большим значениям мощности биопотенциалов и реактивности ритма в центральных и височных отделах коры обоих полушарий. В то время как нарушения в работе модулей ориентации и бдительности, составляющих сеть внимания, ассоциированы с увеличением мощности биопотенциалов ритма в затылочных областях обоих полушарий, а исполнительных функций – увеличением степени подавления тета1-ритма в правой центральной области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит исполнительных функций и внимания часто выявляется при нейродегенеративных заболеваниях, в частности, при болезни Альцгеймера [8, 13]. Однако патофизиологические изменения при расстройствах внимания у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучены недостаточно. Атеросклероз как системное заболевание чаще всего не ограничен коронарными

Таблица 2

Итоги регрессии для зависимых переменных Бдительность, Ориентация и Исполнительный контроль

Предиктор (реактивность мощности биопотенциалов тета1-ритма при закрытых глазах)	Бета	<i>t</i>	<i>p</i>
Бдительность ($F_{(4,36)} = 2,92$, скорректированный $R^2 = 0,16$, $p < 0,03$)			
В правой центральной области	1,538	2,616	0,013
В правой лобной области	-1,384	-2,576	0,014
В левой затылочной области	-0,618	-2,339	0,025
В правой височной области	0,490	1,163	0,252
Ориентация ($F_{(3,37)} = 4,53$, скорректированный $R^2 = 0,21$, $p < 0,008$)			
В левой височной области	0,432	2,26	0,029
В правой затылочной области	-0,627	-3,10	0,004
В правой центральной области	0,313	1,42	0,165
Исполнительный контроль ($F_{(3,37)} = 3,75$, скорректированный $R^2 = 0,17$, $p < 0,019$)			
В правой центральной области	1,399	3,34	0,002
В правой лобной области	-0,969	-2,63	0,012
В левой теменной области	-0,423	-1,80	0,08

артериями, а распространяется по многим сосудистым бассейнам, т.е. тяжелое поражение коронарного бассейна может являться косвенным показателем атеросклероза мозговых артерий [1, 33]. Как показано современными исследованиями, нарушение мозгового кровоснабжения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может служить причиной дефицита внимания и памяти [13, 30].

В настоящем исследовании установлено, что лучшие показатели исполнительного контроля ассоциированы с более выраженным снижением мощности биопотенциалов тета1-ритма в правой лобной области при переходе от состояния закрытых глаз к открытым, высокие показатели системы бдительности соответствуют большим значениям мощности биопотенциалов в правой центральной области и височной области при закрытых глазах, а система ориентации внимания связана с реактивностью в левой височной и правой центральной областях. С другой стороны, у пациентов с ИБС увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма в правой лобной и левой затылочной областях при закрытых глазах ассоциировано с нарушениями в работе модуля бдительности, а увеличение его реактивности в правой затылочной области – с нарушениями в работе модуля ориентации.

Согласно результатам ранее проведенных исследований, теменно-височные отделы правого полушария вовлекаются в реализацию операций переключения пространственного фокуса внимания, тогда как преимущественно правые лобные и теменные отделы активируются при поддержании состояния бдительности [3, 25]. Процессы исполнительного контроля связываются с активацией префронтальной коры по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [9, 24, 30]. Регистрация электрической активности коры мозга позволила установить, что уменьшение тета-десинхронизации при переходе от покоя к умственной деятельности наблюдается на ранних стадиях когнитивных расстройств [11]. С другой стороны, повышенная активация префронтальной и височно-теменной коры отмечена у практически здоровых пожилых лиц при успешном выполнении поставленной задачи, что связывают с компенсаторными процессами [19], а снижение мощности фонового тета-ритма может наблюдаться у пожилых людей с сохранными когнитивными функциями при так называемом «успешном» ментальном старении [32]. Таким образом, обнаруженное нами уменьшение мощности биопотенциалов фонового тета1-ритма, ассоциированное с лучшими показателями се-

тей внимания, можно рассматривать как преднастройку мозговой активности для выполнения умственной задачи.

Результаты нашего исследования также частично согласуются с работой van Dam et al. [30], в которой показано, что лица без выраженной сердечно-сосудистой патологии, имеющие когнитивное расстройство, демонстрируют худшие показатели системы разрешения конфликта, сопровождающиеся меньшей активацией префронтальной коры по данным фМРТ, чем ментально здоровые люди. В то же время пациенты с ИБС, принявшие участие в данной работе, имели как тяжелую форму поражения коронарных сосудов, требующую хирургической реваскуляризации миокарда, так и различную степень нарушения когнитивных функций (показатель шкалы КШОПС в среднем равнялся 27 баллам при норме от 28 до 30 баллов). При этом для фоновой электрической активности головного мозга у этих пациентов было характерно увеличение мощности биопотенциалов тета1-ритма в затылочных областях обоих полушарий, ассоциированное с худшими показателями бдительности и ориентации. В проведенной ранее работе мы обнаружили, что более высокие показатели мощности биопотенциалов тета1-ритма в задних регионах коры наблюдаются у пациентов с ИБС, имеющих признаки умеренного когнитивного расстройства [5]. Отмечается также, что при хронической ишемии головного мозга, которая в большинстве случаев сопровождается ИБС, прежде всего повреждаются так называемые зоны «водораздела», т.е. теменно-затылочные отделы коры [26]. Установлено, что ухудшение мозгового кровотока может способствовать срыву компенсаторных процессов и развитию когнитивных нарушений [13]. Таким образом, обнаруженные нами ассоциации между увеличением мощности тета1-ритма в затылочных отделах коры и худшими показателями бдительности и ориентации могут отражать дисфункцию этих регионов мозга вследствие церебральной гипоперфузии у пациентов с ИБС.

Интересными представляются выявленные нами ассоциации высоких показателей бдительности и ориентации с повышением мощности биопотенциалов и реактивности тета1-ритма в центральных отделах коры. Известно, что увеличение фронтоцентральной тета-активности может быть связано с ухудшением производительности, вызванным усталостью или увеличением требований к выполнению когнитивной задачи [10]. Однако в нашем исследовании у более когнитивно успешных пациентов наблюдалось воз-

растание не только фоновой тета-активности, но и ее реактивности, т.е. подвижности осцилляторных процессов ЭЭГ-покоя, что скорее может отражать больший диапазон адаптивных возможностей.

Учитывая приведенные выше данные, необходимо отметить, что нарушения внимания, затрудняя повседневную деятельность пациентов с ИБС, снижая их способность к обучению новым навыкам, оказывают существенное влияние на качество жизни, приверженность к лечению и ухудшают отдаленный прогноз этой категории пациентов. Необходим поиск диагностических подходов, позволяющих выявить начальные признаки нарушений внимания. Полученные в нашей работе результаты позволяют предполагать, что перспективным и многообещающим методом может быть анализ реактивности фоновой ЭЭГ-активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что предикторами эффективности систем внимания являются показатели фоновой мощности и реактивности тета1-ритма преимущественно правого полушария. Для бдительности положительными предикторами служат высокие значения мощности биопотенциалов ритма в центральных и височных отделах правого полушария при закрытых глазах, отрицательными – высокая интенсивность биопотенциалов ритма в правой лобной и левой затылочной областях. Для исполнительного контроля и ориентационного внимания предикторами являются показатели реактивности ритма при открывании глаз: для исполнительного контроля положительные предикторы – высокие показатели реактивности ритма в лобных отделах правого полушария и теменных отделах левого, отрицательные – повышение реактивности в правой центральной области. Для показателей ориентационного внимания положительным предиктором были высокие значения реактивности мощности биопотенциалов тета1-ритма в правой затылочной области. Выявленные эффекты могут свидетельствовать о том, что нарушения внимания у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть связаны с определенными перестройками ЭЭГ-покоя, что может быть важным для ранней диагностики и профилактики этих нарушений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараиш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараиш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. 51. (8). 66–71.
2. Белоусова Л.В., Разумникова О.М., Вольф Н.В. Возрастные особенности связи интеллекта и характеристик ЭЭГ // Журн. высш. нерв. деятельности. 2015. 65. (6). 699–705.
3. Воронин Н.А. Современные представления о системах внимания // Современ. зарубеж. психология. 2016. 5. (4). 67–76.
4. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамичева Н.Ю., Малина Д.Д., Щеглова Н.С., Филиппова Ю.В., Фокин В.Ф., Иванова-Смоленская И.А., Тимербаева С.Л. Нейрофизиологические маркеры преclinical стадии болезни Гентингтона и их значение для диагностики и прогноза развития заболевания // Невр. болезни. 2016. (2). 2–9.
5. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Сырова И.Д., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты // Журн. неврологии и психиатрии. 2014. 114. (12). 89–93.
6. Челябинина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы // Журн. неврологии и психиатрии. 2016. 116. (7). 17–24.
7. Adólfssdóttir S., Sørensen L., Lundervold A.J. The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD // Behav. Brain. Funct. 2008. 4. 9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-9>
8. Babiloni C., Del Percio C., Boccardi M., Lizio R., Lopez S., Carducci F., Marzano N., Soricelli A., Ferri R., Triggiani A.I., Prestia A., Salinari S., Rasser P.E., Basar E., Famà F., Nobili F., Yener G., Emek-Savaş D.D., Gesualdo L., Mundi C., Thompson P.M., Rossini P.M., Frisoni G.B. Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2015. 36. (2). 556–570.
9. Beurskens R., Helmich I., Rein R., Bock O. Age-related changes in prefrontal activity during walking in dual-task situations: a fNIRS study // Int. J. Psychophysiol. 2014. 92. (3). 122–128.
10. Borghini G., Astolfi L., Vecchiato G., Mattia D., Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness // Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. 44. 58–75.
11. Caravaglios G., Muscoso E.G., Di Maria G., Costanzo E. Theta responses are abnormal in mild cognitive impairment: evidence from analysis of

theta event-related synchronization during a temporal expectancy task // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2013. 120. (7). 1093–1107.

12. *Cross-Villasana F., Gröpel P., Ehrlenspiel F., Beckmann J.* Central theta amplitude as a negative correlate of performance proficiency in a dynamic visuospatial task // *Biol. Psychol.* 2018. 132. 37–44.

13. *De la Torre J.C.* Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2012. 32. (3). 553–567.

14. *D'Onofrio G., Panza F., Sancarlo D., Addante F., Solfrizzi V., Cantarini C., Mangiacotti A., Lauriola M., Cascavilla L., Paris F., Lozupone M., Daniele A., Greco A., Seripa D.* Executive dysfunction detected with the frontal assessment battery in Alzheimer's disease versus vascular dementia // *J. Alzheimers Dis.* 2018. 62. (2). 699–711.

15. *Fan J., McCandliss B.D., Fossella J., Flombaum J.I., Posner M.I.* The activation of attentional networks // *Neuroimage*. 2005. 26. (2). 471–479.

16. *Fan J., McCandliss B.D., Sommer T., Raz A., Posner M.I.* Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. 14. (3). 340–347.

17. *Fries P.* Rhythms for cognition: communication through coherence // *Neuron*. 2015. 88. (1). 220–235.

18. *Gamboz N., Zamarian S., Cavallero C.* Age-related differences in the attention network test (ANT) // *Exp. Aging Res.* 2010. 36. (3). 287–305.

19. *Grady C.L., Protzner A.B., Kovacevic N., Strother S.C., Afshin-Pour B., Wojtowicz M., Anderson J.A., Churchill N., McIntosh A.R.* A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains // *Cereb. Cortex*. 2010. 20. (6). 1432–1447.

20. *Hermens D.F., Soei E.X., Clarke S.D., Kohn M.R., Gordon E., Williams L.M.* Resting EEG theta activity predicts cognitive performance in attention-deficit hyperactivity disorder // *Pediatr. Neurol.* 2005. 32. (4). 248–256.

21. *Karamacoska D., Barry R.J., Steiner G.Z.* Resting state intrinsic EEG impacts on go stimulus-response processes // *Psychophysiology*. 2017. 54. (6). 894–903.

22. *Leto L., Feola M.* Cognitive impairment in heart failure patients // *J. Geriatr. Cardiol.* 2014. 11. (4). 316–328.

23. *Moretti D.V., Zanetti O., Binetti G., Frisoni G.B.* Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012. 2012. 917537.

24. *Ohsugi H., Ohgi S., Shigemori K., Schneider E.B.* Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults // *BMC Neurosci.* 2013. 14. 10.

25. *Posner M.I., Rothbart M.K.* Temperament and brain networks of attention // *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2018. 373. (1744). 20170254.

26. *Radanovic M., Pereira F.R., Stella F., Aprahamian I., Ferreira L.K., Forlenza O.V., Busatto G.F.* White matter abnormalities associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a critical review of MRI studies // *Expert Rev. Neurother.* 2013. 13. (5). 483–493.

27. *Serber S.L., Rinsky B., Kumar R., Macey P.M., Fonarow G.C., Harper R.M.* Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity during autonomic challenges in heart failure // *Nurs. Res.* 2014. 63. (3). 194–202.

28. *Tang Y., Zhu Z., Liu Q., Li F., Yang J., Li F., Xing Y., Jia J.* The efficacy of cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study). study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2016. 17. (1). 392.

29. *Togo F., Lange G., Natelson B.H., Quigley K.S.* Attention network test: assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome // *J. Neuropsychol.* 2015. 9. (1). 1–9.

30. *Van Dam N.T., Sano M., Mitsis E.M., Grossman H.T., Gu X., Park Y., Hof P.R., Fan J.* Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment // *PLoS One*. 2013. 8. (1). e54035.

31. *Van de Vijver I., Cohen M.X., Ridderinkhof K.R.* Aging affects medial but not anterior frontal learning-related theta oscillations // *Neurobiol. Aging*. 2014. 35. (3). 692–704.

32. *Volf N.V., Gluhik A.A.* Background cerebral electrical activity in healthy mental aging // *Hum. Physiol.* 2011. 37. (5). 559–567.

33. *Wang D., Wang J., Jin C., Ji R., Wang A., Li X., Gao X., Wu S., Zhou Y., Zhao X.* Asymptomatic extracranial artery stenosis and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases // *Sci. Rep.* 2016. 6. 33960.

34. *Wascher E., Rasch B., Sängler J., Hoffmann S., Schneider D., Rinckenauer G., Heuer H., Gutberlet I.* Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue // *Biol. Psychol.* 2014. 96. 57–65.

35. *Williams R.S., Biel A.L., Wegier P., Lapp L.K., Dyson B.J., Spaniol J.* Age differences in the Attention Network Test: Evidence from behavior and event-related potentials // *Brain Cogn.* 2016. 102. 65–79.

RELATIONSHIPS BETWEEN THE ATTENTION NETWORK FUNCTIONING AND SPONTANEOUS EEG ACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Irina Valer'evna TARASOVA¹, Nina Valer'evna VOLF², Ol'ga Leonidovna BARBARASH¹

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Sosnovyi blvd., 6*

² *Research Institute of Physiology and Basic Medicine, 630117, Novosibirsk, Timakov str., 4*

The cognitive decline in cardiac patients may be associated with insufficiency of the cerebral blood supply and inhibition of the brain functional state that manifested as a slowing of spontaneous EEG activity. On the other hand, the attention networks functioning is closely related to the theta oscillatory activity. We have studied the relationship between background theta activity (4-6 Hz) and attentiveness networks functioning in patients with severe coronary artery disease (CAD). **Material and methods.** We evaluated the parameters of alerting, orienting and executive control using the attention network test (ANT) in 41 CAD patients. Resting-state EEG with closed and open eyes also was recorded from 62 channels positioned according to the International 10–20 system. Spectral EEG power was calculated for frequencies from 0.1 to 50 Hz. Statistical analysis was done using Statistica 10 software package. **Results and discussion.** The regression analysis revealed positive associations of alerting and the theta rhythm (4-6 Hz) power with eyes closed in the right central and temporal brain regions. Negative relationships between the alerting system and the theta rhythm power in the right frontal and left occipital sites were obtained. Orienting system was positively related to the theta reactivity in the left temporo-parietal and right central brain areas; a negative relationship was established for the right occipital site. The executive control correlated negatively with the reactivity of the theta power in the right frontal and left parietal areas of the cortex, positively – right central region. It was demonstrated that attention disorders in CAD patients are associated with theta activity changes, predominantly in the right hemisphere. The study of EEG resting-state parameters can be useful for predicting impaired attention in patients with cardiovascular diseases.

Key words: EEG, theta rhythm, attention network test, attention deficit, CAD.

Tarasova I.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory of ultrasound and electrophysiological research methods of the department of diagnosis of cardiovascular diseases, e-mail: iriz78@mail.ru

Volf N.V. – doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of physiology of cognitive processes, e-mail: volf@physiol.ru

Barbarash O.L. – corresponding member of the RAS, doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: olb61@mail.ru

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ

Андрей Геннадьевич ЩУКО^{1,2,3}, Олеся Валерьевна ПИСАРЕВСКАЯ¹,
Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА^{1,2}, Эржэна Мунко-Жаргаловна БАЛЬЖИРОВА³,
Татьяна Николаевна ФРОЛОВА¹, Лариса Сергеевна ХЛЕБНИКОВА¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

² Иркутская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

³ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования – провести оценку структурного состояния роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционными операциями, выявить взаимосвязь с изменениями концентрации цитокинов в слезе. **Материал и методы.** Обследовано 62 пациента (124 глаза) с миопией. В 1-ю группу включены 26 больных, для коррекции миопии использовали только очки, во 2-ю группу – 36 человек, пользующихся мягкими контактными линзами от 5 до 15 лет. Определяли толщину эпителия роговицы, высоту и ширину слезного мениска, биомеханические свойства роговицы, выполняли пробы Норна и Ширмера; содержание в слезе цитокинов – интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- α измеряли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлено снижение толщины эпителия роговицы, высоты и ширины слезного мениска, стабильности слезной пленки и уровня слезопродукции, соотношения содержания интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли- α у пациентов, длительно пользующихся контактными линзами. **Заключение.** Длительное ношение контактных линз для коррекции миопии сопровождается признаками симптоматического синдрома сухого глаза на фоне умеренного угнетения противовоспалительной активности слезы.

Ключевые слова: эпителий роговицы, корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы, слезный мениск, дисбаланс цитокинов, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-10.

Ежегодное увеличение доли рефракционных операций в офтальмохирургии требует тщательного отбора пациентов, точных расчетов и сокращения сроков реабилитации. Известно, что после рефракционной хирургии частота развития индуцированного синдрома сухого глаза может варьировать от 11 до 88 % [6], преобладая у лиц, пользующихся контактной коррекцией на протяжении длительного времени (более 5 лет) [10]. Это может быть связано с механическим повреждением эпителия и архитектоники роговицы в целом, а также изменением состава и строения слезной пленки при взаимодействии с контактной линзой.

Элонгация глазного яблока и нарушение микроциркуляции переднего отрезка глаза, наблюдаемое у пациентов с осевой миопией высокой степени, также могут обуславливать различные изменения глазной поверхности и провоцировать развитие синдрома сухого глаза.

В критерии отбора пациентов при планировании рефракционной хирургии на сегодняшний день включены не только такие показатели, как возраст, стабильность рефракции, наличие сопутствующих соматических и офтальмологических заболеваний и прием определенных групп препаратов, но и стаж ношения контактных линз и

Щуко А.Г. – д.м.н., проф., директор, e-mail: shishkinamntk@mail.ru

Писаревская О.В. – к.м.н., зав. 5-м офтальмологическим отделением, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Юрьева Т.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Бальжирова Э.М.-Ж. – врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

Фролова Т.Н. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Хлебникова Л.С. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

исходная реактивность организма. Однако до сих пор отсутствуют данные о том, каким образом вышеперечисленные характеристики исходного соматического состояния и офтальмологического статуса пациентов могут влиять на процесс послеоперационного заживления и рефракционный результат.

Цель данного исследования – оценить структурное состояние роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционными операциями и выявить взаимосвязь с изменениями концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в слезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 пациента (124 глаза), ориентированных на рефракционную лазерную хирургию. В зависимости от вида коррекции аметропии они были разделены на две группы. Первую составили 26 больных с миопией, женщин – 12 (46 %), мужчин – 14 (54 %), средний возраст $27,92 \pm 4,59$ года, сферический компонент рефракции $-2,66 \pm 0,87$ дптр, цилиндрический – $-0,85 \pm 0,73$ дптр, для коррекции миопии пациентами использовались только очки. Во вторую группу включены 36 пациентов, женщин – 18 (50 %), мужчин – 18 (50 %), средний возраст – $28,17 \pm 5,3$ года, сферический компонент рефракции $-3,98 \pm 1,21$ дптр, цилиндрический – $-0,69 \pm 0,73$ дптр, пользующихся мягкими контактными линзами от 5 до 15 лет, в течение месяца до обследования пациенты контактные линзы не носили.

Для всесторонней оценки состояния роговицы и прекорнеальной слезной пленки использовались следующие методы исследования: определение толщины эпителия роговицы и параметров слезного мениска с помощью оптической когерентной томографии на аппарате AvantiRTVue XR («Optovue», США), оценка биомеханических свойств роговицы на приборе ORA (Ocular

Response Analyzer, США), исследование стабильности слезной пленки с применением пробы Норна и уровня слезопродукции с помощью пробы Ширмера, определение содержания цитокинов в слезе – ИЛ-10 и ФНО- α – с помощью тест-набора «БЕСТ» методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре ImmunoChem-2100 (High Technology, США) при длине волны 450 нм.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Толщина роговичного эпителия у пациентов первой группы умеренно превышала величину данного показателя у пользователей контактной коррекцией зрения, $p < 0,01$ (табл. 1). В то же время сравнительный анализ показателей биомеханических свойств роговицы не выявил значимых различий: корнеальный гистерезис у пациентов первой группы составил $11,0 \pm 1,4$, во второй группе – $10,8 \pm 1,9$ ($p > 0,05$), фактор резистентности роговицы – $11,3 \pm 1,4$ и $11,4 \pm 1,9$ соответственно ($p > 0,05$).

Одним из важных элементов «чистоты» оптической системы глаза, участвующих в формировании корнеальных aberrаций и определяющих

Таблица 1

Характеристика эпителия роговицы и прекорнеальной слезной пленки у пациентов с миопией перед рефракционной операцией

Показатель	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 36$
Толщина эпителия роговицы, мкм	$54,60 \pm 3,43$	$51,92 \pm 2,78^{**}$
Высота слезного мениска, мм	$248,73 \pm 113,71$	$168,95 \pm 62,49^{**}$
Ширина слезного мениска, мм	$253,50 \pm 82,82$	$232,75 \pm 89,17$
Проба Ширмера, мм	$15,96 \pm 10,69$	$14,12 \pm 5,05$
Проба Норна, с	$10,38 \pm 4,68$	$7,97 \pm 3,66^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов первой группы: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

качество зрения пациентов, является прекорнеальная слезная пленка. В ходе исследования было выявлено, что высота и ширина слезного мениска у пациентов первой группы превышала соответствующие значения второй группы на 32 % ($p < 0,01$) и 8 % ($p > 0,05$) соответственно. Кроме того, у лиц, длительное время пользующихся контактной коррекцией зрения, наблюдалось ухудшение стабильности слезной пленки и умеренное ухудшение продукции слезной жидкости, на что указывало снижение значений пробы Норна и Ширмера на 23,2 % ($p < 0,05$) и 11,6 % ($p > 0,05$) соответственно по сравнению со значениями, полученными у пациентов первой группы (см. табл. 1).

Отражением реактивности организма является изменение соотношения концентрации цитокинов, обладающих противовоспалительным действием, являющихся хемокинами и факторами роста. Сравнительный анализ концентрации ФНО- α и ИЛ-10 в слезе продемонстрировал его снижение у пользователей контактными линзами на 53,1 % ($p < 0,05$) и 65,5 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). Полученные результаты в некоторой степени можно объяснить тем, что выработка цитокинов в основном осуществляется эпителием конъюнктивы и бокаловидными клетками, повреждение которых при длительном ношении контактных линз может приводить к снижению общей концентрации цитокинов. Однако стандартизация полученных данных и расчет коэффициента по соотношению концентрации ИЛ-10 к ФНО- α показали, что у пациентов, пользующихся контактной коррекцией, данный показатель был в 2,35 раза ниже значений больных первой группы, что свидетельствует все-таки о некотором превалировании у них воспалительных реакций над противовоспалительными механизмами (см. табл. 2).

В целом полученные в ходе исследования результаты показывают, что длительное ношение контактных линз сопровождается снижением толщины эпителия роговицы, что можно объяснить не только прямым механическим воздействием, но и формированием хронической гипоксии, нарушением репаративных процессов и

апоптозом камбиальных клеток, преимущественно расположенных в зоне верхнего и нижнего лимба [1–3]. Исследование корнеального гистезиса и фактора резистентности роговицы, являющихся индикаторами упругих свойств ткани и представляющих собой кумулятивный эффект эластичного и вязкого сопротивления при воздействии воздушной струи, не выявило значимых отличий в исследуемых группах. Это может свидетельствовать о том, что длительная коррекция зрения контактными линзами не влечет за собой изменения толщины и архитектоники роговицы в целом, которые в большей степени и определяют изменения данных показателей [5].

Известно, что время разрыва слезной пленки зависит от состояния водного и липидного слоя, которые препятствуют быстрому испарению слезы, а уровень слезопродукции во многом определяется чувствительностью роговицы, снижение которой может быть обусловлено длительной коррекцией мягкими контактными линзами. Таким образом, снижение показателей проб Норна и Ширмера может указывать на развитие симптоматического синдрома сухого глаза при длительной контактной коррекции. Согласно литературным данным, он развивается в 22 % случаев [3] и зависит от длительности ношения контактных линз: чем больше срок ношения линз, тем хуже показатели [4].

Цитокины являются универсальными регуляторами жизненного цикла клеток, контролирующими процессы их дифференцировки, пролиферации, функциональной активности и апоптоза, обладают взаимозаменяемостью и плеiotропностью [7, 8]. Синтезируясь в очаге повреждения, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между врожденным и адаптивным иммунитетом, действуя в обоих направлениях [9]. В настоящее время известно более 100 различных цитокинов. С учетом биологической активности, все цитокины классифицируются на несколько групп (семейств): интерфероны, факторы некроза опухолей, интерлейкины, ростовые факторы, хемокины семейства Т-хелперных клонов и регулирующих функции лимфоцитов. При всем многообразии функций у конкретных медиаторов преобладают определенные свойства. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины упрощенно подразделяются на две группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β) [11].

Таблица 2

Изменение концентрации ФНО- α и ИЛ-10 в слезе пациентов с миопией

Содержание цитокина	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 36$
ФНО- α , пг/мл	20,26 \pm 12,4	9,5 \pm 6,3
ИЛ-10, пг/мл	127,00 \pm 47,23*	43,87 \pm 25,6*
ИЛ-10/ФНО- α	5,43 \pm 3,27	2,31 \pm 2,06

Одним из основных медиаторов воспаления является ФНО- α , который также осуществляет киллинг различных патогенов. Основными источниками ФНО- α служат моноциты и макрофаги, а главная мишень действия этого цитокина – нейтрофилы. Биологические эффекты ФНО- α зависят от его концентрации. В низких концентрациях он действует в месте своего «рождения» как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции против травмы и инфекции. ФНО- α – основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны. В средних концентрациях ФНО- α стимулирует образование фагоцитов. Высокие концентрации – важная причина возникновения септического шока вследствие снижения тканевой перфузии, внутрисосудистого тромбоза, резкого, несовместимого с жизнью падения концентрации глюкозы в крови.

Основным представителем противовоспалительных цитокинов является ИЛ-10, который может угнетать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты. ИЛ-10 может функционировать как компонент механизма обратной связи: повышенные уровни ФНО- α стимулируют секрецию ИЛ-10, а ИЛ-10, наоборот, подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов [2]. Однако нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО- α роль ИЛ-10 в иммунорегуляции, он, как известно, оказывает стимулирующее влияние на В-лимфоциты, усиливая продукцию иммуноглобулинов и повышая экспрессию молекул класса II главного комплекса гистосовместимости.

Механизмы значительного снижения концентрации как ФНО- α , так и ИЛ-10 в слезе у пациентов с близорукостью при длительном ношении контактных линз требуют дальнейшего изучения, а 2,3-кратное снижение соотношения концентрации ИЛ-10 к ФНО- α может отражать формирование неблагоприятных иммунорегуляторных процессов в виде истощения запаса и продукции противовоспалительных цитокинов в ответ на хроническое повреждение эпителия роговицы, нарушение прекорнеальной слезной пленки и длительную тканевую гипоксию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что длительное использование контактных линз для коррекции миопии сопровождается признаками симптоматического синдрома сухого глаза на

фоне изменения соотношения противо- и провоспалительных цитокинов. Это может привести в послеоперационном периоде к неадекватному заживлению и снижению рефракционного эффекта, а также диктует необходимость исключения контактной коррекции перед рефракционными операциями на срок более одного месяца.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не имеют конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бреннан Н.А., Морган Ф.Б.* Клиническое обоснование сильных и слабых сторон показателя Dk/t. Часть I. Не потерял ли показатель своего значения? // *Соврем. оптометрия.* 2009. (8). 18–25.
2. *Дутчин И.В., Егоров В.В., Смоляков Г.П.* Изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений роговицы после фото-рефракционной коррекции миопии // *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2009: сб. науч. статей.* М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. 424.
3. *Курьшова А.П., Кидралева С.Р.* Лечение гипоксии роговицы, индуцированной контактными линзами // *Практ. медицина.* 2015. (2). 72–85.
4. *Пахтаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В.* Изучение синдрома «сухого глаза» до и после проведения кераторефракционных операций у пациентов, ранее длительно пользовавшихся мягкими контактными линзами // *Фундам. исследования.* 2009. (7). 30–36.
5. *Пахтаев Н.П., Бодрова С.Г., Бородина Н.В., Зарайская М.М., Майчук Н.В.* Влияние мягких контактных линз на структуру и биомеханические свойства роговицы // *Офтальмохирургия.* 2009. (4). 14–19.
6. *Погорелова Р.Р., Харченко Е.Г., Ефимова И.А., Данильченко С.М.И., Бубнов И.В.* Профилактика и лечение транзитного синдрома «сухого глаза» после эксимерлазерной коррекции // *Офтальмология.* 2014. 11. (4). 76–81.
7. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление.* 2002. 1. (1). 9–16.
8. *Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Злобин И.В., Шевела Е.Я., Юрьева Т.Н.* Изменение уровня внутриглазных цитокинов у пациентов с сосудистой и неоваскулярной патологией сетчатки в зависимости от активности патологического процесса // *Вестн. офтальмологии.* 2013. 129. (3). 74–77.
9. *Belardelli F.* Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response // *APMIS.* 1995. 103. (3). 161–179.

10. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed *in vivo* with the confocal microscope // Prog. Retin. Eye Res. 2007. 26. (4). 398–436.

11. Shchuko A.G., Zlobin I.V., Iureva T.N., Ostannin A.A., Chernykh E.R., Mikhalevich I.M. Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy // Indian J. Ophthalmol. 2015. 63. 905–911.

PREOPERATIVE ASSESSMENT OF THE INITIAL CONDITION OF THE EYE SURFACE IN PATIENTS WITH MYOPIA

Andrey Gennad'yevich SHCHUKO^{1,2,3}, Olesya Valer'yevna PISAREVSKAYA¹, Tat'yana Nikolaevna YUR'YEVA^{1,2}, Erzhena Munko-Zhargalovna BAL'ZHIROVA³, Tat'yana Nikolayevna FROLOVA¹, Larisa Sergeevna KHLEBNIKOVA¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Irkutsk Branch 664033, Irkutsk, Lermontova str., 337

² Irkutsk State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of Minzdrav of Russia 664049, Irkutsk, Yubileyny microdistrict, 100

³ Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

The **purpose** is to assess the structural state of the cornea and pre-corneal lacrimal film in patients with myopia before refractive surgery, to identify the relationship with changes in cytokine concentration in the tear. **Material and methods.** 62 patients (124 eyes) with myopia were examined. The first group included 26 patients, only glasses were used for the correction of myopia, and in the 2nd group, 36 patients who used soft contact lenses during 5 to 15 years. Methods of examination: determination of the thickness of the corneal epithelium, height and width of the lacrimal meniscus, assessment of the biomechanical properties of the cornea, the Norn and Schirmer tests. Content of cytokines in the tear – interleukin 10 and tumor necrosis factor α – was measured using the test set «BEST» by enzyme immunoassay. **Results.** The decrease in the thickness of the epithelium of the cornea, the height and width of the lacrimal meniscus, the stability of the tear film, and the ratio of interleukin-10 to the tumor- α necrosis factor in patients who use contact lenses for a long time are revealed. The **conclusion.** Prolonged wearing of contact lenses for correction of myopia is accompanied by signs of symptomatic dry eye syndrome against a background of moderate oppression of the anti-inflammatory activity of tears.

Key words: corneal epithelium, corneal hysteresis, corneal resistance factor, lacrimal meniscus, tumor necrosis factor α , interleukin 10.

Shchuko A.G. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: shishkinamntk@mail.ru

Pisarevskaya O.V. – candidate of medical sciences, head of refractive department, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Yur'yeva T.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy-director on scientific work, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Bal'zhirova E.M.-Zh. – ophthalmologist, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

Frolova T.N. – ophthalmologist, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Khlebnikova L.S. – ophthalmologist, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ ВРЕДНЫХ ЭФФЕКТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕТРАБРОМЭТАНА

Александр Степанович ОГУДОВ, Галина Петровна ИВЛЕВА,
Галина Александровна КОРОТАЕВА, Елена Викторовна РЕЗАНОВА,
Нина Александровна ЗУБЦОВСКАЯ

Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Цель исследования – разработка диагностических профилей вредных эффектов, вызванных длительным ингаляционным воздействием 1,1,2,2-тетрабромэтана (ТБЭ). **Материал и методы.** Объектом исследования являлись белые крысы-самцы, которые в течение трех месяцев подвергались круглосуточному ингаляционному воздействию ТБЭ. Концентрацию ТБЭ в пробах воздуха из затравочных камер определяли на хроматографе «Agilent 7890В» (Франция). С помощью общепринятых и унифицированных лабораторных методов проводили общий анализ мочи и биохимические исследования крови, взятой из хвостовой вены. **Результаты и их обсуждение.** Ингаляционные затравки ТБЭ в концентрациях $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$, $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ приводили к структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, выраженность и спектр которых нарастали по мере повышения уровня токсического воздействия. Анализ материалов лабораторных исследований установил комплекс отклонений биохимических показателей, имеющих биологически оправданные связи с механизмами токсического действия и патоморфологическими изменениями органов-мишеней. При планировании клинических исследований с высокой вероятностью следует ожидать диагнозы, относящиеся к критическим органам и системам – нервной системе, печени и почкам.

Ключевые слова: ингаляционное воздействие 1,1,2,2-тетрабромэтана, вредные эффекты, диагностические профили.

Оценка вреда, причиняемого здоровью населения при воздействии химических факторов среды обитания, является актуальной задачей профилактической медицины [2]. Качественное и количественное определение лабораторных показателей, адекватных характеру и уровню воздействия химического фактора, осуществляется на этапе медико-биологических исследований. Вместе с тем, согласно установке экспертов ВОЗ, выводы о наличии зависимостей между отклонениями лабораторных показателей и уровнем токсического воздействия должны базироваться на материалах патоморфологических исследований [6]. Исследование морфогенеза эффектов воздействия, являющегося выражением механизмов токсичности, предполагает использование в хроническом эксперименте нескольких уровней концентраций токсиканта. «Концептуаль-

ным мостом», связующим экспериментальные и медико-биологические исследования, являются современные представления о вредных для здоровья эффектах, включающих изменения не только морфологии, но и физиологии и способности компенсировать дополнительный стресс [5]. Научное обоснование системы лабораторных тестов вредных для здоровья эффектов, эквивалентных патоморфологическим изменениям органов-мишеней, и их группирование в диагностические профили способны существенно повысить эффективность профилактики нарушений здоровья населения при воздействии химических факторов среды обитания.

Целью исследования была разработка диагностических профилей вредных эффектов, вызванных длительным ингаляционным воздействием 1,1,2,2-тетрабромэтана (ТБЭ).

Огудов А.С. – к.м.н., зав. отделом токсикологии, e-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Ивлева Г.П. – к.м.н., ученый секретарь, e-mail: ivlevagp@niig.su

Коротаева Г.А. – научный сотрудник отдела токсикологии, e-mail: galinakorotaeva2016@yandex.ru

Резанова Е.В. – научный сотрудник отдела токсикологии, e-mail: elena_ostanina@mail.ru

Зубцовская Н.А. – научный сотрудник организационно-методического отдела, e-mail: zubtsovskaya_na@niig.su

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись белые крысы-самцы, которые в течение трех месяцев подвергались круглосуточному ингаляционному воздействию ТБЭ в концентрациях $0,03 \pm 0,002$ (1-я основная группа), $0,2 \pm 0,01$ (2-я основная группа), $0,6 \pm 0,03$ (3-я основная группа) и $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ (4-я основная группа). Концентрацию ТБЭ в пробах воздуха из затравочных камер определяли на хроматографе «Agilent 7890В» (Франция). Экспериментальные исследования выполняли в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ МЗ России № 708н от 23.08.2010). Выбор маркеров ответа основывался на представленной в научной литературе информации о токсикодинамике ТБЭ [1, 8, 9]. Лабораторное обследование животных основных и контрольной групп включало фоновое исследование, проводимое до начала эксперимента, и шесть динамических исследований – в конце 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й недели затравок. С помощью общепринятых и унифицированных лабораторных методов выполняли общий анализ мочи и биохимические исследования крови, взятой из хвостовой вены крыс. Для сбора проб мочи крысам давали 3%-ю водную нагрузку, помещали в обменные клетки. Для количественного определения белка в моче (БМ) использовали колориметрический метод. Концентрации в сыворотке крови креатинина (КР), мочевины (МН), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли на анализаторе биохимическом AU480 («Beckman Coulter», США) с использованием стандартных наборов. По завершении периода затравок, после декапитации выполняли отбор легких, печени и почек крыс основных и контрольной групп и подвергали их гистологическим исследованиям по общепринятой схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что ингаляционные затравки ТБЭ в концентрациях $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$ и $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ приводят к структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, выраженность и спектр которых нарастает по мере усиления токсического воздействия. В частности, в срезах ткани легких выявлено увеличение толщины межальвеолярных перегородок, площади зон дистелектазов, полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, активности альвеолярных макрофагов и воспалительной инфильтрации бронхов. Воздействие

ТБЭ в концентрации $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ вызывало выраженные явления перибронхиального фиброза, васкулита, ацинарной серозной пневмонии и аллергического воспаления в ткани легких. Дистрофические поражения в паренхиме печени по мере повышения уровней экспозиции ТБЭ модифицировались в некробиотические и некротические изменения гепатоцитов. На этом фоне усиливались проявления нарушений кровообращения, воспалительного и фибропластических процессов в портальных трактах, пролиферация клеток ретикулогистиоцитарной системы. В срезах ткани почек при усилении интенсивности ингаляционного воздействия установлено сокращение количества клубочков, нарастание полнокровия капиллярных петель и кровоизлияний в просветы капсул, изменения почечных канальцев достигали степени некронефроза. Усиливались отек стромы, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, дистрофические и склеротические изменения. Анализ морфологических данных позволил констатировать, что последовательными стадиями поражения органов-мишеней при ингаляционном воздействии ТБЭ выступают дистрофия и некроз. Закономерным следствием тканевого повреждения являлось развитие системного воспалительного ответа при повышении уровней экспозиции с исходом в фиброз. При ингаляционном воздействии ТБЭ в концентрации $0,03 \pm 0,002$ мг/м³ специфических изменений со стороны органов-мишеней не обнаружено.

Анализ материалов лабораторных исследований установил комплекс отклонений биохимических показателей, имеющих биологически оправданные связи с механизмами токсического действия и патоморфологическими изменениями органов-мишеней. Степень повреждения внешних мембран гепатоцитов (увеличение выхода в системный кровоток АЛТ) в фазу первичных реакций хронической интоксикации имела зависимость от концентраций ТБЭ $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$, $1,8 \pm 0,07$ мг/м³, что правдоподобно отражало гепатотоксический эффект (рисунок, а, в, д). Приспособительное усиление процессов глюконеогенеза и анаэробного гликолиза (увеличение выхода в системный кровоток АСТ и ЛДГ) при воздействии ТБЭ в концентрациях $0,03 \pm 0,002$ и $0,2 \pm 0,01$ мг/м³ отмечалось в период от 2-й до 6-й недели затравок [4]. В заключительном периоде затравки активность АЛТ, АСТ и ЛДГ во 2-й основной группе утрачивала характер вредного эффекта, что ассоциировалось со становлением фазы компенсации хронической интоксикации ТБЭ. При возрастании интенсивности ингаляционного воздействия максимумы активности АСТ и ЛДГ смещались на более поздние сроки, что от-

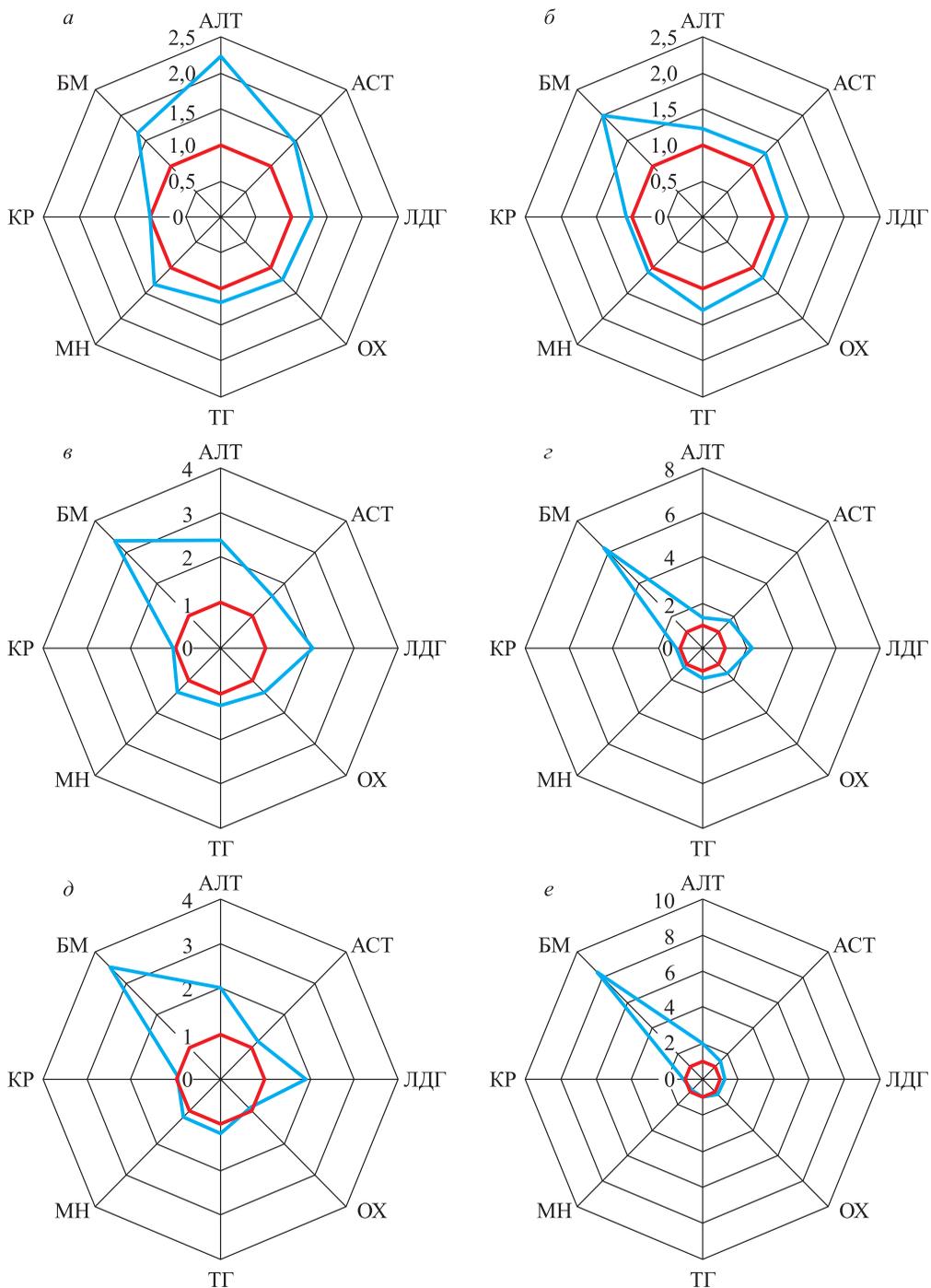


Рис. Диагностические профили вредных эффектов при ингаляционном воздействии ТБЭ в концентрациях $0,2 \pm 0,01 \text{ мг/м}^3$ (2-я основная группа) (а, б), $0,6 \pm 0,03 \text{ мг/м}^3$ (3-я основная группа) (в, г) и $1,8 \pm 0,07 \text{ мг/м}^3$ (4-я основная группа) (д, е) в конце 2-й (а, в, д) и 10-й (б, г, е) недели затравки. Цифрами обозначена кратность отклонения показателей относительно уровней в контрольной группе (1,0). Условные обозначения в тексте

ражало активацию цитолитического процесса и замедление развития фазы компенсации [3].

В фазу декомпенсации токсического процесса стойкие неблагоприятные сдвиги ферментемии у животных 3-й и 4-й основных групп являлись биохимическими эквивалентами развития про-

цессов некроза и фиброза в печеночной ткани. Ослабление активности АСТ, АЛТ и ЛДГ у крыс 4-й основной группы, подвергавшихся более интенсивной затравке по отношению к уровням 3-й основной группы, отражало уменьшение доли влияния стрессорной реакции на ферментатив-

ную активность сыворотки крови при усилении наркотического эффекта ТБЭ. Это согласуется с данными литературы о том, что высокие уровни экспозиции галогенпроизводных углеводородов вызывают торможение активности микросомальных ферментов печени, ответственных за процессы биотрансформации. Следствием торможения метаболических процессов является усиление наркотического эффекта и, одновременно, снижение продукции метаболитов, обладающих гепатотоксичностью [3, 7]. Стрессовое усиление процессов обмена липидов (повышение содержания в крови ОХ и ТГ) у подопытных крыс зависело от уровня и сроков ингаляционных затравок, что ассоциировалось с изменением количества совершаемой в организме внутренней работы (см. рисунок).

В сочетании с токсической нагрузкой на клеточные мембраны нарушения липидного обмена у экспериментальных животных при концентрациях $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$ и $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ усиливали опасность развития жировой дистрофии гепатоцитов. Стрессовое увеличение продукции глюкокортикоидов и усиление процессов катаболизма белков (повышение концентраций МН и КР) при всех испытываемых уровнях воздействия ТБЭ установлено в первой половине периода затравок (см. рисунок, а–в). В заключительном периоде затравок содержание мочевины и креатинина в крови крыс, подвергающихся воздействию ТБЭ в концентрации $0,2 \pm 0,01$ мг/м³, нормализовалось, что являлось одним из признаков развития фазы адаптации хронической интоксикации (см. рисунок, б). Сохранение повышенных уровней мочевины и креатинина при ингаляционной затравке в концентрации $0,6 \pm 0,03$ мг/м³ отражало риск нарушения функционального состояния почек (см. рисунок, б). Достоверное снижение содержания в крови животных мочевины в конце 10-й недели затравки ТБЭ в концентрации $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ подтверждало нарушение белоксинтезирующей функции печени (см. рисунок, в). Вредный эффект в отношении почечной мембраны при концентрациях ТБЭ $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$ и $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ в различные сроки затравок выразился в увеличении содержания в моче подопытных животных белка (см. рисунок). В совокупности полученные данные свидетельствуют, что общий токсический эффект ТБЭ по показателям функционального состояния печени и почек является результатом действия специфических и неспецифических механизмов токсичности.

Исследования эмоционально-поведенческих реакций крыс с помощью метода «Открытое поле» подтвердили, что длительное ингаляционное воздействие ТБЭ в концентрации $0,03$ мг/м³

приводит к развитию физиологической адаптационной реакции, в концентрациях $0,2$ и $0,6$ мг/м³ – усиленного стресс-ответа организма на токсическое воздействие, в концентрации $1,8$ мг/м³ – ослабленного наркотическим эффектом стресс-ответа. Закономерно, что длительная экспозиция ТБЭ, по характеру токсического действия являющегося наркотиком [1], в концентрации $1,8$ мг/м³ вызывала достоверное снижение возбудимости центральной нервной системы подопытных животных по суммационно-пороговому показателю. При уменьшении интенсивности ингаляционного воздействия менее выраженные отклонения в функциональном состоянии центральной нервной системы наблюдались в конце периода затравки.

Результаты динамического наблюдения за экспериментальными животными и произведенные расчеты показали, что из всего комплекса исследуемых показателей приоритетное значение для установления вероятностных параметров зависимости «концентрация – эффект» имеют активность в сыворотке крови АЛТ, содержание в моче белка и суммационно-пороговый показатель. В фазу первичной декомпенсации хронической интоксикации изменения данных показателей коррелировали с концентрацией ТБЭ $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$, $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ и подтверждали гепатотоксическое, нефротоксическое и нейротоксическое действие. Во второй половине периода затравок в фазах компенсации, декомпенсации и адаптации хронической интоксикации изменения маркеров ответа у подопытных животных становились менее значимыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 3-месячные ингаляционные затравки ТБЭ в концентрациях $0,2 \pm 0,01$, $0,6 \pm 0,03$, $1,8 \pm 0,07$ мг/м³ приводили к морфологическим изменениям органов-мишеней и сдвигам биохимических показателей, выраженность которых нарастала по мере повышения интенсивности токсического воздействия. Патоморфологические и клинико-диагностические представления об эффектах длительного ингаляционного воздействия ТБЭ положены в основу разработки оптимальных методов диагностики и прогнозирования хронической интоксикации и заболеваемости, имеющей биологически оправданные связи со специфическими и неспецифическими механизмами токсичности. При проведении медико-биологических исследований приоритетными являются показатели, характеризующие нейротоксическое, гепатотоксическое и нефротоксическое действие. При планировании клинических исследований

с высокой вероятностью следует ожидать диагнозы, относящиеся к критическим органам и системам – нервной системе, печени и почкам. К ожидаемым видам болезней нервной системы относятся токсическая энцефалопатия (G92) и невротические расстройства, связанные со стрессом (F40–F48). К ожидаемым видам болезней печени следует отнести токсическое поражение печени (K71), печеночную недостаточность (K72), хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках (K73), фиброз и цирроз печени (K74), к ожидаемым видам болезней мочеполовой системы – токсическую нефропатию (N14.4) и тубулоинтерстициальное поражение почек (N16.8). С высокой вероятностью следует ожидать регистрацию диагнозов, относящихся к органам дыхания, непосредственно соприкасающимся с атмосферными загрязнителями (J00–J99).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бандман А.Л., Войтенко Г.А., Волкова Н.В., Дикун П.П., Иванова В.А., Ивин Б.А., Каган Ю.С., Кротов Ю.А., Левина Э.Н., Минкина Н.А., Михеев М.И., Москвин А.В., Петухова Н.Е., Румянцев А.П., Селюжицкий Г.В., Семенова В.В., Тиунов Л.А., Тиунова Л.В., Филов В.А., Фролова А.Д., Чекунова М.П. / под. ред. В.А. Филова, А.П. Румнцева, А.А. Потехина. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводороды: справ. изд. Л.: Химия, 1990. 732 с.

2. Зайцева Н.В., Май И.В., Кирьянов Д.А., Горяев Д.В., Клейн С.В. Социально-гигиенический

мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-ориентированным надзором // Анализ риска здоровью. 2016. (4). 4–16.

3. Красовский В.О., Карамова Л.М., Башарова Г.Р., Власова Н.В. Гигиеническая оценка производства терефталевой кислоты // Медицина труда и экология человека. 2015. (2). 39–44.

4. Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? // Вестн. РАМН. 2002. (8). 3–10.

5. Седусова Э.В., Клейн С.В., Май И.В., Никифорова Н.В. Практика и перспективы доказательства в досудебных и судебных разбирательствах вреда здоровью человека, наносимого загрязнением атмосферного воздуха и воздуха закрытых помещений // Анализ риска здоровью. 2015. (4). 13–20.

6. Хамидулина Х.Х., Щербатов П.А. Развитие «зеленой» химии в рамках стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ/SAICM) // Токсикол. вестн. 2017. (5). 50–55.

7. Hauser R., Calafat A.M. Phthalates and human health // Occup. Environ. Med. 2005. 62. 806–818.

8. Hirata-Koizumi M., Kusuoka O., Nishimura N., Wada H., Ogata H., Fukuda N., Ito Y., Kamata E., Ema M., Hasegawa R. Susceptibility of newborn rats to hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats // J. Toxicol. Sci. 2005. 30. (1). 29–42.

9. Kay V.R., Chambers C., Foster W.G. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females // Crit. Rev. Toxicol. 2013. 43. (3). 200–219.

THE DIAGNOSTIC PROFILES OF HARMFUL EFFECTS OF TETRABROMOETHANE LONG INHALATION IMPACT

**Aleksandr Stepanovich OGUDOV, Galina Petrovna IVLEVA,
Galina Aleksandrovna KOROTAeva, Elena Viktorovna REZANOVA,
Nina Aleksandrovna ZUBTSOVSKAYA**

*Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko str., 7*

The purpose of the study was to provide of diagnostic profiles of harmful effects caused by long inhalation of 1,1,2,2-tetrabromoethane (TBE). **Material and methods.** The object of research was white rats exposed to the round-the-clock inhalation of TBE within three months. The TBE concentration in air samples from exposure chambers was determined by means of the Agilent 7890 B chromatograph (France). Urine analysis and biochemical blood test were conducted by means of the standard and unified laboratory methods. **Results and discussion.** TBE inhalation (concentration 0.2 ± 0.01 , 0.6 ± 0.03 and 1.8 ± 0.07 mg/m³) leads to structural and functional changes in target organs. The expressiveness and the changes range grew with the toxic effect level increase. We have defined group of deviations of biochemical indicators connected with the mechanism of toxic action and pathological changes in target organs. When planning clinical trials with high probability it is necessary to expect the diagnoses relating to critical organs and systems – nervous system, liver and kidneys.

Key words: inhalation impact of 1,1,2,2-tetrabromoethane, harmful effects, diagnostic profiles.

Ogudov A.S. – candidate of medical sciences, head of the toxicological department, e-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Ivleva G.P. – candidate of medical sciences, the scientific secretary, e-mail: ivlevagp@niig.su

Korotaeva G.A. – researcher of toxicological department, e-mail: galinakorotaeva2016@yandex.ru

Rezanova E.V. – researcher of toxicological department, e-mail: elena_ostanina@mail.ru

Zubtsovskaya N.A. – researcher of organizational and methodological department, e-mail: zubtsovskaya_na@niig.su

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ В 11–13 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

Лариса Дмитриевна БЕЛОЦЕРКОВЦЕВА, Людмила Васильевна КОВАЛЕНКО,
Денис Петрович ТЕЛИЦЫН

Медицинский институт Сургутского государственного университета
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Цель исследования состояла в изучении уровней плацентарного фактора роста (P/GF) и растворимого рецептора-1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF R1) в сыворотке крови матери при нормально протекающей беременности и преэклампсии, развившейся до 34-й недели беременности (на 11–13-й неделе). **Материал и методы.** В проспективном исследовании у 95 пациенток, выделенных на основе факторов риска развития преэклампсии в I пренатальном скрининге, дополнительно исследовали кровь на P/GF и sVEGF-R1. По результатам течения беременности пациентки были разделены на 4 группы: 1-я группа – преэклампсия, развившаяся до 34-й недели беременности, 2-я группа – неосложненное течение беременности, 3-я группа – беременность, протекающая с фетоплацентарной недостаточностью, 4-я группа – беременность, закончившаяся преждевременными родами. **Результаты и их обсуждение.** У женщин с преэклампсией, развившейся до 34-й недели беременности, медианы содержания sVEGF и P/GF составляли соответственно 2275,0 и 64,5 пг/мл, при беременности, протекающей с фетоплацентарной недостаточностью, – 648,9 и 31,5 пг/мл, при беременности, закончившейся преждевременными родами, – 102,5 и 20,0 пг/мл, при неосложненной беременности – 1170,0 и 34,5 пг/мл. Полученные результаты могут быть использованы в скрининге I триместра для прогнозирования различных патологических состояний беременности.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, плацентарный фактор роста, растворимый рецептор-1 васкулоэндотелиального фактора.

Актуальность изучения проблемы прогнозирования ранней преэклампсии, плацентарных нарушений при беременности связана с высоким уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности при данных осложнениях, трудностями в оценке степени тяжести, а также отсутствием достоверной концепции прогнозирования их возникновения при беременности. Согласно проведенному аудиту по изучению причин материнской смертности в Российской Федерации, отмечено снижение частоты смертей от преэклампсии и эклампсии на 40 % в 2015 г. по сравнению с 2014 г. К сожалению, данная тенденция крайне неустойчива и отражается в увеличении материнской смертности от преэклампсии в 2014 г. на 48,8 % по сравнению с 2013 г. [2, 3]. Таким образом, преэклампсия остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов [13].

Среди факторов, предшествовавших развитию преэклампсии, сегодня наиболее обсужда-

емым является недостаточная трансформация маточных спиральных артерий и последующая неполная инвазия трофобласта [9]. Учитывая механизм развития преэклампсии, возникающий патологический ангиогенез приводит к увеличению содержания в крови различных макромолекул. По мнению большинства авторов, наиболее перспективными маркерами прогноза развития преэклампсии являются плацентарный фактор роста (P/GF) и растворимый рецептор-1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) [8]. С целью изучения возможного способа прогнозирования ранней преэклампсии проведено исследование содержания P/GF и sVEGF-R1 во время I пренатального скрининга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 95 беременных, наблюдавшихся в клинко-диагностическом центре Сургутского клинического перинатального центра. Исследование выполнено с доброволь-

Белоцерковцева Л.Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Коваленко Л.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии, e-mail: lvkhome@yandex.ru

Телицын Д.П. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: telicyndenis@gmail.com

ного информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.), на его проведение получено разрешение этического комитета организации. В проспективной группе, которая состояла из беременных, выделенных в группу риска согласно факторам риска [1], проводился рутинный скрининг первого триместра. Гестационный возраст рассчитывался на основе данных о копчико-теменном размере, полученных во время выполнения ультразвукового исследования в первом триместре. Регистрировались данные о материнском анамнезе и факторах риска, уровне артериального давления, доплерометрии маточных артерий и концентрации в плазме свободного β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), ассоциированного с беременностью протеина А плазмы (РАРР-А), а также P/IGF и sVEGF-R1, измеренных в 11–13 недель.

Измерение уровней материнских сывороточных β -ХГЧ и РАРР-А было частью скрининговой программы на анеуплоидии в первом триместре и проводилось электрохемилюминесцентным методом. Расширенным вариантом программы являлось определение содержания P/IGF и sVEGF-R1, которое проводилось методом количественного твердофазного ИФА типа «сэндвич» с использованием набора реагентов Quantikine Human P/IGF и sVEGF-R1 на многофункциональном анализаторе «Victor Delfia» («Wallac Oy», Финляндия). Содержание β -ХГЧ и РАРР-А измерялось в МЕ/л, далее конвертировались в значения, кратные медианам (Multiple of Median, MoM), которые рассчитывались, исходя из гестационного возраста (на основе данных о копчико-теменном размере), веса, этнической принадлежности, курения, возраста матери, а также метода наступления беременности. Для расчета рисков использовалось программное обеспечение Astraia (Astraia v23.4, Astraia Software GmbH, Германия). Для P/IGF и sVEGF-R1 данные выражались в пг/мл.

По результатам течения беременности женщины были разделены на четыре группы: 1-я группа – ранняя преэклампсия (развившаяся до 34-й недели беременности) ($n = 10$), 2-я группа – неосложненное течение беременности ($n = 73$), 3-я группа – беременность, протекающая с фетоплацентарной недостаточностью ($n = 5$), 4-я группа – беременность, закончившаяся преждевременными родами ($n = 7$).

Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей (Me (Q1–Q3)). Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании наблюдения и по результатам родоразрешения симптомы преэклампсии отсутствовали у 89,4 % (85) беременных, у пяти из них (5,2 %) имелись признаки фетоплацентарной недостаточности, у семи (7,3 %) беременность закончилась преждевременными родами. У 10,6 % (10) пациенток развились признаки преэклампсии средней степени тяжести до 34 недель беременности. У всех женщин была определена концентрация P/IGF и sVEGF-R1 (таблица).

В группе ранней преэклампсии (до 34-й недели беременности) акушерский анамнез был отягощен у 50 % (5) пациенток: у двух (40 %) – невынашивание беременности, у одной (20 %) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в сроке 32 недели, у двух (40 %) – преэклампсия до 34 недель беременности. Соматический анамнез отягощен у 70 % (7) пациенток – наличие патологии почек и хроническая артериальная гипертензия. Гинекологический анамнез отягощен у 50 % (5) пациенток (миома тела матки и эктопия шейки матки). У 30 % (3) пациенток не было отягощенного анамнеза, беременность была первой и естественной.

Таблица

Содержание P/IGF и sVEGF-R1 в сыворотке крови обследованных женщин

Параметр	Неосложненная беременность ($n = 73$)	Ранняя преэклампсия ($n = 10$)	Беременность с фетоплацентарной недостаточностью ($n = 5$)	Преждевременные роды ($n = 7$)
Содержание sVEGF-R1, пг/мл	1170,0 (1030,0–1317,0)	2275,0* (2273,0–2551,0)	648,9* (560,0–735,0)	102,5* (25,0–200,0)
Содержание P/IGF, пг/мл	34,5 (32,0–59,5)	64,50* (58,0–80,0)	31,5 (23,5–51,0)	20,0* (15,0–24,0)
sVEGF-R1/P/IGF	31,2 (20,3–38,2)	38,3* (32,3–62,3)	20,5 (8,1–23,8)	1,7* (1,3–2,0)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя женщин с неосложненной беременностью статистически значимо при $p < 0,05$.

Клинически течение беременности в группе ранней преэклампсии протекало отягощенно. В начале второго триместра у 40 % (4) пациенток наблюдалась угроза прерывания беременности. В сроке 18–19 недель беременности у 20 % (2) по данным УЗИ регистрировались гемодинамические нарушения (ГДН) в системе «мать – плацента – плод» 1А степени. У 10 % (1) регистрировалось повышение артериального давления по результатам суточного монитора (систолическое ≥ 140 мм рт. ст.) с протеинурией менее 0,3 г/л в суточной моче. У 20 % (2) пациенток в 28 недель появились симптомы преэклампсии, характеризующиеся подъемом систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст., протеинурией $\geq 0,3$ г/л в суточной моче и нарастающими отеками. На фоне проводимой терапии отсутствовала положительная динамика, что привело к оперативному родоразрешению в сроке 30 недель беременности. У 80 % (8) пациенток признаки преэклампсии развились в 32–33 недели, беременность удалось пролонгировать на 2 недели.

В группе пациенток с различными проявлениями плацентарной недостаточности по данным УЗИ у 80 % (4) женщин с 19-й недели отмечалось ГДН 1А степени. В дальнейшем у 75 % (3) из них в 37 недель беременности развились признаки декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности, что потребовало экстренного оперативного родоразрешения. У 25 % (1) ГДН 1А степени в 27 недель беременности перешли в ГДН 3 степени с признаками централизации кровообращения, что привело к необходимости оперативного родоразрешения. У 20 % (1) пациенток ГДН 1А степени была диагностирована в сроке 24 недели беременности, в сроке 39 недель у нее возникли по данным кардиотокографии признаки дистресса плода.

В группе преждевременных родов у всех пациенток в диагнозе фигурировала истмико-цервикальная недостаточность, послужившая одной из возможных причин невынашивания беременности. Анамнез у 71,4 % (5) женщин характеризовался невынашиванием беременности, что может указывать на уже имеющуюся патологию в механизме формирования маточно-плацентарного ложа. У 28,6 % (2) пациенток в анамнезе была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в сроке 30 недель гестации в предыдущую беременность, что также может указывать на причины ангиогенного характера. У 42,9 % (3) пациенток данной группы беременность закончилась прерыванием в сроке 19 недель гестации, у 28,6 % (2) – родами в сроке 30 недель, у 28,6 % (2) роды произошли на 37-й неделе. Таким образом, каждая вторая пациентка

с критически низким содержанием антиангиогенного и проангиогенного факторов и их соотношением составляет группу высокого риска по невынашиванию беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышенный уровень sVEGF-R1 в группе ранней преэклампсии в сроке 11–13 недель может указывать на патологический ангиогенез, возникающий вследствие совокупности воздействия генетических причин, внутренних и внешних факторов. Возникающая недостаточная инвазия трофобласта и последующий окислительный стресс обеспечивают увеличение продукции ангиогенных факторов – sVEGF-R1 и PlGF, которые участвуют в развитии сосудистой сети плаценты и поддержании функции эндотелия [10].

В норме формирование новых сосудов происходит во время роста и развития плода. При воздействии на организм матери одного или нескольких факторов происходит патологический ангиогенез, сопровождающийся целым рядом патологических состояний, к которым можно отнести невынашивание беременности, характерное и для ранней преэклампсии [5]. Существует несколько форм рецептора VEGF: R1, R2, R3. Опыты по инактивации VEGF-R1 выявили его двойственную роль. Эмбрионы мышей с null-мутацией по VEGF-R2 погибали по причине фатального нарушения развития сосудистой системы из-за практически полного отсутствия эндотелиоцитов. Также погибали и животные, полностью лишённые VEGF-R1, но, наоборот, вследствие избыточного ангиогенеза [6]. Однако если в рецепторе первого типа «выключали» лишь тирозинкиназный домен, оставляя внеклеточную часть интактной, то 50 % мышей выживали, имея при этом практически неизменную сосудистую сеть [7]. Данные исследования указывают на роль VEGF-R1, который стимулирует синтез sVEGF-R1, характеризующийся свойствами антиангиогенного фактора. Однако нарушение активности только тирозинкиназного домена приводит к снижению синтеза оксида азота, необходимого для формирования полноценного капилляра, но не влияет на выработку sVEGF-R1. Возможно, отсутствие каких-либо перечисленных факторов в организме матери может приводить как к усиленному ангиогенезу, так и к недостаточному кровоснабжению при низком или высоком уровне sVEGF-R1.

С нарушением регуляции ангиогенеза связано множество патологий. Как избыток, так и недостаток проангиогенных факторов может приводить к нарушению жизненно важных процессов.

Известно, что сверхэкспрессия растворимой формы VEGF-R1 является центральным звеном в развитии преэклампсии. sVEGF-R1 связывается с VEGF и P/GF, предотвращая их взаимодействие с рецепторами и подавляя тем самым формирование полноценного плацентарного кровоснабжения эмбриона [11]. Видимо, поэтому оказывается повышенным содержание sVEGF-R1 при ранней преэклампсии по сравнению с нормально протекающей беременностью. В то же время остается неясным значение увеличения концентрации P/GF относительно уровня данного маркера при нормально протекающей беременности. Согласно данным литературы, sVEGF-R1 связывает и нейтрализует P/GF, что проявляется снижением содержания последнего в крови. Однако в нашем исследовании высокое соотношение sVEGF-R1/P/GF, составляющее 38,25 при ранней преэклампсии, указывает на дисбаланс про- и антиангиогенных факторов (при неосложненном течении беременности величина соотношения составляет 31,2). Возможно, высокий уровень P/GF характеризует адаптационный процесс, так как плацента пытается развиваться даже в условиях окислительного стресса, однако содержание фактора остается низким по отношению к sVEGF-R1. Напротив, V. Tsatsaris et al. не получили значимого различия в концентрации P/GF между женщинами с преэклампсией и неосложненной беременностью [14]; кроме того, в работе [12] обнаружено, что о ранней преэклампсии свидетельствует низкий уровень sVEGF-R1.

Относительно содержания ангиогенных маркеров при фетоплацентарной недостаточности можно предположить, что на фоне пониженной концентрации sVEGF-R1 и P/GF, а также их соотношения в плацентарном ложе отсутствует нормальный ангиогенез, что происходит вследствие недостаточной выработки оксида азота. В дальнейшем это сопровождается неполноценным сохранением просвета сосудов и возникновением недостаточного кровообращения в системе «мать – плацента – плод», приводящего к ишемии и гипоксии плода.

Данные о содержании sVEGF-R1 и P/GF в группе с преждевременными родами могут указывать на возможность присутствия чрезмерного ангиогенеза, способствующего процессу ранних родов. Полученные результаты согласуются с исследованием В.И. Щербакова и соавт., в котором обнаружено почти двукратное снижение концентрации sVEGF-R1 при угрозе преждевременных родов [4].

Появление дисбаланса между sVEGF и P/GF в первом триместре может указывать на формирование очаговых нарушений в результате пато-

логических изменений в плаценте. В конечном итоге сохраняющееся высокое или низкое соотношение данных факторов приводит во втором триместре к клиническим проявлениям со стороны матери и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что повышенный по отношению к P/GF уровень sVEGF-R1 является ранним предвестником возможного развития ранней преэклампсии. При выраженном снижении содержания sVEGF-R1 и P/GF может повышаться риск развития фетоплацентарной недостаточности и угрозы преждевременных родов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-415-860006, «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ретроспективный анализ ранних преэклампсий в Сургутском клиническом перинатальном центре // Вестн. СурГУ. Мед. 2017. (4). 17–21.
2. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Сидорова И.С., Никитина Н.А. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты конфиденциального аудита в 2013 году. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-7509 от 02.10.2014. 91 с.
3. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Мальшикина А.И., Михайлов А.В., Линде В.А., Зубенко Н.В., Фаткуллин И.Ф., Башмакова Н.В., Артымук Н.В., Пестрикова Т.Ю. Материнская смертность в Российской Федерации в 2015 году. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-6810 от 28.10.2016. 85 с.
4. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6 и сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2017. (3). 50–54.

5. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease // Nat. Med. 2003. 9. 653–660.
6. Fong G.H., Rossant J., Gertsentein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium // Nature. 1995. 376. 66–70.
7. Hiratsuka S., Minova O., Kuno J., Noda T., Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. 95. 9349–9354.
8. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelseth D., Staff A.C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia // Hypertension. 2011. 58. (1). 63–69.
9. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // J. Perinat. Med. 2011. 39. (6). 641–652.
10. Redman C.W., Sargent I.L., Staff A.C. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia // Placenta. 2014. 35. s20–s25.
11. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis // Cell Struct. Funct. 2001. 26. 25–35
12. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia // Pregnancy Hypertens. 2011. 1. (1). 28–42.
13. Stevens W., Shih T., Incerti D., Ton T.G.N., Lee H.C., Peneva D., Macones G.A., Sibai B.M., Jena A.B. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. 217. (3). 237–248.
14. Tsatsaris V., Muller F., Maillard F., Delattre M., Guibourdenche J., Dreux S., Winer N., Brion D.E., Goffinet F. OS039. Early prediction of preeclampsia with maternal parameters, sVEGF-R1, PLGF, Inhibin-A and PAPP-A in general population: Results from the MSPE study // Pregnancy Hypertens. 2. (3). 197–198.

POSSIBILITIES OF FORECASTING EARLY PREECLAMPSIA IN 11-13 WEEK OF GESTATION

Larisa Dmitrievna BELOTSEKOVTSOVA, Lyudmila Vasilievna KOVALENKO, Denis Petrovich TELITSYN

Medical Institute of Surgut State University
628412, Surgut, Lenin av., 1

The purpose of the study was to study the levels of placental growth factor (PIGF) and soluble receptor-1 vascular endothelial growth factor (sVEGF-R1) in the mother's serum during normal pregnancy and pre-eclampsia developed before 34 weeks of pregnancy in the period 11–13 weeks. **Material and methods.** In a prospective study, 95 patients were selected on the basis of risk factors for the development of pre-eclampsia in the first prenatal screen and further examined blood for PIGF and sVEGF-R1. According to the results of the course of pregnancy, the patients were divided into 4 groups: the first group – preeclampsia developed before the 34th week of pregnancy, the 2nd group – uncomplicated pregnancy, the 3rd group – pregnancy proceeding with fetoplacental insufficiency, the 4th group – pregnancy ending in preterm labor. **Results and discussion.** In women with preeclampsia that developed before the 34th week of gestation, the medians of sVEGF and PIGF were 2275 and 64.5 pg/ml, respectively, in pregnancy with placental insufficiency – 648.9 and 31.5 pg/ml, in pregnancy ending in preterm labor – 102.5 and 20 pg/ml, in uncomplicated pregnancy – 1170.0 and 34.5 pg/ml. The results can be used in the screening of the first trimester of pregnancy to predict various pathological conditions of pregnancy.

Key words: early preeclampsia, preterm labor, placental insufficiency, placental growth factor, soluble receptor-1 vascular endothelial factor.

Belotserkovtseva L.D. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics, gynecology and perinatology, e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Kovalenko L.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of general pathology and pathophysiology, e-mail: lvkhome@yandex.ru

Telitsyn D.P. – postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology, e-mail: telicydenis@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Людмила Даудовна ХИДИРОВА¹, Давыд Александрович ЯХОНТОВ¹,
Сергей Анатольевич ЗЕНИН²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 8

Цель исследования – изучить факторы, влияющие на прогрессирование фибрилляции предсердий и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с сопутствующей артериальной гипертонией и экстракардиальной патологией. **Материал и методы.** В observationalном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45–65 лет ($60,6 \pm 9,2$ года) с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет ($n = 40$), диффузный токсический зоб ($n = 42$), гипотиреоз ($n = 59$), абдоминальное ожирение ($n = 64$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($n = 47$). Группу контроля составили 56 больных фибрилляцией предсердий с артериальной гипертонией без сопутствующих экстракардиальных заболеваний, которые были сопоставимы по полу и возрасту. Для оценки прогрессирования фибрилляции предсердий больные наблюдались на протяжении 12 мес. Анализ ХСН проводился исходно и через 12 мес. с использованием классификации Стражеско – Василенко для определения стадии и с применением классификации NYHA для оценки функционального класса. **Результаты.** Во всех представленных клинических группах не выявлено различий в частоте постоянной формы фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма чаще регистрировалась при патологии щитовидной железы и абдоминальном ожирении, а персистирующая – при хронической обструктивной болезни легких, диффузно-токсическом зобе и сахарном диабете. При наличии диффузно-токсического зоба и сахарного диабета прогрессирование фибрилляции предсердий начинается достоверно раньше, чем в группе контроля (соответственно $p < 0,038$ и $p < 0,003$). ХСН развивалась во всех клинических группах, однако чаще, чем в группе сравнения, возникала у больных с диффузно-токсическим зобом ($p < 0,004$), сахарным диабетом ($p < 0,008$), абдоминальным ожирением ($p < 0,001$) и хронической обструктивной болезнью легких ($p = 0,05$).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, щитовидная железа, хроническая обструктивная болезнь легких.

Широкая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и тяжесть связанных с ней осложнений выводят эту аритмию в число наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Среди причин ФП заметное место занимает артериальная гипертония (АГ), патогенез которой «пересекается» с патогенезом ФП по меньшей мере в двух точках [5]. Гемодинамическое значение ФП связано с выпадением их механической систолы, вклад которой в общую производительность сердца составляет от 10 до 15 % [11]. Однако

роль предсердной систолы в поддержании адекватной насосной функции сердца возрастает при снижении способности желудочков к расслаблению, что характерно для большинства больных АГ с гипертрофией левого желудочка. В такой ситуации выпадение предсердной систолы из-за ФП может стать причиной легочного застоя [12], что необходимо учитывать при решении вопроса о тактике ведения больных АГ с ФП, в частности, при решении вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма. Немаловажную

Хидирова Л.Д. – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Яхонтов Д.А. – д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: mich99@mail.ru

Зенин С.А. – д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, e-mail: zenin_s@mail.ru

роль в формировании ФП у больных АГ играют сопутствующие коморбидные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение (АО), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания эндокринной системы, анемии [4].

В обновленных клинических рекомендациях отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с АГ [1]. Так, ежегодно госпитализируются до 30–40 % больных с ФП, 20–30 % всех инсультов связано с ФП, а дисфункция левого желудочка у больных с ФП увеличена на 20–30 %. Усугубляет состояние таких больных коморбидная патология [7]. В наблюдательном исследовании обнаружено, что СД и/или АГ ассоциированы с развитием ФП. При этом ассоциация СД и АГ с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [13]. Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [10]. Необходимо отметить, что функция щитовидной железы подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и приводить к ФП. Частота тромбозов у пациентов с ФП, развившейся на фоне диффузно-токсической зоба (ДТЗ), может достигать 15 % [9]. Нарушения ритма и проводимости отмечаются у 31,6 % пациентов с тяжелой ХОБЛ в фазе декомпенсации, у 10,8 % из них диагностирована ФП. Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования – изучить факторы, влияющие на прогрессирование ФП и развитие ХСН у больных с сопутствующей АГ и экстракардиальной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: СД ($n = 40$), ДТЗ ($n = 42$), гипотиреоз ($n = 59$), АО ($n = 64$) и ХОБЛ ($n = 47$). Группу контроля составили 56 больных с ФП и АГ без сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Таким образом, наблюдалось 6 групп: ФП + АГ, ФП + АГ + СД, ФП + АГ + гипотиреоз, ФП + АГ + ДТЗ, ФП + АГ + АО, ФП + АГ + ХОБЛ. Далее они будут описываться по сопутствующей патологии. Все испытуемые подписали добровольное информированное соглашение. На вто-

ром этапе исследования в течение 12 мес. после выписки проводилась оценка состояния больных (каждые 3 мес., согласно протоколу). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии. Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2017) [1]. Из исследования были исключены пациенты с клинически тяжелой стадией сопутствующей экстракардиальной патологии, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями исключения также стали ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, патология печени с нарушением функции, инсульты. В работе оценивались клинические, антропометрические результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (системы суточного мониторирования SCHILLER, Швейцария), эхокардиография (протокол трансторакальной эхокардиографии выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в режимах М и 2D на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA)). Под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [1].

Исходно и через 12 мес. проводился анализ ХСН с использованием классификации Стражеско – Василенко для определения стадии и с применением классификации NYHA для оценки функционального класса (ФК).

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, Андерсона – Дарлинга, Крамера – фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро – Франция. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением, в исследуемых группах для сравнения использовались непараметрические критерии. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для непрерывных числовых данных, процента [нижняя граница 95%-го доверительного интервала (ДИ); верхняя граница 95%-го ДИ] для бинарных данных

с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95%-го ДИ для смещения. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскела – Уоллиса. Парное сравнение всех исследуемых групп с группой сравнения проводилось по схеме Даннета, парное сравнение всех групп со всеми – по схеме Тьюки, для устранения эффекта множественных парных сравнений применялась поправка Бенжамини – Хохберга. Для сравнения бинарных и категориальных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %. Все статистические расчеты проводились в программе RStudio на языке R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Не выявлено различий в частоте постоянной формы ФП. Пароксизмальная форма ФП достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречалась у пациентов с гипотиреозом, ДТЗ и АО, персистирующая – в группах с ХОБЛ, ДТЗ и СД (табл. 1). Для оценки прогрессирования ФП больные наблюдались на протяжении 12 мес. Выявлено, что рецидив ФП значимо быстрее, чем в группе сравнения (8 [6; 9] мес.), возникал у пациентов

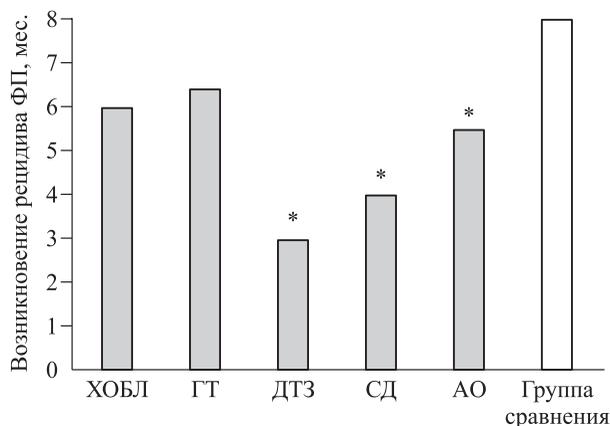


Рис. Сравнительная оценка прогрессирования ФП в течение 12 мес.

с сопутствующим ДТЗ (3 [2,5; 9] мес., $p < 0,001$), СД (4 [3; 6] мес., $p = 0,041$) и АО (5,5 [3; 7], $p = 0,004$) (рисунок).

ХСН в течение 12 мес. наблюдения развивалась во всех клинических группах (за исключением больных с гипотиреозом), наиболее выражено – в группе с сопутствующим АО, в которой увеличилось число пациентов с II и III стадией и III ФК (табл. 2). Среди больных с СД возросло количество лиц с II стадией и III и IV ФК, среди пациентов с ДТЗ – людей с II стадией и II ФК. Группа с ХОБЛ оказалась более сложной клинически, здесь достоверно чаще отмечено нарастание III и IV ФК. Группа сравнения показала достоверное увеличение числа пациентов с II ФК ХСН (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФП – это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Из-за высокой

Таблица 1

Частота встречаемости форм ФП и факторов риска в исследуемых группах, %

Группа больных	Форма ФП			Фактор риска	
	Постоянная	Персистирующая	Пароксизмальная	Курение	Злоупотребление алкоголем
Группа сравнения ($n = 56$)	30,3 ± 6,0	49,3 ± 6,1	10,0 ± 3,1	38,8 ± 5,9	35,8 ± 5,8
СД ($n = 40$)	42,0 ± 9,3*	62,00 ± 10,0*	16,0 ± 7,3	36,0 ± 9,6	40,0 ± 9,8
ХОБЛ ($n = 47$)	40,0 ± 9,8*	52,0 ± 10,0*	8,0 ± 5,4	36,0 ± 9,6	36,0 ± 9,6
Гипотиреоз ($n = 59$)	37,1 ± 6,4*	35,4 ± 6,9	37,5 ± 7,0*	22,9 ± 6,0	39,6 ± 7,0
ДТЗ ($n = 42$)	34,8 ± 9,9*	57,4 ± 7,9**	47,8 ± 10,4*	39,1 ± 10,1	26,1 ± 9,1
АО ($n = 64$)	56,1 ± 6,5*	34,8 ± 7,0*	39,1 ± 7,1***	43,5 ± 7,3	28,3 ± 6,6

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,0001$.

Таблица 2

Сравнительная оценка прогрессирования ХСН исходно и через год

Клиническая группа	Исходно							Через 12 мес.						
	Стадия			ФК				Стадия			ФК			
	I	II	III	I	II	III	IV	I	II	III	I	II	III	IV
ХОБЛ (n = 47)	14	30	3	11	33	3	0	10	34	3	5	18	19*	5*
Гипотиреоз (n = 59)	40	19	0	7	36	15	1	42	16	1	8	36	14	1
ДТЗ (n = 42)	33	9	0	8	26	7	1	25	16*	1	4	36*	2	0
СД (n = 40)	9	30	1	2	34	3	1	2	36*	2	0	24	10*	6*
АО (n = 64)	55	8	1	1	45	17	1	15	43*	6*	0	40	23*	1
Группа сравнения (n = 56)	47	9	0	20	25*	11	0	43	11	2	1	38*	15	2

Примечание. * – отличие от исходной величины соответствующего показателя статистически значимо при $p < 0,05$.

распространенности в популяции АГ ответственна за большее количество случаев развития ФП, чем любой другой фактор риска. Возникновение ФП у гипертоников в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию в 88 % случаев. Показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в два раза, что в основном обусловлено более чем 5-кратным увеличением у них частоты ишемических инсультов в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту людьми [2].

В Фрамингемском исследовании АГ и СД были наиболее значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения ФП [8]. В последних эпидемиологических исследованиях гипер- или гипотиреоз у больных с ФП диагностировали достаточно редко, однако субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии. Ожирение наблюдается у 25 % лиц с ФП. В крупном немецком регистре индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м². ХОБЛ встречается у 10–15 % больных с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП [1]. В настоящем исследовании показана высокая распространенность сопутствующей некоронарогенной коморбидной патологии у больных с ФП и АГ. Во всех представленных клинических группах не выявлено различий в частоте постоянной формы ФП, пароксизмальная форма чаще регистрировалась при патологии щитовидной железы и АО, персистирующая – при ДТЗ. СД, наиболее значимый предиктор ФП, характеризовался развитием постоянной формы ФП.

В ряде исследований доказана роль факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, в возникновении и прогрессировании ФП [3]. В нашей работе сравнительная оценка традиционных факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем) у пациен-

тов с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями не показала значимых различий между группами (см. табл. 1). Однако их распространенность остается высокой, хотя по данным российских экспертов в среднем по Российской Федерации курение снизилось на 30 %, а злоупотребление алкоголем – на 80 %.

ХСН является финальным этапом сердечно-сосудистого континуума, и прогноз жизни больных с данной патологией во многом определяется скоростью прогрессирования сердечной недостаточности [6]. Поэтому изучение факторов прогрессирования ХСН с последующим на них воздействием является одной из составляющих курирования таких пациентов. В настоящем исследовании в результате годичного проспективного наблюдения за 308 больными установлены факторы риска прогрессирования ФП и ХСН. Так, СД, патология щитовидной железы, АО и ХОБЛ статистически значимо влияют на скорость прогрессирования ФП в течение 12 мес. и развитие ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование ФП начинается достоверно раньше у пациентов с сочетанием ФП, АГ и коморбидных экстракардиальных заболеваний: СД, АО и ДТЗ. ХСН развивается во всех клинических группах, а статистически значимое ее утяжеление за 12 мес. выявлено у больных с сопутствующими СД, АО, ДТЗ и ХОБЛ. У больных с ФП и АГ без сопутствующей патологии отмечено достоверное нарастание ФК ХСН. ФП – социально-значимая и затратная патология. Необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда. Снижение риска развития ХСН и рецидива ФП, торможение процесса прогрессирования может быть мишенью в современном лечении ФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации. М.: ВНОА, 2017. 201 с. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>
2. Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации // Артериал. гипертензия. 2017. 23. (1). 6–16.
3. Коваль С.Н., Снегурская И.А. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики // Артериал. гипертензия. 2016. (5). 61–69.
4. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задионченко В.С. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Доктор.Ру. 2015. (3-4). 3–6.
5. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2014. 13. (2). 35–39.
6. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2015. (5). 69–73.
7. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: SST, 2013. 484 с.
8. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. 2012. (2). 5–13.
9. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Молодой ученый. 2014. (5). 160–164.
10. Царева Ю.О., Соколов И.М., Аристарин М.А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий // Соврем. пробл. науки и образования. 2015. (1-1). 1371.
11. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. 17. (Suppl). S110–S113.
12. Chowdhury E.K., Owen A., Krum H., Wing L.M., Nelson M., Reid C.M. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients // J. Hypertens. 2014. 32. (3). 525–533.
13. Unger R.H., Scherer P.E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity // Trends Endocrinol. Metab. 2010. 21. (6). 345–352.

FEATURES OF THE COURSE AND PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NONCARDIAC PATHOLOGY

**Lyudmila Doudovna KHIDIROVA¹, Davyd Aleksandrovich YAKHONTOV¹,
Sergey Anatolyevich ZENIN²**

¹*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

²*Novosibirsk Regional Cardiological Clinical Dispensary
630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6, bldg. 8*

Aim of the study – to investigate the features of the course of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and extracardiac pathology, affecting the progression of atrial fibrillation and the development of chronic heart failure (CHF). **Material and methods.** In the observational cohort study, 308 patients of 45–65 years old with atrial fibrillation and arterial hypertension in combination with extracardiac pathology (diabetes mellitus, $n = 40$; diffuse toxic goiter, $n = 42$; hypothyroidism, $n = 59$; abdominal obesity, $n = 64$ and chronic obstructive pulmonary disease, $n = 47$) were observed. The control group consisted of 56 patients with arterial hypertension with atrial fibrillation, without concomitant extracardiac diseases that were matched by sex and age. To assess the progression of atrial fibrillation, patients were monitored for 12 months. CHF analysis was performed initially and after 12 months, using Strazhesko – Vasilenko classification to determine the stage and using the NYHA classification to assess the functional class. **Results.** In all presented clinical groups, there were no differences in the frequency of the permanent form of atrial fibrillation, the paroxysmal form was more often revealed in cases of thyroid disease and abdominal obesity, and the persistent form – in chronic obstructive pulmonary disease, diffuse toxic goiter and diabetes. In patients with atrial fibrillation and arterial hypertension with concomitant extracardiac diseases such as diffuse toxic goiter ($p < 0.038$) and diabetes mellitus ($p < 0.003$), the progression of atrial fibrillation begins reliably earlier than in the control group. CHF developed in all clinical groups, but more often than in the comparison group, it occurred in patients with diffuse toxic goiter ($p < 0.004$), diabetes mellitus ($p < 0.008$), abdominal obesity ($p < 0.001$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.05$).

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, thyroid gland, chronic obstructive pulmonary disease.

*Khidirova L.D. – candidate of medical sciences, department of pharmacology, e-mail: h_ludmila73@mail.ru
Yakhontov D.A. – doctor of medical sciences, professor, department of pharmacology, clinical pharmacology
and evidence-based medicine, e-mail: mich99@mail.ru
Zenin S.A. – doctor of medical sciences, department of surgical treatment of complex cardiac arrhythmias
and electrocardiostimulation, e-mail: zenin_s@mail.ru*

**ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ ГОРНО-АЛТАЙСКА****Сергей Сергеевич СИДОРОВ¹, Елена Анатольевна ЧАНЧАЕВА¹, Роман Иделевич АЙЗМАН²**¹ Горно-Алтайский государственный университет
649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1² Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Цель исследования – провести оценку физического развития и функционального состояния детей 8 лет Горно-Алтайска с учетом национальности, пола, частоты простудных заболеваний и социально-бытовых условий. **Материал и методы.** Объектом исследования явились обучающиеся в возрасте 8 лет – 115 детей (57 мальчиков и 58 девочек), в том числе 30 девочек и 31 мальчик русской национальности и 28 девочек и 26 мальчиков алтайской национальности. Определяли показатели: 1) антропометрические (длина, масса тела, окружность клетки, индекс Кетле, индекс Пинье); 2) функциональные (параметры внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы в условиях относительного покоя); динамометрические (сила мышц кисти, кистевой индекс). Проводили анализ медицинских карт и оценку социально-бытовых условий по опроснику. **Результаты и их обсуждение.** Морфофункциональные показатели большей части обследованных детей соответствовали средним значениям. Сравнение по национальному признаку показало, что в группе мальчиков практически нет различий по всем показателям, тогда как девочки отличались по главному генотипическому признаку: у русских девочек длина тела больше, чем у алтайских. Функциональные показатели мальчиков в большей мере, чем у девочек, зависели от степени развития морфологических параметров. У 22 % мальчиков обнаружено ожирение. Высказано предположение о большей чувствительности организма мальчиков к воздействию неблагоприятных факторов среды. **Заключение.** В семьях с недостаточным материальным доходом преобладали дети с мезоморфным типом телосложения, слабым развитием мышечной силы кистей рук, низкими показателями жизненной емкости легких. Частота простудных заболеваний у девочек в определенной степени связана с уровнем материального дохода родителей, тогда как у мальчиков – с уровнем их физического развития. По национальному признаку различия среди мальчиков не выявлены, тогда как русские девочки выше алтайских.

Ключевые слова: младший школьный возраст, алтайцы, русские, социально-бытовые условия, морфологические и функциональные показатели.

Физическое развитие детей является одним из главных критериев состояния их здоровья [11]. Уровень и динамика физического развития отражают соответствие условий воспитания и обучения возрастным и индивидуальным особенностям детей [3]. Для коррекции, сохранения и укрепления здоровья в процессе индивидуального развития и обучения необходимо наблюдение за физическим развитием обучающихся [8]. Согласно современным рекомендациям по оценке физического развития детей, необходимо применение региональных нормативов, разработанных с учетом экологических, климатических

особенностей региона, национальности населения. В настоящее время сведений об особенностях физического развития детей младшего школьного возраста, проживающих в Республике Алтай, недостаточно.

Цель данного исследования заключалась в диагностике физического развития и функционального состояния детей 8 лет в общеобразовательных учреждениях города Горно-Алтайска Республики Алтай в зависимости от национальности, социально-бытовых условий проживания, частоты простудных заболеваний.

Сидоров С.С. – ассистент кафедры физического воспитания и спорта, физиологии и безопасности, e-mail: sidorovss10@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9201-5805>

Чанчаева Е.А. – д.б.н., доцент, проф. кафедры физического воспитания и спорта, физиологии и безопасности жизнедеятельности, e-mail: chan.73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5281-1145>

Айзман Р.И. – д.б.н., проф. кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, e-mail: aizman.roman@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в октябре–ноябре 2015 г. и октябре–ноябре 2016 г. на базе общеобразовательных школ № 7, 8 и 12 г. Горно-Алтайска Республики Алтай с использованием метода поперечных срезов и случайного подбора выборок. Объектом исследования явились обучающиеся 8 лет, от родителей которых было получено письменное согласие на его проведение. Измерения проводили в первой половине дня при отсутствии заболеваний в острой форме. Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от национальности и пола. Всего обследовано 115 детей, 57 мальчиков и 58 девочек, в том числе 30 девочек и 31 мальчик русской национальности и 28 девочек и 26 мальчиков алтайской национальности.

Исследование включало определение следующих показателей: 1) антропометрических (длина (ДТ) и масса тела (МТ), окружность грудной клетки (ОГК), индекс Кетле (ИК), индекс стениции (ИС)); индивидуальные результаты ДТ, МТ и ОГК сравнивали с данными физического развития школьников г. Новосибирска соответствующей возрастно-половой группы [7]; 2) функциональных: функция внешнего дыхания (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), жизненный индекс (ЖИ)) и сердечно-сосудистой системы в условиях относительного покоя (частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД)); динамометрия (сила мышц кисти, кистевой индекс (КИ)). Измерение длины позвоночного столба проводили по методике З.П. Ковальковой [4]. Кроме этого проводили анализ медицинских карт и оценку социально-бытовых условий обучающихся.

Возраст обследуемых определяли по стандартной методике [9]: к 8-летним относились дети от 7 лет 6 мес. до 8 лет 5 мес. 29 дней. Национальную принадлежность детей (русские, алтайцы) определяли по результатам генеалогического анамнеза (дети, имеющие в трех поколениях родителей одной национальности). Для определения частоты простудных заболеваний за год использовали данные медицинских карт (форма 026/у-2000, форма 112/у), при этом к часто болеющим относили детей с частотой острой респираторной вирусной инфекции 4 раза и более за 1 год [1]. Для оценки социально-бытовых условий использовали стандартизованную анкету (образование, место работы родителей, материальный доход в расчете на одного члена семьи и др.). Поскольку из всех анализируемых критериев социально-бытовых условий только показатель материального дохода семьи статисти-

чески значимо коррелировал с оцениваемыми значениями физического развития, в данном исследовании для обсуждения учитывался только указанный критерий.

Индивидуальные показатели физического развития оценивали с помощью расчетных индексов с последующим распределением на группы в зависимости от уровня развития каждого признака:

– ИК = МТ/ДТ, кг/м² (ИК ≤ 13 – дефицит МТ, 13 < ИК < 19 – нормальная МТ; ИК ≥ 19 – тучное телосложение;

– ИС = ДТ / (2 × МТ + ОГК), см/(кг + см);

– ЖИ = ЖЕЛ/МТ, мл/кг;

– КИ = 0,5 × (сила правой кисти + сила левой кисти)/МТ, кг/кг;

– двойное произведение в состоянии покоя (ДП) = (САД, мм рт. ст. × ЧСС, уд/м)/100.

Для переменных с нормальным распределением указывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для величин, распределение которых отличалось от нормального, – медианное значение и нижний и верхний квартили ($Me [25\%; 75\%]$). Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью гистограмм, путем расчета коэффициента асимметрии и куртозиса, с помощью теста Шапиро – Уилка. При допущении нормального распределения данных значимость различий оценивали с помощью *t*-теста Стьюдента для независимых выборок. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали тест Манна – Уитни. Для оценки зависимости между переменными вычисляли коэффициент корреляции. При нормальном распределении данных использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), в качестве непараметрического критерия – коэффициент корреляции Спирмена (r_s). При анализе значимости различий категориальных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверными ($p \leq 0,05$) считали различия при уровне значимости ≥ 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным анкетирования родителей, 61,2 % детей проживают в семьях, где материальный доход (в расчете на одного члена семьи) соответствует уровню ниже прожиточного минимума. Все показатели физического развития мальчиков статистически значимо выше, чем у девочек (табл. 1). С помощью ИК проводили индивидуальную оценку массо-ростового соотношения. У большей части детей он соответствовал значениям 15,9 (нормальная масса тела), в то же время у 22 % мальчиков значения ИК указывали на при-

Таблица 1

Показатели физического развития и функционального состояния детей 8 лет Республики Алтай

Показатель	Мальчики	Девочки
ДТ, см	125,1 ± 6,8	121,3 ± 4,8*
МТ, кг	26,3 ± 5,4	23,4 ± 2,7*
ОГК, см	61,5 ± 4,1	59,3 ± 3,3*
ИК, кг/м ²	16,5 [15,3; 18,2]	15,9 [15,2; 16,7]
ИС, усл. ед.	1,09 ± 0,11	1,14 ± 0,08**
Тип телосложения:		
брахиморфный	0	0
мезоморфный	54 (94 %)	56 (97 %)
долихоморфный	3 (6 %)	2 (3 %)
Масса тела, n (%):		
недостаток	2 (4 %)	0
норма	42 (74 %)	55 (94 %)
избыток	13 (22 %)	3 (6 %)
ЖЕЛ, л	1,4 ± 2,1	1,2 ± 1,6*
ЖИ	50,7 [47,3; 59,9]	52,9 [47,9; 57,9]
Сила правой кисти, кг	9,2 ± 2,8	7,2 ± 2,2**
Сила левой кисти, кг	6,9 ± 2,0	5,2 ± 1,6**
КИ	95 [90; 100]	90 [85; 95]
САД, мм рт. ст.	50 [50; 60]	50 [50; 55]
ДАД, мм рт. ст.	30,3 ± 7,3	26,3 ± 6,7**

Примечание. Здесь и в табл. 4 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мальчиков: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между показателями мальчиков

Показатель	ДТ	МТ	ОГК	ЖЕЛ	Сила правой кисти	Сила левой кисти
Масса тела	0,9**					
ОГК	0,7**	0,9**				
Сила правой кисти	0,5*	0,6**	0,4*			
Сила левой кисти	–	0,5**	0,5**	–		
ЖЕЛ	0,5**	0,4**	0,4*	–	–	
Длина позвоночника	0,7**	0,5**	0,6**	0,5**	0,4*	–
САД	–	0,4*	0,4**	0,4*	–	0,4*
ДАД	–	–	–	0,4*	–	–
Материальный доход семьи	–	0,37*	0,42*	–	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые коэффициенты корреляции: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; «–» – коэффициенты корреляции, не имеющие статистической значимости.

знаки ожирения (21,5–22,9 кг/м²). ИС указывает на преобладание в исследуемой группе детей мезоморфного типа телосложения (см. табл. 1).

Для индивидуальной оценки силы кистей рук рассчитывали КИ, который у 62,2 % девочек и 53,3 % мальчиков оказался ниже возрастнo-половой нормы для данного региона. Анализ индивидуальных показателей внешнего дыхания показал низкие значения ЖЕЛ и ЖИ у 48,6 % девочек и

56,6 % мальчиков. Между показателем материального дохода семьи и морфологическими показателями детей выявлена значимая корреляция средней степени. Так, у мальчиков, проживающих в семьях с более высоким уровнем материального дохода, обнаружены более высокие показатели МТ, ОГК (табл. 2), ИК ($r_s = 0,41$; $p = 0,03$) и меньший ИС ($r_s = -0,41$; $p = 0,02$). У девочек выявлена обратная взаимосвязь: более высокие показатели

Корреляционные взаимосвязи между показателями девочек

Показатель	ДТ					
Масса тела	0,8**	МТ				
ОГК	0,5**	0,8**	ОГК			
Сила правой кисти	–	–	0,5*			
Сила левой кисти	–	–	–			
ЖЕЛ	0,5**	–	–			
Длина позвоночника	0,4*	0,5**	–	Длина позвоночника		
САД	–	0,4*	–	–	ЧСС	
ДАД	–	–	–	–	0,5**	ЧПЗ
Материальный доход семьи	–	–	–	–0,34**	–	–0,3**
ППЗ	–0,33*	–0,34*	–0,36*	–	–	0,33*

Примечание. ЧПЗ – частота простудных заболеваний за год; ППЗ – средняя продолжительность одного простудного заболевания в течение года.

ИК ($r_s = -0,35$; $p = 0,05$) и длины позвоночника чаще выявлялись в семьях с низким уровнем материального дохода (табл. 3). Наличие указанных взаимосвязей не зависело от национальности.

Сравнение морфологических показателей по национальному признаку показало, что у русских девочек ДТ больше, чем у алтайских, на 3,4 см (рисунок). Статистически значимых различий по остальным изучаемым показателям (МТ, ОГК, ИК, ИС) между сравниваемыми группами не выявлено. Сравнение морфологических показателей по национальному признаку в группе мальчиков не выявило статистически значимых различий по всем изученным признакам. В то же время мальчиков со средними значениями ОГК сравнительно больше среди алтайцев, что, вероятнее всего, отражает этнические особенности морфотипа на данном возрастном этапе (при одинаковой ДТ

более широкая грудная клетка). Однако статистически значимых различий в распределении детей по типам телосложения в зависимости от национальности не обнаружено (табл. 4). Все сравниваемые показатели мальчиков независимо от национальности соответствовали преимущественно средним значениям (61–80 % детей).

Таким образом, национальные различия морфологических признаков в группе мальчиков практически отсутствуют, а в группе девочек выявляются исключительно по главному генотипическому признаку (ДТ).

Функциональные показатели детей русской и алтайской национальностей отличались по значениям ЧСС, ДАД и ДП (см. табл. 4). В алтайской группе ЧСС значимо выше как у мальчиков, так и у девочек ($p \leq 0,05$), а ДАД и ДП – у девочек ($p \leq 0,05$). Вероятно, выявленные различия указывают на преобладание тонуса симпатической иннервации сердечно-сосудистой системы в алтайской группе детей.

Между морфологическими показателями (ДТ, МТ, ОГК) прослеживается тесная положительная корреляция, при этом у мальчиков (см. табл. 2) в большей степени, чем у девочек (см. табл. 3). Так, при более высоких показателях ДТ для большей части детей характерны и более высокие показатели массы тела и ОГК. Между морфологическими и функциональными показателями выявлена положительная корреляция различной степени. Так, у мальчиков между ДТ, длиной позвоночника, МТ, ОГК и ЖЕЛ отмечалась более тесная корреляция (см. табл. 2), чем у девочек (см. табл. 3). Аналогичные гендерные различия прослеживались в степени корреляции между морфологическими показателями и кистевой силой обеих рук. Таким образом, у мальчиков, в отличие от дево-

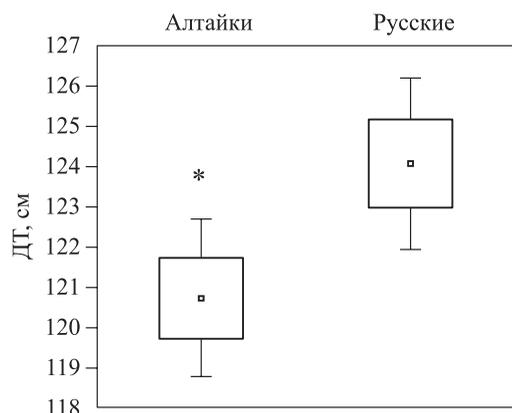


Рис. ДТ девочек 8 лет алтайской и русской национальностей Горно-Алтайска; * – отличие от ДТ девочек русской национальности статистически значимо при $p = 0,03$

Таблица 4

Показатели физического развития и функционального состояния детей 8 лет Республики Алтай в зависимости от национальности

Показатель	Мальчики		Девочки	
	Русские	Алтайцы	Русские	Алтайцы
Тип телосложения:				
брахиморфный	0	0	0	0
мезоморфный	28 (90 %)	30 (100 %)	24 (92 %)	26 (93 %)
долихоморфный	3 (10 %)	0	2 (8 %)	2 (7 %)
ЧСС, уд/мин	82 ± 1,9	90 ± 3,0 [#]	78 ± 8,8	86 ± 9,0 [#]
ДАД, мм рт. ст.	55 (50; 65)	55 (50; 65)	50 (50; 55)	58 ± 6,4 [#]
ДП, усл. ед.	81,9 ± 13,5	90,2 ± 15,8 [#]	72 [63; 76]**	84 [78; 92]**.#

Примечание. # – отличия от величин соответствующих показателей детей русской национальности статистически значимы при $p < 0,05$.

чек, функциональные показатели в большей мере связаны с уровнем морфологического развития.

Медианное значение длины позвоночника у мальчиков выше, чем у девочек ($p = 0,04$), что согласуется с различиями по ДТ и данными корреляционного анализа. Так, мальчики выше девочек в среднем на 3,8 см (см. табл. 1), между показателями длины тела и позвоночника у мальчиков обнаружена тесная корреляция (см. табл. 2), у девочек – умеренная (см. табл. 3).

Известно, что уровень социально-бытовых условий – один из факторов, влияющих на количество простудных заболеваний. В нашем исследовании в семьях, материальный доход которых был выше прожиточного минимума на одного члена, девочки реже болели в течение года, продолжительность простудных заболеваний у них значительно меньше (см. табл. 3). У мальчиков, в отличие от девочек, продолжительность простудных заболеваний коррелировала с их морфологическими показателями: при более высоких показателях ДТ, МТ и ОГК она была меньше (см. табл. 2). Таким образом, частота и продолжительность простудных заболеваний у девочек в определенной степени зависела от уровня материального дохода родителей, тогда как у мальчиков – от уровня их физического развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медико-биологические исследования процессов адаптации детей при поступлении в школу свидетельствуют о напряженной деятельности всех физиологических систем детского организма, что приводит в некоторых случаях к задержке физического развития, снижению резистентности организма и развитию различных заболеваний [6]. По литературным данным [11], среди детей дошкольного и младшего школьного возраста абсолютно здоровыми являются лишь 14–15 %. Сравнение морфологических показате-

лей современного детского населения г. Иркутска с региональными нормативами 2004 г. показало увеличение количества детей с низкорослостью, избыточной массой тела [5].

По нашим данным, дисгармоничное развитие по функциональным показателям отмечено у большей части детей (>50 %). При этом у девочек низкие показатели силы кисти и ЖЕЛ могли быть обусловлены неудовлетворительным здоровьем, тогда как у мальчиков – низким уровнем физического развития. Обращает на себя внимание тот факт, что материальный доход семьи 61,2 % детей соответствовал низкому уровню. Нами установлено, что материальный доход семьи влияет на физическое развитие детей: более низкие морфологические показатели чаще встречались в семьях с низким уровнем материального дохода, который также влиял и на частоту простудных заболеваний (в семьях обследованных, в которых материальный доход был меньше прожиточного уровня, дети значительно чаще болели в течение года).

Полученные данные позволили установить, что национальные различия морфологических признаков между алтайскими и русскими детьми 8 лет нивелированы в группе мальчиков и выявляются исключительно по главному генотипическому признаку (ДТ) в группе девочек. У мальчиков независимо от национальности выявлены высокий процент ожирения (22 %) и низкие показатели ЖЕЛ (56,6 %). Согласно данным литературы [2], у современных детей 7–10 лет наблюдаются тенденция снижения акселерации и проявление децелерации. Среди причин децелерации авторы рассматривают гиподинамию [2, 3, 6, 8, 11], усложнение образовательной программы [2, 6], ухудшение экологии [10]. Выявленная закономерность совпадает с ранее полученными данными о большей чувствительности организма мальчиков-подростков к экстремальным условиям высокогорья Алтая [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди детей 8 лет Горно-Алтайска отмечено преобладание детей, проживающих в семьях с недостаточным материальным доходом, мезоморфным типом телосложения, слабым развитием мышечной силы кистей рук, низкими показателями ЖЕЛ. Частота простудных заболеваний у девочек в определенной степени связана с уровнем материального дохода родителей, тогда как у мальчиков – с уровнем их физического развития. Различия по национальному признаку среди мальчиков не проявляются, в то время как девочки русской национальности выше девочек алтайской национальности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Родители всех детей или их законные представители были проинформированы об особенностях проводимых диагностических манипуляций согласно этическим требованиям. Для проведения исследования и обработки персональных данных детей было получено письменное согласие родителей, одобрение администрации школы. Исследования выполняли в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации (июнь 1964 г., с изменениями 2013 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты: пути оздоровления. Саратов, 1986. 45 с.

2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Сухарева Л.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Лонгитудинальные исследования физического развития школьников г. Москвы (1960-е, 1980-е, 2000-е гг.) // Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации / ред. А.А. Баранов, В.Р. Кучма. М.: ПедиатрЪ, 2013. 192 с.

3. Воробьев В.Ф. Сравнительная динамика длины и массы тела учениц начальной школы города Череповца // Экол. человека. 2013. (7). 44–50.

4. Кашуба В.А. Биомеханика осанки. Киев: Олимпийская литература, 2003. 260 с.

5. Кирилова И.А. Оценка физического развития как популяционной характеристики детского населения Иркутской области: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2017.

6. Милушкина О.Ю., Федотов Д.М., Бокарева Н.А., Скоблина Н.А. Возрастная динамика мышечной силы современных школьников // Вестн. РГМУ. 2013. (1). 62–65.

7. Поляков А.Я., Петруничева К.П., Гигуз Т.Л., Маляревич В.С., Умнякова А.М., Богачанов Н.Д. Методические материалы по оценке физического развития детей школьного возраста г. Новосибирска. Новосибирск, 1998. 135 с.

8. Скоблина Н.А., Федотов Д.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А. Характеристика физического развития детей и подростков Архангельска и Москвы: исторические аспекты // Журн. мед.-биол. исслед. 2016. (2). 110–122.

9. Ставицкая А.Б., Арон А.Д. Методика исследования физического развития детей и подростков. М.: Медгиз, 1959, 75 с.

10. Фараджева Н.А. Физическое развитие и физическая подготовленность детей 5–7 лет, проживающих в Восточном Забайкалье // Гуманит. вектор. 2008. (4). 98–102.

11. Филиппова Т.А., Верба А.С. Физическое развитие и состояние здоровья детей на рубеже дошкольного и младшего школьного возраста // Нов. исслед. 2013. (4). 145–158.

12. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Сидоров С.С. Гендерная вариабельность морфофункциональных показателей подростков Горного Алтая // Гигиена и санитария. 2016. (3). 269–273.

PHYSICAL DEVELOPMENT AND FUNCTIONAL STATUS OF JUNIOR SCHOOL CHILDREN OF GORNO-ALTAYSK

Sergey Sergeevich SIDOROV¹, Elena Anatolyevna CHANCHAEVA¹,
Roman Idelevich AYZMAN²

¹ *Gorno-Altaysk State University*
649000, Gorno-Altaysk, Lenkin str., 1

² *Novosibirsk State Pedagogical University*
630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya str., 28

Work purpose – assessment of the physical development and a functional status of 8-years-old children of Gorno-Altaysk, taking into account the nationality, gender, group of health and social conditions. **Material and methods.** The object of research was the schoolchildren of 8 years, in total 115 children (57 boys and 58 girls), including 30 girls and 31 boys of Russian nationality and 28 girls and 28 boys the Altaian nationality. The following parameters were determined: 1) anthropometric (body length and weight, thorax circumference, Kettle index, Pinye index). 2) functional parameters: assessment of external breath parameters (Vital lung capacity, Vital index); cardiovascular system parameters in the conditions of relative rest; dynamometric (strength of the muscles of the hand, hand index). The analysis of medical records and assessment of social conditions with questionnaire were also carried out. **Results.** Morphofunctional parameters of the most part of the examined children corresponded to average values. Comparison by national sign has shown that there were practically no differences between groups of boys of these nationalities whereas at girls the distinction on the main genotype was revealed: the Russian girls had the higher body length, than the Altaians'. The boys' functional indicators depended on the level of morphological development to larger extent in comparison with girls. The obesity was revealed at 22 % of boys. It was suggested that boys have higher organism sensitivity to the influence of adverse environmental factors. **Conclusion.** It was noted, that children with constitution mesomorphic type, weak development of the hands muscular strength, and low indices of the lungs vital capacity prevailed in families with inadequate material income. The frequency of girls' catarrhal diseases to some extent depended on the level of material income of parents, whereas in boys it depended on the level of their physical development. On the basis of nationality, there were no differences among boys, while Russian girls were higher than Altaians'.

Key words: primary school age, Altaians, Russian, social and living conditions, morphological and functional indicators.

Sidorov S.S. – assistant of department of physical education and sports, physiology and life safety,
e-mail: sidorovss10@mail.ru

Chanchaeva E.A. – doctor of biological sciences, professor department of physical education and sports,
physiology and life safety, e-mail: chan.73@mail.ru

Ayzman R.I. – doctor of biological sciences, professor department of anatomy, physiology and life safety,
e-mail: aizman.roman@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Ольга Владимировна ЕФРЕМОВА^{1,2}, Андрей Николаевич МАМАЕВ²,
Валерий Анатольевич ЕЛЫКОМОВ¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

² Краевая клиническая больница
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Цель исследования – изучить особенности заболеваемости хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) в Алтайском крае. **Материал и методы.** Изучен абсолютный показатель заболеваемости ХМЛ в Алтайском крае (первичная заболеваемость), а также интенсивный показатель заболеваемости (на 100 000 человек взрослого населения) с 2014 по 2016 г. Для расчета интенсивных показателей использованы сведения Федеральной службы государственной статистики о численности населения. Эпидемиологическое ретроспективное исследование проведено путем анализа медицинской документации пациентов с впервые выявленным диагнозом ХМЛ в Алтайском крае. **Результаты и их обсуждение.** Первичная заболеваемость ХМЛ в Алтайском крае с 2014 по 2016 г. составила 20–24 пациента в год. Число впервые выявленных случаев ХМЛ варьирует от 1,02 до 1,24 на 100 000 взрослого населения в год. Частота выявления ХМЛ у городского населения составила 60 % от общего числа заболевших, но при оценке интенсивного показателя заболеваемости статистически значимых различий не получено. Соотношение мужчин и женщин составило 49,3 : 50,7 %. Пик заболеваемости ХМЛ в Алтайском крае приходится на возраст 50–59 лет. Медиана возраста больных с впервые выявленным диагнозом ХМЛ без учета пола составила 52 года. При этом у женщин медиана возраста была несколько выше, чем у мужчин: 54,3 и 49,6 года соответственно. **Заключение.** Первичная заболеваемость ХМЛ в Алтайском крае составляет 1,14 на 100 000 населения в год. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Не обнаружено различий в заболеваемости среди городского и сельского населения региона, несмотря на наличие территориальных особенностей Алтайского края (третье место в Российской Федерации по числу сельского населения, большое количество сел с малой численностью населения, которому оказывается на местах преимущественно первичная медико-санитарная помощь).

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, заболеваемость.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ), считавшийся еще 15 лет назад смертельным заболеванием, с появлением ингибиторов BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы стал потенциально излечимым. Таргетные препараты в настоящее время являются основной терапевтической опцией для всех больных ХМЛ. В связи с этим информация о заболеваемости ХМЛ в Алтайском крае (АК), как в одном из регионов Российской Федерации, позволит планировать как лекарственное обеспечение, так и иные меры по охране здоровья этой группы больных. Согласно имеющимся опубликованным данным, заболеваемость ХМЛ в среднем составляет (1–1,5) : 100 000 населения

в год [12]. Имеется также информация о более низкой заболеваемости ХМЛ в Африке, Латинской Америке, странах Азиатско-Тихоокеанского региона с низким уровнем дохода: 0,4, 0,7 и 0,7 соответственно [13]. При этом в Северной Америке заболеваемость достигала 2:100 000 взрослого населения в год [11]. Российские данные свидетельствуют о более низких показателях заболеваемости: от 0,42 до 0,89 случаев на 100 000 населения [1–3]. Имеется также несоответствие информации относительно половой принадлежности больных ХМЛ: отсутствие половых различий в зарубежной литературе и преобладание женщин по некоторым российским данным [1, 3].

Ефремова О.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО,
e-mail: Efremovanet@mail.ru

Мамаев А.Н. – д.м.н., зав. лабораторией патологии гемостаза, e-mail: amataev@yandex.ru

Елыкомов В.А. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО

Таким образом, остаются вопросы о заболеваемости ХМЛ в разных возрастных и половых группах в регионах Российской Федерации. Исследователи в своих публикациях наиболее часто основываются на информации регистров, одним из недостатков которых может быть искажение информации в связи с отсутствием регистрации части случаев заболеваний, особенно это касается пожилых пациентов. Адекватно оценить, проанализировать заболеваемость в отдельно взятом регионе крайне важно, так как это поможет выработать механизмы по улучшению организации медицинской помощи населению с учетом экономических и природных особенностей территории.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз и стадия ХМЛ были установлены на основании клинической картины, исследования периферической крови и костного мозга, выявления транслокации t(9;22)(q34;q11) методом стандартного цитогенетического исследования или подтверждение наличия патологического гена BCR-ABL методом FISH [4, 5, 7]. Гематологические, биохимические, иммунологические исследования выполнены в Краевой клинической больнице г. Барнаула, цитогенетические – в медико-генетической консультации Диагностического центра Алтайского края. Изучали абсолютный показатель заболеваемости ХМЛ в АК (впервые зарегистрированные случаи ХМЛ у взрослого населения, первичная заболеваемость), а также интенсивный показатель заболеваемости (на 100 000 человек взрослого населения) с 2014 по 2016 г. Для расчета интенсивных показателей использовали сведения Федеральной службы государственной статистики о численности населения [9].

Эпидемиологическое ретроспективное исследование проведено на базе Краевой клинической больницы г. Барнаула, которая является в настоящее время единственным государственным медицинским учреждением в АК, где оказывается специализированная помощь взрослому населению врачами-гематологами. Проанализирована

медицинская документация пациентов с впервые выявленным диагнозом ХМЛ в АК. Данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Использованы методы описательной статистики. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

АК, являясь аграрным регионом, занимает третье место среди всех регионов РФ по числу сельского населения. Кроме этого для нашей территории характерна разветвленность административно-территориальных округов, а также большое количество сел с малой численностью населения, которому оказывается на местах преимущественно первичная медико-санитарная помощь. Таким образом, в АК существуют объективные сложности в выявлении заболеваний, требующих оказания специализированной медицинской помощи, в том числе врачом-гематологом. Общая численность населения в АК в 2014 г. составила 2 390 638 человек, в 2015 г. – 2 384 812 человек, в 2016 г. – 2 376 774 человек. В связи с тем, что ХМЛ крайне редко встречается у детей, важно отразить информацию относительно численности взрослого населения в регионе. В табл. 1 представлена информация о численности взрослого населения АК за 2014–2016 гг., а также городского и сельского населения региона и об их соотношении. Из таблицы следует, что доля взрослого сельского населения АК составляет от 42 до 44 %, при этом в Российской Федерации она не превышает 25,9 % [9].

В табл. 2 представлена информация о заболеваемости ХМЛ в АК с 2014 по 2016 г. Число впервые выявленных случаев ХМЛ варьирует от 1,02 до 1,24 на 100 000 взрослого населения в год. Средняя заболеваемость составила 1,14. Эти цифры несколько выше данных российских исследователей [1, 3] и соотносятся с международными сведениями [10–13]. Среди 67 больных с впервые выявленным диагнозом ХМЛ городских жителей было 40 человек, а сельских – 27. Таким образом, частота выявления ХМЛ у городского населения

Таблица 1

Число городских и сельских жителей, проживающих на территории АК в 2014–2016 гг.

Год	Взрослое население, <i>n</i>	Городское население		Сельское население	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2014	1 963 404	1 112 182	56	851 222	44
2015	1 949 176	1 108 062	56	841 114	44
2016	1 933 716	1 116 244	58	832 932	42

Таблица 2

Заболеваемость ХМЛ в АК с учетом городского и сельского населения, n (%)

Год	Число больных ХМЛ среди городских жителей (пересчет на 100 000)	Число больных ХМЛ среди сельских жителей (пересчет на 100 000)
2014	12 (1,07)	8 (0,94)
2015	13 (1,17)	10 (1,19)
2016	15 (1,34)	9 (1,08)

составила 60 % от общего числа заболевших. При оценке заболеваемости на 100 000 человек взрослого населения в год (см. табл. 2) получены значения от 0,94 до 1,08 для сельского населения и от 1,07 до 1,34 для городских жителей. При сравнении показателей заболеваемости у городского и сельского населения АК с использованием критерия χ^2 статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 0,211$; $p > 0,05$). Таким образом, несмотря на территориальные особенности АК, заболеваемость ХМЛ городского и сельского населения не отличается, что свидетельствует о доступности специализированной медицинской помощи всем жителям региона.

По данным «Российского регистра по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике», соотношение мужчин и женщин составило в разные годы 43:57, 44:56 [6, 8]. При этом зарубежные литературные данные свидетельствуют о том, что либо количество мужчин и женщин, страдающих ХМЛ, равно, либо мужчины болеют несколько чаще [10]. На рис. 1 представлена информация о половой принадлежности больных ХМЛ в изучаемой популяции. Среди 67 больных с впервые выявленным диагнозом ХМЛ мужчин было 33, женщин – 34 (49,3 : 50,7 %). Наши данные согласуются с российскими результатами международного проекта PBS EUTOS (Population Based Study,

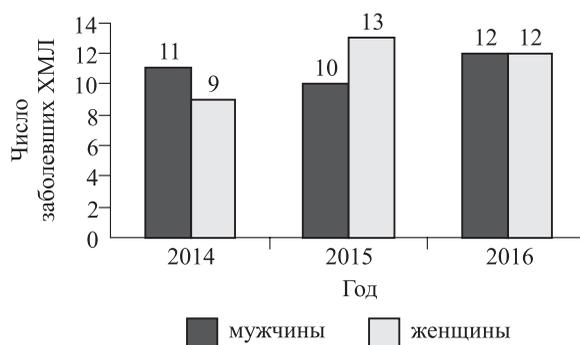


Рис. 1. Распределение впервые выявленных больных ХМЛ по полу

European Treatment and Outcome Study), где продемонстрировано также практически одинаковое число мужчин (50,7 %) и женщин (49,3 %) [3].

Из рис. 2, на котором представлены данные, характеризующие возраст больных с впервые выявленным диагнозом ХМЛ, следует, что пик общей заболеваемости приходится на возраст 50–59 лет, что не противоречит литературным источникам [1, 3]. Медиана возраста без учета пола составила 52 года. При этом у женщин медиана возраста была несколько выше, чем у мужчин: 54,3 и 49,6 года соответственно (данные различия не являются статистически значимыми, $p = 0,173$). При пересчете заболеваемости на 100 000 взрослого населения установлено, что

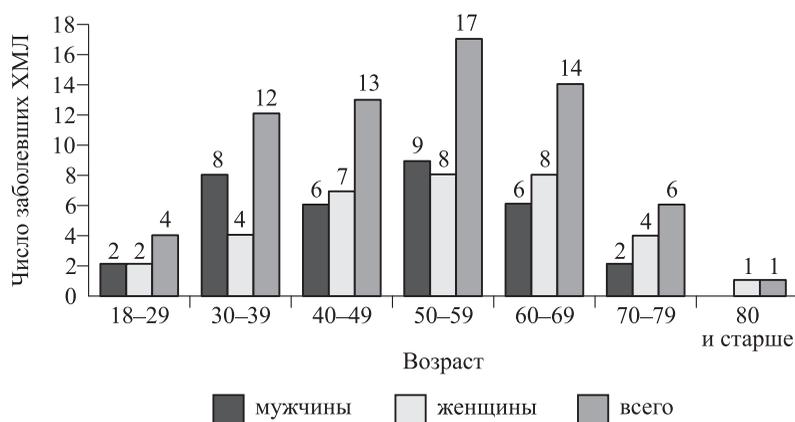


Рис. 2. Распределение впервые выявленных больных ХМЛ по полу и возрасту

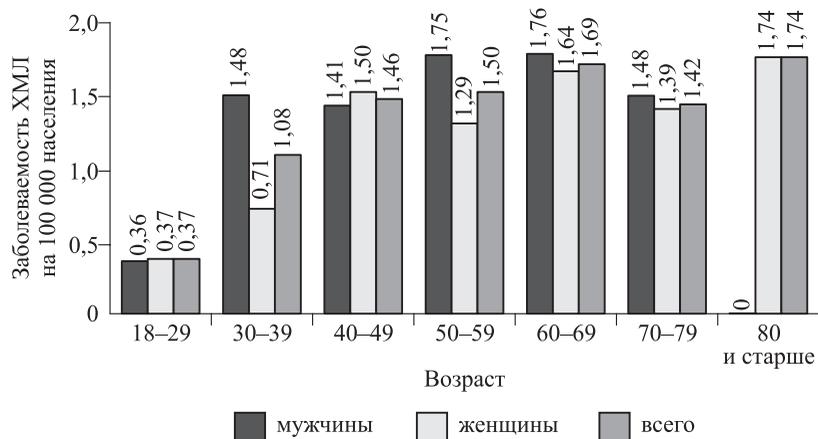


Рис. 3. Заболеваемость ХМЛ на 100 000 взрослого населения в год с учетом пола и возраста

меньше всего заболевших ХМЛ в год – в возрастной группе 18–29 лет (рис. 3), что согласуется с данными литературы. Заболеваемость увеличивается с возраста 30–39 лет, достигая максимума в возрасте 50–69 и 60–69 лет у мужчин и женщин соответственно. Пик заболеваемости в возрасте 80 лет и старше у женщин обусловлен лишь одним случаем ХМЛ на 100 000 взрослого населения.

ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость хроническим миелолейкозом в Алтайском крае составляет 1,14: 100 000 населения в год.

2. Хронический миелолейкоз одинаково часто встречается у мужчин и женщин.

3. Не обнаружено различий в заболеваемости среди городского и сельского населения региона, несмотря территориальные особенности Алтайского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 304 с.

2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / ред. М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. 1120 с.

3. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Лазарева О.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Овсепян В.А., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Неверова А.Л., Туркина А.Г. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования в 2009–2012 гг. // Терапевт. арх. 2014. (7). 24–30.

4. Ломаиа Е.Г., Моторин Д.В., Романова Е.Г., Зарицкий А.Ю. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (Часть I) // Онкогематология. 2009. (2). 4–16.

5. Ломаиа Е.Г., Сбитякова Е.И., Лазорко Н.С., Романова Е.Г., Холопова И.В., Никулина Т.С., Зарицкий А.Ю. Рекомендации по диагностике и мониторингу эффективности терапии ХМЛ // Бюл. ФЦСКЭ. 2012. (6). 16–25.

6. Туркина А.Г., Голенков А.К., Нансо Л.И., Крылова И.В., Клиторченко Т.Ю., Сендерова О.М., Ким Н.П. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы // Эффектив. фармакотерапия. 2015. (10). 8–13.

7. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., Чельшева Е.Ю., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Голенков А.К., Поспелова Т.И., Шухов О.А., Фоминых М.С., Гусарова Г.А., Кузьмина Л.А., Абдуллаев А.О., Мартынкевич И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза // Клин. онкогематология. 2017. 10. (3). 294–316.

8. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К., Шуваев В.А., Нансо Л.И., Крылова И.В. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике // Клин. онкогематология. 2017. 10. (3). 390–401.

9. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_

main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094

10. Cancer research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-cml/incidence#ref->

11. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001 // CA Cancer J. Clin. 2001. 51. (1). 15–36.

12. Hoffmann V.S., Lindoerfer D., Thaler J., Boris L., Melanthiou F., Mayer J., Everaus H., Guilhot J., Schubert-Fritschle G., Castagnetti F., Lejniece S., Griskevicius L., Thielen N., Sacha T., Hellmann A.,

Turkina A.G., Zaritskey A., Bogdanovic A., Indrak K., Zupan I., Steegmann J.L., Simonsson B., Clark R., Hoglund M., Hehlmann R., Hasford J., Baccarani M. Incidence of CML in Europe – a comparison of 19 European countries with US SEER data // Blood. 2014. 124. (21). 3257–3266.

13. Tadwalkar S. The global incidence and prevalence of chronic myeloid leukemia over the next ten years (2017–2027) // Abstr. International Conference on Hematology and Oncology, Bangkok, June 29 – July 1, 2017. <https://www.omicsonline.org/abstract/the-global-incidence-and-prevalence-of-chronic-myeloid-leukemia-over-the-next-ten-years-2017-2027/>

PECULIARITIES OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA INCIDENCE IN THE ALTAI KRAI

Olga Vladimirovna EFREMOVA^{1,2}, Andrey Nikolaevich MAMAEV², Valeriy Anatolyevich ELYKOMOV¹

¹ Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin av., 40

² Altai Clinical Hospital
656024, Barnaul, Lyapidevskogo str., 1

The purpose of research is to estimate disease incidence for chronic myeloid leukemia in the Altai Region. **Material and methods.** The absolute morbidity rate of chronic myeloid leukemia in the Altai Region (primary disease incidence), as well as the intensive morbidity rate (per 100000 adults of population) have been investigated since 2014 to 2016. The Federal State Statistics Service data on population base was used as a basis for the intensive rate estimation. Epidemiological retrospective study was conducted by means of analyzing medical files of patients with primary case definition of chronic myeloid leukemia in the Altai Region. **Results and discussion.** Primary disease incidence for chronic myeloid leukemia in the Altai Region from 2014 to 2016 made up 20–24 patients per year. The number of primarily detected cases of CML varied from 1.02 to 1.24 per 100 000 adult population annually. The frequency of CML disease detection in urban population figured up to 60 % of the total number of the patients, however the statistically significant differences in intensive rate were not revealed. Male:female ratio corresponded to 49.3 : 50.7 % respectively. The peak of CML disease incidence in the Altai Region accounted for the age of 50–59 years. Median age of patients with primarily defined CML without considering gender was 52 years, whereas median age in women ranged rather higher than in men: 54.3 years old and 49.6 years, respectively. **Conclusion.** Primary disease incidence for chronic myeloid leukemia in the Altai Region amounts to 1.14 : 100 000 of adult population per year. The disease equally affects men and women. No difference in case incidence has been observed in the urban and rural population, in spite of the territorial peculiarity of the Altai Region (third place in the Russian Federation for rural population numbers; a great number of small population villages, relying mainly on general medical services).

Key words: chronic myeloid leukemia, incidence.

Efremova O.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy and general medical practice with the course FVE, e-mail: Efremovanet@mail.ru

Mamaev A.N. – doctor of medical sciences, head of laboratory for hemostasis pathology, e-mail: amamaev@yandex.ru

Elykomov V.N. – doctor of medical sciences, docent, head of the chair for therapy and general medical practice with the course FVE

АССОЦИАЦИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И УРОВНЕЙ СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Екатерина Викторовна АКИМОВА^{1,3}, Михаил Юрьевич АКИМОВ²,
Екатерина Ивановна ГАКОВА^{1,3}, Валерий Васильевич ГАФАРОВ³

¹ Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Тюменский индустриальный университет
625000, г. Тюмень, ул. Володарского, 38

³ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В ряде исследований показано, что социальная поддержка оказывает прямое положительное влияние на здоровье, так как играет роль буфера, смягчающего психосоциальные и физические стрессы. Целью настоящей работы явилось установление ассоциаций распространенности ИБС и уровней социальной поддержки у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. **Материал и методы.** Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования на открытой городской популяции на основе избирательных списков Центрального административного округа г. Тюмени методом «случайных чисел» была сформирована репрезентативная выборка лиц мужского пола в возрасте 25–64 лет. Выборка включала 1000 человек, четыре возрастные категории по десятилетиям жизни (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик на кардиологический скрининг составил 85,0 %. Социальная поддержка оценивалась по тесту Беркман – Сайма по двум позициям: индекс близких контактов (ИСС) и индекс социальных связей (ИСН). Заключение о наличии ИБС проводилось по строгим и расширенным эпидемиологическим критериям. Выделяли «определенную» ИБС, «возможную» ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям. **Результаты и их обсуждение.** В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели г. Тюмени) у мужчин трудоспособного возраста с наличием ИБС установлен преимущественно низкий уровень социальной поддержки, преимущественно за счет низкого индекса социальных связей. Полученные результаты могут служить научной основой для проведения целенаправленных социально ориентированных профилактических мероприятий среди мужчин трудоспособного возраста и в других среднеурбанизированных сибирских городах.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, мужская популяция, социальная поддержка, ишемическая болезнь сердца.

В ряде исследований показано, что социальная поддержка оказывает прямое положительное влияние на здоровье, так как играет роль буфера, смягчающего психосоциальные и физические стрессы [6, 8, 11]. Социальная поддержка рассматривается по крайней мере в двух проявлениях: с одной стороны, это уровень контактов с близкими, друзьями и родственниками, с другой – уровень социальной активности, участие в

различных общественных, профессиональных, политических, спортивных организациях и др. В литературе выделяют два крупных класса – психологическая и инструментальная поддержка, которые в свою очередь подразделяются на различные категории. Психологическая поддержка включает в себя эмоциональную поддержку, когнитивную поддержку, ориентированную на самооценку, и др. Инструментальная поддержка

Акимова Е.В. – д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Акимов М.Ю. – к.т.н., доцент кафедры, e-mail: akimov1307@mail.ru

Гакова Е.И. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: gakova@cardio.tmn.ru

Гафаров В.В. – д.м.н., проф., руководитель лаборатории, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

заключается в советах, предоставлении информации, работы, материальной помощи и т.д. [4].

К настоящему времени накоплено большое количество опытных данных, которые показывают благотворное влияние социальной интеграции на здоровье [1, 2, 9, 10]. В то же время социальная изоляция ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7, 12]. Среди множества физиологических механизмов положительного влияния социальных связей на организм человека заслуживают внимания иммунологическая и нейроэндокринная модели. С другой стороны, поведенческие механизмы могут быть исследованы с позиций формирования здорового образа жизни с помощью социальных связей, предупреждения возникновения заболеваний, замедления их прогрессирования и влияния на процесс выздоровления. Тем не менее механизмы, лежащие в основе увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии у социально незащищенных людей, все еще до конца не изучены [7–9, 12]. Семья служит одним из основных, а иногда и единственным источником социальной поддержки. По некоторым данным, роль семьи наиболее существенна для женщин, а для мужчин важнее поддержка со стороны коллег, по другим – помощь со стороны супруга, независимо от пола, эффективней, чем со стороны родителей, друзей или коллег [1, 3, 15]. Социальная изоляция может быть связана с социально-экономическим положением в обществе, вследствие этого социальная поддержка часто отсутствует у пожилых и лиц с низким социальным статусом [14].

В некоторых популяционных исследованиях найдена корреляция между развитием социальной сети и здоровьем, в других – увеличение смертности социально изолированных индивидуумов от сердечно-сосудистых заболеваний носило случайный характер [12]. Тем не менее многими авторами доказано, что обширная социальная сеть связана со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [6, 11]. Следовательно, получены сведения, указывающие, что объединения с высокими уровнями социального взаимодействия имеют лучшее здоровье, чем те, где они низки. По мнению новосибирских ученых, важно изучать изменения фактора социальной поддержки у населения как одного из защитных социальных механизмов, смягчающих негативные последствия стресса [8].

Целью исследования явилось установление ассоциаций распространенности ишемической болезни сердца и уровней социальной поддержки у мужчин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования на открытой городской популяции методом «случайных чисел» была сформирована репрезентативная выборка из избирательных списков среди лиц мужского пола в возрасте 25–64 лет Центрального административного округа г. Тюмени. Выборка включала 1000 человек, четыре возрастные категории по десятилетиям жизни (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик на кардиологический скрининг составил 85,0 %.

Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета.

В режиме самозаполнения было проведено тестирование по психосоциальным методикам. Социальная поддержка оценивалась по двум позициям. Индекс близких контактов (ИСС) определялся по шкале близких контактов (тест Беркман – Сайма), состоящей из 17 утверждений с перечнем фиксированных ответов, и оценивался как низкий, средний, высокий. Индекс социальных связей (SNI) устанавливался на основе теста Беркман – Сайма, состоящего из 9 показателей социальных связей, по взаимодействию с которыми определялась степень активности респондента в социуме. По каждому показателю предусмотрено четыре градации степени активности: «нет», «да, очень активен», «да, отчасти активен», «не активен». Индекс социальных связей оценивался как низкий, средний, средневысокий, высокий.

Заключение о наличии ИБС проводилось по строгим и расширенным эпидемиологическим критериям. Выделяли «определенную» ИБС (ОИБС), «возможную» ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям.

Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для проведения корректного сравнительного анализа с данными других эпидемиологических исследований выполнена стандартизация показателей по возрасту с использованием прямого метода. При обработке полученных данных для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25–64 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным базового эпидемиологического исследования в открытой тюменской популяции 25–64 лет преобладал средний (37,3 %) и средневысокий (34,2 %) индекс социальных связей,

Таблица 1

Индекс близких контактов у мужчин 25–64 лет г. Тюмени с наличием и отсутствием разных форм ИБС

Группа	Низкий ICC		Средний ICC		Высокий ICC	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ОИБС	44	44,9	42*	42,9	12*	12,2
Возможная ИБС	15	41,7	13	36,1	8	22,2
ИБС по расширенным критериям	59	44,0	55*	41,0	20*	14,9
Без ИБС	275	38,4	314	43,9	127*	17,7
Всего	334		369		147	

Примечание. * – отличие от количества лиц с низким ICC статистически значимо при $p < 0,001$.

Таблица 2

Индекс социальных связей у мужчин 25–64 лет г. Тюмени с наличием и отсутствием разных форм ИБС

Группа	Низкий SNI		Средний SNI		Средневысокий SNI		Высокий SNI	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ОИБС	25 [#]	25,5	36	36,7	29	29,6	8**	8,2
Возможная ИБС	9	25,0	14	38,9	10	27,8	3	8,3
ИБС по расширенным критериям	34 ^{##}	25,4	50*	37,3	39	29,1	11**	8,2
Без ИБС	113	15,8	267***	37,3	246***	34,4	90	12,6
Всего	147		317		285		101	

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от количества лиц с низким SNI (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и лиц без ИБС (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$).

низкий SNI (15,9 %) достигал абсолютного максимума в старшей возрастной группе 55–64 лет, высокий SNI (12,6 %) – абсолютного минимума в этой же группе [1, 2]. Распространенность ИБС в мужской популяции г. Тюмени 25–64 лет составила 12,4 %, с преобладанием распространенности безболевого формы ИБС по строгим эпидемиологическим критериям и распространенности «возможной» ишемии миокарда по нестрогим эпидемиологическим критериям [5].

Индекс близких контактов в мужской популяции (низкий, средний, высокий) статистически значимо не различался у лиц с наличием и отсутствием ИБС. В то же время у мужчин с ОИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям низкий ICC встречался существенно чаще, чем высокий, в группе сравнения (лица без ИБС) сохранялась аналогичная тенденция (табл. 1). Индекс социальных связей имел существенные различия у мужчин с ОИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям (табл. 2); так, низкий SNI встречался у них существенно чаще, чем у лиц с отсутствием ИБС. Сравнительный анализ низкого и высокого уровней SNI также показал статистически значимые различия: у мужчин с наличием ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям низкий уровень SNI встречался существенно реже, чем

средний, в группе сравнения (у лиц с отсутствием ИБС) – существенно реже, чем средневысокий (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели г. Тюмень) у мужчин трудоспособного возраста с наличием ИБС установлен низкий уровень социальной поддержки. Сопоставимые результаты были получены и на открытой популяции мегаполиса Западной Сибири – г. Новосибирска. Так, популяционное исследование психосоциальных факторов в мужской популяции Новосибирска показало, что социальная поддержка проявляется в большей степени через близкие контакты с родственниками и друзьями, наблюдается ослабление социальной поддержки в виде социальных связей [8].

Уровень здоровья населения в зависимости от социальной поддержки был изучен в нескольких крупных исследованиях конца прошлого века. G.R. Parkerson et al. обнаружили, что чем лучше поддержка и меньше семейный стресс, тем лучше самочувствие опрошенных, несмотря на влияние всех остальных факторов. Вместе с тем внесемейная поддержка не коррелировала достоверно

ни с одним из показателей здоровья [14]. K. Arpin et al., изучая людей с различными заболеваниями, обратившихся в клинику по поводу дезадаптации к болезни, установили, что ни социально-экономические, ни биологические характеристики не влияли на качество адаптации, вместе с тем отношение к болезни и плохая семейная поддержка вместе объясняли 57 % случаев дезадаптации и 31 % случаев высокого уровня неудовлетворенности жизнью [9]. В проспективном исследовании 10 000 мужчин Израиля обнаружено, что недостаток супружеской поддержки играет более значительную роль в генезе стенокардии, чем курение и уровень холестерина [15].

По мнению новосибирских исследователей, тенденция к снижению «определенной» ИБС при высоких уровнях индекса близких контактов в открытой популяции мегаполиса Западной Сибири связана с протективным действием межличностных и семейных отношений. Авторы констатируют, что лица с высокими ICC и SNI менее подвержены стрессу на рабочем месте, имеют большую трудоспособность, несмотря на дополнительные нагрузки [8].

По мнению многих исследователей, брак – это один из самых мощных защитных механизмов социальной поддержки. Напротив, вдовство и развод являются острыми жизненными событиями. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди разведенных и овдовевших мужчин, а также никогда не состоявших в браке, значительно выше, чем у женатых [10]. Повышенная смертность среди одиноких мужчин может объясняться как наличием и других факторов риска (например, нарушения пищевого поведения), так и внутренними личностными проблемами. В то же время в большинстве исследований влияние стресса в семье на здоровье супругов сфокусировано на ощущениях счастья и удовлетворенности семейной жизнью.

Согласно результатам наших предыдущих исследований на тюменской когорте, в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлен высокий 12-летний относительный риск сердечно-сосудистой смерти у одиноких (2,62), вдовых (5,67) и состоящих в разводе (2,90) мужчин по сравнению с состоящими в браке (1,0). Оценка атрибутивного риска социального градиента в мужской когорте показала наибольший вклад в сердечно-сосудистую смерть группы вдовых – 69,2 % [4].

По данным литературы, у мужчин высокий уровень образования, высокая степень занятости на производстве связаны со снижением уровня риска сердечно-сосудистой смерти [13]. Косвенно это согласуется с нашими результатами по

выявленному низкому индексу социальных связей у 21,3 % лиц со средним уровнем образования, 26,0 % пенсионеров и неработающих [1, 2]. Вместе с тем, по данным настоящего исследования, в открытой популяции г. Тюмени у мужчин 25–64 лет с наличием ОИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям преобладал низкий уровень социальной поддержки, преимущественно за счет низкого индекса социальных связей.

Таким образом, результаты, полученные на открытой популяции г. Тюмени в отношении социальной поддержки и ее ассоциации с распространенностью ИБС, могут служить научной основой для проведения целенаправленных социально ориентированных профилактических мероприятий среди мужчин трудоспособного возраста и в других среднеурбанизированных сибирских городах.

ВЫВОДЫ

1. В открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели г. Тюмень) у мужчин трудоспособного возраста с наличием «определенной» формы ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям преобладает низкий уровень социальной поддержки.

2. У мужчин 25–64 лет с наличием «определенной» формы ИБС и ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям существенно чаще имеет место низкий индекс социальных связей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов А.М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции // Ист. и соц.-образ. мысль. 2013. (6). 103–105.
2. Акимов А.М. Стресс на рабочем месте и социальная поддержка в открытой мужской популяции // Теория и практ. обществ. развития. 2014. (1). 92–95.
3. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия // Сиб. науч. мед. журн. 2018. 38. (4). 127–129.
4. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкарев Г.С., Смазнов В.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Риск сердечно-сосудистой смертности и социальное положение в тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования // Кардиология. 2010. (7). 43–49.

5. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубачева И.А., Кузнецов В.А., Гакова Е.И., Перминова О.А. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия // Сиб. мед. журн. 2011. 26. (3, вып. 1). 153–157.
6. Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Смазнов В.Ю., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25–64 лет // Кардиология. 2012. (12). 12–16.
7. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации распространенности некоторых психосоциальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования) // Рос. кардиол. журн. 2018. 23. (9). 7–11.
8. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL») // Артериал. гипертензия. 2013. 19. (1). 27–31.
9. Arpin K., M. Fitch M., Browne G.B., Corey P. Prevalence and correlates of family dysfunction and poor-adjustment to chronic illness in specialty clinics // J. Clin. Epidemiol. 1990. 43. 373–383.
10. Ebrahim S., Wannamethee G., McCallum A., Walker M., Shaper A.G. Marital status, change in marital status, and mortality in middle-aged British men // Am. J. Epidemiol. 1995. 142. 834–42.
11. Group GBDNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 // Lancet Neurol. 2017. 16. 877–897.
12. King K.B. Psychologic and social aspects of cardiovascular disease // Am. Behav. Med. 1997. 19. 264–270.
13. Kivimäki M., Ferrie J.E., Brunner E., Head J., Shipley M.J., Vahtera J., Marmot M.G. Justice at work and reduced risk of coronary heart disease among employees: the Whitehall II Study // Arch. Intern. Med. 2005. 165. 2245–2249.
14. Parkerson G.R., Michener J.L., Wu L.R., Finch J.N., Muhlbaier L.H., Magruder-Habib K., Kertesz J.W., Clapp-Channing N., Morrow D.S., Chen A.L., Jokerst E. Associations among family support, family stress and personal functional health status // J. Clin. Epidemiol. 1989. 42. 217–229.
15. Zyzanski S.J., Medalie J.H., Ford A.B., Grava-Gubins I. Living arrangements and well being of the elderly // Fam. Med. 1989. 21. 199–205.

ASSOCIATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE INCIDENCE AND LEVELS OF SOCIAL SUPPORT IN MEN OF OPEN POPULATION

**Ekaterina Viktorovna AKIMOVA^{1,3}, Mikhail Yurievich AKIMOV²,
Ekaterina Ivanovna GAKOVA^{1,3}, Valeriy Vasilievich GAFAROV³**

¹ *Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center of RAS
625026, Tyumen, Melnikayte str., 111*

² *Industrial University of Tyumen
62500, Tyumen, Volodarsky srt., 38*

³ *Research Institute of Therapy and Prevention Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

A number of studies have shown that social support has a direct positive effect on health, since it plays the role of a buffer that alleviates psychosocial and physical stresses. The aim of the study was to establish associations of the prevalence of coronary heart disease and levels of social support in men of an open population of a mid-urbanized Siberian city. **Material and methods.** In order to conduct a one-stage epidemiological study on an open urban population using the «random number» method, a representative sample was drawn from the electoral lists among males aged 25–64 years of the Central Administrative District of Tyumen. The sample included 1000 people, four age categories by decades of life (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 years). The response to cardiac screening was 85.0 %. Social support was assessed by the Berkman – Syme test in two positions: the close contact index (ICC) and the social link index (SNI). The conclusion about the presence of coronary artery disease was conducted according to strict and extended epidemiological criteria. The «defined» coronary heart disease, «possible» coronary heart disease and coronary heart disease have been allocated according to expanded epidemiological criteria. **Results and discussion.** In the open population of the mid-urbanized Siberian city (on the model of Tyumen), men of working age with the presence of coronary heart disease were found mostly low level of social support mainly due to the low social link index. The results obtained in the open population of Tyumen in relation to social support and its association with the prevalence of coronary heart disease can serve as the scientific basis for conducting targeted socially-oriented preventive measures among working-age men in other urban-medium-sized Siberian cities.

Key words: epidemiological research, male population, social support, coronary heart disease.

Akimova E.V. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular disease, e-mail: akimova@cardio.tmn.ru

Akimov M.Yu. – candidate of technical sciences, docent, e-mail: akimov1307@mail.ru

Gakova E.I. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular disease, e-mail: gakova@cardio.tmn.ru

Gafarov V.V. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР УСПЕШНОГО РАЗВИТИЯ УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оксана Владимировна СТРЕЛЬЧЕНКО^{1,3}, Михаил Иванович ВОЕВОДА²,
Александр Леонидович ЗАЙГРАЕВ¹, Владимир Михайлович ЧЕРНЫШЕВ^{1,3}

¹ Сибирский окружной медицинский центр ФМБА России
630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, 15

² НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – оценить целесообразность и эффективность информатизации медицинской организации практического здравоохранения. **Материал и методы:** хронометраж, статистический анализ, систематизация, социологический (анкетный) опрос, объектом исследования является медицинская информационная система. **Результаты и их обсуждение.** Описана основная характеристика и принципы медицинской информационной системы, а также технология ее внедрения в учреждении практического здравоохранения. Представлены результаты использования системы в течение 5 лет, важные изменения в организации лечебно-диагностического процесса и управлении медицинской организацией. Введение электронной медицинской карты способствовало сокращению времени на ее заполнение и доставку из регистратуры в кабинет специалиста. Разработаны рациональные схемы маршрутизации граждан при проведении профилактических осмотров в рамках диспансеризации. При этом основной комплекс мероприятий, предусмотренный системой, осуществляется в настоящее время в течение 2–3 ч в течение одного дня (раньше на осмотр граждане тратили до 4 часов, иногда два дня). Использование в Сибирском окружном медицинском центре ФМБА электронного листка нетрудоспособности, позволило сократить сроки его оформления, исключить повторные посещения пациентами поликлиник по поводу неправильного оформления, осуществлять дистанционный контроль за правильностью заполнения. Модуль «Аптека» и создание единого сестринского поста способствовали более рациональному учету и использованию медикаментов в стационаре Центра, сократить расходы по этой статье на 15 %. Использование системы при переходе на эффективный контракт позволяет оперативно и объективно оценить деятельность работников и с учетом стоимости одного балла рассчитать размер стимулирующих выплат, с которыми сотрудники могут ознакомиться лично. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что информатизация медицинских организаций является важнейшим фактором успешного развития учреждения, способствует повышению качества и доступности медицинской помощи населению.

Ключевые слова: информатизация, управление, лечебно-диагностический процесс, пациент, население.

В Российской Федерации разработка и реализация программ информатизации здравоохранения ведется с 1992 г. К настоящему времени в стране созданы элементы информационно-коммуникационной инфраструктуры для нужд медицины, положено начало применению и распространению современных информаци-

онно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения. Вместе с тем разработанные информационные системы, как правило, носят узконаправленный характер, ориентированный на обеспечение частных функций и задач. Основной проблемой в области информатизации системы здравоохранения является отсутствие

Стрельченко О.В. – к.м.н., директор, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, e-mail: somc.glav@mail.ru

Воевода М.И. – д.м.н., проф., академик РАН, руководитель, e-mail: office@iimed.ru

Зайграев А.Л. – врач высшей квалификационной категории, начальник отдела организации медицинской помощи, медицинской статистики и экспертизы качества, e-mail: zal2014@ngs.ru.

Чернышев В.М. – д.м.н., проф. кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

унификации используемых программно-аппаратных платформ. Сегодня в медицинских учреждениях существует более 800 различных медицинских информационных систем. Единственный вид программного обеспечения, установленный практически повсеместно в учреждениях здравоохранения, – это разработанные программы учета реестров оказанных услуг в системе обязательного медицинского страхования, а также компоненты информационных систем обеспечения льготными лекарственными средствами.

В создавшейся ситуации медицинские организации вынуждены либо самостоятельно разрабатывать программы, либо адаптировать используемые другими учреждениями. Это требует дополнительных усилий, времени и значительных финансовых затрат [2–4].

Цель исследования – оценить целесообразность и эффективность информатизации медицинской организации практического здравоохранения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы хронометраж, статистический анализ, систематизация, социологический (анкетный) опрос. Объектом исследования является медицинская информационная система.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Сибирском окружном медицинском центре ФМБА (Центр) с ноября 2012 г. внедрена и в полном объеме используется медицинская информационная система (МИС) – полнофункциональный, масштабируемый и открытый продукт, рабочий инструмент руководителя, врача и всех сотрудников для решения комплекса лечебных и управленческих задач, стоящих перед современной поликлиникой и стационаром. Основные характеристики МИС – гибкость (система настроена на особенности Центра, перестраивается в случае изменения задач и функций, введения новых методов лечения), простота (удобный интерфейс пользователя, единообразие в отображении данных, унифицированная система навигации по медицинской карте пациента и четкое разделение инструментального и эксплуатационного режимов делают программу понятной и легкой для освоения даже неопытным пользователем) и интегрированность (все модули системы взаимосвязаны и работают в рамках единой схемы, все необходимые функции легкодоступны из единой системы управления с учетом особенностей работы врача).

Внедрение МИС в Центре осуществлялась на следующих принципах:

- охват всех разделов производственной деятельности и всех структурных подразделений;
- необходимое финансовое обеспечение по всем направлениям внедрения и эксплуатации МИС;
- разработка стандартов, единых технических и технологических требований к компьютерной и оргтехнике, программному обеспечению для бесперебойной работы системы;
- тесная совместная работа персонала Центра с командой внедрения по разработанному обоснованному техническому заданию и плану-графику;
- подготовка системных администраторов Центра для обеспечения стабильной работы системы, диагностики нештатных ситуаций, обучение медицинских и иных работников – пользователей системы (инструктажи, психологические тренинги, разъяснительная работа);
- формирование инструктивно-распорядительной базы Центра [3, 5].

В настоящее время к МИС подключены все структурные подразделения Центра: стационар, поликлиника, общие подразделения (администрация, статистическая служба, планово-экономический отдел, бухгалтерия, отдел кадров, организационный отдел, хозяйственная служба). Пятилетний опыт работы центра с использованием МИС позволяет достаточно объективно оценить результаты проведенной информатизации. Система позволяет координировать работу всех структурных подразделений учреждения, расположенных в разных районах Новосибирска.

С ноября 2012 г. в Центре ведутся *электронные медицинские карты (ЭМК)* амбулаторного больного (форма № 25/у-04), стационарного больного (форма № 003/у) со специально разработанным листом врачебных назначений. Внедрение ЭМК на базе МИС позволило максимально сократить время обработки медицинской документации на всех этапах, начиная с регистратуры: для первичного оформления амбулаторной карты на бумажном носителе требовалось до 15 мин, оформление ЭМК занимает около 5 мин (экономия времени при каждом посещении – в среднем 10 мин). В ЭМК консолидируется вся информация об истории болезни пациента, результатах его диагностических исследований и лечения, что сокращает время на сбор анамнеза и знакомство с информацией о патологическом процессе. В МИС могут параллельно работать врач и его ассистент для оперативного внесения необходимых сведений, осуществления лечебно-диагностических назначений, распечатки справок, заключе-

ний, других медицинских документов, что позволяет значительно сократить время их ожидания пациентом.

Организована предварительная дистанционная первичная запись пациента на прием к врачу – по телефону, через колл-центр и Интернет-сайт (до 30 % посещений). Запись на повторный прием и диагностические исследования осуществляется в кабинете врача, что также экономит время специалистов поликлиники и пациента, при этом маршрут его также исключает обращение в регистратуру [5]. В поликлинике создана удобная наглядная навигация для пациентов с обозначением размещения кабинетов и подразделений, обеспечена возможность оперативной связи и рассылки информации для специалистов поликлиники через МИС, что значительно сокращает время распространения служебной информации.

Реализован комплекс мероприятий по повышению эффективности деятельности *регистратуры*. Значительная экономия времени регистраторов достигнута за счет исключения действий с бумажной амбулаторной картой (розыск, оформление, доставка в кабинеты врачей); ранее на доставку карт в кабинеты врачей затрачивалось до 15 минут из каждого часа рабочего времени регистратора.

В Центре действует колл-центр для записи пациентов на прием к врачам и диагностические исследования, информирования граждан о порядке приема в поликлинике, направления на стационарное лечение. Колл-центр оснащен необходимым оборудованием (микрофонная гарнитура, телефоны, компьютер, включенный в локальную вычислительную сеть). Оснащение колл-центра позволяет контролировать весь массив поступающих звонков, использовать функцию отложенных звонков (связаться с пациентом при непринятом звонке), анализировать число звонков, долю пропущенных обращений. Для регистраторов и операторов колл-центра сформированы речевые модули (алгоритмы) для оптимизации процесса их общения с пациентами. Для каждой ситуации (порядок обращения в поликлинику, подготовка к диагностическим исследованиям, оформление медицинских документов и т.д.) подготовлен

краткий и точный текст, которым регистраторы пользуются для информирования лиц, обращающихся в поликлинику. Использование речевых модулей позволяет точно и кратко представить информацию пациенту (время общения с пациентом сокращено в среднем на 3–5 мин).

Разработаны рациональные схемы маршрутизации граждан при проведении профилактических осмотров, в том числе в рамках диспансеризации. Сформированы маршрутные карты с указанием номера кабинета, этажа, специалиста, вида мероприятия (осмотр, диагностическое исследование). Оптимизирована логистика осмотров с исключением дублирования маршрутов и сокращения времени ожидания приема (простая специалиста). Основной комплекс мероприятий в рамках профилактического осмотра в настоящее время занимает 2–3 ч в течение одного дня (раньше на осмотр граждане тратили до 4 ч, иногда в течение двух дней).

Для оптимизации процесса работы с медицинскими документами используются штрих-коды, позволяющие провести маркировку документов, емкостей с биологическими материалами для диагностических исследований. Использование штрих-кодов позволяет гарантированно, безошибочно и практически мгновенно идентифицировать пациента и принадлежность материала, вносить необходимые сведения в базы данных МИС, передавать результаты исследований в ЭМК пациента сразу же после завершения диагностического исследования. Врач через МИС оперативно (практически в режиме онлайн непосредственно из автоматических лабораторных анализаторов) извещается о результате исследования, значение которого выходит за пределы нормативного.

Центр был первым (2015 г.) и остается пока единственной медицинской организацией в Новосибирской области и одной из немногих в РФ, где листок нетрудоспособности оформляется полностью в электронном виде, без бумажного бланка при согласии пациента. На оформление электронного листка нетрудоспособности (ЭЛН) требуется около 5 мин (для оформления бумажного листка нетрудоспособности – не менее 15 мин) (таблица). Листки, оформленные в электронном

Таблица

Результаты хронометрических исследований заполнения листков нетрудоспособности

Вариант листка нетрудоспособности	Количество исследований	Длительность заполнения, с		
		Среднее арифметическое	Среднеквадратическое отклонение	Ошибка среднего арифметического
На бумажном носителе	50	901	8,5	1,2
Электронный листок нетрудоспособности	50	299	9,8	1,4

виде, исключают порчу их бланков и повторное посещение поликлиник в связи с этим. В системе предусмотрена опция внутреннего контроля правильности заполнения документа. Председатель Врачебной комиссии имеет возможность в режиме «онлайн» проконсультировать врача-специалисту и проверить уже оформленные листки нетрудоспособности, в том числе дистанционно. МИС позволяет сформировать электронный листок нетрудоспособности, подписать электронной цифровой подписью, направить его в базу данных Фонда социального страхования, доступную работодателям для расчета и выплаты пособия. За реализацию электронного листка нетрудоспособности коллектив центра дважды награждался Почетными грамотами федерального фонда социального страхования [1].

В стационаре с помощью МИС осуществляется планирование и контроль за использованием коечного фонда, в том числе по профилям, подразделениям, видам медицинской помощи и врачам. Записи в ЭМК стационарного больного кроме лечащего врача вносят другие привлекаемые специалисты, заведующие отделениями, медицинские сестры. Через МИС лечащие врачи оформляют направления на диагностические и лабораторные исследования, в том числе по экстренным показаниям, лист назначений и получают полную информацию об их выполнении. В Центре разработан порядок проведения диагностических исследований, предусматривающий размещения заключений по ним в сети в течение 60 мин. Принятые меры способствовали повышению и качества медицинской помощи, о чем свидетельствует отсутствие с 2014 г. замечаний по лечению больных и ведению медицинской документации со стороны экспертов страховых медицинских организаций. При помощи МИС организован учет медикаментов и расходных материалов, в том числе персонифицированный. Интеграция аптечного модуля с другими модулями системы позволяет проводить экономический анализ работы Центра, в частности получать различные оценки себестоимости услуг.

В стационаре создан и действует единый сестринский пост, который обеспечивает медикаментами 6 отделений. Через модуль «Аптека» МИС персонал поста направляет заявки в аптеку в соответствии с потребностями отделений, формирует для каждого пациента комплекты лекарственных средств, назначенных лечащим врачом, в соответствии с их перечнем, дозировкой, кратностью приема, ведет учет израсходованных препаратов. Организация единого сестринского поста и его работа в системе значительно упростила процесс формирования заявок на лекарственные

средства, их получение в аптеке и на едином посту, выдачи их пациентам, учета использованных лекарственных средств. При помощи МИС пересмотрена и оптимизирована вся логистическая система движения, использования и учета лекарственных средств в Центре, которые стали гораздо рациональней. Фактически исключены случаи перерасхода лекарственных средств и изделий медицинского назначения, наличия неиспользованных остатков (например, части блистера). В итоге после перехода на централизованное обеспечение лекарственными препаратами и их персонализированный учет стоимость курса лечения сократилось до 760–770 руб. (до организации единого сестринского поста на курс лечения одного пациента (на медикаменты) затраты составляли около 900 руб.), полученная экономия (15 %) по соответствующей статье расходов позволила расширить ассортимент лекарственных средств для пациентов и использовать более эффективные препараты [5].

В Центре используется система так называемого «эффективного контракта», при котором установлен перечень критериев оценки эффективности деятельности работников, определена их весомость в баллах, рассчитывается размер стимулирующих выплат в зависимости от достигнутых результатов. Значение части основных показателей деятельности врачей и медицинских сестер достоверно учитывается средствами МИС по каждому работнику, что позволяет объективно в количественном формате (число набранных баллов) оценить эффективность деятельности работников и с учетом стоимости одного балла рассчитать размер стимулирующих выплат, с которыми сотрудники могут ознакомиться лично.

Подтверждением правильности и эффективности проводимых преобразований являются не только «производственные» показатели (использования ресурсов, экономия финансовых средств и др.), но и мнение пациентов, их оценка деятельности учреждения. Как показали последние опросы, в которых приняли участие 49 пациентов, в целом работу стационара оценили как отличную 87 %, как хорошую – 10 % респондентов, 3 % затруднились ответить. Все пациенты, при необходимости госпитализации в будущем, хотели бы попасть в наш стационар. Все 65 опрошенных в поликлинике человек указали, что были приняты врачами во время, указанное в талоне, 96 % ожидали оформление документов в регистратуре менее 10 мин, у 97 % респондентов не возникло никаких сложностей при оформлении документов в регистратуре. Все отметили вежливое отношение к ним сотрудников регистратуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение МИС было успешным, поскольку носило системный и комплексный характер, что способствовало достаточно быстрой адаптации ее к условиям Центра, повышению эффективности работы последнего. Система позволила оптимизировать организацию и повысить эффективность лечебно-диагностического процесса, в том числе проведение диспансеризации. Реально упрощены обработка информационных потоков и процесс обмена сведениями между структурными подразделениями, а также между специалистами. Возросла действенность и оперативность принимаемых управленческих решений, все перечисленное выше способствовало повышению качества, культуры и доступности медицинской помощи, оказываемой населению, о чем свидетельствуют опросы пациентов и практически полное отсутствие замечаний со стороны экспертов страховых медицинских организаций по качеству лечения и оформлению документации.

Вместе с тем очевидно, что Минздраву РФ для более оперативной информатизации отрасли следует централизовать и активизировать свою работу. Прежде всего необходимо определить направления, по которым для всех федеральных, государственных и муниципальных медицинских организаций информационные системы должны быть обязательными и едиными, на следующем этапе на конкурсной основе отобрать лучшие или наиболее удачные (в этом случае доработать их) и обязать все подведомственные медицинские организации внедрить их, по остальным направ-

лениям отобрать и рекомендовать наиболее приемлемые, информативные и наименее затратные для внедрения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Заиграев А.Л., Стрельченко О.В.* Некоторые результаты реализации пилотного проекта «электронный листок нетрудоспособности» // Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». Том 4. Новосибирск: Сиб. универ. изд-во, 2015. 39–43.
2. *Коновалов А.А., Позднякова М.А.* Организация информационного обеспечения управления здравоохранением // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. 24. (2). 101–105.
3. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей региональных медицинских информационных систем (РМИС). М., 2016. 52 с.
4. *Сапрыкина В.В., Алмазов А.А.* Методика проведения информатизации ЛПУ // Здравоохранение. 2014. (3). 34–41.
5. *Стрельченко О.В.* Некоторые итоги информатизации Сибирского окружного медицинского центра // Научные труды ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства». Том 3. Новосибирск: Сиб. универ. Изд-во, 2015. 10–16.

INFORMATIZATION AS THE MOST IMPORTANT FACTOR IN THE SUCCESSFUL DEVELOPMENT OF HEALTHCARE FACILITIES

Oksana Vladimirovna STRELCHENKO^{1,3}, Mikhail Ivanovich VOEVODA²,
Alexandr Leonidovich ZAIGRAEV¹, Vladimir Mikhaylovich CHERNYSHEV^{1,3}

¹ Siberian District Medical Centre of FMBA of Russia
630007, Novosibirsk, Kainskaya str., 15

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of SB RAS»
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

³ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Purpose of research – to assess the feasibility and effectiveness of informatization of practical health care medical organization. **Material and methods:** timing, statistical analysis, systematization, sociological (questionnaire) survey, the object of the study is a medical information system. **Results and discussion.** The main characteristics and principles of the medical information system, as well as the technology of its implementation in the institution of practical health care are described. The results of the use of the system for 5 years, important changes in the organization of the diagnostic and treatment process and management of the medical organization are presented. The introduction of the electronic medical card helped to reduce the time for its filling and delivery from the registry to the specialist's office. The rational schemes of routing of citizens at carrying out of preventive examinations within the framework of the examination have been developed. At the same time, the main set of measures envisaged by it is currently carried out during 2–3 hours within one day (previously, citizens spent up to 4 hours for examination, sometimes two days). The medical disability electronic certificate used in the center, reduced the time of its registration, has ruled out re-visits of patients to clinics because of the wrong filling out, allowed us to realize the remote control over filling correctness. The module «Pharmacy» and the creation of a single nursing post contributed to a more rational accounting and use of medicines in the hospital Center, to reduce the cost of this article by 15 %. The use of the system in the transition to an effective contract allows quickly and objectively assessing the activities of employees and taking into account the cost of one point to calculate the amount of incentive payments, which employees can see in person. **Conclusion.** The results show that the informatization of medical organizations is the most important factor in the successful development of the institution, improves the quality and availability of medical care to the population.

Key words: informatization, management, diagnostic and treatment process, patient, population.

Strelchenko O.V. – candidate of medical sciences, director, assistant of the department of public health and health, e-mail: somc.glav@mail.ru

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director, e-mail: office@iimed.ru

Zaigraev A.L. – doctor of the highest qualification category, head of department of organization of medical care, medical statistics and examination of the quality, e-mail: zal2014@ngs.ru

Chernyshev V.M. – doctor of medical sciences, professor of the department of health care and public health, e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАК ЭЛЕМЕНТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Анатолий Иванович БАБЕНКО¹, Юрий Иосифович БРАВВЕ²,
Владимир Павлович НОВОСЕЛОВ³, Андрей Леонидович ТОМЧУК⁴,
Евгений Анатольевич БАБЕНКО¹

¹ *НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний
654041, г. Новокузнецк, ул. Кузцова, 23*

² *Городская клиническая больница № 1
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6*

³ *Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134*

⁴ *Государственный Новосибирский областной врачебно-физкультурный диспансер
630091, г. Новосибирск, ул. Гоголя, 3А*

В качестве элемента совершенствования социально-гигиенического мониторинга рассматривается включение показателя патологической пораженности. Данный критерий позволяет учесть донозологическое состояние организма человека и многокомпонентность развития патологических процессов. **Материал и методы.** Предлагается использовать информационные базы региональных диагностических центров и бюро судебно-медицинской экспертизы для определения распространенности патологии среди населения. По материалам проведенных ранее исследований, включающих анализ обращаемости пациентов в диагностический центр (за 3 года – 496,5 тыс.), реализации диагностических технологий, результатов вскрытия в бюро судебно-медицинской экспертизы 35,8 тыс. умерших и сопоставления их с показателями заболеваемости и смертности, установлена распространенность патологических поражений. **Результаты.** Разработаны аналитические модели с использованием методов моделирования и графопостроения. Модели включают все необходимые технологические этапы использования информационных баз медицинских учреждений, где возможна массовая диагностика патологии с достаточным уровнем ее выявляемости. Применение этих моделей позволило определить значимость отдельных методов диагностики для оценки распространенности заболеваний, функциональных и морфологических отклонений, а также наличие патологических процессов, приводящих к летальному исходу, и распространенность патологических поражений органов. Это служит основой для определения перспектив реализации не только диагностических и лечебных технологий, но и профилактических. **Заключение.** Представленные в статье аналитические модели целесообразно включить в общую систему оценок социально-гигиенического мониторинга для установления причинно-следственных связей с факторами среды обитания, оценки популяционной значимости отдельных факторов риска и расчета потенциальной востребованности медицинских технологий. Разработана аналитическая модель для определения стратегических позиций в охране здоровья населения с учетом этих информационных блоков.

Ключевые слова: социально-гигиенический мониторинг, аналитические модели, патологическая пораженность.

Бабенко А.И. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией стратегического планирования в здравоохранении, e-mail: bai@centersect.ru; http://orcid.org/0000-0001-6652-7903

Бравве Ю.И. – д.м.н., проф., главный врач, e-mail: gkb1@nso.ru

Новоселов В.П. – д.м.н., проф., начальник бюро, e-mail: nokbsme@nso.ru

Томчук А.Л. – главный врач, e-mail: tomchuk_a61@mail.ru

Бабенко Е.А. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории стратегического планирования в здравоохранении; http://orcid.org/0000-0001-6973-1002

Информационной основой определения стратегии в охране здоровья населения служит социально-гигиенический мониторинг (СГМ), задачей которого является оценка, анализ, прогнозирование состояния здоровья населения и среды его обитания, а также определение причинно-следственных связей между здоровьем населения и воздействием факторов окружающей среды. За более чем 20-летний период в формировании СГМ было несколько этапов. В задачу начального этапа входило сведение в единый комплекс уже существующих показателей официальной статистической отчетности с переводом информации с бумажных носителей на электронные. Это позволило проводить расчеты показателей, их представление в табличных вариантах, давать сравнительные оценки по отдельным территориям, годам, классам болезней, факторам среды и т.д. Следующий этап совершенствования СГМ связан с включением в него комплекса интегрированных показателей по оценке состояния окружающей среды, гигиенических условий проживания, труда, питания, обучения, демографических процессов, заболеваемости, инвалидности, смертности населения, деятельности отдельных медицинских служб.

Специалистами в области гигиенических наук подробно и детально разработаны методы установления наличия вредных веществ в окружающей среде, их концентрации, возможного влияния на состояние здоровья населения (риск-факторы) как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Дальнейшее развитие СГМ предполагает, с одной стороны, учет многофакторности процесса формирования здоровья населения и необходимости выбора наиболее информативных показателей [10, 13, 14], с другой – более углубленное познание факторов риска на популяционном уровне [5, 8, 11, 16], в том числе с учетом донозологических состояний [12], что будет способствовать адекватному выбору управленческих решений [2] и реализации профилактических технологий [9], с третьей – возможность прогнозирования риска здоровью на основании гигиенических оценок [6]. В этой связи при установлении причинно-следственных связей наличия негативных факторов среды и показателей здоровья населения важно знать не только объем и структуру заболеваемости населения, учитываемой по результатам обращаемости за медицинской помощью, но и распространенность патологии в органах и системах. Таким образом, ставится вопрос о необходимости включения в СГМ показателей, характеризующих распространенность патологических процессов, в том числе на донозологическом уровне [15]. Это выдвигает задачу, каким

образом использовать в СГМ информацию об общепатологических состояниях, фиксируемых до момента возникновения того или иного заболевания, и как учитывать различные модели развития патологических процессов. Это, по мнению В.М. Дильмана [3], может лечь в основу определения перспектив реализации профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий для снижения заболеваемости.

В данном случае речь идет об анализе многокомпонентных патологических состояний [4], что дает возможность прогнозировать потребность в различных видах медицинской помощи, учитывая не только основное заболевание, но и сопутствующую патологию. В этой связи следующий этап развития СГМ должен включать результаты более глубокого познания распространенности патологии среди населения путем включения в него материалов массовой диагностики патологии в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля. Становится важным осуществление отбора из всего обширного комплекса показателей, характеризующих морфологические и функциональные отклонения в состоянии органов, систем организма и т.д., наиболее значимых для оценки здоровья населения во взаимосвязи с факторами среды обитания.

Таким образом, учет и анализ распространенности патологических поражений на популяционном уровне – важнейший этап развития СГМ, поиска причинно-следственных связей между негативными факторами среды обитания и распространенностью патологии среди населения. В этой связи использование показателя патологической пораженности, который отражает распространенность морфологических и функциональных отклонений (выявленных различными диагностическими методами), способных в дальнейшем привести к заболеваниям, становится целесообразным. К тому же учет патологических поражений является более индикаторным критерием, чем заболеваемость, тем более при изучении во взаимосвязи с гигиеническими факторами среды.

Важно отметить, что в СГМ ведется учет нозологических форм заболеваний в соответствии с международной классификацией болезней, использование которой позволяет проводить сравнительный анализ по отдельным территориям, контингентам населения, группам заболеваний и т. п., применяя унифицированный подход. Вместе с тем разработка стратегических прогнозов в формировании здоровья населения, возникновение патологических процессов в поколениях людей затруднены вследствие учета только нозологических форм заболеваний без фиксации началь-

ных стадий развития патологических процессов. Включение в СГМ показателя патологической пораженности даст возможность рассчитывать потенциальную востребованность не только диагностических и лечебных технологий, но и профилактических, а также предлагать ориентиры для научных исследований.

Следовательно, показатели патологической пораженности населения могут служить дополнительным звеном СГМ. Это потребует, в свою очередь, создания соответствующих аналитических моделей и технологий по использованию информационных баз не только лечебно-профилактических учреждений, медицинских информационно-аналитических центров, но и региональных диагностических центров, бюро судебно-медицинской экспертизы, врачебно-медицинских комиссий военкоматов и других организаций, где возможна массовая диагностика патологии, а также при проведении специальных крупномасштабных научных исследований, ориентированных на обобщенные персонифицированные данные.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лабораторией стратегического планирования в здравоохранении НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний в течение ряда лет проводилось исследование информационных баз Новосибирского областного клинического диагностического центра (ДЦ) и Новосибирского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) на предмет возможности использования результатов обследования населения и материалов патоморфологических исследований органов умерших для оценки распространенности патологических процессов и патологических поражений [1, 7].

Были просмотрены годовые отчеты ДЦ за 3 года с анализом объемов применения различных методов диагностики (макро-, микро-, функциональные методы), уровня выявляемости патологии и определением значимости соответствующего метода (расчет коэффициента относительной важности) для оценивания распространенности патологии среди населения. Были проанализированы результаты обследования 496,5 тыс. пациентов, включая 115,5 тыс. рентгенологических исследований, 23,0 тыс. результатов компьютерной томографии, 330,0 тыс. ультразвуковых исследований, 51,9 тыс. эндоскопических, 333,9 тыс. функциональных методов диагностики, 165,6 тыс. клиничко-диагностических, 429,0 тыс. патоморфологических (цитологических и гистологических), 376,8 тыс. радио-

иммунологических, а также 296,5 тыс. консультативных приемов.

Анализ материалов БСМЭ проводился в два этапа. На первом оценивалась распространенность патологических поражений у умерших в трудоспособном возрасте от механических травм. Изучались материалы вскрытия по стандартной схеме 5750 умерших и 400 – с углубленной патоморфологической диагностикой патологии в органах. На втором этапе анализировались результаты вскрытия 35,8 тыс. умерших от насильственной смерти, а также 5,7 тыс. умерших от болезней в возрасте 18–69 лет и 2,8 тыс. – с углубленным исследованием органов и тканей. На основании данных материалов рассчитывались показатели патологической пораженности, что, в совокупности с анализом заболеваемости населения Новосибирской области (годовая отчетная форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зафиксированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения») и причин смерти (отчетная форма С51 областного статистического управления), позволило определить потенциальную востребованность медицинских технологий и приоритеты развития медицинских служб. При этом использовались статистические методы, моделирование и графопостроение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований информационных баз данных медицинских организаций были сформированы аналитические модели, позволяющие оценивать распространенность патологии среди населения и определять перспективы (направленность, объемы, структуру) реализации медицинских технологий и стратегические позиции территориального здравоохранения.

На основе материалов ДЦ была разработана модель по оценке распространенности патологии среди населения на основе заболеваемости населения и его обращаемости в данное медицинское учреждение (рис. 1). Данную модель составляют четыре основных информационных блока.

Население, обращаясь в ДЦ, проходит обследование теми или иными диагностическими методами, а также консультирование врачами специалистами. Наличие или отсутствие патологии в органах, тканях и системах организма фиксируется в специальных документах и заносится в соответствующие информационные базы учреждения. К макродиагностическим методам относят рентгенологические, рентгенокомпьютерную томографию, ультразвуковые и эндоско-

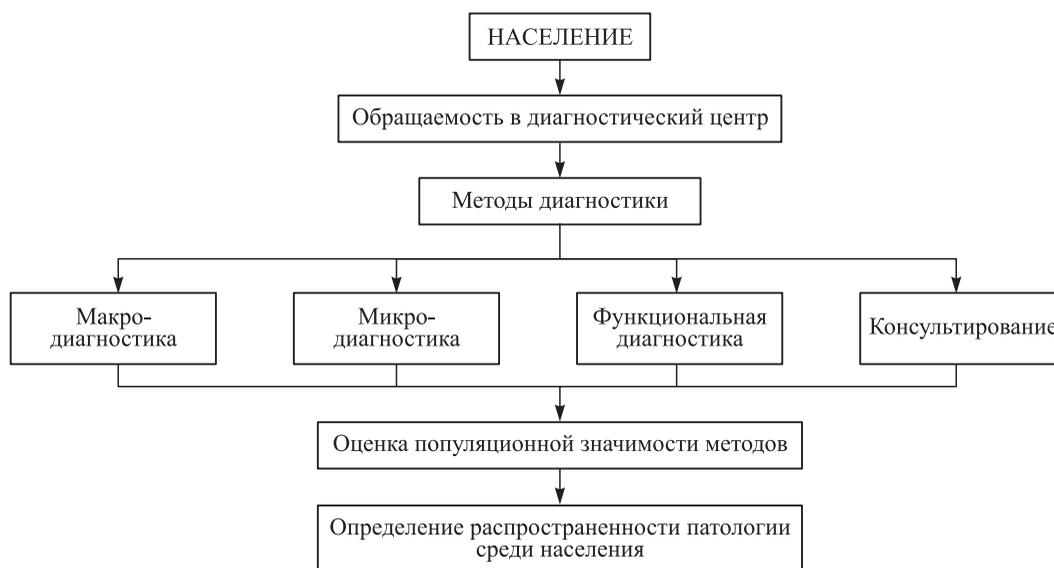


Рис. 1. Аналитическая модель определения распространенности патологии среди населения (по материалам клинического диагностического центра)

пические исследования. На основе функциональных методов диагностики определяют состояние кардиореспираторной, нейрофизиологической и ангиологической систем. Микродиагностические методы дают более глубокое познание о характере патологических процессов и поражений органов, что определяется на основе клинико-диагностических, патоморфологических, радиоиммунологических, медико-генетических и других исследований. Консультирование пациентов осуществляется врачами – специалистами соответствующего профиля с установлением основного диагноза по нозологическому принципу, наличия сопутствующих заболеваний и отклонений от нормы.

Следующий аналитический этап включает определение популяционной (социально-гигиенической) значимости того или иного метода диагностики. Основными критериями отбора метода являются массовость его применения и уровень выявляемости патологии. Рассчитывается коэффициент относительной важности как произведение этих двух параметров.

В результате исследования установлено, что рентгенологические методы наиболее значимы при выявлении фиброзно-кистозной мастопатии, фиброаденом и кист молочной железы, артрозов, остеохондрозов и сколиозов, непроходимости маточных труб, хронических воспалительных процессов в грудной полости, пиелонефритов, гастродуоденитов. Методы рентгенокомпьютерной томографии в большей степени выявляют наличие патологии головного мозга, органов брюшной полости, костей и суставов. Ультразвуковые исследования дают возможность устано-

вить наличие желчнокаменной болезни, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, мочекаменной болезни и наличие кист надпочечников, узловые образования и диффузные изменения щитовидной железы, злокачественные новообразования женских половых органов, миом и кист матки. Эндоскопические методы значимы при установлении патологии пищевода и желудка, опухолей кишечника, хронического бронхита.

В большой группе клинико-диагностических методов значимым оказался только метод биохимического селективного скрининга и энзимо-анализа при выявлении нарушений обмена веществ. Гистологические методы важны при установлении патологии мягких тканей, тонкого кишечника и желудка. Радиоиммунологические методы эффективны при выявлении хромосомной патологии. Среди функциональных методов значимой является эхокардиография при установлении гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, поражений митрального клапана, а также нейрофизиологические методы, определяющие наличие поражений головного мозга. При консультативном приеме, в основном специалистами терапевтического профиля, фиксируется патология щитовидной железы, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, хронические гепатиты и цирроз печени.

Все это в совокупности и при сопоставлении полученных результатов с уровнем заболеваемости по данным обращаемости за медицинской помощью в различные лечебно-профилактические учреждения позволяет оценить объем и структуру распространенности патологии среди населе-

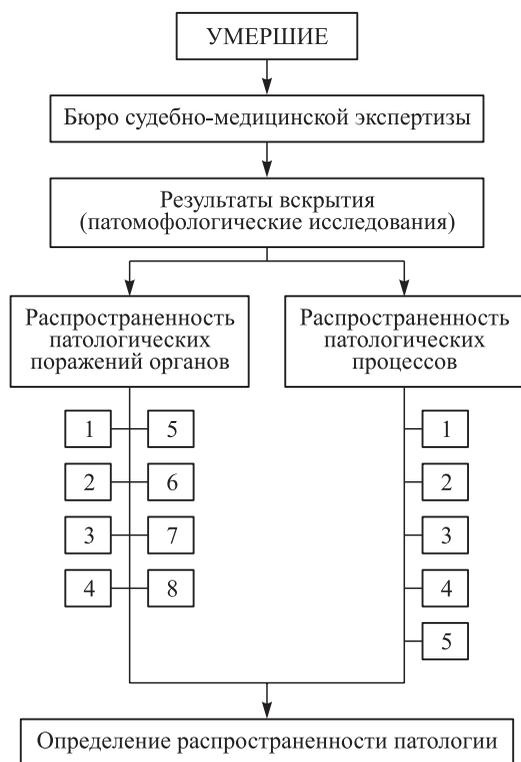


Рис. 2. Аналитическая модель определения распространенности патологии (по материалам патоморфологических исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы умерших). Органы: 1 – сердце, 2 – печень, 3 – легкие, 4 – почки, 5 – поджелудочная железа, 6 – головной мозг, 7 – желудок, 8 – кишечник и другие органы; процессы: 1 – дистрофические, 2 – воспалительные, 3 – нарушения кровообращения и лимфотока, 4 – компенсаторно-приспособительные, 5 – прочие

ния и проводить расчеты потенциальной востребованности медицинских технологий.

Разработка аналитической модели с использованием информационной базы БСМЭ (рис. 2) дает возможность установить распространенность патологических процессов и патологических поражений, не выявленных при жизни данного контингента умерших. При этом полученную информацию условно можно перенести на поколения людей, живущих в тех же условиях среды и, с определенной долей вероятности, имеющих патологические поражения, которые впоследствии определяют их обращаемость в медицинские учреждения.

Для оценки распространенности патологических процессов и патологических поражений был составлен специальный классификатор, на основании которого данные патоморфологических исследований трупного материала фиксировались и

в дальнейшем подвергались анализу в половозрастном аспекте. Было выделено пять основных групп патологических процессов: дистрофические (включающие морфологические и обменные процессы), воспалительные (паренхиматозные, экссудативные, пролиферативные), нарушения кровообращения и лимфотока (инфаркт, тромбоз, плазморрагия и др.), компенсаторно-приспособительные (гипертрофия, гиперплазия, склерозирование и др.) и прочие (некроз, опухоли). Среди патологии органов фиксировались поражения сердца, печени, легких, почек, поджелудочной железы, головного мозга, желудка, кишечника.

Следующий аналитический этап включал в себя оценку прогностической значимости показателя патологической пораженности того или иного органа и определение распространенности патологии в совокупности с наличием патологических процессов, приводящих к летальному исходу, и причин смерти.

Представленные аналитические модели требуют адекватного включения их в общую систему оценок СГМ для установления взаимосвязи распространенности патологии с факторами среды, оценки популяционной (социально-гигиенической) значимости отдельных факторов риска и расчета потенциальной востребованности медицинских технологий. Это является основой для выбора стратегических позиций в охране здоровья населения как основной цели социально-гигиенического мониторинга (рис. 3).

Таким образом, разработанная аналитическая модель включает в себя два основных информационных блока: население и среда обитания. В блоке «население», учитывающем распространенность патологии, рассматриваются:

- показатели смертности, ее причины, что в отдельности отражает объем и структуру демографических потерь населения;

- заболеваемость по данным обращаемости за медицинской помощью, что характеризует нагрузку на отдельные службы здравоохранения и востребованность медицинских технологий;

- результаты обследования пациентов в региональных ДЦ, свидетельствующие о распространенности заболеваний и наличии патологических процессов и функциональных отклонений в организме;

- результаты патоморфологических исследований в БСМЭ, показывающие распространенность патологических поражений и патологических процессов, приводящих к летальному исходу.

В совокупности две последние информационные части дают наиболее полное представление о распространенности патологии среди населения.

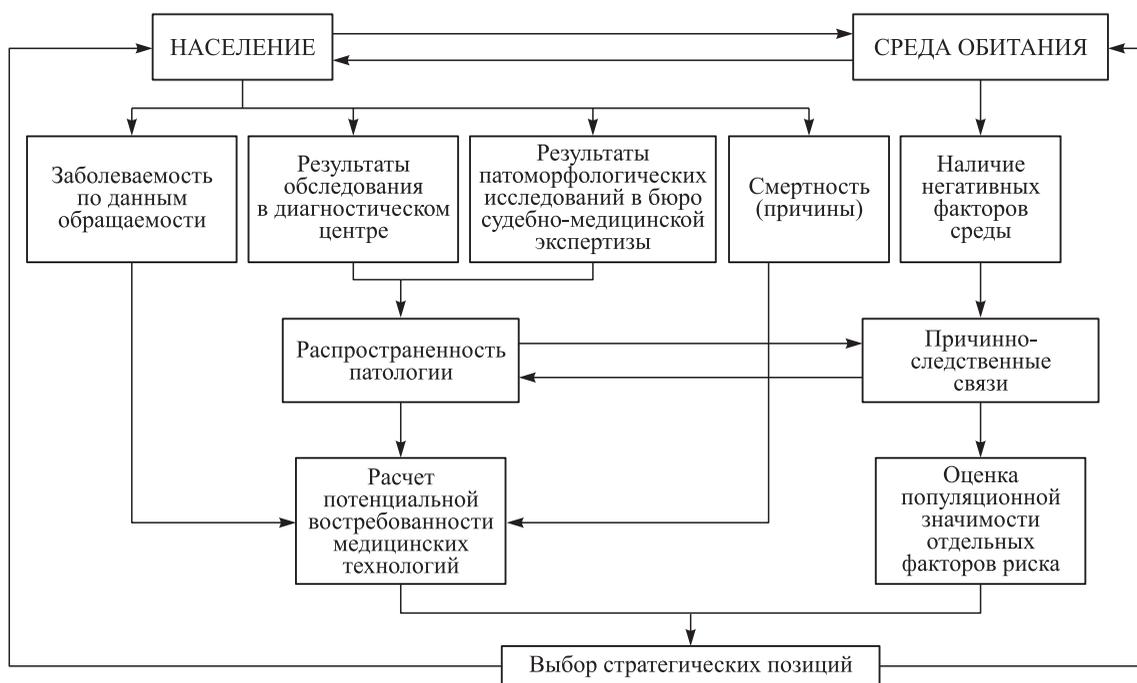


Рис. 3. Аналитическая модель выбора стратегических позиций на основании распространенности патологии, оценки популяционной значимости негативных факторов среды и востребованности медицинских технологий

В целом этот информационный блок позволяет проводить расчеты потенциальной востребованности медицинских технологий как диагностических, лечебных, так и профилактических.

Информационный блок «среда обитания», включающий весь спектр негативных факторов среды, наиболее эффективно сопоставлять не с причинами смерти и заболеваемостью населения, отдельных его контингентов и групп, а с распространенностью патологии, т.е. с распространением у населения морфологических и функциональных отклонений в организме – патологической пораженностью. Это позволяет предопределять объем и структуру дальнейшего развития заболеваний среди населения. Установление причинно-следственных связей между распространенностью патологии и негативными факторами среды дает возможность адекватно оценить популяционную значимость отдельных факторов риска. Популяционная значимость является интегрированным критерием, учитывающим численность населения, подвергающегося действию того или иного фактора, плотность его расселения по территории.

В целом же эта часть СГМ позволяет определить набор стратегических позиций по снижению распространенности патологии, влияния негативных факторов среды и перспективы развития медицинской помощи. При этом, определяя приоритеты в количественном выражении (удельный вес значимости), можно проранжировать страте-

гические позиции и в дальнейшем разрабатывать меры по их реализации (программы, планы, отдельные мероприятия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные аналитические модели позволяют использовать в системе оценок СГМ показатель патологической пораженности, который дает более широкое и глубокое представление о распространенности патологии среди населения, нежели показатели заболеваемости и смертности. В совокупности эти три критерия здоровья населения являются основой для расчетов потенциальной востребованности медицинских технологий.

Сопоставление информационных блоков по определению распространенности патологии с информацией о наличии негативных факторов среды позволяет находить более четкие причинно-следственные связи в системе СГМ и оценивать популяционную значимость факторов среды обитания. Это особенно важно с точки зрения, что развитие цивилизации идет по спирали, и каждый следующий виток короче предыдущего, что свидетельствует об определенном ускорении, с которым идут процессы экологического, демографического, социального и экономического развития. При этом отмечается увеличение средней продолжительности жизни одного поколения людей.

Таким образом, каждое новое поколение сталкивается с ускоренным изменением среды обитания, соответственно, более быстрыми темпами изменяется структура распространенности патологии среди населения, к чему должна быть готова система здравоохранения. На это и должна быть направлена его стратегия. Использование предлагаемых аналитических моделей для совершенствования СГМ позволяет определять стратегические позиции с учетом ускоренного развития основных процессов развития общества.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко А.И., Бравве Ю.И., Томчук А.Л., Никифоров Д.Б. Этапы социально-гигиенической оценки распространенности патологии среди населения // Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья. 2013. (2). 65–69.
2. Беляев Е.Н., Фокин М.В., Новиков С.М., Прусаков В.М., Шашина Т.А., Шаяхметов С.Ф. Актуальные проблемы совершенствования оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия // Гигиена и санитария. 2013. (5). 53–55.
3. Дильман В.М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987.
4. Дмитриев В.И., Соломонов А.Д., Балыгин М.М. Изучение множественных причин смерти – важный шаг к пониманию современного состояния смертности населения // Здравоохранение Рос. Федерации. 2006. (2). 17–21.
5. Зайцева Н.В., Шляпников Д.М., Шур П.З., Алексеев В.Б., Унгурияну Т.Н., Бузинов Р.В. Изучение здоровья населения, проживающего в зоне влияния крупного промышленного предприятия с применением оценки риска и эпидемиологических методов исследования // Экол. человека. 2013. (12). 33–39.
6. Зайцева Н.В., Шур П.З., Май И.В., Кирьянов Д.А. К вопросу о применении прогнозирования эволюции риска здоровью в гигиенических оценках // Гигиена и санитария. 2016. 95. (1). 106–112.
7. Новоселов В.П., Бабенко А.И., Бабенко Е.А., Никифоров Д.Б. Объем и структура вскрытий в бюро судебно-медицинской экспертизы умерших в зависимости от возраста и причины смерти // Вестн. суд. медицины. 2016. 5. (2). 26–31.
8. Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения // Гигиена и санитария. 2015. 94. (3). 5–9.
9. Ракитский В.Н. Проблемы современной гигиены // Гигиена и санитария. 2015. 94. (4). 4–7.
10. Рахманин Ю.А., Леванчук А.В., Копытенкова О.И. Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга территорий крупных городов // Гигиена и санитария. 2017. 96. (4). 298–301.
11. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины // Гигиена и санитария. 2014. 93. (5). 5–10.
12. Сетко Н.П., Вахмистрова А.В., Сетко А.Г., Булычева Е.В. Интегральная донозологическая оценка здоровья подростков в условиях комплексного влияния факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. 2017. 96. (10). 1009–1012.
13. Сорокин О.Г., Ушаков И.Б. Значение интегральной оценки состояния организма для совершенствования санитарно-гигиенического мониторинга // Гигиена и санитария. 2008. (5). 85–88.
14. Фридман К.Б., Крюкова Т.В. Урбанизация – фактор повышенного риска здоровью // Гигиена и санитария. 2015. 94. (1). 8–11.
15. Щепин О.П., Медик В.А. Методология и основные результаты комплексного изучения здоровья населения Новгородской области // Вестн. РАМН. 2008. (4). 34–39.
16. Яблоков А.В. О концепции «популяционного груза» (обзор) // Гигиена и санитария. 2015. 94. (6). 11–15.

ANALYTICAL MODELS OF ESTIMATION OF PATHOLOGY PREVALENCE AMONG THE POPULATION AS AN ELEMENT OF IMPROVEMENT OF SOCIAL AND HYGIENIC MONITORING

Anatoly Ivanovich BABENKO¹, Yury Iosifovich BRAVVE², Vladimir Pavlovich NOVOSELOV³, Andrey Leonidovich TOMCHUK⁴, Evgeny Anatolyevich BABENKO¹

¹ *Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases
654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23*

² *City Clinical Hospital No. 1
630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6*

³ *Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Expert Examination
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 134*

⁴ *State Novosibirsk Regional Medical Exercises Dispensary
630091, Novosibirsk, Gogolya str., 3A*

The inclusion of an indicator of pathological prevalence is considered as an element of improvement of social and hygienic monitoring. This criterion allows considering donosological state of the human body and complexity of the development of pathological processes. **Material and methods.** It is offered to use information data bases of the regional diagnostic centers and bureau of forensic medical expert examination for determination of pathology prevalence among the population. The prevalence of pathological lesions is established on the materials of the researches conducted earlier, including the analysis of appeal ability of patients to the diagnostic center (for 3 years – 496.5 thousand), realization of diagnostic technologies, the results of the necropsy of 35.8 thousand of the deceased at the bureau of forensic medical expert examination and their comparison with the indices of incidence and mortality. **Results.** Analytical models with the use of the methods of modeling and plotting are elaborated. The models include all necessary technological stages in the use of information data bases of medical institutions where the mass diagnosis of pathology with the sufficient level of its revealing is possible. Application of these models has allowed defining the importance of separate methods of diagnostics for the assessment of the disease incidence rate, functional and morphological deviations and also the presence of the pathological processes leading to a lethal outcome and the prevalence of pathological organ lesions. It forms a basis for determination of prospects of realization not only diagnostic and medical technologies, but also preventive ones. **Conclusion.** It is expedient to include the analytical models presented in the paper in the general system of estimates of social and hygienic monitoring for identifying cause-effect relations with the factors of the habitat, assessment of population importance of separate risk factors and calculation of potential demand for medical technologies. The analytical model is developed for definition of strategic positions in public health protection taking into account these information blocks.

Key words: social and hygienic monitoring, analytical models, pathological prevalence.

Babenko A.I. – doctor of medical sciences, professor, chief researcher, head of the laboratory for strategic planning in healthcare, e-mail: bai@centercem.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6652-7903>

Bravve Yu.I. – doctor of medical sciences, professor, head physician, e-mail: gkb1@nso.ru

Novoselov V.P. – doctor of medical sciences, professor, chief of Bureau, e-mail: nokbsme@nso.ru

Tomchuk A.L. – head physician, e-mail: tomchuk_a61@mail.ru

Babenko E.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory for strategic planning in healthcare; <http://orcid.org/0000-0001-6973-1002>

ОСОБЕННОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НОВОСИБИРСКОМ ФИЛИАЛЕ МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА

Ксения Александровна БЕЛОУСОВА, Дарья Римовна МАМУЛАТ,
Михаил Александрович ШАРОХИН, Игорь Леонидович ПЛИСОВ,
Наталья Геннадьевна АНЦИФЕРОВА, Валентина Валентиновна СОЛОВЬЕВА

*МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10*

Цель исследования – оценить эффективность разработанного алгоритма динамического офтальмологического наблюдения и лечения недоношенных детей в Новосибирском филиале (НФ) МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. **Материал и методы.** За последние четыре года (2014–2017 гг.) под динамическим наблюдением офтальмологов НФ МНТК «Микрохирургия глаза» находилось 903 недоношенных ребенка. Ретинопатия недоношенных (РН) выявлена у 302 (33,4 %), показания к проведению лазеркоагуляции сетчатки установлены у 78 (25,8 %) детей с РН, трем (16,6 %) из которых были выполнены повторные вмешательства. У 72 (92,3 %) прооперированных детей отмечен индуцированный регресс заболевания после проведенного лазерного лечения. Неблагоприятный исход ретинопатии недоношенных, характеризовавшийся развитием IV–V стадии заболевания, выявлен у 6 (7,6 %) прооперированных пациентов, из них задняя агрессивная форма заболевания установлена у 4 (66,7 %) детей. **Результаты и их обсуждение.** Своевременный первичный и последующие динамические осмотры недоношенных детей офтальмологами в условиях специализированных стационаров, полноценное их обследование позволяют выявить ранние признаки РН, при необходимости провести лазеркоагуляцию сетчатки, что минимизирует риск инвалидности вследствие слепоты и слабовидения у таких пациентов. Уменьшение числа проводимых лазеркоагуляций сетчатки при неизменном количестве осмотров, небольшое количество пациентов с терминальными стадиями заболевания свидетельствуют о высокой эффективности динамического наблюдения и лечения детей с ретинопатией недоношенных.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, лазеркоагуляция сетчатки глаза, задняя агрессивная ретинопатия недоношенных.

Ретинопатия недоношенных (РН) – мультифакториальное заболевание, частота возникновения и тяжесть течения которого обусловлены влиянием множества перинатальных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на незрелую сетчатку глаза недоношенного ребенка и приводящих к нарушению ее нормального васкулогенеза [5, 7]. Для снижения заболеваемости РН и повышения эффективности выявления данной патологии, определения правильной тактики ведения таких пациентов важна совместная междисциплинарная работа офтальмологов, неонатологов, неврологов и педиатров [6]. По данным научной литературы, частота возникновения РН

в России составляет от 9 до 46 %, а среди детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, достигает 69–90 %. РН служит одной из основных причин слепоты и слабовидения у детей раннего возраста [16–18]. Так, по данным ВОЗ, РН является причиной полной слепоты в 5 % случаев [8, 15, 19], в России этот показатель достигает 18 % [2–4]. В последние годы в РФ при относительно стабильных показателях частоты преждевременных родов в год (от 5 до 12 %) повышается выживаемость детей с экстремально низкой массой тела при рождении, в связи с чем существенно изменилась структура выживших недоношенных детей. С учетом перехода в 2012 г. Российской Федера-

Белусова К.А. – врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, e-mail: belousova-k-a@mail.ru

Мамулат Д.Р. – врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения

Шарохин М.А. – врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, e-mail: mikhaildok@mail.ru

Плисов И.Л. – д.м.н., зав. 3-м офтальмологическим отделением, e-mail: plisov_rus@mail.ru

Анциферова Н.Г. – к.м.н., врач-офтальмолог 3-го офтальмологического отделения, e-mail: dr_anz@mail.ru

Соловьева В.В. – врач-педиатр

ции на международные критерии регистрации рождения (срок гестации 22 недели, масса тела при рождении 500 граммов и более) и внедрение современных технологий выхаживания глубоко недоношенных детей существенно улучшились показатели выживаемости. В этой связи закономерно, что у данного контингента младенцев РН не только возникает чаще, но и протекает тяжелее [1, 10, 12–14, 20, 22]. Убедительно показано, что частота развития РН зависит как от степени недоношенности ребенка, так и от соматической отягощенности и условий выхаживания [9, 11, 21].

Цель исследования – оценить эффективность используемого алгоритма динамического офтальмологического наблюдения и лечения недоношенных детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Новосибирском филиале (НФ) МНТК «Микрохирургия глаза» в период с 2014 по 2017 г. под наблюдением находилось 903 ребенка, родившихся недоношенными. Осмотры проводили офтальмологи, прошедшие специальную подготовку на цикле «Ретинопатия недоношенных» в г. Санкт-Петербурге на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и владеющие методиками осмотра и лазерного лечения детей с РН. Алгоритм работы, связанный с офтальмологическим наблюдением за недоношенными детьми на территории Новосибирской области, в г. Новосибирске и в НФ МНТК «Микрохирургия глаза» определен с учетом организационной «специфики» региона. В частности, в связи с отсутствием многопрофильной детской больницы и возможности специализированного наблюдения в условиях Новосибирского городского перинатального центра (НГПЦ) (отсутствует поликлиническое отделение) динамическое наблюдение осуществляется следующим образом.

1. Осмотр офтальмологом проводится всем недоношенным детям, рожденным при сроке гестации от 22 до 35 недель и/или с массой тела при рождении менее 2000 г.

2. Недоношенные дети осматриваются с 31-й недели постконцептуального возраста (ПКВ) до 37-й недели на базе трех структурных подразделений: в условиях НГПЦ, в период пребывания на лечении в детском стационаре и на амбулаторном этапе их наблюдения. Осмотры проводятся в присутствии сотрудников НГПЦ, по информированному согласию законных представителей детей. График осмотра соответствовал установленному в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.10.2012 г. № 442н

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

3. Дети, рожденные при сроке гестации более 28 недель и имеющие соматическую отягощенность в неонатальном периоде, в частности, перенесшие тяжелую асфиксию при рождении, внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3 степени, с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком, синдромом дыхательных расстройств, бронхолегочной дисплазией, инфекционными заболеваниями и т.п., осматриваются на неделю ранее установленного срока для исключения редких случаев раннего развития РН (согласно клиническим рекомендациям «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы РН» от 19.12.2013).

4. С момента выписки из стационара, но не ранее 37-й недели ПКВ и до окончания сроков наблюдения, недоношенные дети осматриваются в НФ МНТК «Микрохирургия глаза» в условиях специализированного кабинета согласно регламенту офтальмологического наблюдения, принятого на территории Новосибирской области и г. Новосибирска. Так, если ребенок выписан ранее 37-й недели ПКВ, осмотр проводится на базе НГПЦ. Обязательным условием при осмотре офтальмологом является наличие предварительного заключения педиатра и его участие или, при необходимости, участие анестезиолога-реаниматолога, а также присутствие законных представителей ребенка.

5. Если признаков РН не выявляли, повторные осмотры офтальмолога проводятся каждые две недели до достижения 43–45 недель ПКВ, т.е. до момента завершения васкуляризации сетчатки глаза.

6. При выявлении РН осмотры офтальмолога осуществляются 1 раз в неделю, а при появлении признаков «плюс»-болезни – 1 раз в 3 дня до появления медицинских показаний к проведению лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС).

7. В процессе динамического наблюдения за детьми с РН и выявлении у них признаков регресса заболевания частота осмотров уменьшается, а при усилении активности процесса – увеличивается.

8. При выявлении показаний к проведению лазерного хирургического лечения РН выполняется лазеркоагуляция сетчатки в сроки, установленные Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.10.2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».

9. Офтальмологами также осматриваются и находятся под наблюдением дети на амбулаторном этапе, в том числе направленные из других медицинских учреждений г. Новосибирска, Российской Федерации и СНГ.

Методология работы офтальмолога с недоношенными детьми в НФ МНТК «Микрохирургия глаза» построена следующим образом:

1. При визите пациентов проводится В-сканирование обоих глаз.

2. Для достижения адекватного мириаза выполняется двукратная инстилляция комбинированного препарата (фиксированная комбинация, содержащая 5%-й фенилэфрин и 0,8%-й тропикамид) за 30 мин до проведения осмотра.

3. При осмотре применяются аграмматичные векорасширители с шириной опор 5, 7 и 10 мм, предназначенные для использования в неонатальной практике. Векорасширитель устанавливается после инстилляции анестетиков (0,4%-й раствор оксибупрокаина).

4. При осмотре используется налобный бинокулярный офтальмоскоп, оборудованный цифровой камерой с возможностью фото- и видеofиксации с применением асферических линз оптической силой 20 и 28 дптр, а также фото- и видеofиксация с помощью цифровой педиатрической системы «RetCam Shuttle» (Clarity Medical Systems, США). Широкий угол обзора (130°) этой системы позволяет охватить большой участок глазного дна пациента, что дает хорошую визуализацию и ускоряет осмотр. Для минимального контакта камеры с роговицей без потери качества получаемого изображения применяется 5%-й гель декспантенола.

5. При наличии показаний (пороговая стадия РН, I тип РН или задняя агрессивная ретинопатия) проводится транспупиллярная лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки (ЛКС) с использованием офтальмологической коагулирующей системы «Visulas» 532s (Zeiss AG, Германия), с применением налобного бинокулярного офтальмоскопа в условиях общего наркоза на базе НГПЦ

с последующим наблюдением в НФ МНТК «Микрохирургия глаза».

6. При прогрессировании РН до IV–V стадий ребенок наблюдается в НФ «МНТК «Микрохирургия глаза» до стихания активности процесса и принятия решения о необходимости витреоретинальной хирургии, после чего (при наличии показаний) направляется на оперативное лечение в Калужский филиал МНТК «Микрохирургия глаза», в Санкт-Петербургскую детскую городскую больницу № 19 им. К.А. Раухфуса или в Московский НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого с последующим наблюдением в НФ МНТК «Микрохирургия глаза».

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2015). У всех родителей пациентов получено информированное согласие на обследование, лечение, а также использование данных исследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура заболеваемости РН среди наблюдавшихся недоношенных детей, абсолютные значения показателя ЛКС приведены в табл. 1 и 2. Как следует из представленных в них данных, за последние четыре года (2014–2017 гг.) под динамическим наблюдением врачей-офтальмологов НФ МНТК «Микрохирургия глаза» находилось 903 ребенка, родившихся недоношенными. Ретинопатия выявлена у 302 (33,4 %) детей, из них хирургическое лечение методом лазеркоагуляции

Таблица 1

Структура заболеваемости РН среди осмотренных детей

Период	Всего	НГД		РН 1		РН 2		РН 3		РН 4		РН 5		ЗАРН	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2014	235	165	70,2	9	3,8	48	20,4	11	4,6	0	0	0	0	2	0,8
2015	209	139	66,5	6	2,8	42	20	14	6,7	0	0	0	0	8	3,8
2016	216	142	65,7	4	1,8	54	25	12	5,5	0	0	0	0	4	1,8
2017	243	155	63,7	6	2,5	69	28,3	8	3,3	0	0	1	0,4	4	1,6
Итого	903	601	66,5	25	2,7	213	23	45	4,9	0	0	1	0,1	18	1,9

Примечание. НГД – незрелое глазное дно; ЗАРН – задняя агрессивная ретинопатия недоношенных.

Таблица 2

Количество проведенных ЛКС при РН

Период	Всего осмотрено, <i>n</i>	Всего выявлено детей с РН, <i>n</i>	Количество проведенных ЛКС			Количество повторных ЛКС	
			<i>n</i>	% от общего количества	% от количества выявленных с РН	<i>n</i>	% от ЛКС
2014	235	70	18	7	25,7	5	27,7
2015	209	70	23	11	32,8	3	13
2016	216	74	20	9,2	27	2	10
2017	243	88	17	7	19,3	3	17,6
Итого	903	302	78	8,6	25,8	13	16,7

сетчатки проведено 78 (25,8 %). В 13 (16,6 %) случаях выполнены повторные вмешательства. Положительный результат после лазеркоагуляции получен у 72 (92,3 %) детей, у них наблюдался индуцированный регресс заболевания. Самопроизвольный регресс заболевания имел место у 224 (74,2 %) детей, что свидетельствует о высоком качестве оказываемой неонатальной помощи. Неблагоприятный исход ретинопатии недоношенных, характеризовавшийся развитием V–V стадий заболевания, диагностирован у 6 (7,7 %) прооперированных детей, при этом 4 (66,7 %) ребенка имели заднюю агрессивную форму заболевания. За анализируемый период установлено снижение числа случаев развития задней агрессивной ретинопатии недоношенных (с 3,8 до 1,6 %) и пороговых стадий заболевания (с 6,7 до 3,3 %), в связи с этим закономерно уменьшилось и количество хирургических (лазерных) вмешательств (с 11 до 7 %). Обращает на себя внимание отсутствие за анализируемый период времени пациентов с диагнозом РН, активная фаза, 4-я стадия, что свидетельствует о своевременном оказании офтальмологической помощи данной категории детей и эффективности действующего алгоритма организации оказания медицинской помощи. Уменьшение же количества повторных лазерных вмешательств (с 27,7 до 17,6 %) наиболее вероятно можно объяснить более благополучным течением РН, что, в свою очередь, отражает эффективность технологий выхаживания недоношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместная работа офтальмологов и неонатологов, своевременное и комплексное диагностическое обследование позволяют выявить ранние признаки РН, при выявлении показаний провести ЛКС в кратчайшие сроки (менее 72 ч с момента появления показаний), что минимизирует

риски возникновения инвалидности от слепоты и слабослышания у пациентов с РН. Уменьшение количества проводимых ЛКС при неизменном количестве осмотров, высокий процент индуцированных регрессов, соответствующие мировой статистике, небольшое количество пациентов с терминальными стадиями заболевания свидетельствуют о высокой эффективности наблюдения и лечения детей с РН на всех этапах оказания им медицинской помощи, в том числе специализированной, как неонатальной, так и офтальмологической.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи детям в РФ // Рос. педиатр. офтальмология. 2012. (1). 5–7.
2. Либман Е.С., Шахова Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестн. офтальмологии. 2006. (1). 35–37.
3. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Катаргина Л.А., Шамишинова А.М. Избранные лекции по детской офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 38 с.
4. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. СПб.: Нестор-История, 2006. 272 с.
5. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг ретинопатии недоношенных. Калуга: Столичный бизнес, 2008. 84 с.
6. Austeng D., Källén K.B., Hellström A., Jakobsson P.G., Johansson K., Tornqvist K., Wallin A., Holmström G.E. Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden // Arch. Ophthalmol. 2011. 129. 167–172.

7. Binenbaum G., Tomlinson L. Postnatal growth and retinopathy of prematurity study: Rationale, design, and subject characteristics // *Ophthalm. Epidem.* 2017. 24. (1). 36–47.
8. Campbell J.P., Ataer-Cansizoglu E., Bolon-Canedo V., Bozkurt A., Erdogmus D., Kalpathy-Cramer J., Patel S.N., Reynolds J.D., Horowitz J., Hutcheson K., Shapiro M., Repka M.X., Ferrone P., Drenser K., Martinez-Castellanos M.A., Ostmo S., Jonas K., Chan R.V., Chiang M.F. Expert diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity from computer-based image analysis // *JAMA Ophthalmol.* 2016. 134. (6). 651–657.
9. Darlow B.A., Ells A.L., Gilbert C.E., Gole G.A., Quinn G.E. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2013. 98. (2). 170–174.
10. Fleck B.W., Williams C., Juszczak E., Cocker K., Stenson B.J., Darlow B.A., Dai S., Gole G.A., Quinn G.E., Wallace D.K., Ells A., Carden S., Butler L., Clark D., Elder J., Wilson C., Biswas S., Shafiq A., King A., Brocklehurst P., Fielder A.R. An international comparison of retinopathy of prematurity grading performance within the benefits of oxygen saturation targeting II trials // *Eye.* 2018. 32. (1). 74–80.
11. Harder B.C., Schlichtenbrede F.C., von Baltz S., Jendritza W., Jendritza B., Jonas J.B. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. 155. 1119–1124.
12. Hurley B.R., McNamara J.A., Fineman M.S., Ho A.C., Tasman W., Kaiser R.S., Vander J.F., Regillo C.D., Brown G.C. Laser treatment for ROP: Evolution in treatment technique over 15 years // *Retina.* 2006. 26. 16–17.
13. Hwang C.K., Hubbard G.B., Hutchinson A.K., Lambert S.R. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-year retrospective analysis // *Ophthalmology.* 2015. 122. (5). 1008–1015.
14. Issac M., Mireskandari K., Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser // *JAAPOS.* 2015. 19. 140–144.
15. Lad E.M., Nguyen T.C., Morton J.M., Moshfeghi D.M. Retinopathy of prematurity in the United States // *Br. J. Ophthalmol.* 2008. 92. 320–325.
16. Morin J., Luu T.M., Superstein R., Ospina L.H., Lefebvre F., Simard M.N., Shah V., Shah P.S., Kelly E.N. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity // *Pediatrics.* 2016. 137. (4). 96–101.
17. Toy B.C., Schachar I.H., Tan G.S.W., Moshfeghi D.M. Chronic vascular arrest as a predictor of bevacizumab treatment failure in retinopathy of prematurity // *Ophthalmology.* 2016. 123. (10). 2166–2175.
18. VanderVeen D.K., Coats D.K., Dobson V., Fredrick D., Gordon R.A., Hardy R.J., Neely D.E., Palmer E.A., Steidl S.M., Tung B., Good W.V. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study // *Arch. Ophthalmol.* 2006. 124. 766–773.
19. Vinekar A., Dogra M.R., Sangtam T., Narang A., Gupta A. Retinopathy of prematurity in Asian Indian babies weighing greater than 1250 grams at birth: Ten year data from a tertiary care center in a developing country // *Indian J. Ophthalmol.* 2007. 55. 331–336.
20. Wheeler D.T., Dobson V., Chiang M.F., Bremer D.L., Gewolb I.H., Phelps D.L., Hardy R.J., Good W.V., Fellows R., Tung B.P., Palmer E.A. Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study // *Ophthalmology.* 2011. 118. 1145–1151.
21. Wittenberg L.A., Jonsson N.J., Paul Chan R.V., Chiang M.F. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2011. 49. (1). 1–19.
22. Wu W.C., Lien R., Liao P.J., Wang N.K., Chen Y.P., Chao A.N., Chen K.J., Chen T.L., Hwang Y.S., Lai C.C. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity // *JAMA Ophthalmol.* 2015. 133. (4). 391–397.

**ORGANIZATION, EXPERIENCE OF OBSERVATION AND TREATMENT
OF PREMATURE INFANTS IN THE FYODOROV EYE MICROSURGERY
FEDERAL STATE INSTITUTION OF MINZDRAV OF RUSSIA,
NOVOSIBIRSK BRANCH**

**Kseniya Aleksandrovna BELOUSOVA, Dar'ya Rimovna MAMULAT,
Mikhail Aleksandrovich SHAROKHIN, Igor Leonidovich PLISOV,
Natal'ya Gennad'evna ANTSIFEROVA, Valentina Valentinovna SOLOV'YOVA**

*S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch
630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10*

Purpose – to analyze the effectiveness of the algorithm used to monitor and treat premature infants. **Material and methods.** 903 premature babies were under the supervision of ophthalmologists from our clinic over the past 4 years (2014–2017). Retinopathy of prematurity was revealed in 302 patients. The laser photocoagulation was required in 78 cases. Repeated interventions were performed in 13 patients. Induced regression of the disease occurred in 72 children. The development of the 4–5 stage of the active phase of retinopathy of prematurity occurred in 6 patients. In 4 cases, the development of the 4–5 stage of the active phase of retinopathy of prematurity occurred in the case of posterior aggressive retinopathy. **Results and discussion.** The teamwork of ophthalmologists and neonatologists, timely and complete examination, reveals early signs of retinopathy of prematurity. Timely laser photocoagulation reduces the risk of disability, development of blindness and low vision. Reducing the number of laser photocoagulation carried out with an unchanged number of examinations, a low number of patients with terminal stages of the disease testify to the high effectiveness of monitoring and treatment of children with retinopathy of prematurity.

Key words: retinopathy of prematurity, laser photocoagulation, posterior aggressive retinopathy of prematurity.

Belousova K.A. – ophthalmologist

Mamulat D.R. – ophthalmologist

Sharokhin M.A. – ophthalmologist

Plisov I.L. – doctor of medical sciences, head of the 3rd ophthalmology department, e-mail: plisov_rus@mail.ru

Antsiferova N.G. – candidate of medical sciences, ophthalmologist, e-mail: dr_anz@mail.ru

Solov'yova V.V. – pediatrician

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛОМУ НАСЕЛЕНИЮ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Виктория Юрьевна ЧАПЛЫГИНА¹, Ирэна Адольфовна ЦЫЦОРИНА²,
Яна Владимировна ХМЕЛЬНИЦКАЯ²

¹ *Институт дианализа
630102, г. Новосибирск, ул. Восход, 20*

² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель исследования – оценка состояния, организации, проблем и перспектив развития психотерапевтической помощи на региональном уровне. **Материал и методы.** Разработана экспертная карта, позволяющая провести экспертную оценку психотерапевтической помощи на региональном уровне. Для ее выполнения использована стандартная методика. С целью установления согласованности мнений экспертов применен метод конкордации с определением коэффициента Кендалла (W). Экспертами выступали организаторы здравоохранения, врачи-психотерапевты, психиатры. В оценке приняли участие 156 экспертов. **Результаты.** Психотерапевтическая помощь, по мнению $61,1 \pm 4,8$ % экспертов, наиболее востребована на этапе первичной медико-санитарной помощи, при этом $70,5 \pm 4,5$ % экспертов считают, что на этом этапе она менее доступна ($W = 0,4$; $p < 0,001$). Объем психотерапевтической помощи, оказываемой взрослому населению на территории Новосибирской области, $68,5 \pm 4,6$ % экспертов считают недостаточным ($W = 0,3$; $p < 0,001$). По мнению $85,9 \pm 3,4$ % экспертов, необходимо развитие доступности данного вида помощи. **Заключение.** Совершенствованию организации психотерапевтической помощи на региональном уровне будет способствовать повышение информированности об этом виде помощи среди врачей и пациентов, открытие кабинетов врачей-психотерапевтов на базе базовых поликлиник, увеличение количества врачей-психотерапевтов, введение психотерапии в систему обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: психотерапевтическая помощь, взрослое население, экспертная оценка.

В современном мире предъявляются высокие требования к адаптационным возможностям человека, наблюдается рост распространенности состояний психической дезадаптации, невротических, психосоматических расстройств, депрессий и т.д. [5]. В общей лечебной сети распространенность психических расстройств составляет до 64,9 % [1,4]. Сложившаяся ситуация актуализирует необходимость совершенствования специализированной службы по оказанию комплексной психиатрической, медико-психологической и психотерапевтической помощи в учреждениях здравоохранения общесоматического профиля. При подготовке управленческих решений, направленных на совершенствование организации медицинской помощи, экспертные оценки являются источником достаточно важной, объективной и содержательной информации [6].

Цель исследования – оценить состояние, организацию, проблемы и перспективы развития психотерапевтической помощи на региональном уровне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки состояния, организации, проблем и перспектив развития психотерапевтической помощи на региональном уровне была разработана экспертная карта, включающая следующие разделы: факторы (эффективность, объем, доступность, востребованность, качество, своевременность); ресурсы здравоохранения (кадровые, материально-технические, финансовые, правовые, информационно-технические, организационные); дефекты оказания медицинской помощи (несвоевременное обращение больного, органи-

Чаплыгина В.Ю. – аспирант, исполнительный директор, e-mail: vikaved@yandex.ru

Цыцорина И.А. – д.м.н., проф. кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, e-mail: tsytsorina@mail.ru.

Хмельницкая Я.В. – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: yanayariz@yandex.ru

зационные и клинические дефекты); направления совершенствования помощи и необходимые ресурсы (кадровые, материально-технические, правовые, информационно-технические, организационные).

Для проведения экспертной оценки использована стандартная методика [7]. Ответы ранжировались в процентах и баллах с использованием пятибалльной шкалы: 5 баллов – очень высокая оценка, 4 балла – высокая оценка, 3 балла – средняя оценка, 2 балла – низкая оценка, 1 балл – очень низкая оценка. Описательные статистики представлены процентными долями и их стандартной ошибкой ($P \pm m$). Степень согласованности экспертов оценивалась с помощью коэффициента конкордации (согласованности) мнения экспертов с вычислением его статистической значимости [2, 3]. С целью установления согласованности мнений экспертов использован метод конкордации с определением коэффициента Кендалла (W), который принимает значения от 0 до 1 (0 – полная несогласованность, 1 – полное единодушие, от 0,1 до 0,3 – низкая степень согласованности, от 0,3 до 0,6 – средняя, более 0,6 – высокая).

В оценке приняли участие 156 экспертов, 73,7 % составили организаторы здравоохранения, 21,8 % – психиатры и психотерапевты, 4,5 % – ведущие психиатрическим или психотерапевтическим отделением.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспертная оценка позволила получить следующие результаты. Эффективность существующей организации психотерапевтической помощи эксперты оценили на этапе специализированной помощи на $3,2 \pm 1,4$ балла, на этапе медицинской реабилитации – на $3,0 \pm 1,3$ балла, на этапе первичной медико-санитарной помощи – на $2,7 \pm 1,5$ балла (степень согласован-

ности мнения экспертов по данному вопросу была средней, $W = 0,33$; $p < 0,001$). Оценивая на разных этапах медицинской помощи основные параметры организации психотерапевтической помощи взрослому населению по пятибалльной шкале, эксперты дали наибольшие оценки квалификации кадров, качеству и результативности помощи, особенно на этапе специализированной помощи и медицинской реабилитации, наименьшие – обеспеченности кадрами, состоянию материально-технической базы и обеспеченности оборудованием (табл. 1). Наиболее востребованной психотерапевтическую помощь на этапе первичной медико-санитарной помощи считают $61,1 \pm 4,8$ % экспертов, на этапе медицинской реабилитации – $44,3 \pm 4,9$ %, на этапе специализированной помощи – $40,3 \pm 4,8$ % (степень согласованности мнения экспертов по данному вопросу была средней, $W = 0,4$; $p < 0,001$). В то же время эксперты указывают на проблемы доступности психотерапевтической помощи на указанных этапах (соответственно $70,5 \pm 4,5$ % ($W = 0,4$; $p < 0,001$), $61,1 \pm 4,8$ % ($W = 0,4$; $p < 0,001$) и $55,7 \pm 4,9$ % ($W = 0,4$; $p < 0,001$)).

Объем психотерапевтической помощи, оказываемой взрослому населению на территории Новосибирской области, $10,1 \pm 3,0$ % экспертов считают достаточным, $68,5 \pm 4,6$ % – недостаточным, $20,8 \pm 4,0$ % затруднились ответить ($W = 0,3$; $p < 0,001$). Среди причин позднего обращения эксперты оценили: несвоевременное обращение самого больного (страх стигматизации и т.п., $3,9 \pm 1,2$ балла), организационные дефекты (труднодоступность психотерапевтической помощи и т.п., $3,5 \pm 1,2$ балла), клинические дефекты (своеобразие клинических проявлений, соматические проявления психических расстройств и т.п., $3,2 \pm 1,2$ балла) ($W = 0,9$; $p < 0,001$). Своевременность обращения пациента за психотерапевтической помощью зависит, по мнению

Таблица 1

Экспертные оценки эффективности организации психотерапевтической помощи (баллы)

Параметр	Первичная медико-санитарная помощь	Специализированная медицинская помощь	Медицинская реабилитация
Обеспеченность кадрами	$2,4 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,5$	$2,7 \pm 1,5$
Квалификация кадров	$3,0 \pm 1,6$	$3,4 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1,4$
Обеспеченность медицинским оборудованием	$2,4 \pm 1,6$	$3,0 \pm 1,5$	$2,9 \pm 1,5$
Состояние материально-технической базы	$2,4 \pm 1,5$	$2,8 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1,4$
Информационно-техническое обеспечение	$2,7 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,4$
Объемы деятельности	$2,8 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,5$
Качество медицинской помощи	$2,9 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1,3$	$3,2 \pm 1,3$
Результативность (эффективность) деятельности	$2,8 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,4$	$3,2 \pm 1,3$

Таблица 2

Факторы, оказывающие преимущественное влияние на недостаточное развитие психотерапевтической помощи в Новосибирской области

Фактор	Влияние, баллы
Ограниченное количество психотерапевтических кабинетов в государственных/муниципальных учреждениях здравоохранения	4,2 ± 1,2
Психотерапия оказывается преимущественно на платной основе	4,1 ± 1,2
Недостаточное количество врачей-психотерапевтов	4,0 ± 1,3
Недостаточная информированность об этом виде помощи среди пациентов	4,0 ± 1,3
Недостаточная информированность об этом виде помощи среди врачей	3,8 ± 1,2
Недоступность данного вида помощи	3,8 ± 1,2
Руководители/организаторы здравоохранения недооценивают значимость психотерапии	3,7 ± 1,3
Отсутствие культуры общения пациента и психотерапевта	3,7 ± 1,2
Другие причины: квалификация и профессионализм, навыки специалистов	3,2 ± 1,3

Таблица 3

Мнение экспертов о необходимых мерах для развития психотерапевтической помощи взрослому населению Новосибирской области

Фактор	Мнение экспертов, %
Повышение информированности врачей-интернистов о возможностях психотерапевтической помощи	66,4 ± 4,7
Повышение информированности об этом виде помощи среди пациентов	74,5 ± 4,3
Увеличение количества врачей-психотерапевтов	65,8 ± 4,7
Открытие кабинетов врачей-психотерапевтов на базе районных поликлиник	71,8 ± 4,4
Открытие кабинетов врачей-психотерапевтов на базе общесоматических стационаров	53,0 ± 4,9
Открытие психотерапевтического центра	47,7 ± 4,9
Изменение структуры оказания психиатрической помощи	47,7 ± 4,9
Перераспределение ставок врачей-психотерапевтов	30,9 ± 4,6
Другое	4,0 ± 1,9
Затруднились ответить	2,7 ± 1,6

экспертов, от ее доступности (81,2 ± 3,8 %), от информированности об этом виде помощи среди пациентов (75,2 ± 4,3 %) и врачей (63,1 ± 4,8 %) ($W = 0,5; p < 0,001$).

Недостаточное развитие психотерапевтической помощи в Новосибирской области эксперты связывают с ограниченным количеством психотерапевтических кабинетов в государственных/муниципальных учреждениях здравоохранения, оказанием психотерапии преимущественно на платной основе, недостаточным количеством врачей-психотерапевтов, недостаточной информированностью пациентов о данном виде помощи ($W = 0,3; p < 0,001$) (табл. 2). На необходимость развития доступности психотерапевтической помощи указывают 85,9 ± 3,4 % экспертов. В оптимизации нуждается организация психотерапевтической помощи на всех этапах медицинской помощи, в большей степени этому будут способствовать организационные (4,5 ± 0,9 балла),

кадровые (4,5 ± 0,9 балла) и финансовые (4,4 ± 1,0 балла) ресурсы ($W = 0,4; p < 0,001$). По мнению экспертов, своевременная психотерапевтическая помощь окажет наибольшее влияние на сроки реабилитации, результат терапии и удовлетворенность пациента лечением ($W = 0,5; p < 0,001$).

Развитие и совершенствование психотерапевтической помощи в Новосибирской области эксперты связывают с повышением информированности о ней среди пациентов (74,5 ± 4,3 %), открытием кабинетов врачей-психотерапевтов на базе базовых поликлиник (71,8 ± 4,4 %), повышением информированности врачей о возможностях психотерапевтической помощи (66,4 ± 4,7 %), увеличением количества врачей-психотерапевтов (65,8 ± 4,7 %) ($W = 0,4; p < 0,001$) (табл. 3). Также развитию помощи, по мнению 60,4 ± 4,8 % экспертов, будет способствовать включение психотерапии в региональную систему обязательного медицинского страхования ($W = 0,4; p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспертной оценки свидетельствуют о средней оценке эффективности существующей организации психотерапевтической помощи на всех этапах помощи, о наибольшей востребованности психотерапевтической помощи на этапе первичной медико-санитарной помощи и существующих проблемах ее доступности для пациентов. Развитию доступности помощи и совершенствованию организации психотерапевтической помощи будет способствовать: повышение информированности об этом виде помощи среди врачей и пациентов, открытие кабинетов врачей-психотерапевтов на базе районных поликлиник, увеличение количества врачей-психотерапевтов, введение психотерапии в систему обязательного медицинского страхования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрющенко А.В., Романов А.В. Пограничные психические и психосоматические расстройства в общей медицине // Психические расстройства в клинической практике / ред. А.Б. Смулевич. М., 2011. 100–129.
2. Артюхов И.П., Горбач Н.А., Бакшеева С.Л., Большакова И.А., Жарова А.В., Лисняк М.А., Кашипаров А.В. Применение методов экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей. Красноярск: КрасГМУ, 2009. 105 с.
3. Артюхов И.П., Горбач Н.А., Бакшеева С.Л., Большакова И.А., Жарова А.В., Лисняк М.А., Шерстяных Д.М. Экспертные оценки: методология и практика применения // Фундам. исслед. 2012. (10). 11–15.
4. Дробижев М.Ю. Распространенность психических расстройств в общемедицинской сети и потребность в психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. (5). 175–180.
5. Психиатрия: национальное руководство / ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444627.html>
6. Финченко Е.А., Цыцорина И.А., Шалыгина Л.С., Иванинский О.И., Шаронов И.В. Информационно-аналитическое обеспечение управления региональным здравоохранением на основе экспертных оценок // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. (6). 45–48.
7. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986.

THE RESULTS OF EXPERT ASSESSMENT OF PSYCHOTHERAPEUTIC AID TO ADULT POPULATION OF NOVOSIBIRSK REGION

Viktoriya Yur'yevna CHAPLYGINA¹, Irena Adol'fovna TSYTSORINA²,
Yana Vladimirovna KHMEL'NITSKAYA²

¹ *Institute of Dianalysis*

630102, Novosibirsk, Voskhod str., 20

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*

630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Research objective – assessment of the state, organization, issues and development outlook of psychotherapeutic aid at the regional level. **Material and methods.** The expert card permitting to carry out expert assessment of psychotherapeutic aid at the regional level was developed. The standard method was used for expert assessment. The method of concordance with the Kendall coefficient (W) was used to determine the consistency of experts' opinions. Experts were the health professionals, psychotherapists, psychiatrists. 156 experts took part in the assessment. **Results:** According to the opinion of 61.1 ± 4.8 % of the experts, psychotherapeutic aid is in high demand at the stage of primary health care, but at the same time 70.5 ± 4.5 % of the experts believe that it is less available at this stage ($W = 0.4$; $p < 0.001$). 68.5 ± 4.6 % of the experts feel that the amount of psychotherapeutic aid, administered to adult population in the territory of Novosibirsk region, is insufficient ($W = 0.3$; $p < 0.001$). According to 85.9 ± 3.4 % of the experts, the development of availability of such aid is necessary. **Conclusion:** Increase in awareness concerning psychotherapeutic aid among doctors and patients, as well as opening of psychotherapeutic offices as part of standard polyclinics, rise in the number of psychotherapists and introduction of psychotherapy into the compulsory health insurance system will facilitate the improvement of the management of psychotherapeutic aid at the regional level.

Key words: psychotherapeutic aid, adult population, expert assessment.

Chaplygina V.Yu. – executive director, e-mail: vikaved@yandex.ru

Tsytsorina I.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for public health, e-mail: tsytsorina@mail.ru

Khmelnitskaya Ya.V. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for public health, e-mail: yanayariz@yandex.ru