

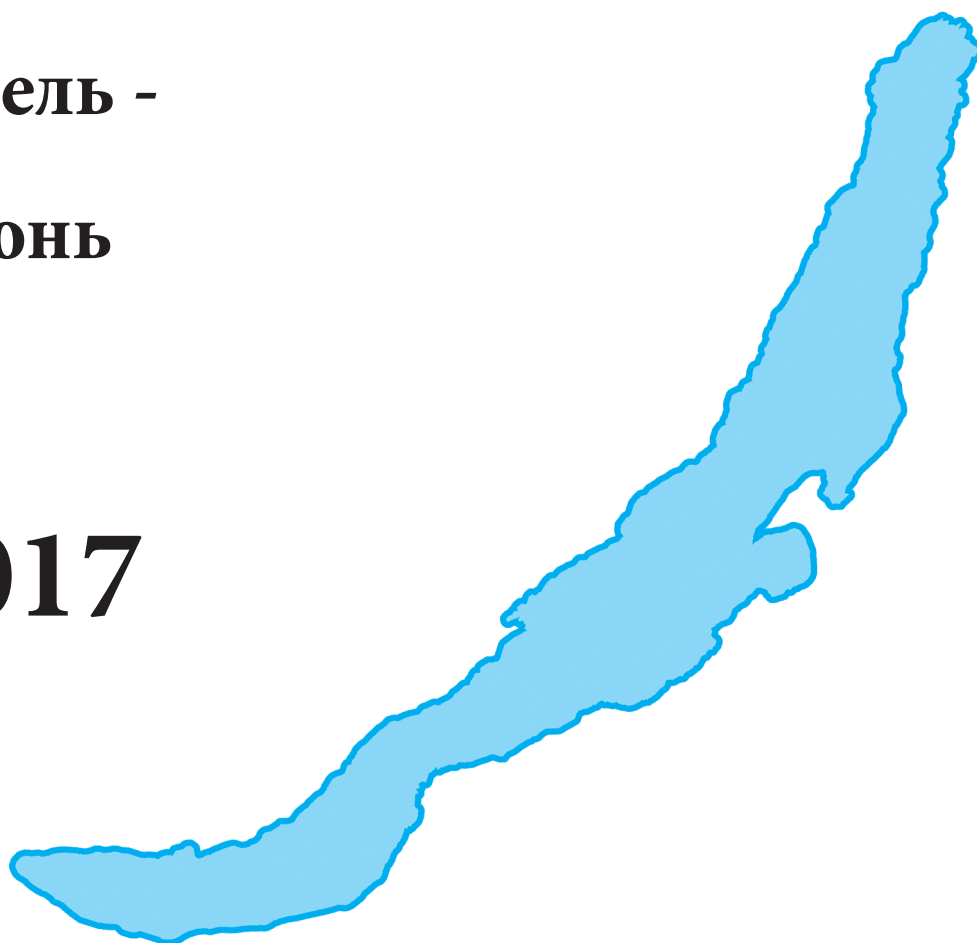
**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

2

апрель -

ИЮНЬ

2017



Иркутск

Рисунки к статье Майборода А.А. «Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 1)»

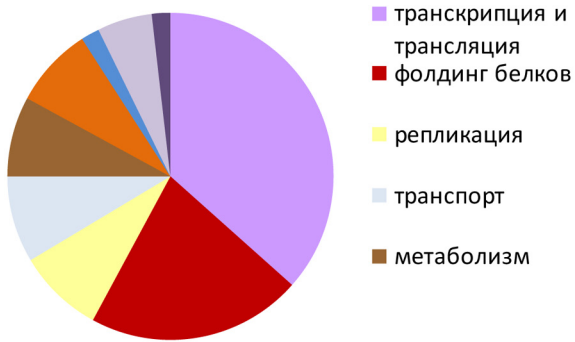


Рис. 3. У эукариот насчитывается около 1300 ключевых функций, которыми заведуют одни и те же белки [8]

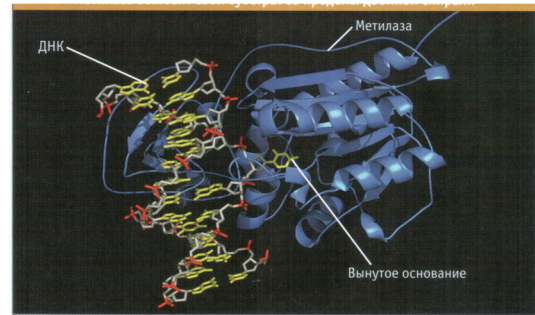


Рис. 4. Чтобы модифицировать цитозин, метилаза вынимает его из двойной спирали [8]

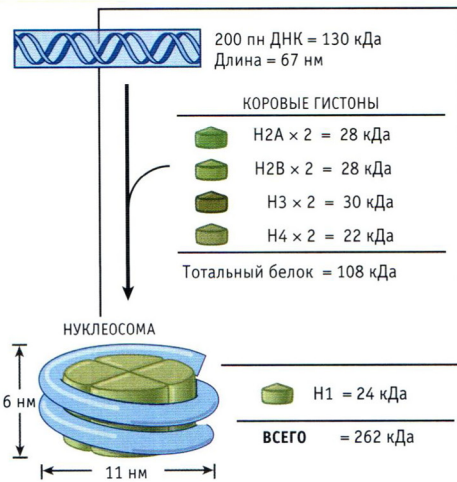


Рис. 6. Нуклеосомы состоят из примерно одинаковых количеств ДНК и гистонов (включая гистон Н1). Расчетная масса нуклеосомы составляет 262 кДа [8]

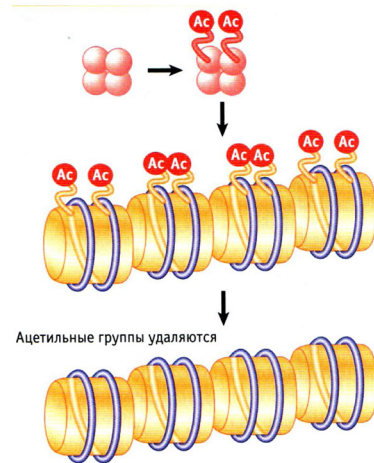


Рис. 7. Для сборки гистоновых октамеров и формирования нуклеосом гистоны Н3 и Н4 должны быть ацетилированы [8]

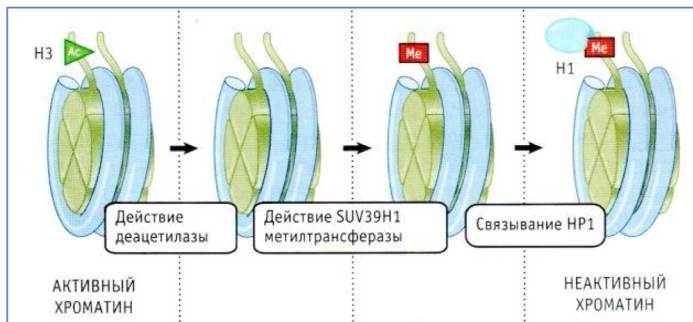


Рис. 16. Метилирование гистона приводит к его связыванию с HP1. Белок SUVAR39H1 является гистонметилтрансферазой, действующей на 9Lys гистона H3. Мутация в гене деацетилазы 14Lys гистона H3 препятствует метилированию H3 по 9 Lys (8,9)

Рисунки к статье Майборода А.А. «Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 1)»

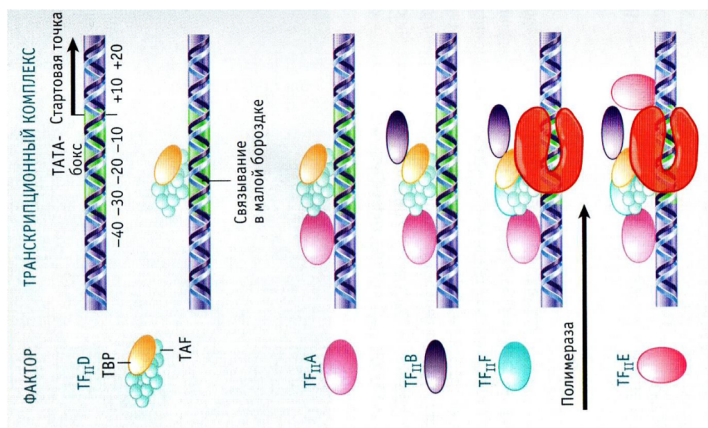


Рис. 12. Инициаторный комплекс представлен белками и собирается последовательно. Фактор TF2E освобождает РНК-полимеразу от инициаторного комплекса и полимераза вступает на путь элонгации транскрипции [8].

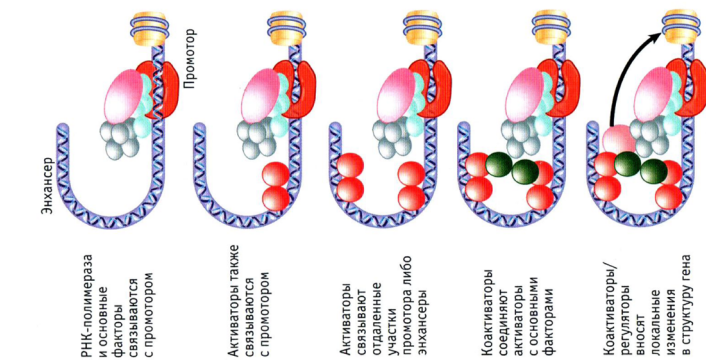


Рис. 13. В реализации транскрипции участвуют белки активаторы и коактиваторы. Некоторые активаторы сами узнают последовательности промотора. Рецепторы стероидов для связи с транскрипционным аппаратом используют коактиваторы [8].

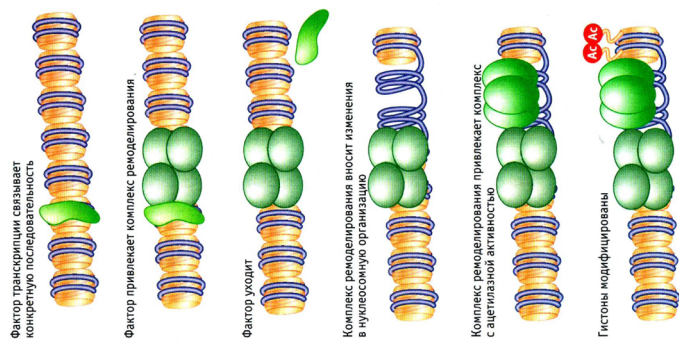


Рис. 14. Для того, чтобы включить транскрипцию требуется активировать промотор. Активация осуществляется белками, которые ремоделируют хроматин и ацетилируют гистоны [8].

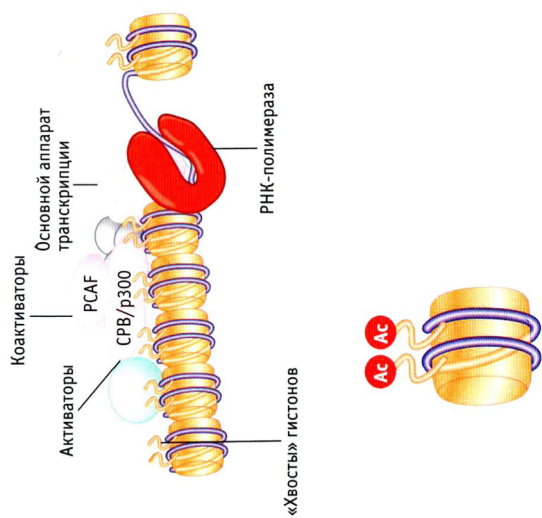


Рис. 15. Многие коактиваторы обладают гистонацетилазной активностью. Коактиватор транскрипции белок SRB/300ацетилирует N-концевые «хвосты» гистона H4, а коактиватор PCAF ацетилирует в нуклеосомах N-концевые хвосты гистона H3 [8].

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 2

апрель -

ИЮНЬ

2017

ТОМ 149

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф., д.б.н.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
А.Н. Калягин, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
Л.Н. Геллер, проф., д.ф.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатъева, проф., д.б.н.
Г.Н. Ковальская, проф. д.ф.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
В.М. Минович, д.ф.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
4 номера в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2017 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2017 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции (оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)
С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)	B.F. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

<http://smj.ismu.baikal.ru/jour>

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Майборода А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 1) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функций печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией 15
Изатулин В.Г., Газаль А.С. Усовершенствованная пункционная игла для забора биопсийного материала больших слюнных желез 18
Балаева-Тихомирова О.М., Гусакова Е.А. Способы коррекции активности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы 20
Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Шеломенцев Е.В. Морфологическая реадaptация структур внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава после ортопедического лечения адентии 24
Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Шумейко Н.И., Гидаятова М.О. Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью 27

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Абашин Н.Н., Голенецкая Е.С., Лебедь О.Н., Селедцов А.А. Проект «Удобная диспансеризация» в медицинских организациях Иркутской области 31

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Якубов М.Д. Применение методов генетического тестирования в спорте 34
Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Калягин А.Н. Физическая подготовленность и её взаимозависимость от антропометрических показателей у студентов различных функциональных групп здоровья 36

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Чупрова Г.А., Нахапетян Н.А. Вирусный гепатит А: особенности клинического течения у взрослых 39
Раткин И.К., Матулевич А.В., Долгов С.В., Круглов И.А., Иванова Е.В. Опыт лечения больных с туберкулезом позвоночника 42

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Григорьев Е.Г., Оленькина Т.В. Ассоциация хирургов Иркутской области: 25 лет 50

ПЕДАГОГИКА

Малов И.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В., Горяев Ю.А., Бараховская Т.В. Современные тенденции непрерывного медицинского и фармацевтического образования 53

РЕЦЕНЗИИ

Луцик А.А. Рецензия на монографию В.А. Бывальцева, А.А. Калинина, В.В. Шепелева «Нестабильные формы дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника» (Новосибирск, 2017) 56

ЮБИЛЕИ

Дамбаев Георгий Цыренович (к 75-летию со дня рождения) 57

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

Mayboroda A.A. Genetic regulation of the proteome in ontogenesis (message 1) 5

ORIGINAL RESEARCH

Gorikov I.N., Ishutina N.A. The state of beloxintesting and pigment function of liver in newborns from mothers with citomegalovirus infection 15

Izatulin V.G., Gazal A.S. Advanced puncture needle for the sampling of biopsy material of large salives 18

Balaeva-Tikhomirova O.M., Guskova E.A. Correction methods of lipid peroxidation activity in the thyroid dysfunction ... 20

Izatulin V.G., Lebedinsky V.Yu., Shelomentsev E.V. Morphological readaptation of structures of the internal disc of the lumino-lower-male complex after orthopedic treatment of adentists 24

Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Shumeiko N.I., Gidayatova M.O. The valuation of microcirculatory and metabolic disorders in the patients with vibration disease 27

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

Abashin N.N., Golenetsky E.S., Lebed O.N., Seledtsov A.A. The project «Easy prophylactic medical examination» in the medical organizations of the Irkutsk region 31

LIFESTYLE, ECOLOGY

Yakubov M.D. Application of genetic testing methods in sport 34

Lebedinsky V.Yu., Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Kalyagin A.N. Physical preparation and its interdependent of anthropometric indicators in students of different functional health groups 36

CLINICAL CASES

Kalinina E.N., Emelyanova A.N., Chuprova G.A., Nakhatakyan N.A. Hepatitis A: clinical features in the adult patients .. 39

Ratkin I.K., Matulevich A.V., Dolgov S.V., Kruglov I.A., Ivanova E.V. Experience in treating patients with spinal tuberculosis 42

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

Grigoryev E.G., Olenkina T.V. Association of surgeons of the Irkutsk region: 25 years 50

MEDICAL EDUCATION

Malov I.V., Kalyagin A.N., Scherbatikh A.V., Goryaev Yu.A., Barakhovsky T.V. Modern trends of continuing medical and pharmaceutical education 53

CRITIQUE

Lutsik A.A. The review on the monograph by V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, V.V. Shepelev «Unstable forms of degenerative diseases of the vertebral-motor segments of the lumbosacral section of spine» (Novosibirsk, 2017) 56

ANNIVERSARIES

Dambayev Georgy Tsyrenovich (on the 75th anniversary since birthday) 57

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2017
УДК: 616.056.7

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОТЕОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ (СООБЩЕНИЕ 1)

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В последние годы наблюдается настойчивая попытка выделить эпигенетику как «раздел науки» или даже как «новую науку нашего века». Приведен детальный анализ участия генома и протеома в процессах, связанных с размножением клеток и их транскрипционной активностью. Не удалось обнаружить в системе клеточной структуры ничего, что могло быть функционально «над» геномом и управлять, а не **взаимодействовать** с геномом. Весь протеом (эпигеном) продукт деятельности ДНК, «эпигенетические сигналы» – продукт деятельности ДНК. Проанализирована двусмысленность термина «эпигенетика», статус «эпигенетических моделей» и «эпигенетических сигналов». Во втором сообщении предполагается обсудить роль дифференциальной активности генов и разного состояния хроматина в клеточном многообразии; взаимодействие генома и протеома в инактивации X-хромосомы и в процессах геномного импринтинга.

Ключевые слова: геном; протеом; ковалентные модификации; эпигеном; эпигенетика.

GENETIC REGULATION OF THE PROTEOME IN ONTOGENESIS (MESSAGE 1)

A.A. Mayboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In recent years there has been a persistent attempt to distinguish epigenetics as a “division of science” or even as “a new science of our century”. A detailed analysis of the involvement of the genome and the proteome in the processes of proliferation-related cells and their transcription activity is given. It was not possible to detect anything in the cell structure system that could be functionally “over” the genome and control, rather than interact with the genome. The entire proteome (epigenome) is the product of DNA activity, “epigenetic signals” are the product of DNA activity. The ambiguity of the term “epigenetics”, the status of “epigenetic models” and “epigenetic signals” have been analyzed. In the second report it is supposed to discuss the role of the differential activity of genes and different states of chromatin in the cellular variety, interaction of the genome and proteome in the inactivation of the X chromosome and in the processes of genomic imprinting.

Key words: genome; proteome; covalent modifications; epigenome; Epigenetics.

Разнообразие фенотипов кодируется без изменения последовательности ДНК. Сторонники крайне правого эпигенетического толка сами признают, что испытывали и испытывают большие затруднения в попытках дать определение понятию «эпигенетика». В частности, определение, предлагаемое автором первой главы трудов 69-го симпозиума по эпигенетике [19], звучит так: «изменение в фенотипе, которое является наследуемым, но не связано с мутацией в ДНК». Автор второй главы 69-го симпозиума по эпигенетике [18] дает современное рабочее определение эпигенетики как «изучение митотически и (или) мейотически наследуемых изменений в генной функции, которые нельзя объяснить изменениями в нуклеотидной последовательности ДНК». Постоянный намек на главенствующую роль мутаций в фенотипическом разнообразии выглядит, по меньшей мере, странно, ведь весь эмбриональный и постэмбриональный онтогенез совершается под генетическим контролем неизменной нуклеотидной последовательности ДНК [1,2,3,8,9,10]. Более того, сохранение структуры ДНК является главной заботой репаративной системы клетки. Фенотипическое разнообразие вариантов признака (цвет глаз, группы крови и т.п.) кодируется не изменением ДНК, а разной комбинацией аллелей и разными формами взаимодействия, которые определяют экспрессивное или репрессивное состояние генов.

Если признак кодируется **одной аллельной парой**, то возможные варианты его проявления представлены на рис. 1.

Если признак кодируется двумя генами, то примером разного проявления фенотипа у особей с одинаковым генотипом может служить «бомбейский феномен». «Бомбейский феномен» относится к варианту рецессивного эпистаза, при котором женщины (индусы) с генотипом $J^A J^B$ фенотипически имеют первую группу

крови, т.е. у женщин с генотипом $J^A J^B$ отсутствуют антигены в эритроцитах. Установлено, что фенотипическое непроявление доминантных аллелей J^A и J^B связано с гомозиготностью организма по рецессивной аллели гена

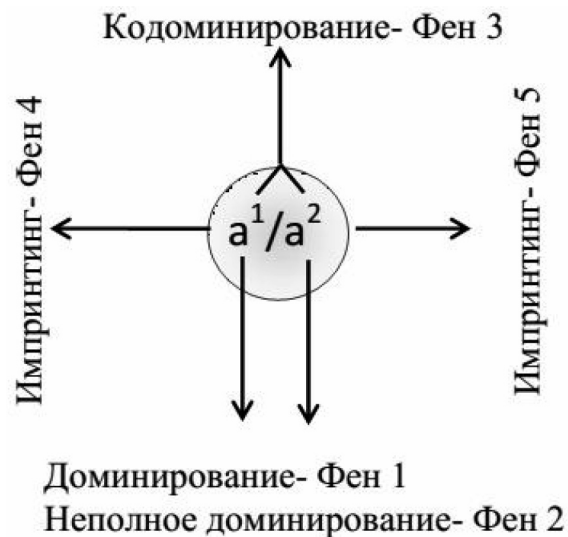


Рис. 1. Типы взаимодействия аллелей (a^1 , a^2 – аллели одного гена, Фен – фенотип).

Цитировано по С.Г. Инге-Вечтомову, 1989г.)

супрессора (*hh*). Ген *hh* препятствует формированию антигена на поверхности эритроцитов, поэтому у организмов носителей доминантного гена $J^A J^B$ в присутствии рецессивного гена в гомозиготном состоянии формируется первая группа крови.

В браке гетерозигот по генам *H* и *J* четверть потомства будет иметь фенотип первой группы крови (рис. 2).

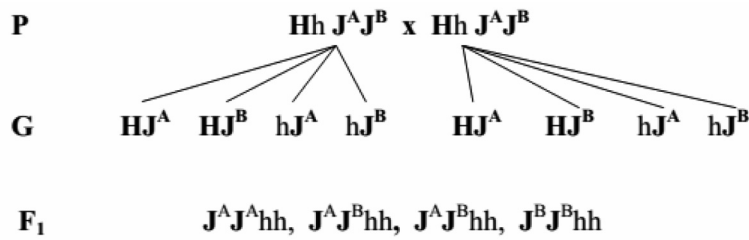


Рис. 2. Наследование групп крови.

Еще одним примером разного проявления фенотипа у лиц с одинаковым генотипом может служить вариант аномалий андрогенных рецепторов у мужчин с кариотипом 46,XY, хорошо известный как синдром нечувствительности к андрогенам или синдром тестикулярной феминизации. При этом у мужчин с мужским кариотипом (46,XY) фенотипически проявляются нормальные женские наружные половые органы, но со слепым влагалищем и отсутствием фаллопиевых труб и матки. Семенники располагаются в пределах живота и паховых каналов. При синдроме нечувствительности к андрогенам клетки Лейдига нормально выделяют тестостерон, но в клетках-мишенях отсутствуют андрогенные рецепторы. В норме белок-рецептор кодируется аллелями в локусе X-сцепленного рецептора андрогенов. Белок-рецептор образует комплекс с тестостероном. Комплекс «рецептор-тестостерон» стимулирует транскрипцию генов, необходимых для дифференцировки в мужском направлении.

Эти школьные примеры одноаллельного, эпистатического и комплементарного взаимодействия генов иллюстрируют возможные варианты фенотипов без изменения последовательности ДНК в генах, кодирующих эти фенотипы. Классическая генетика за годы своего существования и активной работы продемонстрировала, что все многообразие нормальных: биохимических, клеточных и других известных фенотипов возникает и существует без изменения последовательности нуклеотидов в ДНК [1,2,3,9,10]. Таким образом, определение понятия эпигенетика, при помощи одного из главных постулатов классической генетики выглядит как необоснованная претензия.

Среди различных поводов, послуживших основой для модной эпигенетики, следует назвать – ковалентные модификации нуклеотидов и аминокислот гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинилирование), инактивацию X-хромосомы, геномный импринтинг и целый ряд других описанных классической генетикой феноменов, которые вдруг стали «эпигенетическими моделями». Вал работ, в которых представлены упрощенные схемы роли ковалентных модификаций без их связи с другими участниками процессов клеточной регуляции, сделали эпигенетику модным направлением, внушающим пионерский восторг.

Потребность восполнить пробел отсутствия точной формулировки понятия эпигенетика видна в сравнительном определении [14] – «ГЕНЕТИКА: мутации в матрице ДНК наследуются соматически и через зародышней путь. ЭПИГЕНЕТИКА: изменения в структуре хроматина модулируют использование генома с помощью (1) модификации гистонов, (2) ремоделинга хроматина, (3) вариантного состава гистонов, (4) метилирования ДНК и (5) некодирующих РНК». А среди эпигенетических моделей, эпигенетики приоритетно обозначили PEV (position effect variegation – эффект положения). Парадокс такого выбора состоит в том, что всё разнообразие форм эффекта положения известно еще со времён открытия «стабильного эффекта положения» в 1925 г. А. Стёртевантом и иллюстрирует правило изменения активности гена в результате его трансло-

кационного перемещения в геноме [6]. Транслокация – это форма мутации. Многочисленные исследования [4,5,6,7] большого числа хромосомных транслокаций показали, что любой ген, перенесенный в гетерохроматин, испытывает эффект положения, при этом ген не изменяется [6]. Модель действительно великодушная, но это генетическая модель и связана с мутацией ДНК. Следовательно, эпигенетика использует генетические модели, а вопрос о том, что изучает эпигенетика, остается открытым.

Попытка обозначить приоритетное состояние эпигенетики приводит её сторонников к еще одной крайности: «центральная догма биологии не признает наличие обратной связи от белка к ДНК» [19].

На наш взгляд, чтобы совместить эпигенетические претензии и классические генетические постулаты, требуются необходимые подробности, характеризующие роль, долю участия и место элементов протеома в главных клеточных событиях, которые осуществляют онтогенез.

Геном, протеом, модифицированные основания и модифицированные белки

Геном – это вся ДНК в хромосомах соматических клеток данного вида. Геном представлен линейным полимером ДНК, который распределен у человека в 46 хромосомах, каждая хромосома занимает отдельную территорию и каждая хромосома является молекулой ДНК. ДНК структурно и функционально неоднородна. Кодирующая часть ДНК содержит около 25 тыс. генов, разнообразие которых определяется простым, но эффективным способом – разным сочетанием нуклеотидов. Главная функциональная характеристика генов остается неизменной: «один ген – один белок». ДНК обладает уникальной способностью воспроизводить саму себя (репликация) и синтезировать необходимое количество белков и нужных при этом РНК, то есть транскрипционной и трансляционной активностью, результатом которой является синтез белков, осуществляемый в соответствии с центральной догмой биологии: ДНК → РНК → белок. Потенциальные возможности человеческого генома – 25000 разных белков.

Генетическая программа индивидуального развития реализуется на основе игры двух типов действия генов: активирующего и тормозящего [9]. Генный контроль осуществляется не непосредственно регуляторной ДНК, а через посредников, и этими посредниками являются белки. Все клеточные события совершаются при участии белков. **Активность генов контролируется белками, которые являются производными других генов.** В линейном полимере ДНК кроме синтеза белков закодировано еще одно условие, без выполнения которого существование клетки как самовоспроизводящейся и самоподдерживающейся системы было бы невозможно: порядок последовательности действия генов. Закодированный в ДНК порядок последовательности действия генов реализуется белками, взаимодействие которых между собой и с ДНК и определяет результат регуляции.

Принцип действия определяется целым рядом условий: белки, имеющие сродство с ДНК, присоединяются к ней, не нарушая комплементарного спаривания оснований, регуляторные белки выполняют роль активаторов или репрессоров. К примеру, установлено, что связывание белка Т-антигена с ДНК вируса SV-40 блокирует транскрипцию вирусных генов, но определяет начало репликации ДНК вируса в соседнем участке [1,2,3], иллюстрируя таким образом правило о том, что присоединение к ДНК одного регуляторного белка может репрессировать действие одного гена и активировать действие другого гена, тем самым определяя необходимый порядок последовательности событий.

Белки, экспрессируемые геномом, называются протеомом. Доля белков в клетке превышает долю всех макромолекул и других соединений вместе взятых. Клетка синтезирует разнообразные белки, которые можно распределить по группам:

- 1) белки цитоскелета,
- 2) белки клеточных мембран,
- 3) мембранные белки эндоплазматического ретикулума,
- 4) белки аппарата Гольджи,
- 5) белки рибосом,
- 6) белки ядерной ламины,
- 7) гистоновые белки,
- 8) негистоновые белки,
- 9) компоненты РНК-белковых комплексов,
- 10) компоненты ДНК-белковых комплексов,
- 11) белки репликационного аппарата,
- 12) белки транскрипционного аппарата.

У эукариот на долю белков транскрипционного и трансляционного аппарата приходится 35% всех клеточных белков; на долю белков, связанных с репликацией ДНК, – 10%; на долю белков, участников метаболизма, – 22%. К этому перечню следует добавить белки фолдинга, белки, связанные с деградацией, и белки участники общеклеточных процессов, суммарная доля которых от общего числа белков «клеточного хозяйства» составляет 14% (рис. 3). Следовательно, не менее 70% клеточных белков следует отнести к группе «ДНК-связанные белки эукариотических клеток», то есть к группе, которая структурно и функционально связана с ДНК и составляет единую интегральную систему (см. далее).

Ковалентные модификации нуклеиновых кислот и белков

Хорошо известно, что биомолекулы являются производными углеводов, в которых очень часто присутствуют функциональные (модифицирующие) группы, наличие которых и расположение в трехмерном пространстве придают соединению химическую индивидуальность [1,11].

В роли модифицирующих (функциональных) групп часто выступают метильные (-CH₃), карбоксильные (-COOH), ацильные (-CH₃-C=O), гидроксильные (-OH) и аминогруппы (-NH₂); фосфорильная, аденильная, сульфатная, уридилная, палмитоильная, пренильная и ADP-рибозильная группы [13]. Биомолекулы, в которых присутствуют функциональные группы называются модифицированными молекулами.

Метилирование ДНК по цитидинам последовательностей CG

5-метилцитозин является единственным модифицированным основанием ДНК у млекопитающих. Другие метилированные субстраты у человека: метиладенин; 3-метиладенин; 7-метиладенин и гипоксантин, являются поврежденными основаниями, их узнает и удаляет (кроме 1-метиладенина) фермент системы репарации алкиладенин-ДНК-гликозилаза (ААГ). Действие фер-

мента ААГ имеет сходный принцип с действием ферментов **метилтрансфераз** (рис. 4), которые вынимают цитозин за пределы двойной спирали ДНК, внутри фермента подвергаются основанию модификации и возвращают его на свое место в цепи ДНК [10].

Метилирование ДНК известно по аденинам нуклеотидов палиндромов *gatc* в ориджинах в ходе

ctag

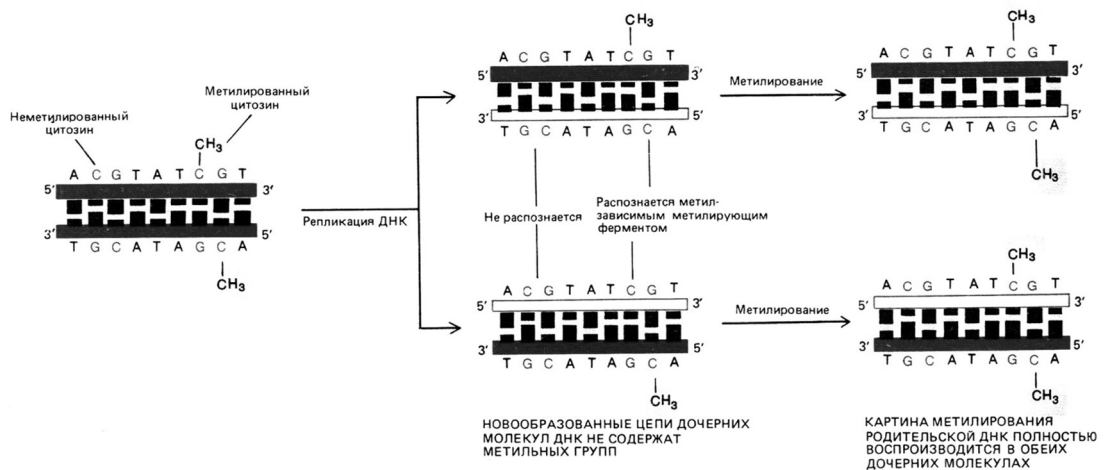
регуляции репликации у *E. coli*.

Известно метилирование малых ядерных РНК.

В зиготе наследуется метилированный цитозин яйцеклетки и спермия пронуклеуса, которые имеют эквивалентные уровни метилирования цитозинов. Сразу после оплодотворения материнский и отцовский геномы демонстрируют равное содержание метилированных цитозинов, но через несколько часов наблюдается уменьшение в два раза метилцитозинов сначала в отцовском геноме, а затем – в материнском. Во время имплантации, перед гаструляцией, наблюдается период тотального метилирования, во время которого устанавливается типичный для данных клеток паттерн метилирования, сохраняющийся во всех соматических клетках на протяжении онтогенеза [10,26].

ДНК соматических клеток млекопитающих метилировано в 70% всех сайтов CpG [17,24]. Аббревиатура CpG – сокращение, указывающее на то что два нуклеотида CG разделены фосфатом. В число метилированных последовательностей генома входят сателлитные ДНК, повторяющиеся (в том числе транспозоны и их инертные остатки), экзоны, интроны и межгенные ДНК.

Установлено, что метилирование сайтов CpG восстанавливается после митоза. Во второй половине прошлого столетия постмитотическое метилирование цитозинов было предложено как возможный вариант среди механизмов клеточной памяти [1,2,3,20,24,27]. На рис.



5 показано, как восстанавливается предшествующее состояние метилирования после репликации, вследствие чего участки ДНК могут стабильно находиться в метилированном или неметилированном состоянии в ряду митотических делений. Потери метилирования в процессе репликации компенсируются ферментом **поддерживания метилаза (метилтрансфераза) Dnmt1**, который действует только на полуметилированные сайты CG и воспроизводит метилированное состояние после каждой репликации.

Заметным исключением из обширного метилирования ДНК, связанного с частотой метилирования динуклеотидов CpG, является **неметилированные островки CpG**, которые не метилированы в зародышевых клетках, в клетках ранних эмбрионов и во всех

соматических тканях [15,24]. Большинство островков **СрG маркируют промоторы и 5'-концы доменов генов**. Наличие метилированных островков принято считать индикатором того, что ген является потенциально активным, но не обязательно транскрибируемым, то есть деметилированное состояние делает ген доступным для транскрипции [10].

Модификации белков. В отличие от ДНК описано свыше 500 различных ковалентно модифицированных белков [9]. В роли белковых модификаторов выступают все перечисленные выше функциональные группы. Существуют даже целые белки, которые выполняют функции модификаторов. К примеру, белок убиквитин (76 аминокислотных остатков) присоединяется к белку, который подлежит протеолитическому расщеплению. Для присоединения убиквитина к белку мишени требуется – активирующий фермент (E_1) конъюгирующий фермент (E_2) и переносящая лигаза (E_3). Убиквитин связывается с белком через все имеющиеся остатки лизина белка [1,2,3,12]. Ковалентная модификация убиквитином отмечена для молекул гистона H2A, при этом модифицированный убиквитином гистон H2A наблюдается в активных участках хроматина интерфазного ядра, а во время митоза этот комплекс не регистрируется [1,2,3]. Митоз не время для протеолитического расщепления гистона.

Самой частой формой модификации белков эукариот является ацетилирование. Ацетилированию подвергается около 80% всех растворимых белков. Среди гистонов модифицируются не все белки и не все аминокислоты белков. В частности, в процессе репликации и активации генов, выборочно ацетируются лизины гистонов H3 и H4. Ацетилирование очень кратковременная форма модификации. Продолжительность ацетилирования-деацетилирования гистонов в процессе репликации у эукариот составляет 10 мин [1,2,3], время сопоставимое со скоростью синтеза нуклеотидов – 25 нуклеотидов в секунду. Ацетилирование и деацетилирование гистонов находится под контролем ферментов – **гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ) и гистоновые деацетил-трансферазы (НДАС)**. Lys-9 гистона H3 способен к двум формам модификации – ацетилированию и метилированию. У гистона H4 способностью к метилированию обладает Arg-3, а ацетируются Lys 5, Lys 12 и Lys 16. Большинство модифицирующих сайтов не подлежат альтернативным модификациям.

Принято считать, что наиболее важной формой регуляторной модификации белков является фосфорилирование [13]. Одна треть всех белков в клетках эукариот находится в состоянии постоянного фосфорилирования и не менее одной стадии фосфорилирования осуществляется в каждом регуляторном процессе. Ферменты, фосфорилирующие белки, называются **протеинкиназы**. Пострецепторные тирозинкиназы системы каскадной сигнальной трансдукции являются главными регуляторами периодов клеточного цикла. Известно фосфорилирование гистонов H1 и H3. Фосфорилирование гистона H3 в ходе клеточного цикла, происходит под действием киназы JIL-1. Утрата киназы JIL-1 у *Drosophila melanogaster* приводит к конденсированию хроматина и гибели мутантов. Роль фосфорилирования H1 в ходе митоза остается неясной [10,29].

Метилирование гистонов происходит по двум лизинам «хвоста» H3 и аргинину «хвоста» H4. Метилирование ДНК и метилирование гистонов взаимодействуют, метилированный сайт по 9 Lys обеспечивает метилирование ДНК. В хроматине, где метилированы и гистоны и ДНК гены репрессированы [10].

Известные варианты модификации гистонов изложены на Web-сайтах WWW-ресурсов. Гистоны могут быть модифицированы по разным сайтам разными модификаторами. Все ковалентные модификации гистонов являются результатом ферментативных процессов. Модификации гистонов создают сайты связывания для участия в белок-белковых взаимодействиях, а комбина-

ции модифицированных состояния обеспечивают работу репликационных и транскрипционных механизмов.

Таким образом, протеом в эукариотических клетках представлен громадным количеством белков (необходимый перечень которых мы сделаем в соответствующих местах) и белков, способных к ковалентной модификации. Попробуем разобраться в вопросе о том, какова роль и доля участия белков и белков, способных к модификациям, в главных клеточных событиях онтогенеза.

Структурно-функциональная организация системы «геном-протеом»

Геном и протеом составляют интегративную систему – единый функциональный комплекс. При этом первичная и главенствующая роль ДНК проявляется в том, что все элементы протеома являются продуктами транскрипционной активности ДНК.

Нуклеосома — интегративный комплекс, структурированный из ДНК и белков. Кочующие из учебника в учебник «спирали ДНК» дают частичное представление об истинном состоянии молекул ДНК в клеточном ядре. Суть в том, что двойная спираль ДНК толщиной 2 нм в «голом» виде в ядре не существует. В обобщенном прошлом сформулировано правило о том, что **нуклеосома является фундаментальной структурной единицей хроматина у всех эукариот**. Вся геномная ДНК имеет нуклеосомную организацию, и на ее основе в хроматине формируются структуры от интерфазного состояния до митотических хромосом. Нуклеосома содержит около 200 п.н. ДНК, расположенных на **гистоновом октамере (гистоновом коре)**. Гистоновый октамер включает в себя по две молекулы гистоновых белков H2A, H2B, H3 и H4; эти белки называются гистонами сердцевин (рис. 6). Гистон H1 располагается снаружи гистонов сердцевин, имеет видовые и тканевые особенности и определяет состояние линкерных участков ДНК. Упаковка в состоянии нуклеосомы уменьшает длину ДНК в 8 раз. Толщина **нуклеосомной нити составляет 10 нм**. 10-нанометровая нуклеосомная нить – первый этап упаковки ДНК, следующей структурой компактизации ДНК является 30-нанометровая хроматиновая фибрилла. Электронная микроскопия показала, что большая часть хроматина интерфазного ядра имеет состояние 30-нанометровой хроматиновой фибриллы.

Нуклеосомы – **постоянные структуры клеточного ядра**, и только в процессе репликации нуклеосомы бывают расформированными на короткое время и лишь в пределах короткого участка репликативной вилки. Репликативная вилка, продвигаясь по ДНК, разрушает нуклеосомы, но когда вилка проходит, нуклеосомы очень быстро возникают на дочерних дуплексах. Вновь синтезированные нуклеосомы содержат старые гистоны и вновь синтезированные. В процессе сборки нуклеосом во время репликации участвует ряд белков, которые помогают комплектации ДНК с гистонами, при этом белок PCNA рекрутирует белок CAF-1, который является фактором сборки нуклеосом.

В процессе репликации ДНК на короткий промежуток времени, в S-фазе, происходит ацетилирование по гистонам H3-H4. При этом гистоны ацетируются до их включения в нуклеосому, и когда образуют тетрамер H3₂-H4₂ в составе нуклеосомы, то гистоны уже ацетилированы. Однако тетрамер в составе нуклеосомы очень быстро деацетируется (рис. 7).

Ацетилирование вновь синтезированных гистонов катализируется ферментом **гистонацетилтрансфераза**. Важность ацетилирования гистонов при репликации ДНК подтверждена в опытах на дрожжевых клетках, где показано, что при потере ацетилирования H3 и H4 дрожжевые клетки теряют жизнеспособность [10]. Сборка гистоновых октамеров и формирование нуклеосом происходит из ацетилированных гистонов. Ацетилирование лишает лизин гистонов H3₂ – H4₂ положительного заряда на короткое время, до их включе-

ния в нуклеосому, где положительный заряд восстанавливается (деацетилирование) и, возможно, определяет состояние прочного контакта с электроотрицательной ДНК. Включение гистонов в состав нуклеосом сопровождается обильным участием белков, и есть основание считать, что ацетилирование гистонов необходимо для контроля белок-белковых взаимодействий, очевидно, что ацетилирование гистонов H3 и H4 является звеном в цепи событий репликации, частью программы размножения клеток.

Потребность в нуклеосомах обеспечивается генами синтеза гистонов. Гистоновый октамер состоит из пяти белков, и каждый из этих белков кодируется соответствующим геном. Таким образом, пять разных генов кодируют пять разных белков, которые формируют гистоновый октамер. Все пять генов сгруппированы в единый кластер. В человеческом геноме каждый кластер имеет длину около 6 000 п.н. и повторяется 35 раз. В хромосоме кластеры тандемно следуют друг за другом. Отличительной особенностью гистоновых генов является отсутствие у них интронов, но кластеры разделены спейсерами. У человека кластер гистоновых генов транскрибируется как единое целое в виде одной про-м-РНК, которая после созревания разрезается на пять м-РНК.

Таким образом, нуклеосома является структурой, элементы которой (гистоновые октамеры) производятся ДНК и в то же время определяют возможности упаковки ДНК. При этом 10- и 30-нанометровые фибриллы обратимо превращаются одна в другую и могут достигать третьего уровня упаковки: состояния митотических хромосом. ДНК в составе нуклеосомы может свободно контактировать с малыми молекулами, однако нуклеосомная организация препятствует взаимодействию белков и ДНК. Репликация и транскрипция в клетках с нуклеосомной организацией ДНК возможны при условии доступности ДНК для соответствующих белков-ферментов, что и обеспечивается соответствующими механизмами.

Гены в состоянии стандартной нуклеосомной организации не экспрессируются. Гистоновые октамеры структурированы так, что промоторы генов и другие регуляторные области без специальных регулятор-

ных белков-активаторов не могут быть активированы. Между ДНК и гистоновым октамером в любой нуклеосоме существует четырнадцать контактов, которые блокируют доступ к ДНК и ограничивают смещение октамера. Когда гистоновый октамер теряет связь с ДНК, с ней могут связаться белки факторов транскрипции или РНК-полимеразы.

Процесс смещения гистонов, который открывает доступ к ДНК, получил название **ремоделирование хроматина**. Ремоделирование хроматина в области промотора гена – первоначальное событие, после которого аппарат транскрипции получает доступ к промотору. Ремоделированием хроматина занимаются большие белковые комплексы, использующие гидролиз АТФ, при этом **ремоделирование хроматина и узнавание промоторов транскрипции производится единым белковым комплексом**. Активный комплекс транскрипции (холофермент РНК-полимеразы II) содержит полимеразу, почти все факторы TF_{II} и комплекс SWI/SNF, присоединенный к полимеразе. У человека описаны комплексы hSWI/SNF и группа JSWI. Комплекс SWI/SNF содержит одиннадцать субъединиц, молекулярная масса комплекса значительно превышает размеры нуклеосомы и РНК-полимеразы. Отсутствие в клетке любого комплекса (RSC, SWI/SNF) летально. Комплекс SWI/SNF изменяет контакты белок-ДНК и создает эффект вращения (скольжения) нуклеосом, что высвобождает соответствующий участок ДНК с поверхности нуклеосом и делает ДНК доступной для факторов транскрипции и РНК-полимеразы. Скольжения не происходит, если у гистонов H4 и H3 удалить N-концевые хвосты. Установлено, что сами комплексы не содержат субъединиц, специфичных к определенным последовательностям ДНК. Для работы на промоторе комплекс привлекает белки-активаторы и коактиваторы. Коактиватор р300/CPB обладает гистонацетилазной активностью (см. далее). Специфичность активатора к промотору или энхансеру определяется ДНК-связывающим доменом.

Участие элементов протеома в репликации ДНК

Онтогенез и состояние гомеостаза обеспечивают четыре клеточных процесса (размножение, дифференцировка, перемещение-миграция и апоптоз), которые

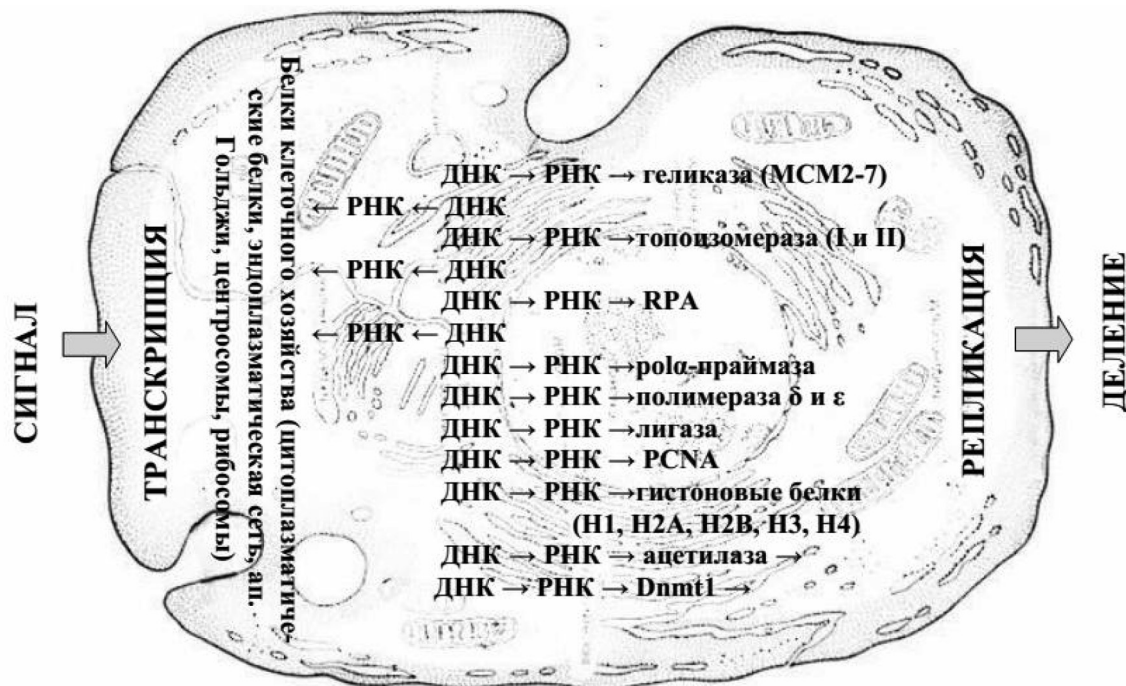


Рис. 8. Репликация находится под контролем транскрипции.

На репликационной вилке регистрируются: ORC (origin recognition complex), АТФ-зависимая геликаза, топоизомераза, ДНК-полимеразы, старые и вновь синтезированные гистоны, белки-ферменты ацетилирования, деацетиляции и метилирования.

находятся под генетическим контролем и тщательно регулируются, а нерегулируемые состояния приводят к различным патологическим последствиям.

Особое место в обеспечении онтогенеза занимает размножение клеток. В человеческом организме 10^{15} клеток, за период онтогенеза происходит около 10^{16} делений. Каждое деление сопровождается репликацией ДНК, синтезом белков, обеспечивающих репликацию (фермент геликаза, стабилизирующие белки, ДНК-топоизомераза, ДНК-полимеразы, РНК-праймазы, скользящий зажим, ферменты репарации ДНК, ДНК-лигазы и т.д.), транскрипционным синтезом белков, необходимых для упаковки ДНК и строительства органоидов (гистоновые белки для сборки нуклеосомных октамеров, белки для клеточных органоидов), синтезом белков-ферментов для восстанавливающего метилирования (рис. 8). Даже неполный перечень участни-

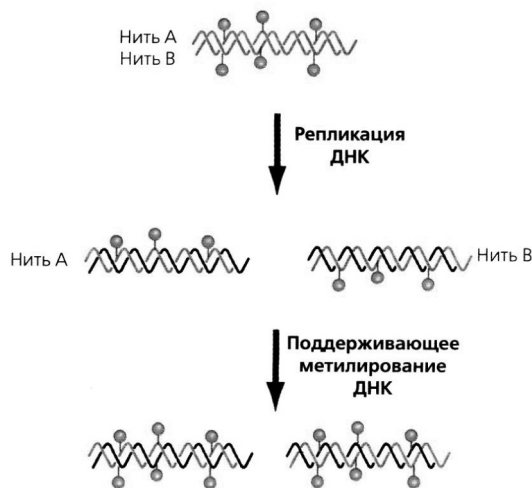


Рис. 9. Механизм поддержания паттерна метилирования ДНК [16].

ков процесса репликации дает возможность оценить роль и долю участия каждого элемента в размножении клеток и позволяет сделать заключение, что ни один из них не может претендовать на роль механизма размножения.

Однако если естественную потерю метильных групп цитозинами ДНК и последующее их метилирование показать как единственное событие репликации, то метилирование предстает главным регуляторным процессом репликации ДНК и трактуется как один из эпигенетических механизмов работающих в организме» (рис. 9).

В контексте анализа этапы репликации ДНК трактуются как элементы «черного ящика», а результат – как окончание репликации, поэтому метилирование цитозинов может быть элементом, этапом, но никак не механизмом репликации ДНК (рис. 8). Неизбежная потеря метильных групп в процессе разделения спирали ДНК компенсируется ферментом **поддерживающая метилаза (метилтрансфераза) Dnmt1**, который синтезируется под контролем соответствующего гена (контроль ДНК). Среди необходимых генов, последовательно синтезирующих белки, обеспечивающие репликацию, имеется ген *Dnmt1*, синтезирующий поддерживающую метилазу как одну из элементов-участниц репликативного синтеза (рис. 4).

Таким образом, размножение клеток – скоординированный процесс, осуществляемый сложным механизмом с участием множества белков и модифицированных белковых молекул, которые находятся под контролем ДНК. Действительно, репликативный синтез сопровождается появлением необходимых белков-

ферментов и гистоновых белков – участников репликации, как результат классической схемы действия ДНК → РНК → белок. ДНК сама себя обеспечивает необходимыми белками в результате разнообразных транскрипционных синтезов.

Геном и протеом реализуют транскрипцию у эукариот. Экспрессия генов – результат последовательных событий, основные из которых можно представить в виде **схемы**: ремоделирование хроматина → инициация транскрипции → процессинг транскрипта → транспорт в цитоплазму → трансляция в полипептид. Очевидно, что главным контрольным звеном экспрессии является инициация транскрипции [1,2,3,10].

У эукариот в отличие от прокариот транскрипция осуществляется тремя ДНК-зависимыми РНК-полимеразами, обозначаемыми как РНК-полимераза I, II, и III. Установлено, что РНК-полимераза I обеспечивает синтез пре-рРНК, РНК-полимераза II – синтез всех пре-мРНК, а РНК-полимераза III – синтез пре-тРНК и других низкомолекулярных РНК. Транскрипция начинается после присоединения РНК-полимеразы к соответствующему участку связывания ДНК, который называется промотор. Разные РНК-полимеразы взаимодействуют с разными промоторами.

Структура промотора для РНК-полимеразы II. Промоторы делят на ТАТА-боксы-содержащие и не содержащие ТАТА-боксы. Эти промоторы встречаются в соотношении близком один к одному. Обязательным компонентом промоторов РНК-полимеразы II является участок с короткой последовательностью в стартовой точке. Этот участок называется **инициатором (Inr)**, Inr находится между позициями -3 и +5. Если промотор не содержит ТАТА-боксы, он содержит другой элемент DPE (Downstream promoter element), расположенный ниже стартовой точки между +28 и +32. Ядро промотора для РНК-полимеразы II включает либо Inr и ТАТА-боксы, либо Inr и DPE. Ядро промотора определяет расположение стартовой точки, то есть место сбора основных транскрипционных факторов и образование основного комплекса транскрипции (рис. 10).

В некоторых промоторах для РНК-полимеразы II кроме базовых элементов имеются **короткие последовательности**, которые лежат выше ТАТА-боксы и распо-

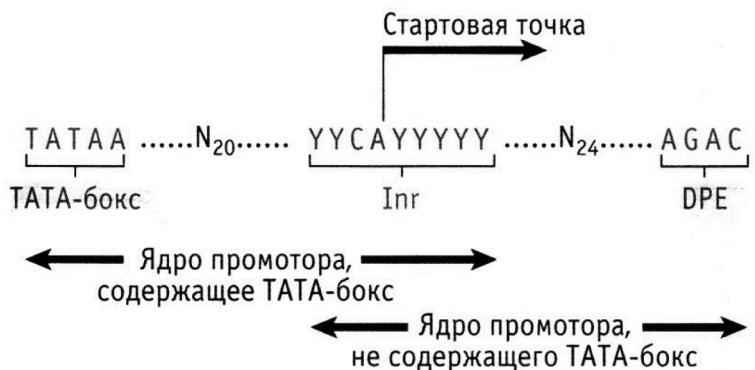


Рис. 10. Ядро минимального промотора [8].

знаются специальной группой факторов-активаторов. Активаторы являются факторами транскрипции, они узнают короткие **элементы промотора** или **короткие последовательности энхансера**. Участок ДНК, который узнает связывающий домен активатора, называется **элементом ответа**. Короткие общие элементы ответа, распознаваемые активатором, располагаются на участке в 140 п.н. выше стартовой точки у разных генов и обозначаются как СААТ-боксы, GC-боксы и октамер (состоящий из 8 нуклеотидов) (рис. 11).

Установлено, что ядра промотора определяют расположение стартовой точки. СААТ-боксы определяют эффективность промотора, но не его специфичность.

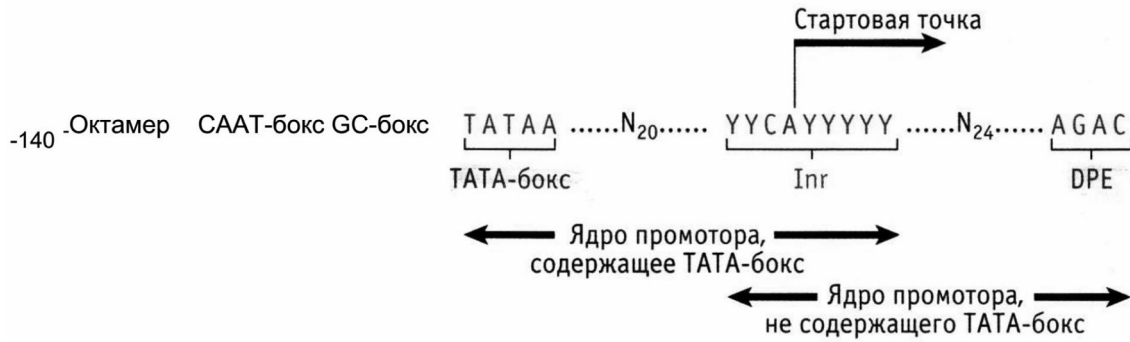


Рис. 11. Промотор для эффективной работы должен содержать кроме ядра промотора хотя бы один из коротких элементов [10].

GC-бокс содержит последовательности CpG, цитозины которых могут быть мишенями метилирования.

В промоторах элементы, расположенные в пределах 200 п.н. от стартовой точки, проявляют специфичность относительно различных воздействий. Так, различают элементы ответа на тепловой шок, на глюкокортикоиды и др. При этом элементы ответа на тепловой шок чаще встречаются на промоторах, а на глюкокортикоиды – в энхансерах.

Инициация транскрипции у эукариот осуществляется в результате взаимодействий между основными факторами транскрипции, промоторами генов и РНК-полимеразой. Ключевое отличие транскрипции у про- и эукариот заключается в том, что у прокариот сама РНК-полимераза распознает промоторную последовательность, а за распознавание промотора у эукариот отвечают **транскрипционные факторы**.

Основные факторы транскрипции эукариот TF_{II}X (Transcriptional Factor for polymerase II) содержат два типа белков: TBP (TATA-binding protein) и TAF белки (TBP-associated factors). TF_{II}D связывают промотор рядом со стартовой точкой и TATA-боксом. Узнавание промотора обеспечивает белки TBP и TAF, которые являются составляющими компонентами TF_{II}. Различные TAF распознают промоторы, и некоторые из них являются тканеспецифическими. TF_{II} факторы идентифицируются при помощи буквы, добавленной в конце аббревиатуры: TF_{II}A, TF_{II}B, TF_{II}D, TF_{II}E, TF_{II}F, TF_{II}H и др.

Инициация начинается со связывания TF_{II}D с TATA-боксом при помощи TBP и последующего присоединения к инициаторному комплексу факторов TF_{II}A, TF_{II}B и TF_{II}F. Принято считать, что TF_{II}F приносит РНК-полимеразу II к собирающемуся транскрипционному комплексу, обеспечивая тем самым связь полимеразы с промотором. На более поздних стадиях действуют другие факторы транскрипции, среди которых фактор TF_{II}H обладает множеством различных активностей, и его взаимодействие с ДНК необходимо, чтобы РНК-полимераза II покинула промотор и начала транскрибировать. Для освобождения полимеразы от транскрипционных факторов необходимо фосфорилирование С-конца РНК-полимеразы II.

Таким образом, инициаторный комплекс собирается на промоторах для РНК-полимеразы II путем последовательного присоединения транскрипционных факторов (белков). В конечном результате фактор TF_{II}F обеспечивает связь РНК-полимеразы с промотором, а фактор TF_{II}E – освобождение РНК-полимеразы от инициаторного комплекса и обеспечение вступления полимеразы на путь транскрипции (элонгации). Все транскрипционные факторы являются белками (продуктами ДНК), инициация транскрипции является результатом белок-белковых взаимодействий факторов транскрипции, которые происходят в специфической последовательности (рис. 12). Не трудно заметить, что инициаторный комплекс представлен белками, среди которых имеются белки способные связываться с ДНК

и белки, определяющие белок-белковые взаимодействия. Никаких эпигеномов, только белки — продукты деятельности ДНК и только взаимодействие между ними: ДНК₁ → B₁ → ДНК₂ → B₂ → и т.д.

Транскрипция невозможна без еще одной группы факторов – **белков-активаторов**. Активаторы участвуют в конститутивных транскрипциях, а также могут контролировать ее специфические варианты. Активаторы состоят из независимых доменов, один из которых отвечает за связывание с ДНК (**ДНК-связывающий домен**), а второй – за активацию транскрипции (**активирующий домен**). Активаторы не взаимодействуют с РНК-полимеразой, они взаимодействуют с основными факторами транскрипции напрямую или через **коактиваторы**. Принято считать, что связывание активатора с элементом ответа – обязательное условие начала транскрипции гена РНК-полимеразой. Активаторы узнают короткие последовательности промотора или энхансера при помощи последовательностей, которые отвечают за связывание с ДНК (рис. 13). Такие последовательности получили название «мотивы домена». Различают следующие типы ДНК-связывающих доменов: мотив «цинковый палец», мотив «спираль-поворот-спираль», мотив «спираль-петля-спираль», мотив «лейциновые молнии», гомеодомены и рецепторы гормонов. ДНК-связывающий домен активаторов имеет специальные аминокислотные последовательности, которые содержат α -спирали, соседствующие с положительно заряженными аминокислотными остатками, обеспечивающими димеру контакт с ДНК. Участок ДНК, который узнает связывающий домен активатора, называется **элемент ответа**.

Активность активаторов контролируется в зависимости от состояния транскрипции. Активность регулируется многими различными путями. Лучше всего изучена активация **рецепторов гормонов**, которые являются типичными **активаторами**. Рецепторы многих стероидных и тиреоидных гормонов активируются **лигандами**. В отсутствие лиганда наблюдается репрессия. Присоединение лиганда влияет на способность фактора к перемещению в ядро, придает фактору способность связываться с ДНК, и в результате каждый рецептор узнает в ДНК элемент ответа.

Рецепторы стероидных гормонов не имеют прямой связи с основным аппаратом транскрипции. Рецепторы стероидов для связи с транскрипционным аппаратом используют **коактиваторы**. В частности установлено, что многим коактиваторам свойственна гистонацетилазная активность, направленная на ацетилирование «хвостов» гистонов. Так, коактиватор транскрипции комплекс р300/CBP, состоящий из двух белков (р300 и CBP), ацетилюет N-концевые «хвосты» молекул гистона H4, а коактиватор PCAF ацетилюет в нуклеосомах молекулы H3 (рис. 15).

Белки не изменяют последовательности ДНК, но белки влияют на ДНК, изменяя активность генов (рис. 12, 13, 14). Основные факторы, РНК-полимераза, активаторы и коактиваторы образуют большой комплекс

из более чем сорока белков. Установлено, что сборка таких больших комплексов происходит не поэтапно, а группами из активаторов и основных факторов прямо на промоторе, после чего к ним присоединяется РНК-полимераза с другими активаторами и коактиваторами.

Регуляция действия генов. Общее правило о том, что активность генов контролируется белками, которые являются производными других генов, требует необходимой детализации.

Различают два типа последовательностей ДНК, которые участвуют в регуляции генной активности: последовательности, кодирующие **транс-активные** белки, и **цис-активные** последовательности (сайты ДНК), узнающие эти белки [22].

Гены регуляторной группы (регуляторные гены) контролируют **структурные гены**, которые кодируют огромное разнообразие белков, обеспечивающих структурно-функциональную организацию клеточного хозяйства и ферментов в том числе. **Регуляторные гены** кодируют белки, участвующие в регуляции экспрессии структурных генов.

К последовательностям ДНК (сайтам ДНК), проявляющим цис-активность, относятся промоторы, терминаторы и практически все компоненты **регуляторного домена (РД)**, которые примыкают к промотору [10]. В составе РД участвуют инсулятор, энхансер, участок присоединения к ядерному матриксу (MAR) и первичные регуляторы контроля над локусом (LCR). Трансактивный белок (продукт регуляторного гена) взаимодействует с цис-сайтом (инсулятор, энхансер) и, в зависимости от его регуляторной направленности, активирует ген или блокирует участок ДНК от влияния геномного окружения.

В частности, все разнообразие функций **инсулятора** (инсулирует-изолирует) основано на его способности репрессировать сигналы, идущие вдоль ДНК. Прежде всего, инсулятор, замыкая участок ДНК, ограничивает домены и блокирует распространение эффектов экспрессии и репрессии между доменами. Два инсулятора способны заблокировать участок расположенный между ними, от влияния геномного окружения. Действие инсулятора может проявляться вариантами в результате расположения выше и ниже промотора. Инсулятор, расположенный между энхансером и промотором, блокирует активность энхансера. Примечательно, что участок MAR обеспечивает прикрепление домена к ядерному матриксу, может выполнять функцию инсулятора.

Энхансер – это часть последовательности ДНК, участвующая в инициации транскрипции. Энхансер может располагаться как выше, так и ниже промотора, и на значительном удалении от него.

Роль LCR (locus control region) сводится к двум вариантам регуляции действия кластерных генов: включено-выключено. LCR необходим для регуляции нескольких генов, последовательность работы которых строго лимитирована.

Действие инсуляторов и энхансеров осуществляется не напрямую, а опосредовано белками, которые являются производными специальных генов. Некоторые из этих белков идентифицированы. В частности, при анализе геномной ДНК *Drosophila melanogaster* по краям генов, кодирующих белки теплового шока, были определены два участка хроматина, отличающиеся высокой устойчивостью к действию ДНК-азы I, то есть содержащие неактивные гены. Эти участки получили обозначение *scs* и *scs'*, они выполняют функцию инсуляторов и изолируют гены теплового шока от геномного окружения. У *scs* и *scs'* разная первичная структура. Участок *scs* состоит из 24 п.н. и связывает белок Zw5, являющийся продуктом гена *zw5*. Участок *scs'* имеет повторы CGATA, которые на всем протяжении генома связывают один и тот же белок BEAF-32. Очевидно, что белок BEAF-32 является обязательным компонентом хроматинового окружения инсуляторных последовательностей [28].

Энхансер и промотор участвуют в регуляции транскрипции одного гена. Последовательности энхансера не связываются напрямую с промотором, контакт осуществляется в результате белок-белковых взаимодействий, когда белки связываются с элементами энхансера и взаимодействуют с белками, связывающимися с элементами промотора (рис. 13). Очевидно, что белок-репрессор, узнавший промотор, препятствует связыванию РНК-полимеразы с промотором и блокирует транскрипцию. Способность репрессора связываться с промотором определяется родством химического взаимодействия коротких последовательностей ДНК и специфических доменов белковых молекул. Необходимое разнообразие способов регуляции достигается набором белков, среди которых имеются белки, способные связываться не только с ДНК, но и с метилированной ДНК (см. далее).

Заключение. Генетическая программа репликации и транскрипции реализуется специфической последовательностью белковых синтезов, находящихся под генетическим контролем. Кроме прямого участия в составе основных факторов транскрипции, белки по мере потребности модифицируют другие белки и основания нуклеотидов на разных этапах реализации генетической программы. В частности, репликация и транскрипция демонстрируют обязательное ферментативное метилирование цитозинов ДНК и ацетилирование гистонов H3 и H4, модификации которых опосредованы действием белков-ферментов:

$ДНК_1 \rightarrow РНК \rightarrow B_{\phi}$ (метилтрансфераза) \rightarrow метилирование \rightarrow MetC

$ДНК_2 \rightarrow РНК \rightarrow B_{\phi}$ (ацетилтрансфераза) \rightarrow ацетилирование \rightarrow ацетил-14LysH3.

Все метилтрансферазы и ацетилтрансферазы являются продуктами экспрессии специфических генов, гены наследуются и обязательно воспроизводятся в ходе митоза и мейоза в каждой дочерней клетке в ряду поколений вида. Очевидно, что наличие ферментов и их активация возможно только при участии и контроле ДНК. Белки, модифицированные белки и модифицированные основания принимают участие в процессах регуляции и восстановлении исходного состояния генома в ходе репликации и транскрипции. Белок метилаза в данном случае выполняет функцию восстановления паттернов метилирования ДНК как обязательного программного события репликации, а модифицированные гистоны участвуют в двух видах регуляции: активно/неактивно, поскольку гистонацетилазы ассоциированы с активаторами транскрипции, а гистондеацетилазы с репрессорами транскрипции. Метилирование оснований и ацетилирование гистонов являются обязательными этапами (элементами) последовательных событий **механизма репликации и транскрипции** и находятся под генетическим контролем (не будем путать «участие в работе механизма» и понятие «механизм»).

Приоритет ДНК проявляется в контроле синтеза всех необходимых белков и в контроле их модификаций. Модификации не изменяют пространственного положения нуклеосом, но меняют их химические и конформационные свойства внутри молекул белков. Поэтому модифицированные гистоны рекрутируют специфические для данной модификации белки. В частности нуклеосомы активных генов ацетилированы и проявляют избирательную способность присоединять в больших количествах два негистоновых белка HMG14 и HMG17, эти нуклеосомы содержат гистон H2A, который связан с убиквитином (1); гистон H3, метилированный по 9Lys связывает негистоновый белок HP1 (heterochromatin protein 1) (рис. 16). Роль порядка последовательности событий модификации белков и их генетическую зависимость хорошо иллюстрирует мутация в деацетилазе, действующая на ацетил-14Lys гистона H3 и отсутствие которой препятствует метилированию H3 по 9Lys.

Действие генов опосредовано белками. Молекуляр-

ные механизмы инициации транскрипции демонстрируют, что для того, чтобы включить транскрипцию (активировать промотор) требуется большое количество разнообразных белков, которые образуют комплексы, последовательно участвующие в событиях ремоделирования и активации. Белок-активатор привлекает ремоделирующий комплекс SWI/SNF, который изменяет нуклеосомную организацию промотора и привлекает комплекс ацетилирования, который ацетилюет гистоны (рис. 14). Ацетилированное состояние нуклеосом в промоторной части гена считается показателем его активированного состояния. Транскрипционные комплексы и модифицированные белки нужны при каждом акте экспрессии гена, но участие транскрипционных комплексов и модифицированных белков явление кратковременное и соответствует скорости синтеза нуклеотидов.

Перечень участников процессов репликации и инициации транскрипции у эукариот не обнаруживает в системе клеточной структуры ни чего что могло быть «выше» или «над» геномом в функциональном проявлении. Ферментативная природа всех форм модификаций оснований и белков однозначно указывает направление модификации – «от ДНК», а не «над ДНК». На рис. 4 показана модификация цитозина ферментом метилаза, который является продуктом деятельности ДНК. На рис. 15 комплекс состоящий из CPB/p300 и PCAF белков имеет свойства коактиватора и обладает гистоацетилазной активностью. Все элементы комплекса продукты деятельности ДНК. Никакого эпигенома – только производные генома. Вся система регуляции репликации и транскрипции основана на пространственно-временной последовательности специфичных элементов, коими являются белки – вездесущая материя клеточных структур, зависящая от клеточной активности. В этой связи подмена химического понятия модификации термином «эпигенетические сигналы» следует признать неудачной. Так же неудачной следует признать терминологическое превращение протеома в эпигеном.

Двусмысленность термина эпигеном (эпигенетика)

отражает не функциональный приоритет, а позиционное положение громадного количества белков, которые находятся «при» ДНК (рис. 12, 13, 14). В нормально функционирующей клетке нет белков, которые бы появились без ведома ДНК. ДНК не производит ненужных белков и белков, которые бы находились в бесконтрольном существовании. Гистоны и все белки синтезированы генами, механизм модификации и гистонов и нуклеотидов – генетический, ферментативные системы модификаций воспроизводятся в зародышевом пути – кодируются и передаются генами. Очевидно, что «эпигенетический» – не «над» ДНК, а ДНК зависимый; «эпигеном» – продукт деятельности ДНК; «эпигенетические сигналы» – продукты деятельности ДНК. Если термину «эпигенетические системы» вернуть нормальное научное звучание – модификации гистонов, то довольно точно можно сформулировать одну из важных задач, решение которой приближает нас к пониманию закономерных отношений между геномом и протеомом: «Модификации гистонов – причина или следствие вариантов экспрессии генов!».

В следующем сообщении мы проанализируем роль дифференциальной активности генов и разного состояния хроматина в клеточном многообразии, взаимодействии генома и протеома в инактивации X-хромосомы и в процессах геномного импринтинга.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена автором, автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.11.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. I. – М.: Мир, 1994. – 504 с.
2. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. II. – М.: Мир, 1994. – 539 с.
3. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. III. – М.: Мир, 1994. – 504 с.
4. Жимулев И.Ф. Гетерохроматин и эффект положения гена. – Новосибирск: Наука, 1993. – 490 с.
5. Жимулев И.Ф. Общая молекулярная генетика. – Новосибирск: Сиб. универс. изд-во, 2003. – 478 с.
6. Дубинин Н.П., Соколов Н.П., Тиняков Г.Г. Цитогенетический анализ эффекта положения // Биологический журнал. – 1935. – Т. 4. Вып. 4. – С.707-720.
7. Дубинин Н.П., Сидоров Б.И. Эффект положения гена hairy // Биологический журнал. – 1936. – Т. 4. №3. – С.555-563.
8. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. – М.: Высшая школа, 1989. – Т. I.
9. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 264 с.
10. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
11. Льюин Б., Кассимерис Л., Линганна В.П. и др. Клетки. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. – 952 с.
12. Мушкамбаров Е.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. – М.: МНА, 2007. – 536 с.
13. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. – М.: Бином, 2012. – Т. I. – 694 с.
14. Allis C.D., Jenurxein T., Reinberg D. Общий обзор и основные понятия // Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.33-70.
15. Bird A., Taggart M., Frommer M., et al. A fraction of the mouse genome that is derived from islands of non-methylated, CpG-rich DNA // Cell. – 1985. – Vol. 40. – P.91-99.
16. Bird A., Pand Wolfe A.P. Methylation-induced repression-Beltz, bracez and chromatin // Cell. – 1999. – Vol. 99. – P.451-454.
17. Ehrlich M. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells // Nucleic Acids Res. – 1982. – Vol. 10. – P.2709-2721.
18. Felsenfeld G. Краткая история эпигенетики // Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.25-32.
19. Gottschling D. Эпигенетика: от явления к области науки. В кн.. Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.13-25.
20. Holliday R., Pugh J.E. DNA modification mechanisms and gene activity during development // Science. – 1975. – Vol. 186. – P.226-232.
21. Hirose Y., Makley J.L. RNK-polymerase II and the integration of nuclear events // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14. – P.1415-1429.
22. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins // J. Mol. Biol. – 1961. – Vol. 3. – P.318-389.
23. Jenuwein N., Allis C.D. Translating the histone code // Science. – 2001. – Vol. 293. – P.1074-1080.
24. Li En u Bird A. Метилирование ДНК у млекопитающих // Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.333-348.
25. Lasin A., Riggs A.D. DVA methylation and gene function // Science. – 1980. – Vol. 210. – P.604-610.
26. Mayer W., Niveleau A., Walter J., et al. Demethylation of the zygotic paternal genome // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P.501-502.
27. Riggs A.D. X-inactivation differentiation and DVA methylation. Cytogenet // Cell Genet. – 1975. – Vol. 14. – P.9-25.
28. Zhao K., Hart C.M., Laemmli U.K. Visualization of chromosomal domains with boundary element-associated factor BEAF-32 // Cell. – 1995. – Vol. 81. – P.879-889.

29. Wang Y, Zhang W, Jin, Y, Johansen K.M. The JIL-1 thandem kinase mediates histone H3 phosphorylation and is

regaired for maintenance of chromatin structure in Drosophila // Cell. – 2001. – Vol. 105. – P.433-443.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Translate with the English. – Vol. I. – Moscow: Mir, 1994. – 504 p. (in Russian)
2. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Translate with the English. – Vol. II. – Moscow: Mir, 1994. – 539 p. (in Russian)
3. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Translate with the English. – Vol. III. – Moscow: Mir, 1994. – 504 p. (in Russian)
4. Zhimulev I.F. Heterochromatin and the effect of gene position. – Novosibirsk: Science, 1993. – 490 p. (in Russian)
5. Zhimulev I.F. General molecular genetics. – Novosibirsk: Sib. Univers. Publishing house, 2003. – 478 p. (in Russian)
6. Dubinin N.P., Sokolov N.P., Tinyakov G.G. Cytogenetic analysis of the effect of position. // Biologicheskij Zhurnal. – 1935. – Vol. 4. Is. 4. – P.707-720. (in Russian)
7. Dubinin N.P., Sidorov B.I. The effect of the position of the hairy gene // Biologicheskij Zhurnal. – 1936. – Vol. 4. №3. – P.555-563. (in Russian)
8. Inge-Bechtomov S.G. Genetics with the basics of selection. – Moscow: Higher School, 1989. – Vol. I. (in Russian)
9. Korochkin L.I. Biology of individual development. – Moscow: Izd-vo MGU, 2002. – 264 p. (in Russian)
10. Lewin B. Genes. – Translate with the English. – Moscow: Binom. Laboratory of Knowledge, 2012. – 896 p. (in Russian)
11. Lewin B., Kassimeris L., Lingappa V.P., et al. Cells. – Translate with the English – Moscow: Binom. Laboratory of Knowledge, 2011. – 952 p. (in Russian)
12. Mushkambarov E.N., Kuznetsov S.L. Molecular biology. – Moscow: MNA, 2007. – 536 p. (in Russian)
13. Nelson D., Cox M. Fundamentals of the biochemistry of Lenin. – Moscow: Binom, 2012. – Vol. I. – 694 p. (in Russian)
14. Allis C.D., Jenurxein T., Reinberg D. General overview and basic concepts // Epigenetics. – Moscow: Technosphere, 2013. – P.33-70. (in Russian)
15. Bird A., Taggart M., Frommer M., et al. A fraction of the mouse genome that is derived from islands of non-methylated, CpG-rich DNA // Cell. – 1985. – Vol. 40. – P.91-99.
16. Bird A., Pand Wolffe A.P. Methylation-induced repression- Beltz, bracez and chromatin // Cell. – 1999. – Vol. 99. – P.451-454.
17. Ehrlich M. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells // Nucleic Acids Res. – 1982. – Vol. 10. – P.2709-2721.
18. Felsenfeld G. Краткая история эпигенетики // Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.25-32.
19. Gottschling D. Эпигенетика: от явления к области науки. В кн.. Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.13-25.
20. Holliday R., Pugh J.E. DNA modification mechanisms and gene activity during development // Science. – 1975. – Vol. 186. – P.226-232.
21. Hirose Y, Makley J.L. RNK-polymerase II and the integration of nuclear events // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14. – P.1415-1429.
22. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the syntesis of proteins // J. Mol. Biol. – 1961. – Vol. 3. – P.318-389.
23. Jenuwein N., Allis C.D. Translating the histone coda // Science. – 2001. – Vol. 293. – P.1074-1080.
24. Li En u Bird A. Метилирование ДНК у млекопитающих // Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.333-348.
25. Lasin A., Riggs A.D. DVA methylation and gene function // Science. – 1980. – Vol. 210. – P.604-610.
26. Mayer W, Niveleau A, Walter J., et al. Dementylation of the zygotic paternal genome // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P.501-502.
27. Riggs A.D. X-inactivation differentiation and DVA methylation. Cytogenet // Cell Genet. – 1975. – Vol. 14. – P.9-25.
28. Zhao K., Hart C.M., Laemmli U.K. Visualization of chromosomal domains with boundry element-associated factor BEAF-32 // Cell. – 1995. – Vol. 81. – P.879-889.
29. Wang Y, Zhang W, Jin, Y, Johansen K.M. The JIL-1 thandem kinase mediates histone H3 phosphorylation and is regaired for maintenance of chromatin structure in Drosophila // Cell. – 2001. – Vol. 105. – P.433-443.

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой медицинской биологии, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Information About the Author:

Mayboroda Askold A. – Head of the Department of Medical Biology, Professor, Doctor of Biological Sciences, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ГОРИКОВ И.Н., ИШУТИНА Н.А. – 2017

УДК 616-053.31:616.36 -003.971:577.122.8] 618.3-06:578.825.12

СОСТОЯНИЕ БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ И ПИГМЕНТНОЙ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Игорь Николаевич Гориков, Наталия Александровна Ишутина

(Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, директор – акад. РАН, д.м.н., проф. В.П. Колосов, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, зав. – акад. РАН, д.м.н., проф. М.Т. Луценко)

Резюме. Изучалось содержание общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина в пуповинной крови у 230 доношенных новорожденных, матери которых не имели осложнений в период беременности и перенесли цитомегаловирусную инфекцию во втором триместре гестации, неосложненном и осложненном угрозой невынашивания. При развитии церебральной ишемии средней степени тяжести у детей от матерей с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции (титры антител IgM к цитомегаловирусу 1:200-1:400, титры антител IgG к цитомегаловирусу 1:400-1:1600, индекс avidности антител IgG к цитомегаловирусу более 65%) и угрозой невынашивания беременности, по сравнению с контролем, отмечалось снижение общего белка и альбуминов на фоне увеличения общего, непрямого и прямого билирубина, что указывало на значение высокой напряженности материнского противовирусного иммунитета, ассоциированного с угрозой невынашивания, в нарушении белоксинтезирующей и пигментной функций печени при церебральной патологии у их потомства.

Ключевые слова: печень; новорожденный; церебральная ишемия; цитомегаловирусная инфекция; беременность; угроза невынашивания.

THE STATE OF BELOXINTESING AND PIGMENT FUNCTION OF LIVER IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CITOMEGALOVIRUS INFECTION

I.N. Gorikov, N.A. Ishutina

(Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology Respiratory, Russia)

Summary. The content of total protein, albumins, total, indirect, and direct bilirubin in cord blood was studied in 230 full-term newborns whose mothers had no complications during pregnancy and underwent cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation uncomplicated and complicated by the threat of miscarriage. In the development of cerebral ischemia of moderate severity in children from mothers with reactivation of chronic cytomegalovirus infection (IgM antibody titres to cytomegalovirus 1:200-1:400, IgG antibody titers to cytomegalovirus 1:400-1:1600, IgG antibody avidity index to cytomegalovirus is more 65%) and the threat of miscarriage, compared with the control, there was a decrease in total protein and albumins against the background of an increase in total, indirect and direct bilirubin, which indicated the importance of the high intensity of maternal antiviral immunity associated with the threat of miscarriage, in ushenii pigment and protein synthesis in the liver at cerebral pathology in their progeny.

Key words: liver, newborn; cerebral ischemia; cytomegalovirus infection; pregnancy; threat of miscarriage.

Печень у новорожденных принимает активное участие в поддержании основных гомеостатических реакций [1,5,6,8], а в период их антенатального развития обеспечивает инактивацию вирусов и токсинов при внутриутробном инфицировании [2]. У детей от матерей с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во время беременности отмечается нарушение формирования гепатобилиарной системы [3]. Однако в литературе отсутствуют сведения о сочетании влияния острой фазы хронической вирусной инфекции, ассоциированной с угрозой невынашивания у их матерей во втором триместре гестации, на функциональное состояние печени у их потомства.

Цель работы – оценить белоксинтезирующую и пигментную функции печени у новорожденных от матерей с ЦМВИ.

Материалы и методы

Проводилось изучение содержания общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего билирубина (мкмоль/л), непрямого билирубина (мкмоль/л) и прямого билирубина (мкмоль/л) в сыворотке пуповинной крови у 230 доношенных новорожденных от матерей с физиологической беременностью, а также с латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре гестации. В первую группу (контрольную) вошли 30 новорожденных, матери которых не имели ослож-

нений в период беременности. При серологическом исследовании у женщин в сыворотках крови (парных) не выявлялись титры антител IgG и IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ). Однако определялись титры антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ-1 типа) 1:200-1:400 при отсутствии роста в динамике титров антител IgG ВПГ-1 типа 1:200-1:400 и индексе avidности антител IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

При биохимическом анализе сыворотки крови у детей с церебральной ишемией средней степени тяжести и внутриутробным развитием, осложненным хронической ЦМВИ, выделялись вторая, третья, четвертая и пятая группы, в каждой из них было 2 подгруппы: подгруппа **а** – новорожденные от матерей, не имеющих угрозы невынашивания; подгруппа **б** – дети, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ во втором триместре гестации, осложненном угрозой невынашивания.

Вторую группу (основную) составили 50 новорожденных от матерей с латентным течением хронической ЦМВИ (титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ЦМВ более 65%), ассоциированной с латентным течением герпесвирусной инфекции (ВПГ-1 типа) (титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ВПГ более 65%) во втором триместре беременности. Во 2а подгруппу вошли 25 и во 2б – 25 пациентов.

В третью группу вошли 50 детей, матери которых

перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400 без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ 1: 200-1:400 и индекс авидности антител IgG к ЦМВ более 65%) на фоне латентной герпесвирусной инфекции (титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200-1:400 и индекс авидности IgG к ВПГ более 65%). **3а** подгруппу составили 25 и **3б** – 25 новорожденных.

Четвертая группа была представлена 50 новорожденными от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, антитела IgG к ЦМВ 1:200- 1:800 и индекс авидности IgG к ЦМВ более 65%) и с признаками латентной герпесвирусной инфекции (титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200-1:400, индекс авидности IgG к ВПГ более 65%). **4а** подгруппа была сформирована 25 и **4б** – 25 пациентами.

Пятую группу составили 50 детей, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, 4-х кратный рост титров антител IgG к ЦМВ 1:400- 1:1600 и индекс авидности IgG к ЦМВ более 65%) на фоне латентного течения герпесвирусной инфекции (титры антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200-1:400, индекс авидности IgG к ВПГ более 65%). **5а** подгруппа состояла из 25 и **5б** – из 25 детей.

Критерии включения: 1) доношенные новорожденные с церебральной ишемией средней степени тяжести и антенатальным анамнезом, отягощенным латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной угрозой невынашивания; 3) дети, у которых внутриутробное развитие не было осложнено эндокринными заболеваниями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей во втором триместре беременности; 3) дети от матерей с беременностью, неосложненной другими TORCH-инфекциями. Критерии исключения: 1) церебральная ишемия легкой и тяжелой степени у детей от матерей с многоплодной беременностью, а также с острыми и обострением хронических заболеваний, обусловленных другими инфекциями; 2) новорожденные, матери которых страдали среднетяжелой, тяжелой соматической и акушерской патологией в период беременности; 3) дети с массой тела 4000 граммов и более; 4) время у пациентов в **3а** подгруппе наблюдалось увеличение содержания общего белка, альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого билирубина (мкмоль/л) у доношенных новорожденных от матерей с латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной угрозой невынашивания (M±m)

При установлении формы хронической ЦМВИ и активности инфекционного процесса у матерей во втором триместре беременности использовали иммуноферментный анализ (реагенты ЗАО “Вектор-Бест”, а индекса авидности антител IgG к ЦМВ и IgG к ВПГ-1 типа – “ВекторЦМВ – IgG – авидность” и “Вектор ВПГ – IgG – авидность” (Новосибирская обл., п. Колцово).

Оценка содержания общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина в крови из вены пуповины проводилась с помощью наборов реагентов на анализаторе фирмы “Beckman Coulter, Inc” (США).

Исследования проводили с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом

Минздрава РФ от 19.06.2003г. № 226 и одобренными комитетом по биомедицинской этике при «ДНЦ ФПД» в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6,1 Stat-Soft Jnc, США. Анализируемые в работе количественные данные имели нормальное распределение, поэтому рассчитывалась статистическая значимость различий величин по Стьюденту (вычисление средней арифметической (M), средней ошибки (m)). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Из таблиц 1 и 2 видно, что у детей **2а** и **2б** подгрупп в сопоставлении с таковыми в первой группе биохимические показатели существенно не изменялись. В то же

Таблица 1

Изменение содержания общего белка, альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого билирубина (мкмоль/л) у доношенных новорожденных от матерей с латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности (M±m)

Группы	Биохимические показатели				
	Общий белок	Альбумины	Общий билирубин	Непрямой билирубин	Прямой билирубин
Первая группа	62,4±1,38	38,0±1,15	25,4±1,67	23,4±1,67	1,87±0,09
2а подгруппа	60,7±1,48	37,4±1,15	28,9±1,42	27,0±1,35	1,89±0,12
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3а подгруппа	58,9±1,25	36,7±1,04	30,5±1,17	28,1±1,12	1,95±0,09
p ₁	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4а подгруппа	57,5±1,50	35,9±1,02	31,3±1,09	29,3±1,06	2,02±0,08
p ₁	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5а подгруппа	56,1±1,34	35,5±1,01	31,9±1,03	29,9±1,02	2,08±0,09
p ₁	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания: p₁ – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p₂ – то же с показателями **2а** подгруппы; p₃ – то же с показателями **3а** подгруппы; p₄ – то же с показателями **4а** подгруппы.

Таблица 2

Изменение содержания общего белка, альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого билирубина (мкмоль/л) у доношенных новорожденных от матерей с латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной угрозой невынашивания (M±m)

Группы	Биохимические показатели				
	Общий белок	Альбумины	Общий билирубин	Непрямой билирубин	Прямой билирубин
Первая группа	62,4±1,38	38,0±1,15	25,4±1,67	23,4±1,67	1,87±0,09
2б подгруппа	59,0±1,65	36,9±1,07	29,2±1,19	27,3±1,14	1,91±0,10
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3б подгруппа	57,7±1,44	36,3±1,01	31,0±1,17	29,0±1,14	1,99±0,09
p ₁	<0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4б подгруппа	56,3±1,45	34,5±1,04	31,7±1,02	29,7±1,01	2,05±0,08
p ₁	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5б подгруппа	55,7±1,35	34,3±1,05	32,4±1,02	30,2±1,03	2,14±0,07
p ₁	<0,001	<0,05	<0,001	<0,01	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания: p₁ – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p₂ – то же с показателями **2б** подгруппы; p₃ – то же с показателями **3б** подгруппы; p₄ – то же с показателями **4б** подгруппы.

чение общего и непрямого билирубина, а в **36** подгруппе – рост общего и непрямого билирубина сочетались с падением концентрации общего белка в сыворотке пуповинной крови. Повышение напряженности антицитомегаловирусного иммунитета у матерей во время беременности приводило к более выраженным изменениям белоксинтезирующей и пигментной функций печени у их новорожденных. По отношению к контрольным биохимическим параметрам в **4а** подгруппе снижение общего белка происходило на фоне роста общего и непрямого билирубина, а в **4б** подгруппе эта тенденция диагностировалась при одновременном снижении уровня альбуминов.

При максимальном четырехкратном росте титров материнских антител IgG к ЦМВ и развитии симптомов угрозы невынашивания во втором триместре беременности у потомства в **5б** подгруппе по сравнению с контролем также отмечались более низкие показатели общего белка, альбуминов, а также рост уровня общего, непрямого и прямого билирубина.

Важно отметить, что неблагоприятные условия антенатального онтогенеза могут нарушать структурно-функциональное состояние фетальной печени [6] и приводить к развитию печёночной недостаточности у новорожденных [4]. На фоне падения альбуминов снижается их роль в формировании комплексов с арахидоновой кислотой, повышение которой при острой фазе хронической ЦМВИ инициирует повреждение не только фетоплацентарной системы [3], но и жизненно важных органов плода и новорожденного. Повышение общего, непрямого и прямого билирубина при церебральной ишемии средней степени тяжести в пуповинной крови у новорожденных **5б** подгруппы может быть обусловлено: 1) гиперпродукцией билирубина; 2) нарушением конъюгации билирубина; 3) увеличением реабсорбции билирубина в кишечнике [1]; 4) усилением гемолиза эритроцитов в результате антенатальной гипоксии и эндотоксемии [2].

Итак, у потомства матерей с реактивацией хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной угрозой невынашивания, отмечаются более выраженные изменения белоксинтезирующей и пигментной функций печени.

Таким образом, при церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробным развитием, осложненным латентным течением хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ЦМВ более 65%) на фоне хронической герпесвирусной инфекции во втором триместре гестации, неосложненном и осложненном угрозой невынашивания, в сравнении с детьми от матерей с физиологическим течением беременности в сыворотке пуповинной крови не отмечается значимых изменений общего белка,

альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина.

У детей с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ с титрами антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, без четырехкратного роста титров антител IgG 1:400-1:800 и индексом avidности IgG к ЦМВ более 65% во втором триместре гестации, по сравнению со здоровыми новорожденными наблюдается увеличение общего и непрямого билирубина при отсутствии существенных изменений уровня общего белка и альбуминов в крови из вены пуповины. В то же время у больных детей с анамнезом, отягощенным острой фазой хронической вирусной инфекции и угрозой невынашивания у их матерей в период беременности, наблюдается падение уровня общего белка на фоне роста общего и непрямого билирубина. Это указывает на изменение активности ферментных систем, регулирующих белоксинтезирующую и пигментную функции печени, а также на снижение устойчивости мембран форменных элементов фетальной крови на фоне антенатальной вирусной, токсической агрессии и стресс-реакции, обусловленной угрожающими преждевременными родами.

Церебральная ишемия средней степени тяжести у детей с анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, четырехкратный рост титров антител IgG к ЦМВ 1:1:200-1:800 и 1:400-1:1600 и индекс avidности IgG к ЦМВ более 65%) у их матерей во втором триместре беременности и угрозой невынашивания, по сравнению с контролем, характеризуется более низкими показателями общего белка и альбуминов и высоким уровнем общего и непрямого билирубина. При этом только у потомства от матерей с высокими титрами антицитомегаловирусных антител в крови возрастает концентрация прямого билирубина. Обнаруженные изменения биохимических параметров позволяют утверждать о важной роли напряженности материнского противовирусного иммунитета, сочетающегося с признаками угрозы невынашивания, в нарушении белоксинтезирующей и пигментной функций гепатобилиарной системы при церебральной ишемии средней степени тяжести у их потомства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 10.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49. №5. – С.18-23.
2. Григоренко А.А., Заболотских Т.В., Гориков И.Н., Григоренко Г.В. Состояние гепатобилиарной системы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – Вып. 53. – С.99-102.
3. Гориков И.Н. Состояние гепатобилиарной системы при церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с хронической цитомегаловирусной инфекцией во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып. 55. – С.82-86.
4. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Роль арахидоновой кислоты в повреждении эндотелия сосудов пуповины при

цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – Вып.52. – С.78-82.

5. Кирилочев О.К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. №3. – С.57-61.

6. Попова А.С., Крупицкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. №4. – С.28-30.

7. Урвичиков Г.А. Диагностика, клиника и лечение патологии печени у новорожденных (неонатальная гепатология): Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. – М., 1989. – 42 с.

8. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практическое руководство. – СПб.: Элби СПб., 2002. – 352 с.

REFERENCES

1. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. The main causes of jaundice in newborns and the principles of differential diagnosis // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. – 2004. – Vol. 135. №1. – P.45-48. (in Russian)
2. Grigorenko A.A., Zabolotskiykh T.V., Gorikov I.N., Grigorenko G.V. The state of the hepatobiliary system in newborns with intrauterine parainfluenza 1 and 3 types // Bulletin' Fisiologii i Patologii Dyhaniya. – 2014. – Is. 53. – P.99-102. (in Russian)
3. Gorikov I.N. The state of the hepatobiliary system with cerebral ischemia of moderate severity in term infants from mothers with chronic cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy // Bulletin' Fisiologii i Patologii Dyhaniya. – 2015. – Is. 55. – P.82-86. (in Russian)
4. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. The role of arachidonic acid in damage to the umbilical cord endothelium in cytomegalovirus infection // Bulletin' Fisiologii i Patologii Dyhaniya. – 2014. – Is. 52. – P.78-82. (in Russian)
5. Kirilochev O.K. Criteria for severity of hepatic insufficiency in newborns // Pediatriya. – 2008. – Vol. 87. №3. – P.57-61. (in Russian)
6. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostaeva A.B. The state of liver function in newborns with various syndromes developing in the early postnatal period // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2009. – Vol. 8. №4. – P.28-30. (in Russian)
7. Uryvchikov G.A. Diagnosis, clinic and treatment of liver pathology in newborns (neonatal hepatology): Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1989. – 42 p. (in Russian)
8. Tsinzerling V.A. Perinatal infections. Questions of pathogenesis, morphological diagnosis and clinical and morphological comparisons: A practical guide. – St. Petersburg: Elbi SPb., 2002. – 352 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Гориков Игорь Николаевич – старший научный сотрудник, к.м.н.; Ишутина Наталия Александровна – ведущий научный сотрудник, д.б.н. 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, «ДНЦ ФПД», лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, тел./факс (4162) 772815, e-mail: ishutina-na@mail.ru.

Information About of Authors:

Gorikov Igor Nikolayevich – Senior Researcher, MD, PhD (Medicine); Ishutina Nataliya A. – leading researcher, MD, PhD, DSc (Medicine). 675000, Russia, Blagoveshchensk, Kalinina str., 22, Laboratory etiopathogenesis mechanisms and recovery processes of the respiratory system, tel./fax: (4162) 772815, e-mail: ishutina-na@mail.ru

© ИЗАТУЛИН В.Г., ГАЗАЛЬ А.С. – 2017

УДК: 611.316: [615.473.2: 616-076]

УСОВЕРШЕНСТВАННАЯ ПУНКЦИОННАЯ ИГЛА ДЛЯ ЗАБОРА БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ

Владимир Григорьевич Изатулин, Ахмад Саид Газаль

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, зав. – д.б.н. проф. Л.С. Васильева, клиники, гл. врач. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Роль морфологических исследований в установлении диагноза различных заболеваний слюнных желез высока ещё и потому, что лишь детальная морфологическая характеристика новообразования даёт возможность более обоснованно выбрать метод лечения. В статье представлена новая модификация пункционной иглы, предназначенная для забора биопсийного материала для цитологического и патоморфологического исследования и результаты её клинической апробации. Апробация выполнена на 185 пациентах с различными опухолевыми заболеваниями слюнных желез.

Ключевые слова: пункционная игла; слюнные железы; диагностика; цитологическое исследование; патоморфологическое исследование.

ADVANCED PUNCTURE NEEDLE FOR THE SAMPLING OF BIOPSY MATERIAL OF LARGE SALIVES

V.G. Izatulin, A.S. Gazal

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The role of morphological studies in establishing the diagnosis of various diseases of the salivary glands is also high because only a detailed morphological characterization of the neoplasm makes it possible to choose a method of treatment more reasonably. The article presents a new modification of the puncture needle, intended for the collection of biopsy material for cytological and pathomorphological studies and the results of its clinical approbation. Approbation was performed on 185 patients with various tumor diseases of the salivary glands.

Key words: puncture needle; salivary glands; diagnosis; cytological study; pathomorphological study.

Несмотря на «поверхностное» расположение слюнных желёз, диагностика опухолей данной локализации сопряжена с определёнными трудностями, которые не всегда позволяют своевременно и точно поставить предоперационный диагноз и наметить тактику и объём оперативного вмешательства [7]. По данным статистики, даже при тщательном обследовании, несоответствие предоперационного и послеоперационного диагнозов составляет от 30 до 40% [3].

Клиническая практика показала, что многообразная картина различных гистологических форм опухолей слюнных желез, традиционные методы диагностики часто не дают точных данных о характере новообразо-

вания [1]. Это значительно усложняет как диагностику, планирование, так и выбор оптимальных методов лечения.

Многолетний опыт лечения онкологических больных показывает, что из всего многообразия диагностических методов наибольшей значимостью обладают морфологические исследования. Они приобретают в клинике особую значимость, если анализируются в сопоставлении с другими методами во всем их объёме.

Роль морфологических исследований высока ещё и потому, что лишь детальная морфологическая характеристика новообразования даёт возможность более обоснованно выбрать метод лечения [4].

Одним из важных этапов исследования является взятие материала для морфологической верификации опухолевых образований [5]. Но при получении материала в клинической практике не всегда учитывают анатомо-топографические характеристики конкретного органа, глубина его залегания, нейро- и вазоархитектоника. На сегодняшний день клиницисты при проведении биопсии в большой степени полагаются на интуицию и свой профессиональный опыт [2].

Получение морфологического материала для исследования непростая задача. Он должен отвечать определённым требованиям как по количеству, так и по качеству. Практика показала, что применение для забора биоптата специальных троакаров, значительно повышает значимость морфологических заключений, но не решает проблему полностью. Используемые с этой целью открытые биопсии также обладают целым рядом недостатков.

Наибольшее распространение получил метод получения материала с помощью различных модификаций пункционных игл. Но этот способ, из-за тонкого диаметра игл, позволяет получить биоптат только для цитологического исследования, что существенно снижает его диагностическую ценность.

Выше изложенное позволяет заключить, что применяемые в настоящее время методы забора материала для морфологической предоперационной диагностики ещё далеки от совершенства и не исключают возможности возникновения ошибок, что и инициирует дальнейший поиск новых путей решения этого вопроса.

В связи с этим и сформулирована цель исследования: модернизировать пункционную иглу для забора биопсийного материала.

Материалы и методы

Апробация разработанного метода забора пункционного материала с применением модифицированной пункционной иглы проведена на 185 больных с опухолевыми заболеваниями околоушной слюнной железы, разделённых на две группы. У первой группы (60 больных) взятие биопсийного материала для морфологического исследования осуществляли традиционным методом [6]. Во второй группе (125 больных) взятие материала проводили усовершенствованной нами пункционной иглой.

Базовой моделью для изготовления пункционной иглы послужила широко используемая в лечебной практике игла для гемотрансфузии (рис. 1).

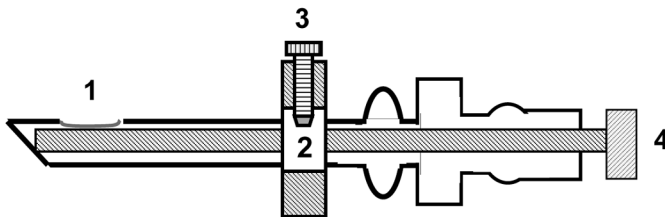


Рис. 1. Пункционная игла, подписи к рисунку в тексте.

Игла № 2040, первые две цифры маркировки обозначают удесятерённый диаметр, а вторые – длину иглы в миллиметрах. Она содержит мандрен и имеет рабочую длину 40 мм.

При разработке в конструкцию базовой иглы были

внесены следующие усовершенствования: на расстоянии 3 мм от острия иглы располагается окно (1) протяженностью 7 мм для забора материала. Один край окна заточен для отсечения биопсийного материала. В отличие от своих аналогов игла снабжена ограничительной пластинкой (2) и винтом (3) для её фиксации, что позволяет до процедуры устанавливать необходимую глубину её погружения в мягкие ткани.

Способ применения иглы заключается в следующем: после определения «пункционных точек» для забора материала на игле устанавливаем ограничительную пластинку на необходимую глубину её погружения с учетом толщины кожи, подкожной жировой клетчатки, органа и фиксируем её винтом. Затем после выполнения анестезии погружаем иглу с мандреном до ограничительной пластинки, достигая при этом объекта, из которого необходимо взять материал для исследования.

После погружения иглы, из неё извлекаем мандрен. При этом в освободившиеся от мандрена окно иглы поступает небольшой фрагмент ткани исследуемого органа. Затем вращательным движением иглы вокруг оси (по часовой стрелке) режущим краем окна отсекаем фрагмент ткани исследуемого органа. Извлекаем иглу и мандреном выталкиваем из неё «столбик» полученного биоптата.

Материал для повышения диагностической ценности исследования забирали как минимум из 2-3 намеченных ранее пункционных точек.

Результаты и обсуждение

Проведённые клинические испытания модифицированной пункционной иглы на 125 больных (вторая группа) с опухолями слюнных желёз показали её преимущество, удобство и эффективность в сравнении со стандартными иглами, используемыми в настоящее время для забора пункционного материала. Причём при проведении диагностической пункции значительно легче контролировать глубину погружения иглы в исследуемый орган.

Также, достоинством усовершенствованной пункционной иглы следует считать и то, что она позволяет проводить прицельный забор биопсийного материала слюнных желёз одновременно как для цитологического, так и для патогистологического исследования с необходимой глубины локализации очага патологического процесса.

Таким образом, считаем, что разработанная модификация пункционной иглы является наиболее оптимальной для забора материала для цито- и патоморфологического исследования тканей слюнных желёз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.01.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бембеев В.Б. Диагностика, клинико-морфологическая характеристика и лечение эпителиальных опухолей слюнных желёз: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 21 с.
2. Газаль А.С. Морфологические основы совершенствования пункции околоушной слюнной железы: Автореф. дисс.

... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 22 с.

3. Давыдов А.Б. Диагностика и лечение опухолей околоушной слюнной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Тверь, 1997. – 21 с.

4. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина,

2000. – 480 с.

5. Шамсутдинов Н.Ш. Верификация и роль миоэпителиальных клеток в морфогенезе опухолей слюнных желёз // Сборник научных трудов. – СПб., 1992. – Вып. 33. – С.20-24.

6. Шищенко В.М. Цитология и цитологический характер

эпителиальных опухолей слюнных желёз: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 26 с.

7. Auclar P.L. Tumor-associated lymphoid proliferation in the parotid gland. A potential diagnostic pitfall // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. – 1994. – Vol. 77. №1. – P.19-26.

REFERENCES

1. Bembeev V.B. Diagnosis, clinical and morphological characteristics and treatment of epithelial tumors of salivary glands: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 1984. (in Russian)

2. Gazal A.S. Morphological basis for improving the puncture of the parotid salivary gland: Thesis PhD (Medicine). – Irkutsk, 2007. (in Russian)

3. Davydov A.B. Diagnosis and treatment of tumors of the parotid salivary gland: Thesis PhD (Medicine). – Tver, 1997. (in Russian)

4. Paches A.I. Tumors of the head and neck. – Moscow:

Medicine, 2000. – 480 p. (in Russian)

5. Shamsutdinov N.Sh. Verification and role of myoepithelial cells in the morphogenesis of salivary gland tumors // Sb. Of works. – St. Petersburg, 1992. – Is. 33. – P.20-24. (in Russian)

6. Shishchenko V.M. Cytology and cytological character of epithelial tumors of salivary glands: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 1970. (in Russian)

7. Auclar P.L. Tumor-associated lymphoid proliferation in the parotid gland. A potential diagnostic pitfall // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. – 1994. – Vol. 77. №1. – P.19-26.

Информация об авторах

Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н. профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Газаль Ахмад Саид – к.м.н., заведующий хирургическим отделением стоматологической клиники ИГМУ.

Information About the Authors:

Izatulin Vladimir G. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, ISMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Ghazal Ahmad Said – MD, PhD (Medicine), head of the department. Surgical department. Dental clinic of ISMU.

© БАЛАЕВА-ТИХОМИРОВА О.М., ГУСАКОВА Е.А. – 2017

УДК: 616.441-006.8-039.42-091.8

СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ольга Михайловна Балаева-Тихомирова¹, Елена Анатольевна Гусакова²

(¹Витебский государственной университет имени П.М. Машерова, Республика Беларусь, ректор – к.ю.н., проф. А.В. Егоров, кафедра химии, зав. – к.б.н., доц. О.М. Балаева-Тихомирова; ²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь, ректор – д.м.н., проф. А.Т. Щастный)

Резюме. В опытах на половозрелых белых крысах-самцах установлено влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на активность перекисного окисления липидов в печени в условиях эмоционального стресса и способы целенаправленной коррекции избыточной липопероксидации – введением малых близких к физиологическим доз L-тироксина (1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 суток) или экстракта куколок дубового шелкопряда (7 мкг свободных аминокислот/100 г массы на протяжении 12 недель).

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны; стресс; перекисное окисление липидов; нарушение функции щитовидной железы.

CORRECTION METHODS OF LIPID PEROXIDATION ACTIVITY IN THE THYROID DYSFUNCTION

O.M. Balaeva-Tikhomirova¹, E.A. Gusakova²

(¹Vitebsk State University named after P. M. Masherov; ²Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Republic of Belarus)

Summary. In experiments on adult outbred white male rats, the influence of iodine-containing thyroid hormones on the lipid peroxidation activity in the liver under emotional stress and methods of targeted correction of excessive lipoperoxidation were introduced by introducing like small L-thyroxine doses (1.5-3.0 µg /kg for 28 days) or an extract of pupae of oak silkworm (7 µg free amino acids / 100 g of weight for 12 weeks).

Key words: iodine-containing thyroid hormones; stress; lipid peroxidation; thyroid dysfunction.

В нормальных условиях интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) находится на низком стационарном уровне, обеспечивая протекание ряда физиологических процессов. Продукты липопероксидации индуцируют апоптоз [5], регулируют структуру клеточных мембран, обеспечивая функционирование ионных каналов [13], рецепторов [11], ферментных систем, освобождение из мембраны арахидоновой кислоты, из которой синтезируются биорегуляторы (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), выступают в качестве вторичного мессенджера, участвуя в трансформации сигналов из внешней и внутренней среды организма,

обеспечивая их внутриклеточную передачу; участвуют в клеточном иммунитете [9] и фагоцитозе [12]. Однако чрезмерная активация ПОЛ под действием стрессоров приводит к повреждению биологических мембран: увеличению их проницаемости для ионов, их вязкости вследствие уменьшения количества ненасыщенных жирных кислот, снижению разности потенциалов [7].

Доказано важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в защите клеток от стрессорных повреждений [3], поскольку они активируют локальные стресс лимитирующие системы организма [4]. Однако их влияние на активность ПОЛ в условиях эмоциональ-

ного стресса и способы коррекции избыточной липопероксидации в этих условиях изучено недостаточно.

Целью нашей работы явилось изучение влияния изменения тиреоидного статуса на интенсивность перекисного окисления липидов в печени крыс при стрессе и поиск способов целенаправленной коррекции липопероксидации.

Материалы и методы

Опыты поставлены на 81 половозрелых белых крысах-самцах массой 180-250 г. Животные находились на стационарной лабораторной диете вивария в соответствии с «Нормами содержания лабораторных животных» [6]. Все эксперименты проводились с учетом международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Животные были разделены на 10 групп: 1 – интактные; 2 – контроль (введение 1% крахмального клейстера или дистиллированной воды); 3 – стресс (крысы, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» [1] по 1 часу в течение 10 суток); 4 – животные, получавшие мерказолил (25 мг/кг в течение 20 суток); 5 – крысы, получавшие «малые» дозы L-тироксина (1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 суток); 6, 7 – животные, получавшие мерказолил или L-тироксин и подвергнутые стрессу; 8 – крысы, находившиеся на низкоодной диете (НИД) на протяжении 16 недель [10]; 9 – животные, находившиеся на низкоодной диете на протяжении 12 недель и получавшие йодид калия (7 мкг/100г массы – одна суточная доза йода, 1 СДЙ) на протяжении 4 недель (НИД+1СДЙ); 9 – животные, находившиеся на низкоодной диете на протяжении 12 недель и получавшие экстракт куколок дубового шелкопряда (ЭКДШ) (7 мкг свободных аминокислот/100 г массы), содержащий 1 СДЙ в течение 4 недель (НИД+1СДЙ+ЭКДШ). Все препараты вводили ежедневно внутримышечно через зонд.

Концентрацию ЙТГ в крови – общих трийодтирони-на (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций (T_3 св и T_4 св) – определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов.

Частоту сердечных сокращений изучали с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-спектр-8/Л» на ненаркотизированных животных, иммобилизованных в положении на спине за 4 конечности.

Состояние ПОЛ в печени оценивали по концентрации некоторых начальных – диеновых конъюгатов (ДК) и одного из конечных – малонового диальдегида (МДА) [8]. Содержание общих липидов оценивали сульфифосфанилиновой реакцией. Уровень белка исследовали по Lowry.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0». Результаты при нормальном распределении представляли в виде ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$) (\bar{X} – среднее значение, $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение) и в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)) при распределении отличном от нормального. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эмоциональный стресс приводил снижению сывроточного уровня ЙТГ: T_3 – на 20%, T_4 – на 24%, T_3 св – на 27%, T_4 св – на 35% ($p < 0,01$). В ответ на падение содержания ЙТГ уровень ТТГ возрастал – на 161% ($p < 0,01$). Стресс вызывал значительную активацию ПОЛ в печени: уровень ДК возрастал на 59%, МДА – на 49% ($p < 0,01$). Следовательно, стресс сопровождается существенной интенсификацией ПОЛ и угнетением тиреоидной функции. Развивающийся в результате этого

подъем содержания ТТГ в крови свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных взаимоотношений в системе гипофиз-щитовидная железа.

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывроточных уровней ЙТГ: T_3 – на 22%, T_4 – на 18%, T_3 св – на 31%, T_4 св – на 27% ($p < 0,01$) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ на 89% ($p < 0,01$). У крыс, получавших мерказолил, отмечались повышение массы тела на 8% ($p < 0,05$) и снижение частоты сердечных сокращений на 24% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными. Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом приводило к уменьшению содержания продуктов ПОЛ в печени: концентрация ДК падала на 14%, МДА – на 26% ($p < 0,01$). Следовательно, примененные нами дозы мерказолила вызывали развитие гипотиреоидного состояния у экспериментальных животных и снижение интенсивности ПОЛ в печени.

После стресса уровень ЙТГ в крови снижался в еще большей степени (по отношению к группе «Мерказолил»): T_3 – на 18%, T_4 – на 33%, T_3 св – на 19%, T_4 св – на 51% ($p < 0,01$). Несмотря на это, сывроточное содержание ТТГ не возрастало, а снижалось – на 140% ($p < 0,01$). По сравнению с их значениями в контроле концентрация и ЙТГ, и ТТГ в крови была ниже: T_3 – на 40%, T_4 – на 51%, T_3 св – на 50%, T_4 св – на 78%, ТТГ – на 51% ($p < 0,01$). По отношению к их величине у крыс, не получавших мерказолил, и подвергнутых стрессу сывроточный уровень гормонов также был меньше: T_3 – на 20%, T_4 – на 27%, T_3 св – на 23%, T_4 св – на 43%, ТТГ – на 212% ($p < 0,01$). У животных, получавших мерказолил и подвергнутых стрессу, происходила наиболее значительная интенсификация ПОЛ. По отношению к группе «Мерказолил» концентрация ДК и МДА в печени возрастала на 75% и 58% ($p < 0,01$) (т.е. на 16 и 9% больше по сравнению со степенью прироста указанных продуктов ПОЛ после стресса у эутиреоидных крыс). По сравнению с его значением в контроле содержание ДК в печени было выше на 61%, МДА – на 32% ($p < 0,01$). Однако из-за снижения уровня продуктов ПОЛ под влиянием мерказолила по отношению к его величине у стрессированных эутиреоидных крыс содержание ДК в печени было таким же ($p > 0,05$), концентрация МДА была ниже на 17% ($p < 0,01$). Следовательно, введение мерказолила, вызывающее наиболее глубокое угнетение тиреоидной функции и развитие существенного дисбаланса в системе гипофиз-щитовидная железа при стрессе, сопровождается более значительной по сравнению со стрессом у эутиреоидных животных интенсификацией ПОЛ в печени.

Введение L-тироксина в избранных нами дозах в течение 28 суток не изменяло уровень ЙТГ и ТТГ в крови, как и прирост массы тела животных, частоту сердечных сокращений, концентрацию продуктов ПОЛ в печени ($p > 0,05$). Следовательно, L-тироксин *per se* не влияет на концентрацию ЙТГ в крови и активность ПОЛ в печени.

У крыс, получавших L-тироксин и подвергнутых стрессу, сывроточная концентрация ЙТГ падала менее существенно, чем у животных, перенесших такой же стресс без L-тироксина: по отношению к группе «L-тироксин» содержание T_3 в крови уменьшалось на 13%, T_4 – на 16%, T_3 св – на 22%, T_4 св – на 28% ($p < 0,01$). Сывроточная концентрация ТТГ увеличивалась, как и в указанной группе сравнения, но также менее значительно – на 116% ($p < 0,01$). По отношению к ее значению в контроле концентрация ЙТГ в крови была ниже: T_3 – на 12%, T_4 – на 19%, T_3 св – на 15%, T_4 св – на 26% ($p < 0,01$), а ТТГ, напротив, выше на 122% ($p < 0,01$). По сравнению с уровнем ЙТГ у стрессированных животных, не получавших L-тироксин, сывроточное содержание T_3 было на 8%, T_4 – на 5%, T_3 св – на 12%, T_4 св – на 9% ($p < 0,01$) больше, а концентрация ТТГ на 39% ($p < 0,01$) меньше. У крыс, которые получали L-тироксин и были подвергнуты стрессовому воздействию, наблюдалось менее выраженное по сравнению со стрессированными без

L-тироксина животными возрастание концентрации продуктов ПОЛ. По отношению к группе «L-тироксин» содержание ДК и МДА в печени повышалось лишь на 38% и 41% ($p < 0,01$) (т.е. на 21 и 8% меньше). У крыс, получавших L-тироксин, не наблюдалось преобладания содержания ДК над таковым МДА. По отношению к ее значению в контроле концентрация продуктов ПОЛ была незначительно выше: ДК и МДА – на 32% и 38% ($p < 0,01$). По сравнению с его величиной у стрессированных крыс, не получавших L-тироксин, содержание ДК и МДА в печени было меньше – на 27% и 11% ($p < 0,05$). Следовательно, малые дозы L-тироксина, лимитирующие падение уровня ИТГ в крови на фоне меньшего «напряжения» регуляторных взаимодействий в системе гипофиз-щитовидная железа при стрессе, ограничивают интенсификацию ПОЛ в печени в этих условиях.

Эффект экстракта куколок дубового шелкопряда при нарушении метаболизма щитовидной железы, индуцированном дефицитом йода у крыс

Развитие йоддефицитного состояния отмечалось через 9 недель низкойодной диеты. Содержание йодида в моче животных уменьшалось до $8,09 \pm 2,07$ мкг/л, что свидетельствует о выраженном дефиците йода. На протяжении последующих 3 недель экскреция йода с мочой сохранялась сниженной. Недостаточное употребление йода индуцирует гипертрофию щитовидной железы, обусловленную повышением продукции ТТГ и характеризующуюся значительным изменением метаболизма тирочитов.

Через 12 недель низкойодной диеты масса щитовидной железы у крыс повышалась на 40% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Содержание общего, белковосвязанного и свободного йода в щито-

Следовательно, длительное содержание животных на диете с низким содержанием йода индуцирует выраженные нарушения метаболизма йода в щитовидной железе и сопровождается активацией ПОЛ в печени.

Введение йодсодержащего препарата экстракта куколок дубового шелкопряда не изменяло массу щитовидной железы ($p > 0,05$) и восстанавливало йодный статус: содержание общего йода повышалось в 18,3 раза ($p < 0,05$), белковосвязанной фракции – в 12,4 раза ($p < 0,05$), свободной – в 458 раз ($p < 0,05$). Соотношение $T_3/T_4 \times 10^3$ было таким же как в контроле ($p > 0,05$) и снизилось на 34% ($p < 0,05$) по отношению к группе животных на низкойодной диете, что является свидетельством нормализации процессов биосинтеза ИТГ в щитовидной железе. Введение экстракта куколок дубового шелкопряда снизило содержание МДА до значений контрольных животных. Следовательно, применение йодсодержащего препарата экстракта куколок дубового шелкопряда приводило к нормализации процессов биосинтеза ИТГ в щитовидной железе и предотвращало активацию ПОЛ в печени.

Стресс, характеризующийся снижением общих и свободных фракций тироксина и трийодтиронина в крови, сопровождается повышением содержания начальных и конечных продуктов ПОЛ в печени. Кроме этого, наблюдается преобладание накопления ДК в печени над таковым МДА, которое развивалось при стрессе. Это указывает на наличие деструктивных процессов в клеточных мембранах [2].

Экспериментальный гипотиреоз, сам по себе уменьшающий интенсивность липопероксидации в печени, определяет более значительную стимуляцию ПОЛ в условиях стресса. Уровень ДК в печени значительно преобладает на таковом МДА, что означает более выраженный дисбаланс механизмов, поддерживающих свободнорадикальный гомеостаз, у гипотиреоидных животных, подвергнутых стрессу.

Введение L-тироксина в малых дозах, *per se* не влияющее на массу животных, частоту сердечных сокращений, сыровоточное содержание ИТГ, ТТГ, уровень ДК и МДА в печени, ограничивает снижение концентрации ИТГ и активацию ПОЛ при стрессе.

Йодированный экстракт куколок дубового шелкопряда является эффективным препаратом для коррекции нарушений тиреоидного статуса у крыс с дефицитом йода, что доказывается нормализацией массы щитовидной железы, снижением коэффициента T_3/T_4 на фоне уменьшения содержания МДА в печени.

Таким образом, экспериментальный гипотиреоз провоцирует значительную активацию ПОЛ в условиях эмоционального стресса. Введение L-тироксина в малых дозах и йодированного экстракта куколок дубового шелкопряда ограничивает изменение тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы и чрезмерную активацию липопероксидации в печени крыс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия руко-

Влияние экстракта куколок дубового шелкопряда на восстановление тиреоидного статуса крыс, содержащихся на низкойодной диете ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показатель	Контроль (n=8)	НИД (n=8)	НИД+ТСДИ (n=8)	НИД+ТСДИ+ЭКДШ (7 мкг/100) (n=8)
Масса ЩЖ, мг	17,6±1,03	24,7±1,71 ¹	19,7±1,43 ²	19,2±0,92 ²
Соотношение $T_3/T_4 \times 10^3$	46,5±4,87	71,6±5,60 ¹	55,4±8,94	49,6±4,92 ²

Примечания: n – число животных в группе; ¹p < 0,05 по сравнению с контролем; ²p < 0,05 по сравнению с группой животных на низкойодной диете.

видной железе снизилось и составляло, соответственно, 9% ($46,5 \pm 8,62$ мкг/г ткани), 10% ($30,9 \pm 6,06$ мкг/г ткани) и 4,8% ($5,7 \pm 3,78$ мкг/г ткани) по отношению к контролю. Низкойодная диета приводила к возрастанию отношения T_3/T_4 на 54% ($p < 0,05$), что является свидетельством нарушения процессов биосинтеза ИТГ в щитовидной железе, поскольку известно, что сдвиг данного соотношения в сторону повышения продукции T_3 является критерием дефицита йода в организме.

Содержание крыс на низкойодной диете вызывало активацию ПОЛ в печени: содержание МДА увеличивалось на 16% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 1).

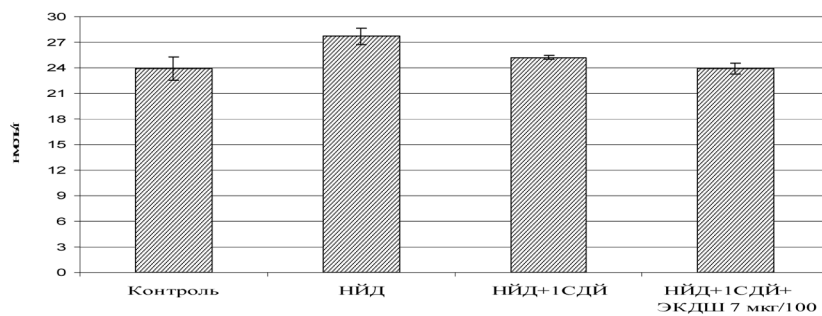


Рис. 1. Влияние экстракта куколок дубового шелкопряда на содержание МДА в печени крыс.

писи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.03.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко С.Н., Бондаренко Н.А., Манухина Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128. №8. – С.157-160.
2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Механизмы ограничения йодсодержащими тиреоидными гормонами лизосомальной дисфункции при стрессе // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 46. №2. – С.37-41.
4. Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. №6. – С.41-53.
5. Жуков В.И., Ткаченко А.С. Система перекисного окисления липидов и активность апоптоза при экспериментальном хроническом гастроэнтероколите // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 23. №18. – С.138-142.
6. Западнюк И.П. и др. Лабораторные животные. Разведение содержание, использование в эксперименте. – Киев: Вища школа, 1983. – С.197-218.

7. Лелевич В.В. Биологическая химия. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – 256 с.
8. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
9. Binder C.J. Lipid modification and lipid peroxidation products in innate immunity and inflammation *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Mol Cell Biol Lipids.* – 2017. – Vol. 1862. №4. – P.369-370.
10. Boltze C., et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143. №7. – P.2584-2592.
11. Demer L., Tintut Y. The roles of lipid oxidation products and receptor activator of nuclear Factor-kappa B signaling in atherosclerotic calcification // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 108. №12. – P.1482-1493.
12. Kaemmerer E., et al. Effects of lipid peroxidation-related protein modifications on RPE lysosomal functions and POS phagocytosis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2007. – Vol. 48. №3. – P.1342-1347.
13. Choi S.W., et al. Lipid peroxidation product, 4-HNE (4-Hydroxynonenal) Modulates hERG channels // *The FASEB Journal.* – 2015. – Vol. 29. №1. – P.104-108.

REFERENCES

1. Bondarenko O.N., Bondarenko N.A., Manukhina E.B. Effects of different stress techniques and adaptation on behavioral and somatic indices in rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 1999. – Vol. 128. №2. – P.794-796.
2. Vladimirov Yu.A. Peroxide oxidation of lipids in biological membranes. – Moscow: Nauka, 1972. – 252 p. (in Russian)
3. Gorodetskaya I.V., Guskova E.A. Mechanisms of limitation of lysosomal dysfunction under stress by the iodine-containing thyroid hormones // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2014. – Vol. 46. №2. – P.37-41. (in Russian)
4. Gorodetskaya I.V., Guskova E.A., Evdokimova O.V. Peripheral mechanisms of the stress-protective effect of iodinecontaining thyroid hormones // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2016. – Vol. 15. №6. – P.41-53. (in Russian)
5. Zhukov V.I., Tkachenko A.S. Lipid peroxidation system and activity of apoptosis in experimental chronic gastroenterocolitis // *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* – 2013. – Vol. 23. №18. – P.138-142. (in Russian)
6. Zapadnyuk I.P., et al. Laboratory animals. Breeding content, use in experiment. – Kiev: Visha school, 1983. – P.197-218. (in Russian)

7. Lelevich V.V. Biological chemistry. – Grodno: State Mining and Metallurgical University, 2009. – 256 p.
8. Orekhovich V.N. Modern methods in biochemistry. – Moscow: Medicine, 1977. – 392 p. (in Russian)
9. Binder C.J. Lipid modification and lipid peroxidation products in innate immunity and inflammation *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Mol Cell Biol Lipids.* – 2017. – Vol. 1862. №4. – P.369-370.
10. Boltze C., et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143. №7. – P.2584-2592.
11. Demer L., Tintut Y. The roles of lipid oxidation products and receptor activator of nuclear Factor-kappa B signaling in atherosclerotic calcification // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 108. №12. – P.1482-1493.
12. Kaemmerer E., et al. Effects of lipid peroxidation-related protein modifications on RPE lysosomal functions and POS phagocytosis // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* – 2007. – Vol. 48. №3. – P.1342-1347.
13. Choi S.W., et al. Lipid peroxidation product, 4-HNE (4-Hydroxynonenal) Modulates hERG channels // *The FASEB Journal.* – 2015. – Vol. 29. №1. – P.104-108.

Информация об авторах:

Балаева-Тихомирова Ольга Михайловна – заведующий кафедрой химии Витебского государственного университета имени П.М. Машерова, к.б.н., доцент; Гусакова Елена Анатольевна – доцент кафедры общей и физколлоидной химии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, к.б.н., 210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. 8(029)5124015, e-mail: elena-gusakova83@mail.ru

Information About the Authors:

Balaeva-Tikhomirova Olga Mikhailovna – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry of Vitebsk State University named after P. M. Masherova; Guskova Elena Anatolievna – PhD, Associate Professor of the Department of General and Physicochemical Chemistry of the Vitebsk State Order of Friendship of Peoples of the Medical University, Frunze avenue, 27, Vitebsk, 210602, Republic of Belarus, phone: 8(029)5124015, e-mail: elena-gusakova83@mail.ru

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАДАПТАЦИЯ СТРУКТУР ВНУТРИСУСТАВНОГО ДИСКА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНТИИ

Владимир Григорьевич Изатулин¹, Владислав Юрьевич Лебединский², Евгений Владимирович Шеломенцев¹
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ²Иркутский
Национальный исследовательский технический университет, ректор – д.т.н., доц. М.В. Корняк)

Резюме. Проведено анатомо-рентгенологическое и гистологическое исследование внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава после ортопедического лечения полной адентии. Выявлено, что одним из морфогенетических факторов, определяющих морфологическую реадaptацию диска, является восстановление направления вектора силы жевательного давления в исходное положение, происходящее на фоне снижения её выраженности.

Ключевые слова: внутрисуставной диск височно-нижнечелюстного сустава, адентия, ортопедическое лечение, реадaptация, макроструктура, микроструктура.

MORPHOLOGICAL READAPTATION OF STRUCTURES OF THE INTERNAL DISC OF THE LUMINO-LOWER-MALE COMPLEX AFTER ORTHOPEDIC TREATMENT OF ADENTISTS

V.G. Izatulin¹, V.Yu. Lebedinsky², E.V. Shelomentsev¹
(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk National Research Technical University, Russia)

Summary. A anatomical and radiological and histological study of intra-articular disc of the temporomandibular joint in normal conditions. It was revealed that one of the morphogenetic factors determining the shape macro and microstructure of the intra-articular disc are force and masticatory pressure transmission vector. It identifies the maximum and minimum band compression, which correspond to the central part of the disc and the periphery thereof, differing in the macro- and microstructure.

Key words: intra-articular disc of the temporomandibular joint, morphogenesis, volatility, form, maximum and minimum zones of compression, macro and microstructure.

Известно, что изменение биомеханики жевательных движений в височно-нижнечелюстном суставе наблюдается даже при утрате одного зуба, и тем более при полной адентии [14,15]. При наличии полной адентии наблюдается дорзальная транслокация вектора силы жевательного давления и снижение её выраженности [8], что приводит к нарушению структуры как основных, так и вспомогательных элементов этого сустава [5].

На изменение условий функционирования ВНЧС ранее всех его элементов реагирует внутрисуставной диск, в котором наблюдаются признаки морфологической адаптации [16]. При ортопедическом лечении искусственно восстанавливают зубные ряды, и соответственно этому, нормализуется биомеханика жевательных движений ВНЧС. Но, как отреагирует внутрисуставной диск на «новые» условия функционирования сустава, и будет ли при этом наблюдаться морфологическая реадaptация его структур, в научной литературе сведения отсутствуют.

Целью исследования является определение изменений внутрисуставного диска в условиях адентии.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи было проведено комплексное исследование клинического и секционного материалов по изучению строения внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) после ортопедического лечения полной адентии.

Материал для исследования был забран от 40 трупов людей мужского пола, второго периода зрелого и пожилого возрастов. Для исследования внутрисуставного диска ВНЧС у живых лиц использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ).

При проведении исследования строго соблюдались принципы биомедицинской этики, в том числе Хельсинскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации. Живые участники исследования подписывали информированное добровольное согласие на участие в нём, а в отношении трупов добровольное информированное согласие бралось у законных представителей покойных.

После получения морфологических характеристик и данных МРТ (40 случаев) проводили комплексный сравнительный анализ особенностей его строения. При этом внутрисуставной диск изучали в трех проекциях: фронтальной, парасагитальной и горизонтальной. Для характеристики формы, конфигурации и относительных его размеров была использована индексная оценка [2].

Секционный материал был забран по разработанной методике [3,4]. Органоконкомплекс ВНЧС фиксировали в 10% нейтральном формалине, декальцинировали в 15% растворе азотной кислоты, после чего проводили заливку материала в целлоидин. Макроструктуру, фиброархитектонику соединительнотканых волокон диска и зональные особенности его строения изучали макро- и микроскопическими методами после окраски микропрепаратов пикрофуксином по А.П. Сорокину [13]. Гистоструктуру диска изучали после окраски гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизон, а также пикрофуксином по методу М.К.Васильцова [1] для определения в нём содержания коллагена. Изучали размеры, фиброархитектонику и толщину коллагеновых волокон, содержание в диске коллагена.

Количество хондроцитов рассчитывали на 1мм³ по формуле G.Hjelmmann, O.Wegelius [17]. Определяли относительные объемы сосудов, клеток и волокон.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Полученные результаты представлялись в виде медиан (Me) и интерквартильных интервалов (Q₁; Q₃). Распределение проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка, для оценки статистической значимости различий использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что формообразовательные процессы в структурах соединительнотканной природы находятся в прямой зависимости от направления, характера и степени выраженности сил внутреннего напряжения, возникающих в них при функционировании [5,7,9,10,11,12].

Эта закономерность распространяется и на органы зубочелюстной системы [2,6].

Проведенная анатомио-биомеханическая реконструкция жевательных движений в ВНЧС показала, что при ортопедическом лечении полной адентии, за счёт искусственного восстановления зубных рядов, направление вектора силы жевательного давления возвращается в исходное положение, но при этом не происходит полное её восстановление.

При анализе полученных результатов исследования рентгенологического и секционного материала учитывали, что все структуры сустава взаимосвязаны между собой, и изменения в одних закономерно вызывают адекватную перестройку других его элементов.

Ранее было выявлено, что после 5-летней полной адентии отмечается: снижение высоты альвеолярных отростков и нижнего сегмента лица, изменение формы и размеров суставной головки нижней челюсти, уменьшение глубины суставной ямки, уплотнение суставного бугорка височной кости, изменение формы и размеров суставного диска, транслокация в нём зон максимальной и минимальной компрессий и изменение его микроструктуры [8,16].

Было установлено, что изменения в структуре ВНЧС и во внутрисуставном диске в частности, при развитии полной адентии были инициированы дорзальной транслокацией вектора передачи сил жевательного давления с головки нижней челюсти, через диск, на височную кость. Причиной этому явилось отсутствие зубных рядов и снижение высоты альвеолярных отростков как на верхней, так и нижней челюстях. При наличии таких изменений в челюстно-лицевой области пациенты были подвергнуты ортопедическому лечению.

Через 2 года после ортопедического лечения было выявлено, что высота нижнего сегмента лица у пациентов снизилась до 72 мм, а к 5 годам составляла уже 67 мм. Соответственно индекс J через 2 года был равен 0,51 (0,48; 0,54), а через 5 лет – 0,5 (0,48; 0,52). Рентгенологическое исследование пациентов показало, что через 2 года после протезирования высота альвеолярного отростка у них на верхней челюсти составляла 0,5 (0,4; 0,6) см, а на нижней – 0,6 (0,5; 0,7) см. К 5 годам она на верхней челюсти уменьшилась до 0,4 (0,3; 0,5) см, а на нижней – сохранилась на прежнем уровне. Выше перечисленные изменения напрямую указывают что, несмотря на проведённое ортопедическое лечение, у пациентов в органах зубо-челюстной системы продолжают атрофические процессы.

Форма головки нижней челюсти за истекшие 5 лет после лечения не изменилась, т.е. 60% из них, по-прежнему, имели эллипсоидную, а 40% сохраняли уплощённую форму. За этот период не изменились размеры головки нижней челюсти и нижнечелюстной ямки височной кости. Однако, суставная ямка стала значительно мельче. Глубина её через 2 года снизилась до 4,9 (2,31; 5,5) мм, а через 5 лет – до 4,2 (3,8; 4,6) мм.

За истекшие 5 лет после ортопедического лечения остаётся неизменной и форма суставного бугорка (в 100% случаев уплощенная форма), но высота его прогрессивно уменьшается и к 5 годам она составляет всего 2,2 (1,9; 2,9) мм.

Смещение направления вектора силы жевательно-

го давления отразилось на форме внутрисуставного диска. Если перед протезированием 75% из них имели уплощенную форму и 25% – гантелевидную, то через 5 лет после ортопедического лечения количество гантелевидных форм дисков увеличилось более чем в 2 раза и составляло 55%, остальные 45% были уплощенными.

Соответственно изменились индексы, которые через 5 лет составляли: Д1-071; Д2-1,7. Но наиболее всего изменилась толщина внутрисуставного диска в заднем сегменте. Если при адентии его толщина составляла 2,7 (2,3; 3,1) мм, то через 5 лет после лечения она была равна 3,0 (2,6; 3,4), что и сыграло свою роль в придании ему гантелевидной формы.

Следствием смещения вектора силы жевательного давления кпереди стала транслокация в нём зон максимальной и минимальной компрессии и перестройка его микроструктуры.

Так, если, через 2 года после протезирования в поверхностном слое переднего, заднего сегментов и центральной его части содержание коллагена было равно 18,9 (17,4; 20,4), 28,1 (26,4; 29,8) и 38,5 (36,1; 40,9) усл. ед., то после 5 лет в переднем сегменте и центральной части оно увеличилось до 20,6 (17,9; 23,3) и 41,6 (38,3; 44,9) усл. ед. соответственно. В заднем сегменте, напротив, содержание его снизилось до 23,7 (20,3; 27,1) усл. ед. Значительные изменения содержания коллагена наблюдаются и в глубоком его слое.

Также после ортопедического лечения во всех его слоях и зонах снижается содержание хондроцитов. Если после 5 летней адентии в поверхностном слое заднего сегмента оно составляло 9,37 (9,02; 9,40) тыс./мм³, а через 5 лет после ортопедического лечения оно уменьшилось до 8,14 (7,86; 8,42) тыс./мм³. Снижение числа клеток в структуре диска, вероятно, является следствием снижения силы жевательного давления.

Существенно изменяются после протезирования в диске и относительные объемы сосудов, клеток и волокон. Так, после 5 летней адентии доля сосудов в глубоком слое центральной части диска составляла 0,87 (0,60; 1,14)%, а через 5 лет после лечения она снижается до 0,32 (0,25; 0,39)%, т.е. снижение в 2,21 раза (p<0,05).

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что восстановление вектора силы жевательного давления в исходное положение после ортопедического лечения вызывает обратную транслокацию в диске зон максимальной и минимальной компрессий, но неполная жевательная нагрузка на структуры ВНЧС, продолжает инициировать дальнейшую атрофию органов зубо-челюстной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.08.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы научно-практической конференции. – Иркутск, 1971. – С.69-70.
2. Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Шеломенцев Е.В., Кондрашин С.Ю. Морфогенез внутрисуставного диска височно-нижне-челюстного сустава // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – №5. – С.14-17.
3. Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Шеломенцев Е.В.,

Кондрашин С.Ю. Методика забора органомкомплекса височно-нижнечелюстного сустава для морфологического исследования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №3. – С.121-123.

4. Кондрашин С.Ю., Левен И.И., Изатулин В.Г. Методика забора органомкомплекса височно-нижнечелюстного сустава // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2004. – С.253-254.

5. Кондрашин С.Ю. Закономерности морфофункциональ-

ных изменений в височно-нижнечелюстном суставе при частичном и полном отсутствии зубов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 22 с.

6. Лебединский В.Ю. Напряженно-деформированные состояния структур органов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 49 с.

7. Лебединский В.Ю., Васильев В.Г. Системные основы пародонтологии // Васильев В.Г. Морфология и биология пародонта. – Иркутск, 1997. – С.150-178.

8. Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г., Шеломенцев Е.В., Кондрашин С.Ю. Морфология внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава при формировании полной адентии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – №8. – С.76-79.

9. Лебединский В.Ю., Васильев В.Г., Будаев Б.Л. Жевательная мышца. Что это? // Актуальные проблемы стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Чита, 1998. – С.96-98.

10. Макаров А.К., Лебединский В.Ю. Общность и различия строения и изменчивости соединительнотканного остова органов // Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: Тезисы докладов. – Полтава, 1986. – С.223.

11. Петров Е.А. Комплексное лечение больных с дис-

функцией височно-нижнечелюстного сустава и остеохондрозом позвоночника: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2003. – 167 с.

12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

13. Сорокин А.П. Общие закономерности строения опорного аппарата человека. – М., 1973.

14. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 263 с.

15. Шассанье Ж., Стрикер М., Флот Ф. Реконструкция височно-нижнечелюстного сустава // Патология височно-нижнечелюстного сустава / Под ред. Н.А. Плотникова. – М., 1989. – С.106-109.

16. Шеломенцев Е.В., Изатулин В.Г., Вязьмин А.Я. Адаптивно-компенсаторные изменения в структуре внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава в условиях полного отсутствия зубных рядов // Материалы научной конференции. – Якутск, 2011. – С.283-289

17. Hjelmman G., Wegelius O. Über die Einwirkung einer experimental hervorgerufenen Thrombenbildung auf die Mastzellen der Gefasswand // Com. Biological. – 1954. – Bd. 15. N 6. – S.3-7.

REFERENCES

1. Vasil'tsov M.K. Method of semi-quantitative determination of collagen content in histological preparations // Proceedings of the scientific-practical conference. – Irkutsk, 1971. – P.69-70. (in Russian)

2. Izatulin V.G., Lebedinsky V.Y., Shelomentsev E.V., Kondrashin S.Y. Morphogenesis of intra-articular disc of the temporomandibular joint // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2016. – №5. – P.14-17. (in Russian)

3. Izatulin V.G., Lebedinsky V.Y., Shelomentsev E.V., Kondrashin S.Y. Methods of fence organocomplexes temporomandibular joint for morfolodgical examination // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2015. – №3. – P.121-123. (in Russian)

4. Kondrashin S.Y., Leven, I.L., Izatulin V.G. Methods of sampling organocomplexes TMJ // XII-XIII All-Russian scientific-practical conference. – Moscow, 2004. – P.253-254. (in Russian)

5. Kondrashin S.Yu. Regularities of morphofunctional changes in the temporomandibular joint with partial and complete absence of teeth: Thesis PhD (Medicine). – Irkutsk, 2007. – 22 p. (in Russian)

6. Lebedinsky V.Yu. Stress-strain state authorities structures: Thesis DSc (Medicine). – Irkutsk, 2000. – 49 p. (in Russian)

7. Lebedinsky V.Yu., Vasiliev V.G. System basics of Periodontology // Vasilyev V.G. The morphology and biology of periodontal. – Irkutsk, 1997. – P.150-178. (in Russian)

8. Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G., Shelomentsev E.V., Kondrashin S.Y. Features and capabilities in vivo study of temporomandibular joint structures // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2016. – №8. – P.76-79. (in Russian)

9. Lebedinsky V.Yu., Vasiliev V.G., Budaev B.L. The masseter.

What is it? / Actual problems of dentistry: Materials of All-Russian scientific-practical conference. – Chita, 1998. – P.96-98. (in Russian)

10. Makarov A.K., Lebedinsky V.Yu. The generality and differences of the structure and variability of the connective tissue skeleton bodies // All-Union Congress of Anatomists, Histology and Embryology: Abstracts. – Poltava, 1986. – P.223. (in Russian)

11. Petrov E.A. Complex treatment of patients with dysfunction of the temporomandibular joint and spinal osteochondrosis: Thesis PhD (Medicine). – Irkutsk, 2003. – 167 p. (in Russian)

12. Serov V.V., Shehter A.B. Connective tissue (functional morphology and general pathology). – Moscow: Medicine, 1981. – 312 p. (in Russian)

13. Sorokin A.P. General regularities of structure of human support system. – Moscow, 1973. (in Russian)

14. Khvatova V.A. Diagnosis and treatment of functional disorders of occlusion. – Nizhny Novgorod: Izd-vo NGMA, 1996. – 263 p. (in Russian)

15. Chassagne J., Stricker M., Fleet F. Reconstruction of the temporomandibular joint // Pathology of the temporomandibular joint / Ed. ON. Plotnikova. – Moscow, 1989. – P.106-109. (in Russian)

16. Shelomentsev E.V., Izatulin V.G., Vyazmin A.Ya. Adaptive-compensatory changes in the structure of the intraarticular disk of the temporomandibular joint in conditions of complete absence of dentition // Materials of the scientific conference. – Yakutsk, 2011. – P.283-289. (in Russian)

17. Hjelmman G., Wegelius O. Über die Einwirkung einer experimental hervorgerufenen Thrombenbildung auf die Mastzellen der Gefasswand // Com. Biological. – 1954. – Bd. 15. N 6. – S.3-7.

Информация об авторах:

Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н. профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ИГМУ;
Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н. профессор, научный руководитель НИЛ «мониторинга физического здоровья», центров здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований ИрНИТУ;
Шеломенцев Евгений Владимирович – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ИГМУ.

Information About the Authors :

Izatulin Vladimir G. – MD, PhD, DSc, professor of histology, embryology, cytology ISMU; Lebedinsky Vladislav Yuryevich – MD, PhD, DSc, Professor, scientific director of Laboratory “Monitoring of physical health”, centers of health technology and biomedical research IrNITU; Shelomentsev Evgeny Vladimirovich – post-graduate student of the department of histology, embryology, cytology ISMU.

**ОЦЕНКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ***Анастасия Валерьевна Ямщикова, Арнольд Наумович Флейшман,
Надежда Ивановна Шумейко, Маргарита Олеговна Гидаятова*(Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков)

Резюме. В статье представлены данные исследования количественных показателей микроциркуляции и метаболизма эндогенных биологически активных веществ в коже рук у больных вибрационной болезнью на основе лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии. Выявлены нарушения микроциркуляции разных типов и степеней: 1) спастический тип – 45,2%; 2) нормоциркуляторный – 34,0%; 3) гиперемический – 20,8%. Нормоциркуляторный тип характеризуется минимальными нарушениями микроциркуляции, связанными в большей степени с нарушением механизмов регуляции. Спастический и гиперемический тип имеют в основе разнонаправленные изменения микроциркуляции умеренной и выраженной степеней. В группе со спастическим типом микроциркуляции выявлено накопление порфиринов и дыхательных коферментов в коже рук в результате хронической гипоксии тканей.

Ключевые слова: микроциркуляция; вибрационная болезнь; лазерная доплеровская флоуметрия; локальная вибрация; типы нарушения микроциркуляции; оценка микроциркуляции; накопление порфиринов; метаболические нарушения.

**THE VALUATION OF MICROCIRCULATORY AND METABOLIC DISORDERS
IN THE PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE***A. V. Yamshchikova, A. N. Fleishman, N. I. Shumeiko, M. O. Gidayatova*

(Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia)

Summary. The article presents the research data of quantitative parameters of microcirculation and metabolism of endogenous biologically active substances in the skin of hands of the patients with vibration disease based on laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy. There were revealed microcirculatory disorders of different types and degrees: 1) spastic type – 45,2%; 2) normal circulatory type – 34,0%; 3) hyperemic type – 20,8%. A normal circulatory type was characterized by a minimal microcirculatory disorder associated with a greater degree of impairment in the regulation mechanisms. Spastic and hyperemic types were based on multidirectional changes in microcirculation of moderate and severe degrees. In the group of spastic type the accumulation of porphyrins and respiratory enzymes in the skin of hands was revealed due to chronic hypoxia.

Key words: microcirculation; vibration disease; laser Doppler flowmetry; local vibration; microcirculatory disorder types; the assessment of microcirculation, accumulation of the porphyrins; metabolic disorders.

Воздействию производственной вибрации ежедневно подвергаются миллионы работников горнодобывающей, машиностроительной, транспортной промышленности и др. Для живого организма вибрация является хроническим стрессирующим фактором, вызывающим сложные нарушения нейрорефлекторного и нейрогуморального характера [1].

Установлено, что вибрация прежде всего способна вызывать нарушение вегетативно-сосудистой регуляции на разных уровнях, включая вегетативные центры спинального уровня и ретикулярной формации ствола [2], а также надсегментарные вегетативные структуры (лимбико – ретикулярный комплекс, гипоталамус) [9,10]. В конечном итоге, происходит повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) на сегментарном уровне, что приводит к вазоспазму, при этом в парасимпатическом отделе возникает депрессия [10]. Параллельно с нарушениями в вегетативных центрах вибрация приводит к повреждению эндотелия мелких сосудов, что сопровождается высвобождением эндотелина и тромбосана А2, которые вызывают вазоконстрикцию без регулирующего влияния со стороны вегетативных структур сегментарного и надсегментарного уровней [9,12,13].

В настоящее время диагностика микроциркуляторных нарушений сводится к проведению следующих исследований: холоддовая проба, капилляроскопия, термография. Ни одно из перечисленных исследований не дает представления о количественных нарушениях микроциркуляции. Одним из современных методов исследования микроциркуляторного русла, позволяющим оценить степень его наполнения и механизмы регуляции, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [7].

В последние годы появляется много работ, посвященных исследованию эндогенных биологически активных веществ в живых биологических тканях. Показано, что избыточное накопление порфиринов, коферментов дыхательной цепи (НАДН, флавины) происходит при злокачественном росте [8,11], что связывают с повышенной пролиферативной активностью тканей. Однако, изучается вопрос повышения дыхательных ферментов и порфиринов в условиях хронической гипоксии, при вибрационной болезни в том числе. Высказывается гипотеза о существовании механизма возникновения повышенной эндогенной флуоресценции живых биологических тканей в красной области оптического спектра, запускаемого недостаточным снабжением тканей кислородом. Этот механизм реализуется через повышенную продукцию эндогенных порфиринов (локально в клетках тканей или в организме в целом) в условиях хронической гипоксии и, соответственно, приводит к повышенным уровням содержания порфиринов в клетках тканей [3].

Цель исследования: изучить типы и степени периферических микроциркуляторных и метаболических нарушений при воздействии производственной вибрации для оптимизации терапии и профилактики.

Материалы и методы

Обследованы 53 мужчины – пациенты клиники НИИ КППЗ в возрасте 40-60 лет (Ме возраста 53 (48,3-54,0) года). Все обследованные имели контакт с производственной локальной вибрацией в течение десятков лет: от 17 до 41 года (Ме времени контакта 26 (21-31) лет).

В качестве контрольной группы были обследованы 17 мужчин в возрасте 40-60 лет (Ме возраста 46 (42-55) лет), никогда не имевших контакта с производственной локальной вибрацией. Статистического различия по возрасту в контрольной и основной группах нет ($p=0,124$ по критерию Манна-Уитни).

Исключались из исследования больные сахарным диабетом, сердечными заболеваниями, с установленным водителем ритма сердца, а также имеющие кожные поражения в местах исследования.

Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало нормам документов по биомедицинской этике и было одобрено биоэтическим комитетом.

Всем участникам было проведено общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, осмотр).

Выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия – метод количественной оценки кровотока в микроциркуляторном русле со спектральным анализом сигнала от ткани. Исследование проводилось на лазерном анализаторе кровотока – ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Москва). Исследовался уровень микроциркуляции на подушечке 2-го пальца руки. Оценивался количественный показатель микроциркуляции (ПМ, пф.ед.), который характеризует интегральную оценку объемного кровотока в микроциркуляторном русле.

Модуляции кровотока осуществляются с помощью активных (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный механизмы регуляции тонуса сосудов) и пассивных факторов (пульсовая волна артерий, присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) контроля микроциркуляции [7]. Оценивался индекс флуксомодий (ИФМ) – показатель соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока, $ИФМ = A_m / (A_d + A_c)$, где A_m – амплитуда миогенных осцилляций, A_d – амплитуда дыхательных осцилляций, A_c – амплитуда сердечных осцилляций.

Для более детального изучения характера выявленных изменений применялись функциональные пробы: дыхательная (с задержкой дыхания на вдохе на 15 с) и окклюзионная (с наложением манжеты и повышением давления в ней до 200 мм рт.ст. на 3 мин). По результатам дыхательной пробы оценивался индекс дыхательной пробы (ИДП=(ПМ исх.–ПМ мин.)/ПМ исх.×100%). Является отражением симпатической иннервации, снижается при недостатке симпатических влияний – вазодилатация и увеличивается при их повышении – вазоконстрикция. При окклюзионной пробе оценивался показатель резерва капиллярного кровотока (РКК=ПМ макс./ПМ исх.×100%). Увеличивается при спазме приносящих артериол (исходно функционирует меньшее число капилляров), уменьшается при исходно увеличенном числе функционирующих капилляров, а также при явлениях стаза и застоя крови в венах.

Проводилась лазерная флуоресцентная спектроскопия – метод неинвазивной регистрации флуоресценции эндогенных биологически активных веществ в живых биологических тканях, возбуждаемой низкоинтенсивным лазерным излучением. Для оценки метаболических нарушений изучалась флуоресценция порфиринов и НАДН на подушечке 2-го пальца руки. Оценивался коэффициент флуоресценции $K_f = 1 + (If \max - \beta - If \max) / (If \max - \beta + If \max)$, где β – коэффициент ослабления порогового фильтра, $If \max$ – регистрируемый сигнал флуоресценции от ткани, $If \max - \beta$ – регистрируемый сигнал обратно-рассеянного лазерного излучения на выходе из био-

ткани. Для порфириновых соединений определялся K_f в диапазоне красного спектра, для кофермента НАДН – в УФ диапазоне. Исследование проводилось с помощью комплекса ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Москва).

Статистическая обработка данных осуществлялась на базе программ Biostat 2009, Statistica v. 10. Учитывая малые размеры выборок и ненормальное распределение данных, вычислялись медианы (Ме), межквартильные интервалы 25/75 процентиля. Оценка значимости статистических различий при парном сравнении групп исследуемых проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались величины при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании микроциркуляции в основной группе больных с вибрационной болезнью были обнаружены разнонаправленные изменения основного показателя ПМ. Среднее значение ПМ в контроле составило 18,9 (17,7-20,3) пф. ед. Исходя из этого, больные с вибрационной болезнью были разделены на 2 большие группы: с показателями ПМ ниже контроля (I группа) и выше контроля (II группа). В свою очередь каждую группу мы разбили в соответствии со степенью различия с контролем на 3 подгруппы: 1) $\pm 0-20\%$, 2) $\pm 21-50\%$; 3) \pm более 50% [6].

В I группе показатели ПМ, РКК, ИДП в 1 подгруппе значимо не отличаются от контроля, что позволяет отнести больных этой подгруппы к нормоциркуляторному типу микроциркуляции, однако индекс флуксомодий у них значимо ниже, следовательно, больные этой подгруппы уже имеют нарушения механизмов регуляции тканевого кровотока в виде уменьшения доли активных механизмов, пока компенсированные.

Больные 2 и 3 подгрупп имеют статистически значимое снижение ПМ, ИФМ по сравнению с контролем. По данным дыхательной пробы в 3 подгруппе значимо увеличен ИДП, что указывает на усиление симпатиче-

Таблица 1
Показатели ЛДФ в I группе больных вибрационной болезнью и в контрольной группе (Ме, Q1-Q3)

Показатель	1 подгруппа 0-20% (n=8)	2 подгруппа 21-50% (n=16)	3 подгруппа более 50% (n=8)	Контроль (n=17)
ПМ, пф. ед.	16,8 (16,0-18,4) $p=0,137$	13,0 (10,6-13,6)* $p=0,0001$	6,3(3,45-8,25)* $p=0,0004$	18,9 (17,7-20,3)
ИФМ	0,73 (0,57-0,8)* $p=0,004$	0,71 (0,64-0,96)* $p=0,023$	0,5 (0,37-0,99)* $p=0,018$	1,25 (0,88-1,7)
РКК, %	124,7 (122,6-136,4) $p=1$	152,6 (143,8-179,9)* $p=0,0393$	247,3 (220,6-262,6)* $p=0,0002$	124,6 (116,6-158,5)
ИДП, %	46,8(24,5-63,9) $p=0,78$	42,6(34,2-60,0) $p=0,94$	70,7(68,6-83,4)* $p=0,031$	49,5 (29,5-60,8)

Примечание здесь и далее: по критерию Манна-Уитни.

ских влияний и, как следствие, на спазм приносящих артериол. РКК у таких больных увеличен по сравнению с контролем, т.к. исходно функционирует сниженное количество капилляров. Во 2 подгруппе ИДП значимо от контроля не отличается (табл. 1).

Таким образом, в I группе по результатам ЛДФ-исследования мы можем выделить больных с минималь-

Таблица 2
Показатели ЛДФ во II группе больных вибрационной болезнью и в контрольной группе (медиана, межквартильный интервал)

Показатель	1 подгруппа +0-20% (n=10)	2 подгруппа +21-50% (n=11)	3 подгруппа +более 50% (n=0)	Контроль (n=17)
ПМ, пф. ед.	20,5 (19,95-20,6) $p=0,07$	24,0 (23,3-25,9)* $p=0,0001$	-	18,9 (17,7-20,3)
ИФМ	0,83 (0,72-1,06) $p=0,09$	0,55 (0,51-1,06)* $p=0,0103$	-	1,25 (0,88-1,7)
РКК, %	122,3 (117,0-127,4) $p=0,264$	106,7 (95,3-111,2)* $p=0,0059$	-	124,63 (116,6-158,5)
ИДП, %	34,3(19,4-40,6) $p=0,07$	25,02(14,1-45,8)* $p=0,036$	-	49,5(29,5-60,8)

ными нарушениями микроциркуляции (1 подгруппа), с нарушениями умеренной (2 подгруппа) и выраженной (3 подгруппа) степеней по спастическому типу.

Во II группе с ПМ выше среднего значимо от контроля отличается только 2 подгруппа. У больных этой подгруппы увеличен ПМ, но снижен ИФМ, РКК и ИДП, что позволяет отнести выявленные расстройства к гиперемическому типу нарушений микроциркуляции.

I подгруппа статистически значимой разницы с контролем не обнаруживает, мы отнесли больных этой подгруппы к нормоциркуляторному типу (табл. 2).

Объединив больных I и II групп с нормоциркуляторным типом, получим 18 человек с минимальными нарушениями микроциркуляции.

Дополнительно в выявленных группах у 24 человек с кожной температурой ниже 26°C была изучена флуоресценция эндогенных порфиринов и НАДН.

Статистически значимые различия K_f порфиринов и НАДН выявлены только в группе со спастическим типом микроциркуляции, тогда как в группах с гиперемическим и нормоциркуляторным типами достоверной разницы с контролем не обнаруживается (табл. 3).

Показатели флуоресценции эндогенных порфиринов и НАДН в группах больных вибрационной болезнью и в контроле (медиана, межквартильный интервал)

Показатель K_f	спастический тип (n=9)	гиперемический тип (n=9)	нормоциркуляторный тип (n=6)	контроль (n=17)
Порфирины	0,53(0,34-0,55)* p=0,0025	0,34(0,29-0,43) p=0,32	0,25(0,25-0,29) p=0,083	0,29(0,27-0,32)
НАДН	1,8(1,6-2,3)* p=0,020	1,5(1,45-1,67) p=0,8	1,55(1,5-1,6) p=0,8	1,6(1,5-1,7)

Таким образом, анализ полученных данных позволяет нам выделить следующие типы микроциркуляции у больных вибрационной болезнью:

- 1) спастический тип (характеризуется уменьшением притока крови в микроциркуляторное русло, в основе чего лежит спазм артериол, снижение числа функционирующих капилляров, замедление кровотока и усилением агрегации эритроцитов [4]) – у 24 (45,2%) человек – это сумма 2 и 3 подгрупп в I группе, имеющих разные степени нарушения микроциркуляции. Снижены показатели ПМ, ИФМ, повышены РКК и ИДП;
- 2) нормоциркуляторный тип – у 18 (34%) человек,

имеющих показатели, сходные с контролем, но с измененными механизмами регуляции, ИФМ снижен – минимальные нарушения микроциркуляции;

3) гиперемический тип (характеризуется усилением притока крови в микроциркуляторное русло, значительным повышением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки [4]) – у 11 (20,8%) человек. Повышен показатель ПМ и снижены ИФМ, РКК и ИДП.

Значимые метаболические нарушения в виде избыточного накопления эндогенных порфиринов и коферментов дыхательной цепи в коже рук у больных вибрационной болезнью выявлены в группе со спастическим типом нарушения микроциркуляции в результате более выраженной хронической гипоксии тканей, что ведет к более значительным трофическим расстройствам кожи в сравнении с другими группами.

Таким образом, ЛДФ-исследование и лазерная флуоресцентная спектроскопия позволяют определить тип нарушения микроциркуляции и наличие метаболических расстройств у больных вибрационной болезнью,

что существенно влияет на тактику лечения и позволит повысить его эффективность. Также ЛДФ-исследование предоставляет возможность оценить степень нарушений микроциркуляции, что дает дополнительные сведения для экспертизы трудоспособности пациентов в определенных условиях труда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.01.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Колесова Е.Б., Кускова Л.В. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – №2. – С.1-3.
2. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни: учебник. – 4-е изд перераб и доп. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
3. Горенков Р.В., Карпов В.Н., Рогаткин Д.А., Шумский В.И. Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях // Биофизика. – 2007. – Т. 52. №4. – С.711-717.
4. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: руководство для врачей. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 422 с.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Исследование микроциркуляторно-тканевых систем. – URL: <http://www.lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=234> (дата обращения 17.01.2017).
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская

флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. – 256 с.

8. Соколов В.В., Русаков И.Г. Флуоресцентные методы в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №4. – С.117-126.

9. Флейшман А.Н. Медленные колебательные процессы гемодинамики: итоги и перспективы фундаментальных и прикладных исследований // Медицина в Кузбассе. – 2004. – №1. – С.61-63.

10. Gemne G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibration tools // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.87-97.

11. Kato H., Aiwaza K., Ono J., et al. Clinical measurement of tumor fluorescence using a new diagnostic system with hematoporphyrin derivative, laser photoradiation and spectroscope // Lasers Surg. Med. – 1984. – Vol. 4. №1. – P.49-58.

12. Matoba T., Kusumoto H., Mae H., et al. The role of the higher center of the autonomic nervous system in Raynaud's phenomenon in vibration disease // A.N. (Tokyo). – 1977. – Vol. 14. – P.76-80.

13. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.195-265.

REFERENCES

1. Artamonova V.G., Kolesova E.B., Kuskova L.V. Some modern aspects of pathogenesis of vibration disease // Medicina truda i

promyshlennaja jekologija. – 1999. – №2. – P.1-3. (in Russian)

2. Artamonova V.G., Muhin N.A. Occupational diseases: textbook. – 4th edition. – Moscow: Medicine, 2004. – 480 p. (in Russian)

3. Gorenkov R.V., Karpov V.N., Rogatkin D.A., Shumskiy V.I. Chronic hypoxia as a factor in the increased fluorescence of endogenous porphyrins in living biological tissues // Biofizika. – 2007. – Vol. 52. №4. – P.711-717. (in Russian)

4. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the condition and disorders of blood microcirculation: methodical manual for doctors. – Moscow, 2012. – 32 p. (in Russian)

5. Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational diseases: a guide for physicians. – Moscow: BINOM. Knowledge laboratory, 2014. – 422 p. (in Russian)

6. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. The study of microcirculatory-tissue systems. – URL: <http://www.lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=234> (date of access 17.01.2017). (in Russian)

7. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: A guide for physicians. – Moscow: Publishing house “Medicine”, 2005. – 256 p. (in Russian)

8. Sokolov V.V., Rusakov I.G. Fluorescent methods in diagnosis of superficial bladder cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2007. – №4. – P.117-126. (in Russian)

9. Fleishman A.N. Slow oscillatory processes hemodynamics: results and prospects of fundamental and applied research // Medicina in Kuzbass. – 2004. – №1. – P.61-63. (in Russian)

10. Gemme G. Pathophysiology of white fingers in workers using hand-held vibration tools // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.87-97.

11. Kato H., Aiwaza K., Ono J., et al. Clinical measurement of tumor fluorescence using a new diagnostic system with hematoporphyrin derivative, laser photoradiation and spectroscopy // Lasers Surg. Med. – 1984. – Vol. 4. №1. – P.49-58.

12. Matoba T., Kusumoto H., Mae H., et al. The role of the higher center of the autonomic nervous system in Raynaud's phenomenon in vibration disease // A.N. (Tokyo). – 1977. – Vol. 14. – P.76-80.

13. Matoba T. Pathophysiology and clinical picture of hand-arm vibration syndrome in Japanese workers // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. №5. Suppl. – P.19S-26S.

Информация об авторах:

Ямщикова Анастасия Валерьевна – аспирант лаборатории физиологии медленных волновых процессов, НИИ КПППЗ, тел.8(3843) 799653, e-mail: anastyam@bk.ru; Флейшман Арнольд Наумович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ г. Новокузнецк, e-mail: anf937@mail.ru; Шумейко Надежда Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ, e-mail: shni@ngs.ru; Гидаятowa Маргарита Олеговна – аспирант лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПППЗ, e-mail: samodurova.margarita@mail.ru .

Information About the Authors:

Yamshchikova Anastasia V. – graduate student of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, Russia, e-mail: anastyam@bk.ru; Fleishman Arnold N. – DM, Professor, Head of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: anf937@mail.ru; Shumeiko Nadezhda I. – PhD, Senior Reseacher of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: shni@ngs.ru; Gidayatova Margarita O. – graduate student of the laboratory of physiology of slow wave processes of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases Novokuznetsk, e-mail: samodurova.margarita@mail.ru.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АБАШИН Н.Н., ГОЛЕНЕЦКАЯ Е.С., ЛЕБЕДЬ О.Н., СЕЛЕДЦОВ А.А. – 2017
УДК: 614.2

ПРОЕКТ «УДОБНАЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ» В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Николай Николаевич Абашин¹, Елена Сергеевна Голенецкая²,
Ольга Николаевна Лебедь², Александр Анатольевич Селедцов³

(¹Территориальный фонд обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области, директор – Е.В. Градобоев; ²Министерство здравоохранения Иркутской области, министр – О.Н. Ярошенко; ³Иркутский областной центр медицинской профилактики, гл. врач – А.А. Селедцов)

Резюме. В статье представлен краткий обзор результатов и описание пилотного проекта «Удобная диспансеризация», проведенного в медицинских организациях Иркутской области. Существенный интерес для читателей представляет поэтапная схема реализации данного проекта, которую можно внедрить на любой территории.

Ключевые слова: диспансеризация; профилактика; пилотный проект; Иркутская область; здравоохранение.

THE PROJECT «EASY PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION» IN THE MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE IRKUTSK REGION

N.N. Abashin¹, E.S. Golenetsky², O.N. Lebed², A.A. Seledtsov³

(¹Territorial Fund of obligatory medical insurance of citizens of the Irkutsk region; ²Ministry of health care of the Irkutsk region; ³Irkutsk regional center of medical prevention, Russia)

Summary. The article presents an overview of the results and description of pilot project «Easy prophylactic medical examination», held in medical institutions of Irkutsk region. A step-by-step scheme for the implementation of this project, which can be realized at any territory, is of considerable interest to readers.

Key words: prophylactic medical examination; prevention; pilot project; Irkutsk region; health care.

Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации определена приоритетом государства в сфере охраны здоровья граждан уже более 20 лет. Особо значимым событием в активизации усилий государства и общества в этом направлении стала Первая Глобальная Министерская конференция с участием более 800 делегатов из 164 стран, прошедшая под эгидой ВОЗ в апреле 2011 года в Москве, в ходе которой была подчеркнута важность широкого проведения профилактических мероприятий в первую очередь в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь [1].

Наиболее активные меры по развитию системы профилактики хронических неинфекционных заболеваний стали проводиться государством с 2013 года, когда вступил в силу знаковый для всей профилактической медицины приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения [4], который в 2015 году был заменен на новый Порядок [5] с учетом особенностей осуществления данного профилактического мероприятия. Однако, основная цель указанного документа осталась прежней – раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития.

В Иркутской области, как и во всех других субъектах Российской Федерации, региональным министерством здравоохранения для каждой медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, начиная с 2013 года устанавливаются планы по проведению диспансеризации определенных групп взрослого населения в зависимости от количества «прикрепленных» к поликлинической организации застрахованных граждан.

Проведенный министерством здравоохранения Иркутской области анализ количественных показателей диспансеризации определил медицинские организации, в которых были зарегистрированы низ-

кие показатели выполнения утвержденного плана. Совместно с Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области было принято решение о проведении в данных медицинских организациях мероприятий по внедрению модели осуществления диспансеризации населения, направленной на создание условий для комфортного и удобного прохождения гражданами профилактических мероприятий, а также на максимальное повышение информированности граждан о их проведении. Данный пилотный проект получил название «Удобная диспансеризация».

Для достижения поставленной цели руководителям медицинских организаций предлагалось обеспечить выполнение следующих организационных мероприятий:

1) организовать работу отдельного помещения для проведения профилактических мероприятий – кабинета или отделения медицинской профилактики, укомплектованных персоналом в соответствии с Порядком организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях [6];

2) при осуществлении профилактических мероприятий специалистам медицинской организации необходимо руководствоваться нормативно-правовыми документами, регламентирующими проведение профилактических мероприятий, а также методическими рекомендациями [2,3,5,7,8,9,10,11];

3) приказом главного врача назначить специалистов, ответственных за взаимодействие и информационный обмен со страховыми медицинскими организациями, министерством здравоохранения Иркутской области, Территориальным фондом обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области и ОГБУЗ «Иркутский областной центр медицинской профилактики» по вопросам прохождения застрахованными гражданами профилактических мероприятий;

4) в каждой медицинской организации разработать и утвердить план привлечения пациентов на профилактические мероприятия, в том числе совместно со страховыми медицинскими организациями;

5) разделить потоки пациентов, приходящих на профилактические мероприятия и обращающихся за медицинской помощью в связи с другими причинами: по времени, по дням, по подразделениям поликлиники;

6) организовать работу всех специалистов, ведущих прием пациентов в поликлинике, по выявлению лиц, подлежащих профилактическим мероприятиям и направлению их в кабинет (отделение) медицинской профилактики;

7) ежемесячно проводить анализ потребности проведения профилактических мероприятий в субботные дни и при очевидной необходимости незамедлительно организовывать такую работу;

8) определить порядок взаимодействия подразделений (с указанием руководителей) по оперативному реагированию при обращениях граждан на качество и очередность при проведении профилактических мероприятий;

9) разделить обязанности регистраторов, с внесением изменений в соответствующие должностные инструкции с выделением регистраторов для работы по информированию граждан о профилактических мероприятиях. В том числе организовать такое консультирование через колл-центр, горячие линии;

10) в рамках совместной деятельности со страховыми медицинскими организациями по привлечению граждан на профилактические мероприятия выделить для представителей страховой медицинской организации место в холле или в регистратуре поликлиники для осуществления ими информирования граждан по вопросам профилактических мероприятий;

11) для маломобильных граждан, а также для населения отдаленных, в том числе сельских районов обслуживания организовать проведение профилактических мероприятий выездными бригадами на дому;

12) организовать взаимодействие с руководителями крупных предприятий на территории обслуживания поликлиники по привлечению работающих граждан к прохождению профилактических мероприятий;

13) не реже одного раза в квартал для персонала, участвующего в проведении профилактических мероприятий, проводить обучающие семинары, врачебные конференции и клинические разборы по вопросам профилактических мероприятий.

Указанные мероприятия были приняты к исполнению руководителями медицинских организаций, участвующих в пилотном проекте «Удобная диспансеризация».

Мероприятия проводились в течение четырех месяцев 2017 г.

Оценивая результаты пилотного проекта путем сравнения количественных показателей выполнения диспансеризации взрослого населения за период проведения проекта с аналогичным периодом 2016 г. была отмечена очевидная эффективность проведенных мероприятий. Во всех медицинских организациях – участниках пилотного проекта показатели выполнения плана диспансеризации имели положительную динамику в сравнении с аналогичным периодом 2016 г. К примеру, в ОГБУЗ «Братская городская больница № 3» показатель выполнения первого этапа диспансеризации к моменту завершения пилотного проекта составил 50,2%, в то время, как за аналогичный период 2016 г. медицинской организацией было выполнено лишь 20,4% от плана. Подобная ситуация со значительным ростом показателя наблюдается и в ОГБУЗ «Качутская районная больница» – 47,1% в 2017 г. против 18,9% в 2016 г.

Таким образом, предложенные организационные мероприятия показали свою абсолютную эффективность, так как позволили без дополнительных финансовых затрат значительно увеличить уровень охвата населения профилактическими мероприятиями, выявить хронические неинфекционные заболевания на ранних стадиях, а также своевременно определить факторы риска развития таких заболеваний и дать рекомендации пациентам по их коррекции.

Учитывая очевидную эффективность проведенного пилотного проекта «Удобная диспансеризация», осознавая всю важность проведения профилактических мероприятий, министерством здравоохранения Иркутской области и Территориальным фондом обязательного медицинского страхования принято решение о тиражировании положительного опыта проведенного пилотного проекта на все медицинские организации Иркутской области, участвующие в проведении диспансеризации и иных профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 10.05.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Вылегжанин С.В., Гилева Ф.А. и др. Совершенствование профилактики хронических неинфекционных заболеваний в учреждениях здравоохранения // Профилактическая медицина. – 2013. – №2. – С.3-12.

2. Бойцов С.А. Диспансеризация определенных групп взрослого населения: Методические рекомендации (3-е издание с дополнениями и уточнениями). – М.: ГНИЦПМ, 2015. – 119 с.

3. Кулеш Д.В., Фролова Д.М. Организационно-методические подходы к анализу и оценке данных анкетирования пациентов при осуществлении диспансеризации определенных групп взрослого населения. – Иркутск, 2016. – 37 с.

4. Приказ Минздрава России от 3.12.2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

5. Приказ Минздрава России от 3.02.2015 г. № 36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

6. Приказ Минздрава России от 30.09.2015 г. № 683н «Об утверждении порядка организации и осуществления про-

филактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях».

7. Приказ Минздрава России от 3.03.2015 г. №87н «Об унифицированной форме медицинской документации и форме статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров, порядках по их заполнению».

8. Приказ Минздрава России от 15.11.2015 г. №834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению».

9. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 г. №1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения».

10. Приказ Минздрава России от 28.06.2016 г. № 423н «О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

от 28 февраля 2011 г. и форму типового договора о финансовом обеспечении обязательного медицинского страхования, утвержденную приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 сентября 2011 г. № 1030н».

11. Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 11.05.2016 г. № 88 «Об утверждении Регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи».

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Vylegzhanin V.S., Gileva F.A., et al. Improving the prevention of chronic noncommunicable diseases in health care institutions // Preventive medicine. – 2013. – №2. – P.3-12. (in Russian)
2. Boytsov S.A. Prophylactic medical Examination of certain groups of the adult population: Guidelines (3rd edition with additions and clarifications). – Moscow: GNYCPM, 2015. – 119 p. (in Russian)
3. Kulesh D.V., Frolova D.M. Organizational and methodological approaches to the analysis and evaluation of data of questionnaire survey of patients in the implementation of medical examination of certain groups of the adult population. Irkutsk, 2016. – 37 p. (in Russian)
4. The order of Ministry of health of the Russian Federation «On approval of procedure for conducting clinical examination of the certain groups of adult population» of December 3, 2012. № 1006n (in Russian)
5. The order of the Ministry of health of the Russian Federation «On approval of procedure for conducting clinical examination of the certain groups of adult population» of February 3, 2015. № 36an (in Russian)
6. The order of the Ministry of health of the Russian Federation «On approval of the procedure of organization and implementation of prevention of noncommunicable diseases and events to promote healthy lifestyles in medical organizations» of September 30, 2015. № 683n (in Russian)

7. The order of the Ministry of health of the Russian Federation «About the unified form of medical documentation and statistical report used in the conduct of medical examination of certain groups of adult population and preventive medical examinations, procedures for their filling» of March 3, 2015. № 87n (in Russian)
8. The order of the Ministry of health of the Russian Federation «On approval of unified forms of medical records used in medical organizations providing medical care in outpatient conditions and procedures for their filling» of November 15, 2015. № 834n (in Russian)
9. The order of Ministry of health of Russia «On approval of the procedure of dispensary observation» of December 21, 2012. № 1344n (in Russian)
10. The order of Ministry of health of Russia «About modification of Rules of obligatory medical insurance, approved by order of Ministry of health and social development of the Russian Federation from February 28, 2011 and the form of the standard contract on financial maintenance of obligatory medical insurance, approved by order of Ministry of health and social development of the Russian Federation of 9 September, 2011. № 1030n» of June 28, 2016. № 423n (in Russian)
11. The order of Federal Fund of obligatory medical insurance «About approval of Regulations of interaction of participants of obligatory medical insurance with coverage of insured persons at all stages of providing medical care» of May 11, 2016. № 88 (in Russian)

Информация об авторах:

Абашин Николай Николаевич – заместитель директора Государственного учреждения Территориального фонда обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области, 664022, г. Иркутск, ул. 3 Июля, 20;
Голенецкая Елена Сергеевна – заместитель министра здравоохранения Иркутской области, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 29, министерство здравоохранения Иркутской области; Лебедь Ольга Николаевна – начальник отдела организации медицинской помощи взрослому населению министерства здравоохранения Иркутской области;
Селедцов Александр Анатольевич – главный врач, 664007, г. Иркутск, ул. Дзержинского, 56В, ОГБУЗ «Иркутский областной центр медицинской профилактики», тел. 8 (3952) 204-666, e-mail: irkmedprof@mail.ru

Information About the Authors:

Abashin Nikolai Nikolayevich – Deputy Director of the State institution Territorial Fund of obligatory medical insurance of citizens of the Irkutsk oblast, 664022, Irkutsk, St. July 3, 20; Golenetsky Elena Sergeevna – Deputy Minister of health of the Irkutsk region, 664003, Irkutsk, Karl Marx street 29, the Ministry of health of the Irkutsk region; Lebed Olga Nikolaevna – the chief of Department of organization of medical aid to adult population of Ministry of health of the Irkutsk region; Seledtsov Alexander Anatolyevich – the chief doctor, 664007, Irkutsk, street Dzerzhinsky, 56V, Irkutsk regional center of medical prevention, tel: 8 (3952) 204-666, e-mail: irkmedprof@mail.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© Якубов М.Д. – 2017
УДК: 577.217

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В СПОРТЕ

Миракбар Даниярович Якубов
(Национальный Университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Исследование для определения частоты встречаемости генотипа полиморфизма C34T AMPD1 гена для оценки физической активности у 20 узбекских спортсменов, занимающихся футболом. Полиморфизм гена AMPD1, который участвует в энергетическом обеспечении мышечной активности и метаболизма, был проанализирован среди узбекских спортсменов и контрольной группы. Основываясь на сравнении распределения генотипов и скоростей аллелей гена AMPD1, был обнаружен генотип CC ассоциации генов AMPD1 с предрасположенностью к высокой физической работоспособности и выносливости.

Ключевые слова: ген полиморфизм; ДНК; генетическая предрасположенность к спорту.

APPLICATION OF GENETIC TESTING METHODS IN SPORT

M.D. Yakubov
(National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan)

Summary. A study to determine the frequency of occurrence of genotype polymorphism C34T AMPD1 gene to assess physical performance 20 Uzbek athletes engaged with football. AMPD1 gene polymorphism, which is involved in the energy supply of muscle activity and metabolism was analyzed among Uzbek athletes and in the control group. Based on the comparison of the distribution of genotypes and alleles rates of AMPD1 gene, the CC genotype of AMPD1 gene association with a predisposition to the high physical performance and endurance was found.

Key words: gene polymorphism; DNA; genetic predisposition to sport.

Introduction

The use of molecular-genetic markers in sports science significantly increased the predictive ability of sports orientation and selection which led to the formation of a new scientific discipline – molecular genetics of sports. The central idea of which is that the individual differences in the degree of development of certain physical and mental qualities largely depend on DNA polymorphisms.

Genetic testing in sports provides assistance to teachers, coaches and sports doctors in determining the predisposition of children and adolescents to a certain type of motor activity, in rising of athletic performance through the optimization and adjustment of the training process, and in the prevention of various diseases associated with the sportsmen occupation.

In the future, every person will be able to get the individual genetic map – data of variations (polymorphisms) in certain parts of the genome, which are the markers of susceptibility to locomotor activity and health risk factors. Such information has great practical importance, because it allows a person to know the potential strengths and weaknesses of his/her body and helps in the selection of optimal sports specialization, as well as in the optimization of the training process, nutrition, and will significantly limit the impact of hazards on health.

Muscle adenosine monophosphate deaminase (AMPD-M) is an important regulator of muscle energy metabolism during exercise. AMPD-M is one of the integral enzymes of purine nucleotides cycle which catalyzing the deamination reaction and plays an important role in the metabolism of adenine nucleotides, and determines the energy potential of the cell. In resting muscle, more than 90% of AMPD-M in sarcoplasm is inactive and unbound with myosin. During vigorous muscle contraction 50-60% of AMPD-M binds to myofibrils. At a constant level of general activity in the period of rest, the amount of bound enzyme returns to its initial level [1].

Specific for skeletal muscle AMPD-M is encoded by AMPD1 gene, localized in the short arm of the first chromosome (1 p13.1). During the muscle biopsy it was found that about 2% of the samples had decreased activity of AMPD-M [2]. Individuals with reduced activity of

AMPD-M may experience weakness, fatigue, even after the exercise with average intensity [3]. Deficiency of AMPD-M in human occurs generally because of the single nucleotide substitution of cytosine for thymine at 34th position in the second exon of AMPD1 gene, resulting in the glutamine CAA codon is transformed into a stop codon TAA (C / T gene polymorphism). The frequency of mutant T allele is 12% among people in Europe, 19% for Afro-Americans, and 0% in the Japanese population. Mutant allele homozygotes have very low concentration of AMPD-M in skeletal muscle soduring short but highly intensive exercise does not use the entire pool of adenine nucleotides, therefore there is no accumulation of inosine monophosphate (IMP) and ammonia.

Homozygotes with the normal allele, on the contrary, use almost all ATP and concomitantly accumulate more IMP and NH₃. These characteristics for heterozygotes has an average value [3,4].

Increased formation of ADP is a consequence of reduced concentration of AMPD-M, which reduces the maximum speed of contraction and increases the time of skeletal muscles relaxation. It was found that after the high intensity training individuals who are homozygous for the mutant allele (genotype TT) or heterozygous (genotype CT) have worse aerobic indicators than those lacking the mutant allele in the genotype (CC genotype) [5]. When performing anaerobic Wingate test, carriers of the CT and T'T genotypes showed the maximum capacity of 10% less than carriers of the CC genotype [2]. The first research regarding the distribution of AMPD1 genotypes among athletes, showed a significant decrease in the frequency of mutated T allele in elite cyclists and long-distance runners as compared with the control group [6].

A genetic background to the diversity seen in the clinical progression of heart disease is well documented. Genetic variants that lead to halted or delayed disease progression are particularly interesting as they may provide a basis for new therapies. Genetic diversity in pathways involving nucleotide metabolism are particularly important due to the latter's direct links to myocardial function and metabolic regulation [7]. Several polymorphisms of the

AMP deaminase 1 (*AMPD1*) gene have been described [8]. The C34T (Glu12Stop) mutation in exon 2 is by far the most common in the general population with an allele frequency of 10–14 % [9]. Lohet et al. [10] were the first to describe a benefit of the C34T mutation in patients with heart disease. This study conducted in a group of 132 patients with dilated cardiomyopathy demonstrated that the probability of surviving without transplantation for more than 5 years is 8.6 times greater in patients carrying the C34T allele. Anderson et al. [11] confirmed a protective effect in ischemic heart disease demonstrating prolonged survival associated with the C34T mutation in a prospective study in 450 patients. Another study by Gastmann et al. [12] conducted in a group of 90 patients with congestive heart failure demonstrated better prognosis in patients possessing the C34T *AMPD1* mutation. Analysis of a consecutive group of 390 patients with left ventricular dysfunction revealed better survival in C34T allele carrier patients within a subgroup with ischemic cardiac dysfunction [13]. Other independent studies demonstrated a beneficial effect of the C34T mutation on metabolic aspects related to the cardiovascular system such as a lower level of an inhibitor of plasminogen activator and soluble von Willebrand factor in patients with coronary heart disease [14]. In contrast, three studies have indicated a lack or even a deleterious effect of the C34T *AMPD1* mutation in patients with heart disease. A large population study conducted in 935 post myocardial infarction and 433 heart failure patients with long term follow-up indicated increased mortality associated with the C34T mutation within patients with a history of myocardial infarction [15]. A prospective study in 686 patients with stable congestive heart failure did not demonstrate any impact of the C34T polymorphism on tested clinical, biochemical, echocardiographic, radionuclide or exercise parameters [16]. Analysis of 161 patients undergoing coronary revascularization for clinical parameters including heart failure and cardiac death revealed lack of any impact of the C34T mutation [17]. In case of C34T polymorphism, assessment of impact on cardiovascular system could be complicated because this mutation was found to exert deleterious effects on muscle performance [18].

In this regard, the purpose of our study was to determine the rate of genotypes with C34T polymorphism of *AMPD1* gene in athletes involved in football.

Materials and Methods

Blood samples for molecular genetic analysis of *AMPD1* gene polymorphism were taken from 201 Uzbek athletes involved in football and 101 individuals of the control group. The venous blood from the cubital vein in the amount of 1 ml was used as the material for DNA extraction. For the collection, storage and transportation of blood samples, vacutainers or disposable plastic tubes with 0.5 ml of anticoagulant (conservative) were used. For further processing blood samples were stored at the temperature of not more than +4 °C.

For extraction of DNA from whole blood, *Pure Link Genomic DNA Mini Kit 250* was used (*Invitrogen*, Carlsbad,

CA, USA”).

AMPD1 genotyping was performed using specific oligonucleotide primers with fluorescent probes, as well as RT-PCR Kit (manufactured by *Applied Biosystems Corporation*). Ready-made amplification reagents, containing liquid inhibited “hot start” Taq DNA polymerase, deoxy nucleoside triphosphates (dNTP) and magnesium chloride with final concentrations, 200 μM and 2.5 mM respectively, and optimized buffering system for Real Time PCR were used. Into the sterile tubes 0.5–1.0 μl Primer Mix with final concentration 10 pmol/μl, 10 μl 2.5x Reaction Mix, 7 μl dH₂O, and 1–2 μl of target DNA were added. Real Time PCR was performed according to standard protocol. For Real Time PCR *GeneAmp® PCR- ABI 7500 Fast Real-Time PCR System* with 96-well block was used. Real Time Amplification program included: pre-denaturation at 95 °C – 100 seconds; 40–45 repetitions 56–60 °C – 40–50 seconds; 95 °C – 15 seconds. FAM and ROX detectors were entered into the program.

Results and discussion

When analyzing the distribution of genotypes and alleles rates for C34T polymorphism of *AMPD1* gene in the control group and among athletes, the following results were obtained: 81% of examined athletes belonged to CC genotype. Distribution of these genotypes rates corresponded to the distribution of Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=5.16$; $df=1$; $p=0.02$). Distribution of genotypes observed in the control group – CC (75%), CT (23%) and TT (2%) – also obeyed Hardy-Weinberg equilibrium.

Conclusion. The information-analytical search of gene markers, whose polymorphisms are associated with specific cellular metabolism of athletes and might be used as predictors of competitive success, was performed. *AMPD1* gene polymorphism, which is involved in the energy supply of muscle activity and metabolism, was analyzed among Uzbek athletes and in the control group. Based on the comparison of the distribution of genotypes and alleles rates of *AMPD1* gene, the CC genotype of *AMPD1* gene association with a predisposition to the high physical performance and endurance was found. The correlation analysis of the gene polymorphism with indicators of physical performance in athletes showed its association with CC genotype of *AMPD1* gene.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 13.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Rundell K.W., Tullson P.C., Terjung R.L. Altered kinetics of AMP deaminase by myosin binding // *Am. J. Physiology.* – 1992. – Vol. 263. – P.294–299.
2. Fischer S., Drenckhahn C., Wolf C., et al. Clinical significance and neuropathology of primary MADD in C34-T and G468-T mutations of the *AMPD1* gene // *Clin. Neuropathol.* – 2005. – Vol. 24. №2. – P.77–85.
3. Norman B., Sabina R.L., Jansson E. Regulation of skeletal muscle ATP catabolism by *AMPD1* genotype during sprint-exercise in asymptomatic subjects // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91. – P.258–264.
4. Norman B., Mahnke-Zizelman D.K., Vallis A., Sabina A.

Genetic and other determinants of AMP deaminase activity in healthy adult skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 85. – P.1273–1278.

5. Rico-Sanz J., Rankinen T., Joannis D.R., et al. HERITAGE Family study: Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T *AMPD1* gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. // *Physiol. Genomics.* – 2003. – Vol. 14. – P.161–166.

6. Rubio J.C., Martin M.A., Rabadan M., et al. Frequency of the C34T mutation of the *AMPD1* gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. №6. – P.2108–2112.

7. Binkley P.F, Auseon A., Cooke G. A polymorphism of the gene encoding AMPD1: clinical impact and proposed mechanisms in congestive heart failure // *Congest Heart Fail.* – 2004. – Vol. 10. – P.274-278.

8. Safranow K., Suchy J., Jakubowska K., et al. AMPD1 gene mutations are associated with obesity and diabetes in Polish patients with cardiovascular diseases // *J Appl Genet.* – 2011. – Vol. 52. – P.67-76.

9. Toyama K., Morisaki H., Kitamura Y., et al. Haplotype analysis of human AMPD1 gene: origin of common mutant allele // *J Med Genet.* – 2004. – Vol. 41. №6. – P.74.

10. Loh E., Rebbeck T.R., Mahoney P.D., et al. Common variant in AMPD1 gene predicts improved clinical outcome in patients with heart failure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P.1422-1425.

11. Anderson J.L., Habashi J., Carlquist J.F., et al. A common variant of the AMPD1 gene predicts improved cardiovascular survival in patients with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P.1248-1252.

12. Gastmann A., Sigusch H.H., Henke A., et al. Role of adenosine monophosphate deaminase-1 gene polymorphism in patients with congestive heart failure (influence on tumor necrosis factor-alpha level and outcome) // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P.1260-1264.

13. Yazaki Y., Muhlestein J.B., Carlquist J.F., et al. A common

variant of the AMPD1 gene predicts improved survival in patients with ischemic left ventricular dysfunction // *J Card Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P.316-320.

14. Agewall S., Norman B. Association between AMPD1 gene polymorphism and coagulation factors in patients with coronary heart disease // *Pathophysiol Haemost Thromb.* – 2006. – Vol. 35. – P.440-444.

15. Collins R.P., Palmer B.R., Pilbrow A.P., et al. Evaluation of AMPD1 C34T genotype as a predictor of mortality in heart failure and post-myocardial infarction patients // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P.312-320.

16. de Groote P., Lamblin N., Helbecque N., et al. The impact of the AMPD1 gene polymorphism on exercise capacity, other prognostic parameters, and survival in patients with stable congestive heart failure: a study in 686 consecutive patients // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P.736-741.

17. Andreassi M.G., Botto N., Laghi-Pasini F., et al. AMPD1 (C34T) polymorphism and clinical outcomes in patients undergoing myocardial revascularization // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 101. – P.191-195.

18. Fischer H., Esbjornsson M., Sabina R.L., et al. AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects // *J Appl Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P.315-322.

Информация об авторе:

Якубов Миракбар Даниярович – к.б.н., старший научный сотрудник – исследователь Национальный Университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент, 100174, Алмазарский район, ул. Талабалар шахарчаси 4, телефон: (+998 97) 7755496, e-mail: mirakbardan@yahoo.com

Information About the Author:

Yakubov Mirakbar Daniyarovich – PhD (Biology), Senior Researcher-Researcher National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, 100174, Almazar district, Talabalar shaharchasi str., 4, telephone: (+998 97) 7755496, e-mail: mirakbardan@yahoo.com

© ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., ИЗАТУЛИН В.Г., КАРАБИНСКАЯ О.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2017
УДК:378.172:[572.512:572.087]

ФИЗИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВЛЕННОСТЬ И ЕЁ ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ОТ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У СТУДЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ЗДОРОВЬЯ

Владислав Юрьевич Лебединский¹, Владимир Григорьевич Изатулин²,
Ольга Арнольдовна Карабинская², Алексей Николаевич Калягин²

(¹Иркутский национальный исследовательский технический университет, ректор – д.т.н. проф. М.В. Корняков, кафедра физической культуры, зав. – доц. А.А. Ахматгалин; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк)

Резюме. В статье представлены материалы сравнительного изучения тестирования показателей физической подготовленности студентов двух (первая, вторая) функциональных групп здоровья. В этих группах выявлены значимые различия между результатами тестирования. Показана взаимосвязь и зависимость их изменений от параметров антропометрических характеристик физического развития студентов.

Ключевые слова: физическое здоровье; студенты; физическая подготовленность; антропометрические показатели; корреляционный анализ.

PHYSICAL PREPARATION AND ITS INTERDEPENDENT OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS IN STUDENTS OF DIFFERENT FUNCTIONAL HEALTH GROUPS

V.Yu. Lebedinsky¹, V.G. Izatulin², O.A. Karabinskaya², A.N. Kalyagin²

(¹Irkutsk National Research Irkutsk State Technical University; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article presents a comparative study of the test indicators of physical readiness of students of the two (first, second) functional groups of health. In these groups revealed significant differences between the results testovaniya. The relationship of dependence and their changes on the parameters of anthropometric characteristics of students' physical development.

Key words: physical health, students; physical fitness; anthropometric indices; correlation analysis.

Проблема здоровья студентов высших учебных заведений в настоящее время является государственной задачей, так как именно студенческая молодежь является наиболее социально не защищённой и чувствительной к социально-экономическим преобразованиям, происходящими в России за последние десятилетия [2].

Исследования ученых показали, что в последние годы наблюдается снижение физического здоровья студентов и его основных характеристик – уровня физического их развития и физической подготовленности, позволяющих им адаптироваться к различным факторам среды обитания, а так же к выполнению нагрузок

различной природы и силы [1,3,4].

Таким образом, исследование физической подготовленности студентов различных групп здоровья во взаимосвязи с изменениями их антропометрических характеристик как главных показателей физического здоровья молодежи является наиболее актуальной проблемой, решение которой требует обоснованного, комплексного подхода.

Цель исследования: выявить межгрупповые различия показателей тестов физической подготовленности и определить их взаимосвязь с изменениями антропометрических характеристик у студентов первой и второй функциональных групп здоровья.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Иркутского национального исследовательского технического университета (ИрНИТУ). Объектом исследования были студенты с первого по четвертый год обучения, в возрасте $23,15 \pm 1,56$ лет. Всего обследовано – 9512 юношей, сформированы группы сравнения: первая функциональная группа здоровья – 8174 студента и вторая функциональная группа здоровья – 1338 студентов.

Для достижения поставленной цели были использованы следующие методы исследования: антропометрические измерения (длина и масса тела, окружность грудной клетки в покое), определение которых производили с использованием методических рекомендаций [5,6,7,8] и с учетом требований НИИ антропологии Московского государственного университета (1982).

Уровень физической подготовленности определяли с помощью тестов разработанных ВНИИФКом, с учетом этих же методических рекомендаций [5,6,7,8] и использовали следующие тесты: челночный бег 10мх5; бег 100 м с хода; подтягивание на перекладине; подъем туловища за 30 с; прыжок в длину с места; бег на 1000 м; отжимание; пресс, которые характеризуют степень развития различных их двигательных качеств.

Рассчитывали общепринятые показатели описательной статистики и статистики вывода: среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (SD), стандартная ошибка (SE). Для оценки существенности и надежности различий между двумя группами сравнения применяли критерий Колмогорова-Смирнова, и ранговый корреляционный анализ Спирмена. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ STATISTICA 10.1, Excel, Windows 2007.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов по тестированию физической подготовленности обучающихся в техническом вузе представлен в таблице 1.

Показаны значимые межгрупповые разницы интенсивности различия в характеристиках физической

Результаты тестирования физической подготовленности студентов

variable	Kolmogorov-Smirnov Test (База) Byvariable Медицинская группа Marked tests are significant at $p < .05000$								
	MaxNeg Differnc	MaxPos Differnc	Стат.значимость	Mean ПФГЗ	Mean ВФГЗ	Std.Dev. ПФГЗ	Std.Dev. ВФГЗ	N ПФГЗ	N ВФГЗ
Челночный бег	-0,065764	0,004079	$p < .001$	16,2710	16,4038	1,35106	1,27479	6459	1018
100 м с хода	-0,074955	0,001342	$p < .001$	14,0225	14,1429	0,97739	0,98566	6707	1027
Подтягивание	-0,004914	0,076008	$p < .001$	11,4969	10,6945	4,96626	5,27980	6953	1090
Подъем туловища 30 сек	-0,004902	0,054377	$p < .01$	30,3098	29,9923	4,67209	4,41506	6721	1042
Прыжок с места	-0,000949	0,054818	$p < .01$	234,8395	232,9245	19,25154	19,28510	6785	1047
1000 м	-0,057696	0,010699	$p < .005$	3,9901	4,0321	0,44654	0,50826	6819	1078
Отжимание	-0,032398	0,113192	$p > .10$	44,5403	43,3435	13,98651	13,99383	844	131
Пресс	0,000000	0,093412	$p > .10$	16,5105	13,4227	16,72848	9,73806	574	97

подготовленности студентов первой (ПФГЗ) и второй функциональной группой здоровья (ВФГЗ) в следующих тестах: челночный бег ($p < 0,001$), бег 100 м с хода ($p < 0,001$), подтягивание ($p < 0,001$), подъем туловища за 30 сек ($p < 0,01$), прыжок с места ($p < 0,01$), бег на 1000 м ($p < 0,005$). Различия в результатах тестирования двух качеств (отжимание, пресс) не имеют у них значимых различий.

Кроме того, корреляционный анализ показал значимую отрицательную слабую тесноты связь между значением роста и результатами тестирования: бег 100 м с хода ($r = -0,06098$; $p = 0,000003$), подтягивание на перекладине ($r = -0,10937$; $p = 0$). Тогда как в результатах теста прыжок в длину с места, выявлена значимая положительная слабая тесноты связь ($r = 0,148555$; $p = 0$) с длиной тела студентов (табл. 2). При анализе результатов тестирования остальных двигательных качеств (челночный бег, подъем туловища, бег 1000 метров, отжимание, пресс) корреляционная связь с величиной роста было не значимо.

Таблица 2

Корреляционная матрица между антропометрическими показателями и результатами тестирования физической подготовленности у студентов ПФГЗ

	Челночный бег	100 м с хода	Подтягивание	Подъем туловища 30 сек	Прыжок с места	1000 м	Отжимание	Пресс
Коэффициент корреляции (R)								
Рост	0,001175	-0,06098	-0,10937	0,012326	0,148555	0,01778	-0,05004	0,013124
Вес	0,03694	-0,02025	-0,13781	0,030941	0,003763	0,076316	-0,01455	-0,03902
ОГК	-0,01464	-0,04935	0,051841	0,106789	0,028524	-0,00349	0,060109	0,0356
Статистическая значимость (p)								
Рост	0,928752	0,000003	0	0,342412	0	0,164499	0,156104	0,758989
Вес	0,004977	0,119186	0	0,017243	0,771204	0	0,679065	0,35846
ОГК	0,266701	0,000149	0,000047	0	0,027794	0,785928	0,091554	0,412095

Так же значимые прямые корреляции слабой интенсивности выявлены между значением веса и результатами тестирования в челночном беге ($r = 0,03694$; $p = 0,004977$), подьем туловища ($r = 0,030941$; $p = 0,017243$); беге на 1000 м ($r = 0,076316$; $p = 0,000002$), а результат теста «подтягивание на перекладине» показал значимую обратную корреляцию слабой интенсивности ($r = -0,13781$; $p = 0$). В остальных тестах (100 метров с хода, прыжок с места, отжимание и пресс) значимых результатов не выявлено.

Кроме того, значимая обратная корреляция слабой тесноты выявлена между значением ОГК и результатами в тестах: бег 100 м с хода ($r = -0,04935$; $p = 0,000149$). Тогда как значимые прямые корреляции слабой тесноты связи установлены в тестах: подтягивание на перекладине ($r = 0,051841$; $p = 0,000047$), подъем туловища за 30 секунд ($r = 0,106789$; $p = 0$), прыжок с места ($r = 0,028524$; $p = 0,027794$) (табл. 2). В остальных тестах (челночный бег, бег 1000 метров, отжимание, пресс) результаты корреляции их с данными по изучению ОГК были не значимы.

Наряду с этим корреляционный анализ зависимости характеристик физической подготовленности с результатами изучения антропометрических характеристик, которых было значительно меньше, чем в ПФГЗ у сту-

дентов ВФГЗ показал значимую обратную связь слабой интенсивности между значением роста и результатами в тесте подтягивание на перекладине ($r=-0,12197$; $p=0,000139$) (табл. 3).

Наряду с этим отмечаются определенные корреляционные связи различной направленности и различной интенсивности между результатами тестирования физической подготовленности и антропометрическими характеристиками физического развития студентов разных функциональных групп здоровья.

Корреляционный анализ между антропометрическими характеристиками и результатами тестирования по физической подготовленности студентов ВФГЗ

Таблица 3

	Челночный бег	100 м с хода	Подтягивание	Подъем туловища 30 сек	Прыжок с места	1000 м	Отжимание	Пресс
Коэффициент корреляции (R)								
Рост	0,034299	-0,03026	-0,12197	-0,0287	0,13137	-0,00803	-0,08652	-0,03363
Вес	0,038347	0,020956	-0,16472	0,016851	-0,02371	0,085351	-0,09078	-0,16368
ОГК	-0,04056	-0,05024	0,029066	0,055771	-0,00285	0,036439	-0,11217	-0,13336
Статистическая значимость (p)								
Рост	0,304029	0,365126	0,000139	0,38713	0,00007	0,806036	0,339317	0,750325
Вес	0,250466	0,530322	0	0,6115	0,474194	0,008842	0,31206	0,116946
ОГК	0,226702	0,13489	0,36809	0,094501	0,931897	0,267989	0,234752	0,232329

Прямая значимая корреляция слабой интенсивности установлена между длиной тела и результатами в тесте «прыжок в длину с места» ($r=0,13137$; $p=0,000007$). В остальных тестах (челночный бег, 100 метров с хода, подъем туловища, 1000 метров, отжимание, пресс) значимые корреляционные взаимосвязи с изменением длины тела у студентов этой группы не установлены.

Анализ полученных результатов показал значимую обратную корреляцию слабой интенсивности между характеристиками веса и теста подтягивание на перекладине ($r=-0,16472$; $p=0,000001$), значимая прямая корреляция слабой интенсивности установлена в результатах теста бег на 1000 м ($r=0,085351$; $p=0,008842$). В остальных тестах (челночный бег, 100 метров с хода, подъем туловища, прыжок с места, отжимание, пресс) значимая корреляционная связь с изменением характеристик веса у этих студентов не выявлена.

Однако результаты исследования показали, что между значениями величины ОГК и результатами тестирования физической подготовленности студентов ВФГЗ, значимые корреляции не установлены.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили значимые различия между ПФГЗ и ВФГЗ в результатах тестов физической подготовленности: челночный бег, бег 100 м с хода, подтягивание, подъем туловища за 30 сек, прыжок с места, бег на 1000 м.

Особо следует отметить то, что у студентов ВФГЗ в отличие от студентов ПФГЗ отсутствуют значимые корреляции между характеристикой ОГК и результатами исследований их физической подготовленности, что может свидетельствовать о существенном влиянии особенностей состояния физического развития этих студентов, имеющих различные группы заболеваний на характеристики и степень развития у них разных двигательных качеств.

Следовательно, анализ полученных результатов предопределяет в дальнейшем необходимость провести более углубленное изучение антропометрических и физиометрических характеристик физического развития студентов с учетом природы и вектора направленности выявленных корреляций с характеристиками их физической подготовленности характерной для разных функциональных групп здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 21.12.2016

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский М.Я., Горшков А.Г. Физическая культура и здоровый образ жизни студента: учебное пособие. – М.: КНО-РУС, 2012. – 240 с.
2. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А. и др. Оценка медико-биологических и социально-гигиенических факторов, влияющих на формирование образа жизни студентов медицинского вуза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 102. №3. – С.112-114.
3. Ильинич В.И. Физическая культура студента: учебник / Под ред. В.И. Ильинича. – М.: Гардарики, 2001. – 448 с.
4. Кучма В.Р. и др. Современные технологии оздоровления детей и подростков в образовательных учреждениях: пособие для врачей. – М.: Медицина, 2002. – 69 с.
5. Лебединский В.Ю. Оценка физического здоровья детей и подростков г. Иркутска: методические рекомендации / Под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2004. – 47 с.
6. Мониторинг физического развития и физической подготовленности студенток НИ ИрГТУ: монография / М.Г.Епифанова и др.; под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2014. – 228 с.
7. Физическое развитие и физическая подготовленность студентов третьей функциональной группы здоровья: монография / Е.П. Игнатьева и др.; под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2014. – 204 с.
8. Физическое развитие и физическая подготовленность детей, подростков и молодежи: метод. рекомендации / Под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: БИОФССиТ, 2002. – 24 с.

REFERENCES

1. Vilensky M.Ya., Gorshkov A.G. Physical culture and a healthy lifestyle of a student: a textbook. – Moscow: KNO-RUS, 2012. – 240 p. (in Russian)
2. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., et al. Estimation of medical and biologic and socially-hygienic factors influencing upon formation of the way of life of students of medical higher school // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 102. №3. – P.112-114. (in Russian)
3. Ilinich V.I. Physical culture of the student: a textbook / Ed. V.I. Ilyinich. – Moscow: Gardariki, 2001. – 448 p. (in Russian)
4. Kuchma V.R. Modern technologies of health improvement of children and adolescents in educational institutions: a manual for doctors. – Moscow: Medicine, 2002. – 69 p. (in Russian)
5. Lebedinsky V.Yu. Evaluation of physical health of children and adolescents in Irkutsk: methodical recommendations / Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Publishing House of IrSTU, 2004. – 47 p. (in Russian)
6. Monitoring of physical development and physical readiness of students of the NI IrSTU: monograph / M.G. Epifanova, et al.; Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Publishing House of IrSTU, 2014. – 228 p. (in Russian)
7. Physical development and physical readiness of students of the third functional group of health: monograph / E.P. Ignatieff, et al.; Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Publishing House of IrSTU, 2014. – 204 p. (in Russian)
8. Physical development and physical preparedness of children, adolescents and youth: a method. recommendations / Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Biophysics, 2002. – 24 p.

Информация об авторах:

Лебединский Владислав Юрьевич – профессор, д.м.н.; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.;
Карабинская Ольга Арнольдовна – ассистент, e-mail: fastmail164@gmail.com; Калягин Алексей Николаевич –
заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru.

Information About the Authors:

Lebedinsky Vladislav Y. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor; Izatulin Vladimir G. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor;
Karabinskaya Olga A. – Assistant, e-mail: fastmail164@gmail.com; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor,
Head of Department, Professor, 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КАЛИНИНА Э.Н., ЕМЕЛЬЯНОВА А.Н., ЧУПРОВА Г.А., НАХАПЕТЯН Н.А. – 2017
УДК 616.36-002-053.8

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Эльвира Николаевна Калинина¹, Альвина Николаевна Емельянова¹,
Галина Александровна Чупрова¹, Нарине Арамовна Нахапетян²

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра инфекционных болезней, зав – к.м.н., доц. А.Н. Емельянова;
Краевая клиническая инфекционная больница, Чита, гл. врач – к.м.н. С.В. Юрчук)

Резюме. Вирусный гепатит А (ВГА) – острая, доброкачественная, циклически протекающая вирусная инфекция, сопровождающаяся поражением печени. Входит в группу кишечных инфекций, поскольку имеет фекально-оральный механизм инфицирования. И хотя это заболевание известно уже более двух веков, подробно изучена и описана его клинико-эпидемиологическая характеристика, усовершенствована лабораторная диагностика, благодаря внедрению иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), следует признать, что на современном этапе ВГА приобретает новые черты отличительные от классической картины, что затрудняет своевременное распознавание болезни. Особенно это прослеживается у взрослых пациентов. Возможно, особенности течения ВГА у взрослых связаны с преморбидным фоном больного, его сопутствующими заболеваниями, которые и определяют тяжесть течения возникшего острого заболевания. Так как ВГА циклическое заболевание, т.е. характеризующееся эпидемическими подъемами заболеваемости через определенные промежутки времени, это приводит к тому, что у клиницистов снижается настороженность в отношении этого заболевания в периоды относительного благополучия. Перечисленные факты определяют интерес к данной серьезной проблеме не только врачей-инфекционистов, а так же врачей терапевтов первичного звена, так как именно они могут впервые столкнуться с данными больными, учитывая наличие продромального периода, который обладает полиморфизмом и неопределенностью клинических проявлений. Все эти предпосылки создают трудности в дифференциальном поиске, приводя к поздней диагностике, как следствие этого несвоевременной госпитализации и недостаточно эффективной терапии данного заболевания. В статье представлены клинические особенности течения ВГА у взрослых пациентов.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, клинический случай, клинические синдромы, клиническое течение, клинические особенности.

HEPATITIS A: CLINICAL FEATURES IN THE ADULT PATIENTS

E.N. Kalinina¹, A.N. Emelyanova¹, G.A. Chuprova¹, N.A. Nakhatakyan²

(¹Chita State Medical Academy; ²Zabaykalski Territory Clinical Infectious Hospital, Chita, Russia)

Summary. Hepatitis A virus (HAV) infection is an acute benign infection with a cyclic course. It is accompanied by the liver damage. It belongs to the group of intestinal infections due to the fecal-oral transmission. The disease has already been known for more than 200 years. Though its clinical and epidemiological characterization is described thorough and detailed and its laboratory diagnostics has been improved due to the introduction of such techniques as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR), it should be pointed out that hepatitis A virus infection acquires new clinical manifestations different from those of the traditional clinical picture making timely diagnosing difficult. It is particularly the case with adult patients. The clinical features of hepatitis A are probably associated with the premorbid background of the patients as well as their comorbidity which predetermine the severity of the course of an acute disease. Due to the fact that hepatitis A is a cyclic disease, characterized by certain seasonal outbreaks, it results in the reduced alertness of the clinicians during the periods of relative physical well-being. The above-mentioned facts arouse interest of both ID specialists and primary care physicians, the latter frequently being the first to treat the patients with hepatitis A taking into account the prodromal period of the disease which is characterized by polymorphism and clinically uncertain manifestations. All these premises make difficult the differential diagnosis, which results in untimely diagnostics and hospitalization as well as ineffective treatment of the patients with hepatitis A. The paper covers clinical features of the course of viral hepatitis A in adult patients. The revealed atypical signs of the disease are probably due to the burdened premorbid background of the elderly patients.

Key words: hepatitis A virus infection, a clinical case, clinical syndromes, clinical course, clinical features.

Вирусный гепатит А (ВГА), несмотря на доброкачественность течения, преобладание легких форм сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения и в настоящее время. Значимость этого заболевания определяется как глобальным нозоареалом, так и вовлечением в эпидемический процесс социально значимых групп (дети и подростки) [6,11]. По данным официальной статистики, ежегодно в мире ВГА поражает 1,5 млн. человек, но, по мнению экспертов ВОЗ, истинная заболеваемость этой инфекцией может быть в десятки раз выше [1]. Россия относится к странам со средней эндемичностью ВГА (заболеваемость колеблется от 9 до 210 на 100 тыс. населения), характеризуется высоким уровнем циркуляции вируса и заболеваемости, значительным контингентом восприимчивых лиц, с неравномерностью распространения по отдельным территориям [2,8,10]. В 2015 году Забайкальский край оказался на четвертом месте среди регионов России с наибольшей заболеваемостью населения ВГА, превысившей среднероссийский показатель в 4 раза и составившей 17,45 на 100 тысяч населения [7]. В России ВГА традиционно считался преимущественно детской, хорошо изученной инфекцией, с легким, доброкачественным течением и поэтому не привлекал особого внимания клиницистов. Но учитывая, что РФ относится к районам со средним уровнем распространения инфекции, в которых улучшенные экономические и санитарные условия позволяют детям избежать заражения ВГА, и появлением как это не парадоксально, повышенной чувствительности в старших возрастных группах к этой инфекции. У взрослых развивается клинически выраженная форма, часто с желтухой (в 70-80% случаев инфицирования), возможностью фульминантного течения, с летальным исходом, имеется тенденцией к возникновению затяжной реконвалесценции ВГА, с поздней нормализацией функционального состояния печени [3,4,5,9]. ВГА у взрослых чаще развивается на фоне уже имеющейся соматической патологии, которая возможно и определяет особенности течения, затрудняя этап диагностики. Окончательный клинический диагноз ВГА выставлялся лишь после лабораторной специфической диагностики – обнаружением IgM HAV методом ИФА и РНК HAV методом ПЦР крови.

В приведенном примере иллюстрируются особенности клинического течения ВГА у взрослых больных.

Больная В., 46 лет, служащая, заболела остро 10.02. Появился озноб, температура тела поднялась до 38°C, беспокоила слабость, ломота в теле. 11.02. Самостоятельно принимала парацетамол. Температура тела снизилась до 37,2°C, но появилась тошнота и тяжесть в правом подреберье. 13.02. больная обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Участковым врачом при детализации эпидемиологического анамнеза, выявил контакт с больными вирусным гепатитом А (ее дети, последний контакт 27.01., что укладывается в инкубационный период по этому заболеванию). В биохимических анализах зафиксирован синдром цитолиза (АЛТ 241,5 Ед/л, АСТ 391,0 Ед/л) при нормальных показателях билирубинового обмена (общий билирубин 14,54 мкмоль/л, прямой 3,23 мкмоль/л). Больная направлена на госпитализацию в Краевой инфекционный стационар с диагнозом: Вирусный гепатит А безжелтушная форма период разгара.

При осмотре в приемном отделении состояние средней степени тяжести, температура тела 37,1°C, привлекала внимание вялость больной, из-за выраженной слабости. В сознании, адекватна, во времени ориентирована. Кожа, видимые слизистые розовой окраски, обычной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система безболезненна. Дыхание аускультативно везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс учащен до 94 в мин. АД 140 и 90 мм рт.ст. Живот мягкий болезненный в правом подреберье, печень выступает из под края реберной дуги на 1,0 см

из под края реберной дуги по среднеключичной линии, чувствительна, эластична. Симптомы Кера, Ортнера отрицательны. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Диурез сохранен. Периферических отеков нет.

В течение последующих 4 дней самочувствие больной ухудшалось, исчез аппетит, увеличилась слабость, появилась тошнота, потемнела моча, появилась иктеричность склер, в ночь с 15.02. на 16.02. однократно была рвота, температура тела повышалась до 38°C. В последующем, у больной на фоне желтухи продолжали сохраняться симптомы интоксикации, эпизодически отмечался субфебрилитет. Заболевание протекало в среднетяжелой форме. На 20-й день болезни при купировании синдромов интоксикации, желтухи, тенденции синдрома цитолиза к нормализации в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара.

В общем анализе крови – Нв-148 г/л; Э-5,01 x 10¹²/л; Л-5,13 x 10⁹/л; Т – 253 x 10⁹/л; СОЭ 4 мм/ч; С – 70%; Л – 27%; М – 3%.

Анализ мочи – р-1015, Ph-5,5, лейкоциты – 0-1 в п/з, плоский эпителий – единичный в п/з, белка – нет.

Общий билирубин – 64,0 мкмоль/л; прямой 32,3 мкмоль/л; АЛТ – 1680 Ед/л; АСТ – 1547,6 Ед/л; амилаза – 39,4 Ед/л; диастаза – 275, Ед/л, сахар – 7,54.

УЗИ абдоминальное от 14.02. Гепатоспленомегалия. Умеренные диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Уплотнение стенки желчного пузыря.

ПЦР крови от 14.02. – РНК ВГА обнаружена.

ИФА крови от 16.02. – anti HAV IgM+, HBs Ag – , anti HBc IgM – , anti HBc IgG-, anti HCV IgM – , anti HCV IgG – .

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 17.02. Грудная клетка симметричная, без костной деструкции. Легкие воздушные, без очагов и инфильтраций. Легочный рисунок не изменен. Корни структурные. Контуры диафрагмы, плевральные синусы четкие. Тень сердца не расширена.

В представленном примере правильный диагноз был установлен уже при первом обращении больной В. к участковому врачу. Настороженность участкового врача в отношении ВГА, позволила полно выяснить эпидемиологический анамнез и выявить контакт больной с инфекционным больным (сын). Лабораторное обследование больной в этот начальный период выявило цитолиз (повышение активности АЛТ и АСТ) – ведущий синдром ВГА. Вероятнее всего, что у этой больной в стационаре продолжал развиваться продромальный период (7 дней), это и определяло отрицательную динамику в состоянии: нарастание и преобладание синдрома интоксикации, лихорадки. У больной отсутствовала относительная брадикардия, которая регистрируется у большинства больных ВГА уже в конце продромального периода. Через 7 дней появилась желтуха кожи и видимых слизистых (в биохимических анализах отмечалось повышение общего билирубина за счет прямой фракции), потемнела моча и кал стал ахоличный, что определило переход заболевания в фазу разгара. При классическом течении ВГА характерно субъективное улучшение состояния больного, после того как пациент разжелтелся, этого не наблюдалось в описанном нами случае, у больной на фоне желтухи продолжала сохраняться субфебрильная лихорадка и признаки интоксикации.

Описанное клиническое наблюдение иллюстрирует важность всестороннего сбора анамнеза. Данные анамнеза имели решающее значение для диагностики ВГА. Для классического течения ВГА характерна стадийность развития патологического процесса с последовательной сменой фаз болезни: инкубации, продромального периода, разгара, реконвалесценции. В приведенном примере изменилась закономерность развития циклов, не отмечается четкой периодичности. Заболевание начиналось остро, продромальный период протекал по смешанному варианту, с преобладанием астеновегетативных проявлений. С появлением желтухи период продрома сменяется периодом разгара. Субъективное состояние боль-

ных ВГА, как правило, улучшается, температура тела при классическом течении нормализуется. Мы же наблюдали длительную, постоянно высокую лихорадку, без улучшения субъективного состояния и при появлении желтухи кожи и видимых слизистых у описанной больной. В конце инкубационного периода появляется относительная брадикардия, которая регистрируется в течение всего периода разгара. При оценке гемодинамических показателей у нашей больной регистрировалась тахикардия на всем протяжении стационарного лечения. На наш взгляд, качественные отклонения от классической картины ВГА может быть следствием уже имеющейся патологии гепатобилиарной системы (хронического холецистита, хронического панкреатита).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 10.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Гепатит А. Информационный бюллетень № 328. Электронная библиотека ВОЗ. – 2014. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>
2. Джангазиева А.А., Кутманова А.З., Касымова Р.О., Сатарова Г.Ж. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита «А» в Кыргызской республике за период с 2000г. по 2014 г. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №12-1. – С.68-72.
3. Игнатова О.А., Ющенко Г.В., Каира А.Н., Соломай Т.В. Гепатит А: эпидемиология и профилактика // Санитарный врач. – 2011. – №10. – С.22-34.
4. Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Чупрова Г.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита А // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2016. – С.125.
5. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С.21.
6. Карцев А.Д., Блохин К.В. Цикличность и сезонность заболеваемости вирусным гепатитом А // Эпидемиология и

инфекционные болезни. – 2001. – №6. – С.26-30.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору и сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.

8. Полибин Р.В. Эпидемиологические особенности и основные направления профилактики вирусного гепатита а на современном этапе: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2010. – 136 с.

9. Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Хохлова Н.И., Василец Н.М. Вирусный гепатит А у взрослых: совершенствование клинической диагностики и терапии // Фундаментальные исследования. – 2012. – №7-1. – С.199-203.

10. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Карандашова И.В. и др. Современные особенности эпидемического процесса гепатита А в России и странах Европы, определяющие стратегии его профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – №3. – С.28-34.

11. Шаханкина И.Л., Осипова Л.А. Экономический ущерб от гепатита А в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – №4. – С.22-24.

REFERENCES

1. WHO factssheets: № 328: Hepatitis A. WHO e-library. – Geneva, 2014. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru> (in Russian)
2. Dzhangazieva A.A., Kutmanova A.Z., Kasymova R.O., Satarova G.Zh. Epidemiological characterization of hepatitis A in the Republic of Kyrgyzstan for period of 2000-2014 // Mezhdunarodnij Zhurnal Prikladnykh I Fundamentalnykh Issledovaniy. – 2015. – Is. 12-1. – P.68-72. (in Russian)
3. Ignatova O.A., Yushchenko G.V., Kaira A. N., Solomai T.V. Hepatitis A: epidemiology and prevention // Sanitarny vrach. – 2011 – Is. 10. – P.22-34. (in Russian)
4. Kalinina E.N., Yemelianova A.N., Chuprova G.A., et al. Clinical and epidemiological features of hepatitis A // The 8th Annual Russian Congress on Infectious Diseases with the international participation. – Moscow, 2016 – P.125. (in Russian)
5. Karetkina G.N. Hepatitis A virus infection in the adult patients: Enhancement of the clinical diagnosing and treatment // Lechaschij vrach. – 2010. – Is. 10 – P.21. (in Russian)
6. Kartsev A.D., Blokhin K.V. Cyclic and seasonal course of

hepatitis A // Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni. – 2001. – Is. 6. – P.26-30. (in Russian)

7. On the sanitary-epidemiological condition of the population in the Russian Federation in 2015: the state report. – Moscow: Federal service of supervision and customers' rights and well-being protection, 2016. – 200 p. (in Russian)

8. Polibin R.V. Epidemiological features and the current main directions of hepatitis A prevention: candidate of medical sciences dissertation. – Moscow, 2010. – 136 p. (in Russian)

9. Tolokonskaya N.P., Usolkina E.N., Khokhlova N.I., Vasilets N.M. Hepatitis A virus infection in the adult patients: Enhancement of the clinical diagnosing and treatment // Fundamentalnye Issledovania. – 2012 – Is. 7-1. – P.199-203. (in Russian)

10. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Karandashova I.V. Modern features of hepatitis A epidemic process in Russia and European countries, determining its prevention methods // Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni. – 2012. – Is. 3. – P.28-34. (in Russian)

11. Shakhanina I.L., Osipova L.A. Economic loss from hepatitis A in the Russian Federation // Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni. – 1999. – Is. 4. – P.22-24. (in Russian)

Информация об авторах:

Калинина Эльвира Николаевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЧГМА, 672000, г. Чита, ул. Горького 39, e-mail: kalinina.elvira@inbox.ru; Емельянова Альвина Николаевна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ЧГМА; Чупрова Галина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЧГМА; Нахаметян Нарине Арамовна – врач-инфекционист, заведующий гепатологическим отделением ККИБ.

Information About the Authors:

Kalinina Elvira Nikolayevna – MD, PhD (Medicine), the associate Professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Chita State Medical Academy, Chita, 672000, 39-a Gorkogo Str., e-mail: kalinina.elvira@inbox.ru; Emelyanova Alvina Nikolayevna – MD, PhD (Medicine), the associate Professor, the head of the Department of infectious diseases and epidemiology of Chita State Medical Academy; Chuprova Galina Alexandrovna – assistant of the Department of infectious diseases and epidemiology of Chita State Medical Academy; Nakhapetyan Narine Aramovna – infectionist, the head of the Department of Hepatology of Kray clinical infectious hospital.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА

*Игорь Константинович Раткин, Андрей Викторович Матулевич, Сергей Валентинович Долгов,
Иван Александрович Круглов, Елена Владимировна Иванова*
(Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
ректор – д.м.н., проф. Л.К. Мошетова, кафедра нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. А.А. Луцик)

Резюме. Отсутствует единое мнение о целесообразности применения хирургических методов лечения у пациентов с первичным туберкулезным оститом из-за высокого риска послеоперационных осложнений. Целью работы стала необходимость проанализировать результаты комплексного химиотерапевтического и хирургического лечения пациентов в I-IV стадиях туберкулезного процесса позвоночника. Хирургическое лечение предпринято у 12 (27,9%) больных с туберкулезным оститом (I стадия), прогрессирующим спондилоартритом II стадии у 4 (9,3%) больных и у 27 (62,8%) – в III-IV стадиях туберкулезного процесса. Передний спондилодез выполнен у 5 (41,7%) из 12 больных с оститом, задний спондилодез у 2 (4,7%) больных с прогрессирующим спондилоартритом C₁-C₂ позвонков III стадии. У 36 (83,7%) из 43 больных с туберкулезным поражением позвоночника в I-IV стадиях, осложненным сдавлением спинного мозга, абсцедированием, был предпринят комбинированный спондилодез. Установлено, что опорно-двигательная функция позвоночника у 15 (93,7%) из 16 больных с туберкулезом позвоночника, оперированных в I-II стадиях процесса, полностью восстановлена через 4 месяца и через 10-11 месяцев – у 23 (85,2%) из 27 больных с туберкулезным процессом в III-IV стадии. Осложнения гнойно-воспалительного характера в ближайшем послеоперационном периоде получены у 4 (22,2%) из 18 больных с туберкулезным процессом III-IV стадии, осложненным абсцедированием. Таким образом, хирургическое лечение в комплексе с химиотерапией, предпринятое в I-II стадиях туберкулеза позвоночника, позволяет в 93,7% случаях полностью восстановить опорно-двигательную функцию позвоночника. Коррекция кифотической деформации у больных с хроническим деструктивным спондилоартритом с поражением более двух позвоночно-двигательных сегментов в IV стадии возможна в пределах 15°. Сроки реабилитационного периода у больных, оперированных в IV стадии туберкулезного процесса, осложненного абсцедированием, в два раза превышают сроки лечения больных, оперированных в I-II стадиях туберкулеза позвоночника. Число гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с туберкулезом позвоночника в III-IV стадиях с абсцедированием достигает 22,2%.

Ключевые слова: туберкулез позвоночника; фазы; методы хирургического лечения.

EXPERIENCE IN TREATING PATIENTS WITH SPINAL TUBERCULOSIS

I.K. Ratkin, A.V. Matulevich, S.V. Dolgov, I.A. Kruglov, E.V. Ivanova
(Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia)

Summary. There is no consensus of opinion regarding the advisability of surgical treatment in patients with primary tuberculous osteitis due to the high risk of postoperative complications. Purpose: to analyze of the results of multimodal chemotherapeutic and surgical treatment of patients in stages I-IV of the spinal tuberculosis process. Material and methods. Surgical treatment was carried out in 12 (27,9%) patients with tuberculous osteitis (Stage I), in 4 (9,3%) patients with progressive Stage II spondyloarthritis and in 27 (62,8%) patients in Stages III and IV of the tuberculous process. Anterior spondylodesis was performed in 5 (41,7%) of 12 patients with osteitis, posterior spondylodesis in 2 (4,7%) patients with progressive Stage III spondyloarthritis of vertebrae C₁-C₂. Combined spondylodesis was performed in 36 (83,7%) of 43 patients with spinal tuberculosis in Stages from I to IV complicated by spinal cord compression and abscess formation. Results. The musculoskeletal function of the spine in 15 (93,7%) of 16 patients with spinal tuberculosis operated in Stages I and II of the process was completely recovered after 4 months and in 23 (85,2%) of 27 patients with tuberculous process in Stages III and IV after 10 to 11 months. Complications of purulent and inflammatory nature in the immediate postoperative period were in 4 (22,2%) of 18 patients with tuberculous process of Stages III and IV, complicated by abscess formation. Conclusions: The surgical treatment in conjunction with chemotherapy, undertaken in the Stages I and II of the spinal tuberculosis, allows the complete recovery of the musculoskeletal function of the spine in 93,7% of cases. Correction of kyphotic deformation in patients with chronic destructive spondyloarthritis with damage of more than two vertebral motion segments in Stage IV is possible within 15°. The periods of the rehabilitation time in patients operated in Stage IV of the tuberculosis process, complicated by abscess formation, are twice as long as the periods of treatment of patients operated in Stages I and II of the spinal tuberculosis. The number of purulent and inflammatory complications in the early postoperative period in patients with spinal tuberculosis in Stages III and IV with abscess formation reaches 22,2%.

Key words: spinal tuberculosis; phases; methods of surgical treatment.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению костно-суставного туберкулеза у взрослых от 2013 года показаниями к хирургическому лечению туберкулеза позвоночника являются все формы и стадии (I-V) специфического процесса. В зависимости от распространенности, типа течения, стадии и осложнений гнойно-воспалительного характера, тяжести сдавления спинного мозга, нарушения опорной функции позвоночника и ортопедических последствий деструкции позвонков определяются способы, объем и виды хирургического пособия [1,5,7,10,12].

Своевременное химиотерапевтическое и хирургическое лечение, предпринятые на стадии прогрессирующего остита при локальном поражении позвон-

ка, направленные на санацию туберкулезного очага и пластическое замещение пострезекционного дефекта, предотвращают дессиминацию туберкулезного процесса, исключают вероятность компрессионного перелома, развития кифотической деформации. Излечение достигается у 99,0% больных [4,6,11,13,14].

Выявляемость заболевания на стадии первичного туберкулезного остита, не смотря на появление высокоинформативных методов диагностики, остается достаточно низкой, в том числе из-за отсутствия настойчивости специалистов к выявлению специфического процесса [7,8,10]. Как правило, хирургическая помощь (с первоочередной задачей санации туберкулезного очага) оказывается во II-III клинических стадиях прогрессирующего спондилоартрита с поражением 1-2 позвоночно-

двигательных сегментов и в IV стадии прогрессирующего деструктивного спондилоартрита. Реконструктивно-восстановительные операции у больных с посттуберкулезным спондилоартрозом (V клиническая стадия) предпринимаются с целью снижения деформации позвоночника, устранения сдавления спинного мозга, восстановления опороспособности пораженного отдела позвоночника [1,2,12,14,15]. Широкий арсенал современных конструкций для переднего спондилодеза и задней фиксации позволяет, адекватно клинической ситуации, выбрать оптимальные устройства и методы хирургического лечения [1,4,5,6,11,12,15]. Нерадикальные операции во II-IV стадиях прогрессирующего спондилоартрита, операции у больных с последствиями туберкулезного спондилоартрита (V стадия) достигают успеха лишь у 60% больных [1,2,9,12,14].

Цель исследования: проанализировать результаты комплексного химиотерапевтического и хирургического лечения больных в I-IV стадиях туберкулезного процесса позвоночника.

Материалы и методы

В отделении костно-суставного и урогенитального туберкулеза ГБУЗ АО «Амурский областной противотуберкулезный диспансер» г. Благовещенск, ГБУ РО «Специализированная туберкулезная больница» г. Ростов-на-Дону, ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ г. Подольск Московской области, ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер» г. Новокузнецк Кемеровской области в период 2013-2016 годы пролечено 43 больных в возрасте от 19 до 65 лет с бактериологически подтвержденным туберкулезным процессом позвоночника. При формировании диагноза использовали классификацию МКБ-10 (A18.3) и предложенную ассоциацией фтизиатров РФ от 2013 года [9], клинические аспекты которой дополняют классификацию (соответствующую статистическим задачам) в приказе №109 Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ». Тяжесть повреждения спинного мозга оценивали по шкале ASIA/ISNCSCI от 2015 г. [3]. Учитывали распространенность, тип течения, клиническую форму, стадию туберкулезного процесса и характер осложнений.

Туберкулезный остит выявлен у 12 (27,9%) больных, первоначально госпитализированных в нейрохирургическую клинику в связи с компрессионным переломом тела позвонка.

У одной больной с оститом C₅ по результатам компьютерной

томографии легких в верхней доле правого легкого обнаружены мелкие очаги инфильтрации и у больного с поражением L₄ позвонка – туберкулез легких на стадии излечения (табл. 1).

Из противотуберкулезного диспансера с целью хирургического лечения на госпитализацию были направлены 4 (9,3%) больных с активным прогрессирующим спондилоартритом с поражением одного позвоночно-двигательного сегмента II стадии, в том числе 3 больных с сочетанной формой туберкулеза (табл. 1).

Для хирургического лечения активного прогрессирующего спондилоартрита с поражением одного позвоночно-двигательного сегмента III стадии были госпитализированы 14 (32,6%) больных, в том числе у одного больного был сопутствующий туберкулез легких. В результате значительной кифотической деформации у 12 больных и у двух больных с поражением поперечной связки и дислокацией C₁ позвонка кпереди было сдавление спинного мозга с неврологическим дефицитом. Помимо сдавления спинного мозга у 8 больных выявлены превертебральные, либо паравертебральные абсцессы (табл. 1).

С хроническим деструктивным спондилоартритом с поражением двух или трех позвоночно-двигательных сегментов IV стадии было госпитализировано 13 (30,2%) больных. У 10 (76,9%) из них были абсцессы, в том числе у одной с сочетанным туберкулезом (в анамнезе туберкулез легких) (табл. 1).

Программа комплексного исследования больных, помимо стандартных биохимических, клинических анализов крови и мочи, включала рентгенографию легких, КТ и (или) МРТ позвоночника. Для определения показателя инфицирования *M. tuberculosis complex*, выявления R-форм использовали метод ПЦР. Для выделе-

Таблица 1

Локализация поражения	Клиническая стадия активного прогрессирующего туберкулеза позвоночника	Осложнения					Туберкулез других органов	Всего
		абсцесс		неврологический дефицит	кифотическая деформация позвоночника			
		превертебральный	паравертебральный					
C ₅	I – туберкулезный остит Поражение 1 позвонка (12 (27,9%))	-	-	D 1 E 3	18° 15°	1	4	
Th ₉		-	-	D 1 E 1	24° 11°	-	2	
Th ₁₂		-	-	D 1 E 2	24° 18°	-	3	
L ₄		-	-	E 1	12°	1	1	
L ₅		-	-	E 2	15°	-	2	
L ₁ -L ₂	II – прогрессирующий спондилоартрит без нарушения функции Поражение 1 позвоночно-двигательного сегмента (4 (9,3%))	-	-	E 2	18°	1	2	
Th ₄ -Th ₅		-	-	E 1	20°	1	1	
Th ₁₂ -L ₁		-	-	E 1	12°	1	1	
L ₃ -L ₄		-	-					
L ₃ -L ₄		-	-					
C ₁ -C ₂	III – прогрессирующий спондилоартрит с нарушением функции Поражение 1 позвоночно-двигательного сегмента (14 (32,6%))	-	-	B 1 C 1	-	-	2	
C ₆ -C ₇		-	-	C 2	20°	-	2	
Th ₂ -Th ₃		1	-	C 1	18°	-	1	
Th ₅ -Th ₆		1	-	C 1	30°	1	1	
Th ₁₂ -L ₁		1	2	D 3	28°	-	3	
L ₁ -L ₂		-	1	C 1	20°	-	1	
L ₃ -L ₄		-	2	D 2	18°	-	2	
L ₄ -L ₅		-	-	D 2	23°	-	2	
Th ₃ -Th ₆		1	-	C 1	28°	-	1	
L ₃ -L ₅		-	1	D 1	25°	-	1	
Th ₁₀ -Th ₁₂	IV – хронический деструктивный спондилоартрит с полной утратой функции Поражение 2 и более позвоночно-двигательных сегментов (13 (30,2%))	-	3	D 1 C 1 E 1	28° 15° 17°	-	3	
Th ₉ -Th ₁₂		-	2	D 1 E 1	35° 12°	-	2	
L ₂ -L ₄		-	1	D 1	21°	1	1	
Th ₁₁ -L ₁		-	2	E 2 C 1 D 2	15° 26° 24°	-	5	
Th ₁₁ -L ₁		-	2	E 2 C 1 D 2	15° 26° 24°	-	5	

ния микобактерий туберкулеза предпринимали бактериологическое исследование ликвора, мокроты, мочи с применением культурального метода с последующим изучением препаратов, окрашенных по Цилю-Нильсену [7,8,9]. Состояние иммунитета оценивали по данным иммунограммы, тестирования В- и Т-лимфоцитов, ИФА тест-системы с антигенами ВИЧ. При осмотре больных в соответствии с рекомендациями ASIA (ASIA/ISNCSCI (2015)) определяли уровень, полноту, степень повреждения спинного мозга [3].

Сроки предоперационной подготовки больных, объем, методы медикаментозного и хирургического лечения коррелировали с результатами полученного обследования.

В качестве предоперационной подготовки 21 (48,8%) больным с гнойными и гнойно-неврологическими осложнениями назначали дезинтоксикационную терапию, переливание нативной плазмы, крови (эритроцитарной массы). На основании результатов ПЦР исследования, предпринятого при госпитализации всем больным с локальными формами туберкулезного процесса (остит, поражение одного позвоночно-двигательного сегмента без гнойных осложнений), назначали антибиотикотерапию, включающую внутривенное введение рифампицина (450-600 мг) один раз в сутки, изониазид 0,6 г и пиперазид 250 мг один раз в сутки. Ранее лечившимся больным с высоким риском лекарственной устойчивости и больным с гнойными осложнениями с поражениями двух и более позвоночно-двигательных сегментов в лекарственную терапию включали этамбу-

тол (25 мг/кг) и препарат фторхинолового ряда (тиоацетазон 1,0 мг/кг). В послеоперационном периоде в соответствии с результатами бактериологического исследования, в том числе чувствительности микрофлоры к антибиотикам, динамикой функционального состояния органов и систем, иммунного статуса назначения коррелировали [7].

Хирургические вмешательства у 30 (69,8%) больных с гнойными и неврологическими осложнениями выполняли в кратчайшие сроки после госпитализации (через 1-3 суток). Первоочередными задачами операции являлись ликвидация гнойного очага с резекцией пораженного туберкулезным процессом тела позвонка, межпозвонкового диска, при необходимости прилежащей к позвонку части ребра (ребер), декомпрессия спинного мозга, пластическая реконструкция пострезекционного дефекта тела (тел) позвонка, стабилизация пораженного отдела позвоночника.

Санитарную резекцию очага поражения, выполненную с сохранением задней продольной и желтой связок, у 5 (41,7%) из 12 больных с оститом без сдавления спинного мозга с кифотической деформацией не более 15° завершили передним спондилодезом. У 3 больных с оститом С₅ позвонка использовали имплантаты Mech (Medtronic, США, регистрационное удостоверение № РЗН 2013/333), в том числе у одной больной в комбинации с вентральной пластиной и у 2 – с оститом Th₉ и L₄ – были использованы пористые цилиндрические имплантаты из нитинола со сквозной пористостью (ООО «МИЦ СПФ», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04558) (рис. 1). После операции вплоть до появления признаков формирования костного блока больные нуждались во внешней иммобилизации.

У 7 (58,3%) больных с туберкулезным оститом, сопровождавшимся сдавлением спинного мозга, кифотической деформацией от 15° до 24°, предпочтение отдавали комбинированному спондилодезу. После некрэтомии и передней декомпрессии спинного мозга передний спондилодез выполнен в 4 случаях имплантатом Mech и у 3 больных пористым цилиндрическим имплантатом. Через 10-14 суток осуществлен задний спондилодез с использованием динамических скоб с эффектом памяти формы с фиксацией ключков-захватов за дужки выше- и нижележащего (от поврежденного) позвонков. При физических нагрузках рекомендовали иммобилизацию.

У 4 (9,3%) больных с прогрессирующим туберкулезным спондилоартритом II стадии без нарушения функции был выполнен комбинированный спондилодез. У 3 больных с поражением одного позвоночно-двигательного сегмента, кифотической деформацией 18-20° для переднего спондилодеза использованы цилиндрические пористые имплантаты, для заднего – динамические скобы с эффектом памяти формы. У больного с туберкулезом почек и туберкулезным спондилоартритом Th₁₂-L₁ и L₃-L₄ позвонков задний спондилодез осуществлен с применением транспедикулярной системы (Medtronic, США, регистрационное удостоверение № РЗН 2013/333). Хирургическая стаби-

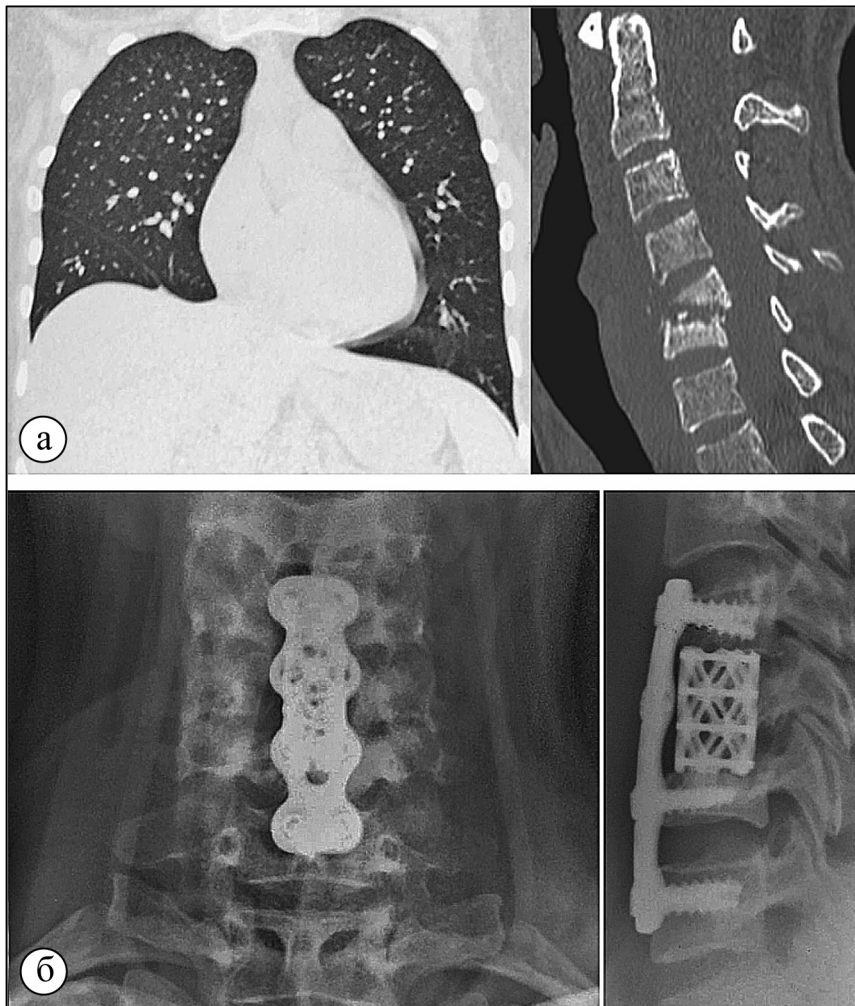


Рис. 1. Больная С., 28 лет. Туберкулез легких с мелкими очагами инфильтрации в правом легком. Патологический компрессионный перелом в результате туберкулезного поражения деструкции тела С₅ позвонка: а – КТ легких и шейного отдела позвоночника до лечения; б – фото рентгенограммы через 8 месяцев после переднего спондилодеза.

лизация позвоночника была достаточной. Больных активизировали через 1-2 суток после переднего спондилодеза. Дополнительную фиксацию (корсетом) рекомендовали при физических нагрузках.

У 14 (32,6%) больных с прогрессирующим туберкулезным спондилоартритом с поражением одного позвоночно-двигательного сегмента III стадии с неврологическими (6) и гнойно-неврологическими осложнениями (8) и 13 (30,2%) больных с хроническим деструктивным спондилоартритом IV стадии с поражением двух и более позвоночно-двигательных сегментов с гнойно-неврологическими (7), гнойными (4) и неврологическими (2) осложнениями первым этапом осуществляли санацию очага туберкулезного поражения, дренирование абсцесса, декомпрессию спинного мозга, передний спондилодез. У всех больных с гнойными и гнойно-неврологическими осложнениями задний спондилодез выполняли через 45 ± 2 суток после переднего спондилодеза при нормализации функционального состояния организма, убедительных результатах исследований, подтверждающих отсутствие воспаления в области имплантатов и через 12-14 суток задний спондилодез осуществлен у пациентов с отсутствием абсцессов.

2 (14,3%) из 14 больных с активным прогрессирующим спондилоартритом III стадии, в связи с дислокацией C_1 позвонка кпереди и сдавлением спинного мозга, по экстренным показаниям выполнена ламинэктомия, декомпрессия спинного мозга. Удалены казеозно-некротические массы. После декомпрессии и восстановления анатомо-топографических взаимоотношений осуществлен окципитоспондилодез с использованием универсальной системы задней стабилизации шейного отдела позвоночника крючковидной комплектации (ОО «Конмет», регистрационное удостоверение № РЗН 2014/197) с фиксацией дистальных крючков за дужки C_3 позвонка. У второго больного окципитоспондилодез выполнен с применением пластинчатой скобы с фиксирующими захватами за затылочную кость и остистый отросток C_2 позвонка. В течение 30-35 суток после операции иммобилизация с использованием ортеза РНР-Т5 с ограничением сгибания-разгибания и 2-3 месяца воротником типа Филадельфия.

У 8 (57,1%) из 14 больных в III стадии прогрессирующего спондилоартрита с кифотической деформацией 23° и более передний спондилодез выполнен пористыми армированными цилиндрическими имплантатами. Выступающие за пределы пористого тела концы армирующего стержня усиливали стабилизацию конструкции. В 4 (28,6%) случаях при кифотической деформации $18-20^\circ$ для переднего спондилодеза были использованы пористые цилиндрические имплантаты. Перед

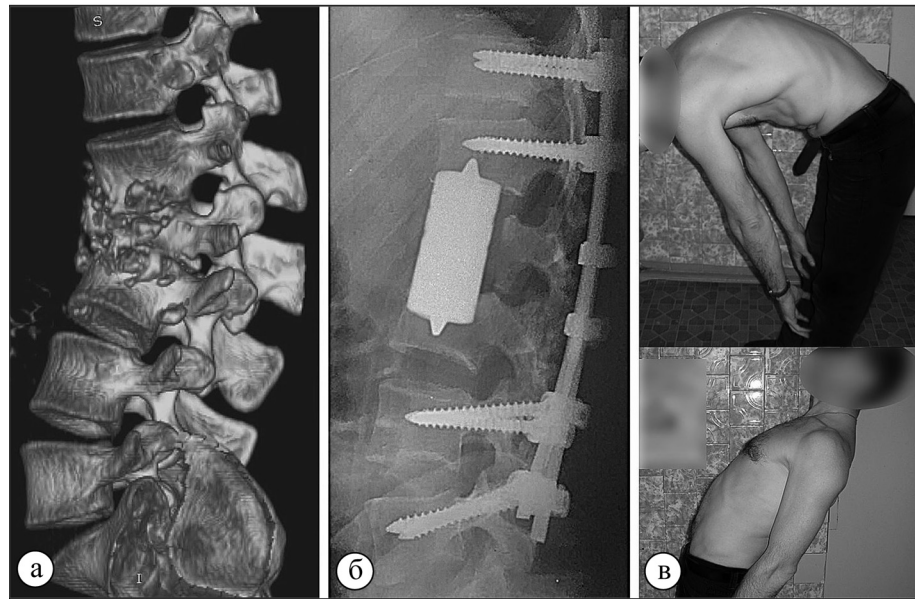


Рис. 2. Фото КТ, спондилограммы и больного К., 48 лет с хроническим деструктивным спондилоартритом $L_1-L_2-L_3$ позвонков в IV стадии: а – до операции; б – спондилограмма через 6 месяцев после комбинированного спондилодеза; в – функциональный результат лечения.

установкой у больных с абсцессами пористые имплантаты, обладающие капиллярным эффектом, на 30 минут погружали в раствор рифампицина (500 мг на 50 мл воды для инъекций) для создания депо антибиотика с целью пролонгированного воздействия на окружающие ткани. Задний спондилодез был выполнен с использованием динамических скоб с эффектом памяти формы.

У 13 (30,2%) больных с хроническим деструктивным спондилоартритом в IV стадии в 5 (38,5%) случаях при поражении более двух позвоночно-двигательных сегментов и кифотической деформацией $26-35^\circ$ для заднего спондилодеза использовали транспедикулярную систему. Передний спондилодез у этих больных в 2 случаях был выполнен Mesh имплантатами и у 3 больных с применением пористых армированных имплантатов (рис. 2). Комбинированный спондилодез с использованием армированных пористых имплантатов и динамических скоб с эффектом памяти формы применен в 8 случаях у больных с поражением двух позвоночно-двигательных сегментов и кифотической деформацией, не превышающей 26° (рис. 3). После операции больным рекомендовали в течение 3-4 месяцев пользоваться полужестким корсетом.

Статистическую обработку полученных данных



Рис. 3. Фото КТ и спондилограмм больного Д., 54 лет с хроническим деструктивным спондилоартритом Th_9-Th_{11} в IV стадии: а – до операции; б – через 7 месяцев после хирургического лечения.

проводили с помощью пакета статистической программы Biostatistica 6.0 (S.A.Glantz, McGrawHill, перевод на русский язык – «Практика», 1998). Для сравнения абсолютных значений качественных признаков в независимых выборках использовали непараметрический критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера. Критический уровень статистической значимости α при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Срок наблюдения после операции не менее 2 лет [7,9]. Клиническое излечение у больных с туберкулезом позвоночника, в том числе с сочетанной формой туберкулеза, признавали при отсутствии признаков активного туберкулеза, установленных по клиническим, лучевым и лабораторным признакам. Определяли степень коррекции кифотической деформации интраоперационно и ее сохранность в послеоперационном периоде, качество и время формирования артродеза между телами позвонков, динамику регресса неврологического дефицита, длительность реабилитационного периода на госпитальном и амбулаторном этапах лечения [2,6,7,8,9,10]. Кроме того учитывали последствия туберкулеза, влияющие на функциональное состояние заинтересованных органов и систем.

Результаты лечения 16 (37,3%) больных с туберкулезом позвоночника в I-II стадиях сравнивали с результатами лечения у 27 (62,7%) больных с прогрессирующим туберкулезным спондилоартритом III-IV стадиях.

Госпитальный период у больных с туберкулезным оститом и прогрессирующим спондилоартритом II стадии составил 39 ± 5 суток, у 18 (66,7%) из 27 больных с III-IV стадиями туберкулезного процесса, осложненным абсцедированием – 96 ± 7 суток и у 9 (33,3%) больных без гнойных осложнений – 52 ± 3 суток.

У 3 (16,7%) из 18 больных с III-IV стадиями туберкулезного процесса, осложненным абсцессами, после операции заживление вторичным натяжением. У 1 (5,5%) больной после операции активизировался туберкулез легких – плеврит с абсцедированием. У 2 из этих больных по результатам бактериологического исследования отделяемого по дренажам выделена *M.tuberculosis*. Результаты признаны отрицательными. У 41 (95,3%) больных через 6 месяцев после операции результаты бактериологического анализа мокроты, крови, мочи, выделения фрагментов ДНК возбудителей туберкулеза (ПЦР) были отрицательными.

В ближайшем послеоперационном периоде положение имплантатов стабильное у 16 (37,2%) больных с I-II стадиями туберкулезного процесса и 26 (60,5%) больных с III-IV стадиями туберкулеза позвоночника. У одной больной с развившимся после операции гнойным плевритом в связи с миграцией имплантата выполнено повторное вмешательство.

Больных выписывали на амбулаторное лечение после нормализации функционального состояния организма,

при отсутствии признаков активного туберкулезного процесса, регресса неврологического дефицита.

К моменту выписки из стационара у 3 (25,0%) из 12 больных с туберкулезным оститом, осложненным сдавлением спинного мозга D-степени тяжести [3], неврологический дефицит отсутствовал.

У 7 (27,9%) из 27 больных с прогрессирующим туберкулезным спондилоартритом III стадии и деструктивным спондилоартритом IV стадии, осложненным абсцедированием и сдавлением спинного мозга C-степени тяжести (5) и D-степени тяжести (2), неврологические расстройства полностью купированы через 8-12 месяцев. Сила мышц – 4 балла, двигательная активность, чувствительность соответствовали функциональной норме (результат удовлетворительный).

Имеющаяся до операции кифотическая деформация у 16 (37,2%) больных с туберкулезом позвоночника в I, II стадии и 14 (32,6%) больных в III стадии компенсирована интраоперационно и по результатам контрольных осмотров в течение двух лет не нарастала.

У 13 (30,2%) больных с хроническим деструктивным спондилоартритом IV стадии коррекция кифотической деформации интраоперационно была возможна в пределах 15° . У 2 больных с поражением двух и более позвоночно-двигательных сегментов грудного отдела позвоночника остаточная кифотическая деформация составляла $12-20^\circ$, что в последующем может провоцировать усиление дегенеративных процессов в выше- и нижележащих межпозвонковых дисках (рис. 4).

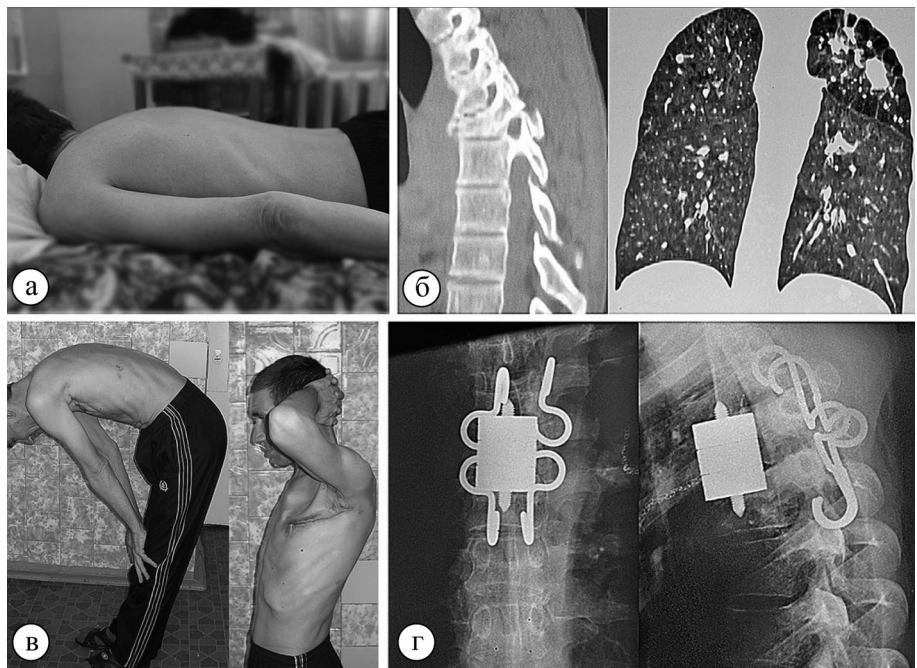


Рис. 4. Фото больного и фото рентгенограмм больного С., 44 лет, с фиброзным туберкулезом легких, туберкулезом S_1-S_2 левого легкого, туберкулезным прогрессирующим спондилоартритом Th_5-Th_6 позвонков: а – до операции, кифотическая деформация грудного отдела позвоночника; б – КТ грудного отдела позвоночника и легких до операции; в – функциональный результат лечения через 30 суток после операции; г – фото рентгенограмм через 6 месяцев после комбинированного спондилодеза.

Через 4-5 месяцев после завершения хирургического лечения у 15 (93,7%) из 16 больных с туберкулезным спондилитом и прогрессирующим спондилоартритом II стадии по результатам КТ, МРТ рентгенографии очагов деструкции костной ткани в области имплантатов выше- и нижележащих позвонках не выявлено. Правильное положение имплантатов сохраняется, признаков сдавления спинного мозга и его дериватов нет. Наблюдается формирование костного блока в местах контакта имплантата с костной тканью. У одного больного с прогрессирующим спондилоартритом L_1-L_2 позвонка II стадии, иммунодефицитом формирование

костного блока наступило через 8 месяцев после операции. В течение этого времени больной пользовался полужестким корсетом (результат лечения удовлетворительный).

Сравнительный анализ результатов лечения через 12 месяцев после хирургического пособия позволяет сделать вывод, что санация туберкулезного очага с последующим спондилодезом у 16 больных с локальными формами туберкулеза позвоночника (I-II стадии), в том числе осложненного сдавлением спинного мозга, позволяет избежать распространения туберкулезного процесса, полностью компенсируется кифотическая деформация. У 15 (93,7%) больных получены хорошие результаты лечения (табл. 2). В группе больных с прогрессирующим спондилоартритом III стадии (поражение одного позвоночно-двигательного сегмента) и хроническим деструктивным спондилоартритом IV стадии (поражение двух и более позвоночно-двигательных сегментов) хорошие и удовлетворительные результаты лечения получены лишь у 23 (85,2%) из 27 больных ($\chi^2=6,119$, $p=0,047$, результат статистически значимый). Причем, в группе больных с туберкулезом позвоночника, осложненным абсцедированием, было получено подавляющее число осложнений гнойно-воспалительного характера ($\chi^2=9,281$, $p=0,01$).

Результаты лечения 43 больных с туберкулезом позвоночника через 12 месяцев после хирургического вмешательства

Стадия туберкулезного процесса	Оценка результатов лечения						Всего	
	хорошие		удовлетворительные		неудовлетворительные			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I стадия II стадия	15	93,7	1	6,3	-	-	16	100,0
III стадия и IV стадия с абсцедированием	9	100,0	-	-	-	-	9	100,0
III-IV стадии с абсцедированием	7	38,9	7	38,9	4	22,2	18	100,0
Итого:	31	72,1	8	18,6	2	4,7	43	100,0

Через 2 года после лечения на основании результатов бактериологического ПЦР исследования данных, МРТ, КТ, рентгенологического исследования констатировано клиническое излечение туберкулеза позвоночника, в том числе сочетанного. Привычный образ жизни, трудоспособность восстановлены у 42 (97,7%) больных. У больного, лечившегося с прогрессирующим спондилоартритом Th₅-Th₆ позвонков и гранулемой правого легкого установлена III группа инвалидности в связи с дыхательной недостаточностью II степени и сердечной недостаточностью I-II степени.

Актуальным вопросом хирургического лечения больных с туберкулезным оститом (I стадия), прогрессирующим спондилоартритом II стадии является стабилизация и коррекция кифотической деформации [3,9,11]. Отказ от хирургического лечения (санация очага, реконструкция и стабилизация пораженного сегмента позвоночника) в ранней фазе туберкулезного процесса провоцирует развитие гнойных осложнений, компрессию тела (тел) позвонка, кифотическую деформацию со сдавлением спинного мозга [5,7,10,14].

В классификации туберкулезного процесса позвоночника МКБ-10 и рекомендованной национальной ассоциацией фтизиатров [9], ориентированных на статические коды заболевания, туберкулезный остит не рассматривается как процесс. Деструкция костной ткани тела позвонка, каверна, провоцирующие патологический перелом, в официальной классификации не учтены, что затрудняет выбор адекватных лечебных мероприятий.

При туберкулезном поражении тела позвонка, позвоночно-двигательного сегмента рекомендована обязательное хирургическое лечение, направленное на санацию туберкулезного очага, абсцесса, реконструкцию и восстановление опорно-двигательной функции позвоночника [1,9,10,11].

Отрицательные исходы передней костной алло- и аутопластики составляют 16-40% в связи с отсутствием жесткой фиксации, длительной перестройкой трансплантатов, потерей коррекции [4,6].

Радикально-восстановительные операции с применением современных конструкций, выполненные в I-II стадиях туберкулезного процесса, обеспечивают полноценную стабилизацию позвоночника, восстановление трудоспособности в 95,6-97,1% случаях [3,8,11]. Реконструктивные хирургические вмешательства, принятые в III-IV стадиях туберкулезного спондилоартрита, в функциональном отношении гораздо менее эффективны, число осложнений достигает 23,8-24,5% [1,5,12,15].

Анализ результатов комплексного лечения 43 больных с туберкулезом позвоночника в I-IV стадиях подтверждает вывод других авторов.

У 16 больных с туберкулезом позвоночника в I-II стадиях своевременные госпитализация и хирургическое вмешательство (до развития гнойных осложнений) позволили существенно сократить сроки реабилитации и у 15 (93,7%) больных получить хорошие результаты лечения.

Признаки формирования костного блока у 14 (32,6%) больных со спондилоартритом III стадии выявлены через 7-8 месяцев после операции и у 13 (30,2%) больных с хроническим деструктивным спондилоартритом IV стадии – через 10-11 месяцев.

Таким образом, хирургическое лечение в комплексе с химиотерапией, предпринятое в I-II стадиях туберкулеза позвоночника, позволяет в 93,7% случаях полностью восстановить опорно-двигательную функцию позвоночника. Коррекция кифотической деформации у больных с хроническим деструктивным спондилоартритом с поражением более двух позвоночно-двигательных сегментов в IV стадии возможна в пределах 15°. Сроки реабилитационного периода у больных, оперированных в IV стадии туберкулезного процесса, осложненного абсцедированием, в два раза превышают сроки лечения больных, оперированных в I-II стадиях туберкулеза позвоночника. Число гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с туберкулезом позвоночника в III-IV стадиях с абсцедированием достигает 22,2%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 08.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алаторцев А.В., Беляков М.В., Васильева Г.Ю. и др. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / Под ред. Ю.Н. Левашева, А.В. Мушкина. – СПб.: Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 2008. – 226 с.

2. Баулин И.А., Гаврилов П.В., Советова Н.А., Мушкин

А.Ю. Лучевой анализ формирования костного блока при использовании различных материалов для переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12. №1. – С.83-89. – DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.1.83-89>

3. Виссариев С.В., Баиндурашвили А.Г., Крюкова И.А. Международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNCSCI, пересмотр 2015 года) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4. Вып. 2. – С.67-71.

4. Григорян В.В., Данильченко А.А., Тагунова Т.В. и др. Комбинированный декомпрессиивно-стабилизирующий спондилодез после неэффективного спондилодезаутогграфта при туберкулезном спондилите // Хирургия позвоночника. – 2005. – №1. – С.122-124.

5. Долгов С.В., Лавриков П.Н., Воронцов В.Н. Декомпрессирующе-стабилизирующий спондилодез при туберкулезном спондилите с применением пористых имплантатов и динамических скоб с термомеханической памятью // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №3. – С.35-39.

6. Мушкин М.А., Першин А.А., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю. Сравнительный рентгенологический анализ остеорепарации после радикально-восстановительных операций, проведенных с использованием различных пластических материалов у детей с деструктивными поражениями костей // Гений ортопедии. – 2012. – №1. – С.102-105.

7. Перельман М.И., Корякин В.А., Богдельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 520 с.

8. Потапова Ю.С., Оттен Т.Ф., Малярова Е.Ю., Вишневецкий Б.И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей ВСГ-оститов у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №7. – С.24-29.

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению костно-суставного туберкулеза у взрослых / Национальная ассоциация фтизиатров Российской Федерации. СПб., 2013. – URL: http://nasph.ru/index/infekcionnyj_kontrol/0-35(дата обращения 03.04.2017).

10. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / Под ред. П.К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.

11. Хащин Д.Л. Анатомо-антропометрические обоснования транспедикулярной фиксации у пациентов с туберкулезным спондилитом // Хирургия позвоночника. – 2010. – №3. – С.66-71.

12. Soares do Brito J., Batista N., Tirado A., Fernandes P.TratamentoCirúrgico da EspondilodisciteTuberculosa: Experiência de um Serviço de Ortopedia. TratamentoCirúrgico da EspondilodisciteTuberculosa: Experiência de um Serviço de Ortopedia // ActaMedica Portuguesa. – 2013. –Vol. 26. №4. – P.349-356.

13. Wang B., Lv G., Liu W., Cheng I. Anterior radical debridement and reconstruction using titanium mesh cage for the surgical treatment of thoracic and thoracolumbar spinal tuberculosis: minimum five-year follow-up // Turk Neurosurg. – 2011. – Vol. 21. №4. – P.575-581. – DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.4639-11.1.

14. Zhang H., Huang S., Guo H., et al. A clinical study of internal fixation, debridement and interbody thoracic fusion to treat thoracic tuberculosis via posterior approach only // IntOrthop. – 2012. – Vol. 36. №2. – P.293-298. –doi: 10.1007/s00264-011-1449-6.

15. Zhang H.Q., Lin M.Z., Guo H.B., et al. One-stage surgical management for tuberculosis of the upper cervical spine by posterior debridement, short-segment fusion, and posterior instrumentation in children // Eur. SpineJ. – 2013. – Vol. 22. №1. – P.72-78. –doi: 10.1007/s00586-012-2544-0.

REFERENCES

1. Alatorsev A.V., Belyakov M.V., Vasilyeva G. Yu., et al. Surgical treatment of osteoarticular tuberculosis / Ed. Yu.N. Levasheva, A.V. Mushkina. – St. Petersburg: St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2008. – 226 p. (in Russian)

2. Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A. Yu. Radiological analysis of the bone block formation in using different materials for anterior fusion in patients with infectious spondylitis // Khirurgiyapozvonochnika. – 2015. – Vol. 12. №1. – P.83-89. – DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.1.83-89> (in Russian)

3. Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Kryukova I.A. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injuries (ASIA/ISNCSCI scale, revised 2015) // Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. – 2016. – Vol. 4. №2. – P.67-71. (in Russian)

4. Grigorjan V.V., Danilchenko A.A., Tagunova T.V., et al. Combined decompressive-stabilizing fusion after a failed autograft fusion for Pott's disease // Khirurgiya pozvonochnika. – 2005. – №1. – P.122-124. (in Russian)

5. Dolgov S.V., Lavrikov P.N., Vorontsov V.N. Decompressing-stabilizing spondylosynthesis under Pott's disease using porous implants and thermal shape memory dynamic clamps // SibirskijMedicinskijZurnal (Irkutsk). – 2014. – №3. – P.35-39. (in Russian)

6. Mushkin M.A., Pershin A.A., Kirillova E.S., Mushkin A.Yu. The comparative X-ray analysis of osteoreparation after radical-andrestorative surgeries made using different plastic materials in children with destructive bone involvements // Geniyortopedii. – 2012. – №1. – P.102-105. (in Russian)

7. Perelman M.I., Koryakin V.A., Bogadelnikova I.V. Phthisiology: A Textbook. – 3rd ed. – Moscow: Medicine, 2004. – 520 p. (in Russian)

8. Potapova Yu.S., Otten T.F., Malyarova E.Yu., Vishnevsky B.I. Bacteriological diagnosis and identification of the pathogens of

BCG osteitis in children // Tuberkulez i bolezni legkikh. – 2011. – №7. – P.24-29. (in Russian)

9. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of osteoarticular tuberculosis in adults / National Association of TB Physicians of the Russian Federation. St. Petersburg, 2013. – URL: http://nasph.ru/index/infekcionnyj_kontrol/0-35(in Russian)

10. Phthisiology. National Clinical Recommendations / Ed. PC. Yablonsky. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 240 p. (in Russian)

11. Khashchin D.L. Anatomical anthropometric justification for transpedicular fixation in patients with tuberculosis spondylitis // Khirurgiya pozvonochnika. – 2010. – №3. – P.66-71. (in Russian)

12. Soares do Brito J., Batista N., Tirado A., Fernandes P.TratamentoCirúrgico da EspondilodisciteTuberculosa: Experiência de um Serviço de Ortopedia. TratamentoCirúrgico da EspondilodisciteTuberculosa: Experiência de um Serviço de Ortopedia // ActaMedica Portuguesa. – 2013. –Vol. 26. №4. – P.349-356.

13. Wang B., Lv G., Liu W., Cheng I. Anterior radical debridement and reconstruction using titanium mesh cage for the surgical treatment of thoracic and thoracolumbar spinal tuberculosis: minimum five-year follow-up // Turk Neurosurg. – 2011. – Vol. 21. №4. – P.575-581. – DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.4639-11.1.

14. Zhang H., Huang S., Guo H., et al. A clinical study of internal fixation, debridement and interbody thoracic fusion to treat thoracic tuberculosis via posterior approach only // IntOrthop. – 2012. – Vol. 36. №2. – P.293-298. –doi: 10.1007/s00264-011-1449-6.

15. Zhang H.Q., Lin M.Z., Guo H.B., et al. One-stage surgical management for tuberculosis of the upper cervical spine by posterior debridement, short-segment fusion, and posterior instrumentation in children // Eur. SpineJ. – 2013. – Vol. 22. №1. – P.72-78. –doi: 10.1007/s00586-012-2544-0.

Информация об авторах:

Раткин Игорь Константинович – д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образо-

вания» Министерства образования Российской Федерации (НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), 654005, Кемеровская область, г.Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5, тел.: (3843) 37-73-53, info@imtamed.ru, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29», 654038, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр-кт Советской Армии, 49, тел.: (3843) 53-61-27; Матулевич Андрей Викторович – соискатель кафедры нейрохирургии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач травматолог-ортопед, отделение урогенитального и костно-суставного туберкулеза Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Специализированная туберкулезная больница» (ГБУ РО «Специализированная туберкулезная больница»), 344085, Ростовская область, г.Ростов-на-Дону, ул. Орская, 24, travmatulevich@gmail.com; Долгов Сергей Валентинович – заведующий отделением костного и урогенитального туберкулеза, травматолог-ортопед высшей категории, Государственное бюджетное учреждение Амурской области «Амурский областной противотуберкулезный диспансер» (ГБУ АО «Амурский областной противотуберкулезный диспансер»), 675005, Амурская область, г.Благовещенск, ул. Литейная, 5, тел.: (4162) 51-59-40; Крутлов Иван Александрович – начальник нейрохирургического отделения Федерального государственного казенного учреждения «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства Обороны (ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ), 142110, Московская область, г.Подольск, ул. Маштакова, 4, ivankruglov@bk.ru; Иванова Елена Владимировна – заведующая туберкулезным отделением для больных с костно-суставным и урогенитальным туберкулезом Государственного казенного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер» (ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер»), 654055, Кемеровская область, г.Новокузнецк, ул. Клубная, 60Б, vrach-ftiziatr@mail.ru, тел.: 8-904-965-37-14.

Information About the Authors:

Igor K. Ratkin – Doctor of Medicine, Professor of Neurosurgery Department of Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), 654005, Kemerovo region, Novokuznetsk, pr-t.Stroitelei 5, tel.: (3843) 37-73-53, info@imtamed.ru, Head Physician of Budgetary Public Health Facility of the Kemerovo Region “Novokuznetsk City Clinical Hospital No.29”, 654038, Kemerovo region, Novokuznetsk, pr-t. Sovetskoi Armii, 49, tel.: (3843) 53-61-27; Andrey V. Matulevich – applicant of the Department of Neurosurgery NSIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Traumatologist-orthopedist, unit of urogenital and bones and joints tuberculosis of State Budgetary Institution of the Rostov Region “The Specialized Tuberculosis Hospital” (SBI RO “The Specialized Tuberculosis Hospital”), 344085, Rostov region, Rostov-on-Don, ul.Orskaya, 24, travmatulevich@gmail.com, tel.: 8-938-123-3111; Sergey V. Dolgov – Head of the department of bone and urogenital tuberculosis, orthopaedic surgeon of the highest category, State Budgetary Institution of the Amur Region “The Amur Region Tuberculosis Hospital (SBI AO “The Amur Region Tuberculosis Hospital”), 675005, Amur region, Blagoveshchensk, ul. Liteinaya, 5, tel.: (4162) 51-59-40, 8-914-571-50-50; Ivan A. Kruglov – Chief of neurosurgery department of Federal State Government Establishment “1586 Military Clinical Hospital” of the Ministry of Defence (FSGE “1586 MCH” of the Ministry of Defence of the RF), 142110, Moscow region, Podolsk, ul.Mashtakova, 4, ivankruglov@bk.ru; Ye.V. Ivanova – Head of the tuberculosis department for patients with osteoarticular and urogenital tuberculosis of the State Government Healthcare Establishment of the Kemerovo region “Novokuznetsk Clinical TBDispensary” (GKUZ KO “Novokuznetsk Clinical TBDispensary”), 654055, Kemerovo region, Novokuznetsk, ul.Klubnaya, 60B, vrach-ftiziatr@mail.ru, tel.: 8-904-965-37-14.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГРИГОРЬЕВ Е.Г., ОЛЕНЬКИНА Т.В. – 2017
УДК:616-071.6:92

АССОЦИАЦИЯ ХИРУРГОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ: 25 ЛЕТ

Евгений Георгиевич Григорьев^{1,2}, Татьяна Витальевна Оленькина^{1,2}

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков;

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. В статье кратко изложены исторические аспекты деятельности Ассоциации хирургов Иркутской области на протяжении 25 лет. Представлено описание процесса становления и развития первой профессиональной ассоциации в Иркутской области с 1992 года до настоящего времени. Показаны направления деятельности на отдельных этапах, указаны врачи-специалисты – члены ассоциации, способствовавшие ее сохранению и прогрессу.

Ключевые слова: ассоциация хирургов; Иркутская область; профессиональное объединение.

ASSOCIATION OF SURGEONS OF THE IRKUTSK REGION: 25 YEARS

E.G. Grigoryev^{1,2}, T.V. Olenkina^{1,2}

¹Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article briefly describes the historical aspects of the Association of surgeons of the Irkutsk region over a period of 25 years. The process of flotation and further development of the first professional association in the Irkutsk region from 1992 to the present is depicted in the article. The areas of activities at different historical stages are shown. The role of medical specialists – members of the Association, who contributed to its support and progress is shown.

Key words: association of surgeons; Irkutsk Region; professional union

*«Чтобы иметь отношение к будущему, мы должны отдавать себе полный отчет о прошлом».
Норберт Винер (1894-1964)*

В апреле 2017 года Ассоциация хирургов Иркутской области (АХИО) отметит 25-летний юбилей. Решение о ее создании было принято в 1992 году. Учредителями стали 10 человек: Чикотеев Сергей Павлович, Рунович Алексей Анатольевич, Григорьев Евгений Георгиевич, Шапочник Михаил Борисович, Бучинский Виктор Станиславович, Бочаров Сергей Николаевич, Петров Сергей Иннокентьевич, Желтовский Юрий Всеволодович, Нестеров Игорь Валентинович, Зеленин Вадим Николаевич.

Ассоциация создавалась как добровольное общественное объединение специалистов, занятых практической, научно-исследовательской и педагогической работой в области хирургии и смежных хирургических специальностей. Важным являлось финансирование создаваемой организации на первом этапе, и спонсорскую помощь в этом вопросе оказали ООО «Гефест», АО «Шимадзу», Иркутский станкостроительный завод, кооператив «Редуктор» и др.

Учредительный съезд Ассоциации хирургов Иркутской области состоялся 16 апреля 1992 года во дворце культуры «Юнисиб». На заседании присутствовали 188 участников из 15 городов и районов Иркутской области, средний возраст присутствующих – 47 лет.

По итогам работы учредительного съезда была принята резолюция, в которой назывались причины создания АХИО: ухудшение условий жизни и работы врачей; отсутствие социальных гарантий; отсутствие должной материальной и моральной оценки труда врача; ухудшение материальной базы здравоохранения; ухудшение качества обучения и профессиональной подготовки врачей; снижение профессионального уровня; переход на условия страховой медицины. Следует отметить, что ряд этих причин остались актуальными и на сегодняшний день.

В повестке собрания стояли 11 вопросов, в том числе утверждение устава, выборы руководящих органов, определение направлений работы. По итогам тайного голосования президентом был избран Чикотеев Сергей Павлович (за – 149 голосов, против – 1), вице-президентом – Рунович Алексей Анатольевич (за – 145 голосов, против – 5). Первыми почетными членами АХИО стали профессор Серкина А.В., Заслуженные врачи России доцент Пак Е.А., Самойлова О.К., Дьячков В.Е.

Был избран коллегиальный руководящий орган – правление. В его состав вошли 41 человек. Заседания проводились один раз в полгода для решения стратегических задач, отнесенных именно к компетенции правления. Для рассмотрения более оперативных вопросов был образован так называемый исполнительный комитет. В его состав входили 12 человек – наиболее активных, инициативных специалистов, которые собирались на заседания еженедельно.

Из числа членов исполкома были определены ответственные за конкретные направления работы: экспертный совет – Рунович А.А., отдел кадров – Шапочник М.Б. и Нестеров И.В., отдел повышения квалификации – Чернявский В.В., отдел информации и внешних связей – Зеленин В.Н., социально-правовой отдел – Соболев В.Ф., коммерческий отдел – Петров С.И., научный отдел – Григорьев Е.Г., отдел по работе со страховыми компаниями – Приходько О.А., этический комитет – Сороковиков В.А. Ответственным секретарем был назначен Желтовский Ю.В.

В задачи экспертного совета входили: контроль за соблюдением требований к членству в ассоциации (к которым относились высокая степень компетентности, профессионализм, интеллигентность, непрерывное усовершенствование), разбор и экспертная оценка конфликтных клинических ситуаций, присвоение квалификационных категорий по 16 специальностям, участие в лицензировании и аккредитации лечебных учреждений, экспертиза диссертационных работ хирургического профиля совместно с научным отделом.

При отсутствии интернета и свободного доступа к профессиональной информации в планы информационно-издательского отдела входили рассылка наиболее актуальных журнальных публикаций, информации о научных конференциях, о новом медицинском оборудовании, бесплатный перевод иностранных публикаций, рекламная деятельность, установление контактов с другими профессиональными ассоциациями, в т.ч. зарубежными.

Социально-правовой отдел ставил перед собой следующие задачи: участие в разработке государственных программ, направленных на решение социально-экономических проблем медицинских работников; инвестирование финансовых средств в отдых и оздоровление членов ассоциации и их семей; содействие в юридической экспертизе и адвокатской защите в конфликтных профессиональных ситуациях; помощь в переобучении и трудоустройстве в случае завершения профессиональной деятельности по состоянию здоровья.

Коммерческий отдел занимался поиском средств благотворительного характера, контролем за уплатой членских взносов, проведением скрининговых медицинских осмотров работников предприятий и организаций Иркутской области на договорной основе, осуществлением платной экспертизы хирургической работы отдельных специалистов и отделений, инвестициями в коммерческие структуры и производство.

Буквально в первый год деятельности АХИО была проведена заметная организационная и практическая работа. В штат были приняты бухгалтер, секретарь, специалист по аттестации медицинских работников. На 1 июля 1992 года (спустя 2,5 месяца после учредительного съезда) членами АХИО были уже 287 человек. Ежегодный членский взнос в 1993 году составлял 25 тысяч рублей, в 1995 году – 75 тысяч рублей.

Была создана компьютерная база врачей хирургических специальностей, изучались маршруты их миграции и причины ее возникновения, анализировались сведения о возможностях профессионального роста специалистов.

За первые полгода работы были проведены 14 платных операций на договорной основе; 40 человек обучены на хозрасчетных циклах повышения квалификации; организовано получение и распределение 12 тонн гуманитарной помощи из Японии для лечебных учреждений Иркутска и области; проведена 21 платная экспертиза историй болезни; велась переписка с первым заместителем министра здравоохранения РФ по разработке документов, касающихся аттестации врачей.

29 октября 1992 г. по инициативе исполкома АХИО в Листвянке состоялось межрегиональное совещание хирургических ассоциаций Урала, Сибири и Дальнего Востока. В совещании приняли участие главные хирурги и ведущие специалисты Амурской, Новосибирской, Челябинской, Иркутской областей, Алтайского, Хабаровского и Приморского краев, Республик Бурятия и Якутии. В планах было создание ассоциации хирургов Урала, Сибири и Дальнего Востока, что, однако, не удалось осуществить в силу объективных обстоятельств.

Второй съезд АХИО состоялся 14 мая 1993 года. Интерес представлял список гостей, приглашенных для участия в съезде: главные врачи областных и городских больниц, директора страховых компаний, которые только начинали свое развитие в то время, управляющие первыми коммерческими банками Иркутска, представители промышленности (БЦБК, Иркутский станкостроительный завод, Автодорспецстрой, Иркутсктяжмаш, Востсибсантехмонтаж, Иркутскжилстрой), сельского хозяйства (Ассоциация фермеров Иркутской области), предпринимательских структур (Иркутский биржевой союз). Такой состав приглашенных в некоторой мере отражал социальный срез общества начала 1990-х годов.

Из отчета президента на II съезде следует, что за год на счет ассоциации поступило 1 миллион 800 тысяч рублей (спонсорская помощь, медицинские услуги,

образовательная деятельность). За год было аттестовано 66 врачей хирургических специальностей (стоимость аттестации составляла 5000 рублей), была создана компьютерная программа учета членов ассоциации, Ассоциация приняла участие в лицензировании и аккредитации 7 лечебных учреждений, создана секция амбулаторных хирургов (ответственный – проф. Коган А.С.). Был установлен контакт с Коллегией хирургов США, Ассоциацией пластических хирургов США и Канады, получены и переведены их уставные документы как образец для внесения изменений в устав АХИО. Был издан первый справочник членов ассоциации карманного формата тиражом 500 экземпляров.

В 1994 году была учреждена ежемесячная стипендия студентам ИГМУ «За успехи в освоении хирургии», которая подтверждалась дипломом и присуждалась сроком на один учебный семестр. Размер стипендии в 1994 году составлял 25 тыс. рублей. Выплачивалась до 2001 года.

В 1996 году президентом был избран Скворцов М.Б., вице-президентом – Чернявский В.В., которые работали до 2001 года. В 2001–2005 годах – обязанности президента исполнял Бельков Ю.А, вице-президента – Корнилов Н.Г., в 2005–2013 годах – соответственно Корнилов Н.Г. и Пак В.Е., в 2013–2017 годах – Пак В.Е. и Кыштымов С.А.

В 1996 году штатные сотрудники были отправлены в административный отпуск в связи с тяжелым финансовым положением. Но несмотря на это в 1996–1999 годах выплачивалась материальная помощь семьям умерших членов ассоциации, на лечение членов ассоциации, на покрытие судебных расходов в случае юридических споров.

В 1997 году проводилась экспертиза случаев смерти пациентов по запросу отдела здравоохранения. С 1998 на протяжении четырех лет ассоциация осуществляла коллективное страхование профессионального риска и профессиональной ответственности врачей-хирургов – членов АХИО. Сотрудничество в этом направлении велось с Военно-страховой компанией, ответственным был Соболев В.Ф.

С 1998 года стала активизировалась издательская деятельность. Первые планы издания профессионального хирургического журнала Иркутской области обсуждались в 1996 году. Но стоимость тиража одного номера была оценена в 18 миллионов рублей и пришлось отказаться от этой идеи. Поэтому первые материалы научно-практической конференции были изданы в 1998 году, объем составлял всего 28 страниц. А первый «Вестник АХИО» как периодическое издание был выпущен в 2001 году. Отпечатан он был в типографии «Восточно-Сибирского аэро-геодезического предприятия» тиражом 1000 экземпляров. С этого времени «Вестник АХИО» выпускается ежегодно как сборник публикаций врачей хирургических специальностей. В 2017 году вышел из печати 17-ый выпуск. Объем составляет в среднем 150 страниц, в одном номере представлено порядка 70–80 публикаций. Публикуются отчеты президента о деятельности ассоциации и главного внештатного хирурга области о работе хирургической службы, нормативно-правовые акты министерства здравоохранения Иркутской области, Минздрава России, касающиеся аттестации медицинских работников.

Еще одно важное направление деятельности – проведение научно-практических конференций, в том числе выездных. Начиная с 1996 года в рамках общего собрания членов АХИО в апреле каждого года проходят научно-практические конференции «Актуальные вопросы хирургии». Кроме этого за период 2001–2016 годы проведены 52 межрайонные конференции в Иркутске и городах области. Члены ассоциации выезжали с докладами и лекциями в 16 городов и поселков области, в том числе в такие отдаленные как Бодайбо, Усть-Илимск, Саянск, Братск, Зима, Нижнеудинск, Тайшет.

На сегодняшний день в ассоциации 432 члена, в том

числе – 24 почетных.

В апреле 2017 года на очередном общем собрании президентом АХИО сроком на 5 лет избран Пак Владислав Евгеньевич, вице-президентом – Сандаков Павел Иванович (главный внештатный хирург министерства здравоохранения Иркутской области).

Основные направления деятельности на сегодняшний день: организационные вопросы, рассмотрение обращений членов АХИО в случае конфликтных ситуаций, работа с государственными контрольно-надзорными органами, аттестация врачей хирургических специальностей, судебно-медицинских экспертов и медицинских сестер по специальности «Операционное дело», проведение научно-практических конференций, редакционно-издательская деятельность.

В связи с празднованием Дня медицинского работника АХИО в 2017 году была награждена благодар-

ственным письмом министерства здравоохранения Иркутской области как лучшая профессиональная ассоциация области по итогам года.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.04.2017 г.

Информация об авторах:

Григорьев Евгений Георгиевич – научный руководитель ФГБНУ ИНЦХТ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ИГМУ, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 40-78-09, e-mail: egg@iokb.ru;
Оленькина Татьяна Витальевна – помощник научного руководителя ФГБНУ ИНЦХТ, старший лаборант кафедры госпитальной хирургии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 407809, e-mail: to.irk@mail.ru.

Information About the Authors:

Grigoryev Evgeniy Georgievich – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Scientific director of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Head of the Department of hospital surgery of Irkutsk State Medical University; 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii st., 1, tel. (3952) 40-78-09, e-mail: egg@iokb.ru; Olenkina Tatyana Vitalyevna – assistant scientific director of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; senior technician of the Department of hospital surgery of Irkutsk State Medical University; 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii st., 1, tel. (3952) 40-78-09, e-mail: to.irk@mail.ru

ПЕДАГОГИКА

© МАЛОВ И.В., КАЛЯГИН А.Н., ЩЕРБАТЫХ А.В., ГОРЯЕВ Ю.А., БАРАХОВСКАЯ Т.В. – 2017
УДК: 378.147.31:378.661(571.53)

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*Игорь Владимирович Малов, Алексей Николаевич Калягин, Андрей Викторович Щербатых,
Юрий Аркадьевич Горяев, Татьяна Васильевна Бараховская*
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье рассматриваются современные направления перехода к системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Необходимость этого перехода обусловлена введением понятия «аккредитация» федеральным законом от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Разбираются особенности перехода к этой системе, а также этапы этого перехода.

Ключевые слова: вуз; профессиональные медицинские ассоциации; аккредитация специалистов; непрерывное медицинское образование.

MODERN TRENDS OF CONTINUING MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION

I.V. Malov, A.N. Kalyagin, A.V. Scherbatikh, Yu.A. Goryaev, T.V. Barakhovskiy
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article considers modern directions of transition to the system of continuous medical and pharmaceutical education. The need for this transition is due to the introduction of the concept of “accreditation” by federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation”. The features of the transition to this system are analyzed, as well as the stages of this transition.

Key words: high school; university; professional medical associations; accreditation of specialists; continuous medical education.

С 2016 года началась череда перемен, которые определяют процесс перехода к системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Эти изменения были определены федеральным законом от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В соответствии со статьёй 69 этого закона: «Аккредитация специалиста – процедура определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения им профессиональных образовательных программ медицинского образования или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет. Аккредитационная комиссия формируется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти с участием профессиональных некоммерческих организаций, указанных в статье 76 настоящего Федерального закона. Положение об аккредитации специалистов, порядок выдачи свидетельства об аккредитации специалиста, форма свидетельства об аккредитации специалиста и технические требования к нему утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» [11].

До 1 января 2016 года допуск к медицинской и фармацевтической деятельности осуществлялся путём выдачи сертификата специалиста. Такой сертификат выдавался после окончания средней профессиональной образовательной организации, а также после окончания интернатуры, ординатуры, программы профессиональной переподготовки, которые были обозначены в квалификационных требованиях приказов Минздрава России №707н и №83н [6,7]. Лица, выполнившие квалификационные требования, после обучения на циклах повышения квалификации объёмом 144 часа и более, получали новые сертификаты каждые 5 лет. Сертификационный экзамен включал 3 этапа: 1) тестирование, 2) проверку практических навыков, 3) собеседование. После получения сертификата специалиста медицинский или фарма-

цевтический работник допускался к профессиональной деятельности на пять лет [4].

Приказом Минздрава России [8] определены категории лиц, которые подлежат аккредитации:

- завершивших освоение основных образовательных программ высшего медицинского образования, высшего фармацевтического образования, среднего медицинского образования, среднего фармацевтического образования, иного образования, в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами (далее – первичная аккредитация);

- завершивших освоение программ подготовки кадров высшей квалификации и дополнительных профессиональных программ (профессиональная переподготовка), а также лиц, получивших образование на территории иностранного государства (далее – первичная специализированная аккредитация);

- завершивших освоение профессиональных образовательных программ медицинского образования и фармацевтического образования, обеспечивающих непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации (далее – периодическая аккредитация).

Процедура аккредитации предполагает, что выпускники образовательных программ разного уровня проходят тестирование, демонстрируют профессиональные мануальные навыки на симуляторах, а также сдают собеседование по ситуационным задачам. Процедура проводится не преподавателями, заинтересованными в результатах освоения образовательной программы, а независимыми экспертами – представителями профессиональных ассоциаций, потенциальными работодателями и преподавателями других образовательных организаций, чтобы избежать конфликта интересов.

По итогам процедуры выдаётся свидетельство об аккредитации. Форма свидетельства об аккредитации была утверждена приказом Минздрава России №352н [9].

В соответствии с поэтапным планом перехода на систему аккредитации специалистов в 2016 году первич-

ной аккредитации подлежали выпускники специалитета «Стоматология» и «Фармация», в 2017 году – остальных программ специалитета «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия», «Медицинская биофизика», «Медицинская кибернетика» (табл. 1), в 2018 году – выпускников программ среднего профессионального образования, ординатуры и профессиональной переподготовки. Однако в

Ежегодные повышения квалификации должны будут реализовываться в объёме 30-36 часов на базе образовательных организаций. Для получения информации о них был создан специальный сайт edu.rosminzdrav.ru. Образовательные организации активно наполняют этот сайт за счёт разработанных образовательных программ объёмом от 16 до 216 часов. Наибольшую популярность в последнее время приобретают программы объёмом в

Таблица 1

Соответствие специальностей по программам высшего предполагаемым должностям специалистов

Специальность	Должность
Лечебное дело	Врач-терапевт участковый
Педиатрия	Врач-педиатр участковый
Медико-профилактическое дело	Врач по общей гигиене, врач-эпидемиолог
Стоматология	Врач-стоматолог
Медицинская биохимия	Врач клинической лабораторной диагностики
Медицинская кибернетика	Врач-статистик
Медицинская биофизика	Врач функциональной диагностики
Сестринское дело	Медицинская сестра общей практики, медицинская сестра по паллиативной помощи, медицинская сестра по профилактике, медицинская сестра по реабилитации

системе здравоохранения активно обсуждается вопрос о разделении внедрения первичной аккредитации в 2018 году на несколько этапов, т.к. это оказывается чрезвычайно нагруженным для образовательных организаций.

Наряду с аккредитацией специалистов внедряется система непрерывного медицинского и фармацевтического образования [5]. Необходимость этой системы обусловлена тем, что примерно 4-8% профессиональной медицинской информации обновляется ежегодно.

С этих позиций квалификация медицинского работника, по мнению Л.К. Мошетовой и соавт. (2011) [2], зависит от многих факторов, в том числе:

- быстроты развития технологических инноваций в сфере медицинской науки и практики;
- готовности традиционной системы непрерывного профессионального образования к реализации инноваций;

- наличия возможности использования всех форм формального, неформального и неформального обучения врача (самообразование; коллективные формы обучения по месту работы; обучение в образовательных организациях высшего образования и дополнительного профессионального образования);

- мотивации врача к развитию профессиональной квалификации.

В этой связи создаётся потребность в повышении квалификации медицинских и фармацевтических работников не 1 раз в 5 лет, как это проводилось до настоящего времени, а ежегодно. Дефицит медицинских работников приводит к тому, что они не могут отлучаться со своего рабочего места на период в 1-4 месяца для обучения по программам дополнительного профессионального образования, более рациональным является использование дистанционных образовательных технологий при продолжающейся трудовой деятельности. Это фактически и складывает систему непрерывного медицинского образования.

Непрерывное медицинское образование – это система образования, обеспечивающая непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение профессиональных компетенций.

Принципами непрерывного медицинского образования являются:

- индивидуальность,
- непрерывность,
- сотрудничество с профессиональными медицинскими и фармацевтическими организациями,
- широкое использование дистанционных технологий и электронного обучения,
- создание врачами и провизорами индивидуально-го портфолио.

18 и 36 часов, чтобы закрыть ежегодные образовательные потребности обучающихся врачей и провизоров. Зачастую программы касаются небольших разделов тех или иных специальностей и позволяют врачу усовершенствовать свой уровень подготовки по конкретной медицинской проблеме.

В Иркутском государственном медицинском университете созданы более чем 100 образовательных программ различной продолжительности, которые позволяют удовлетворить образовательные запросы во всем врачебным специальностям, утверждённым действующей номенклатурой.

Все образовательные программы ориентированы на обучение взрослых, т.е. сконструированы с позиций андрологии. Обусловлено это важнейшими предпосылками, о которых говорил ещё известный учёный и клиницист И.А. Кассирский: «В медицине и биологии, где ученые сталкиваются с трудным анализом наблюдений и эксперимента, а также сложнейших патологических явлений, создание неверных теорий, установление неправильных диагнозов происходит потому, что авторы их часто не умеют строго логически мыслить» [1].

Широко используется дистанционное и электронное обучение в системе Moodle, долгое время работающей в университете. Это позволяет обучать нуждающихся не только в г. Иркутске и Иркутской области, но и, фактически, во всех регионах Российской Федерации. Активно внедряются муляжи, фантомы и симуляторы разных классов, представленные на кафедре симуляционных технологий обучения с центром медицинской аккредитации. Разработаны специальные курсы повышения квалификации, которые позволяют освоить новые компетенций с использованием симуляторов [3].

В то же время в работе врачей необходимы ежегодное участие в конференциях и/или работа онлайн над образовательными модулями. Для этих целей создан портал sovetnmo.ru. Регистрация на нём позволяет вводить численно-буквенные коды, полученные на аккредитованных конференциях и др. образовательных мероприятиях, а также обучаться на дистанционных модулях.

Предполагается, что эти два ресурса будут интегрированы с федеральной базой медицинских работников, чтобы иметь возможность легко проверять информацию о выданных документах об образовании и квалификации, о допуске к медицинской деятельности, пройденных циклах, освоенных образовательных модулях, посещённых конференциях и т.д.

Таким образом, с 1 января 2016 года в Российской Федерации начались реформы допуска к медицинской деятельности (поэтапное введение аккредитации специалистов), а также переход к системе непрерывного медицинского образования медицинских работников. Подготовлен комплекс законодательных, нормативных

и правовых актов, направленных на внедрение этих изменений, знание которых позволит специалисту наилучшим образом адаптироваться в период изменений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.02.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И.А. О врачевании. – М.: Аслан, 1995. – 204 с.
2. Мошетова Л.К., Задворная О.Л. Непрерывное медицинское образование – фактор развития кадров здравоохранения и основа качества медицинской помощи. // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4. №2. – С.4-7.
3. Пикало И.А., Акудович Н.В., Анкудинов А.С., Мельников В.А. Опыт организации обучения на кафедре медицинской симуляции с центром аккредитации // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2017. – №6. – С.143-146.
4. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 N 982н «Об утверждении условий и порядка выдачи сертификата специалиста медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста».
5. Приказ Минздрава России от 9.06.2015 N 328 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций».
6. Приказ Минздрава России от 08.10.2015 N 707н «Об

утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки».

7. Приказ Минздрава России от 10.02.2016 N 83н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием».

8. Приказ Минздрава России от 02.06.2016 N 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов».

9. Приказ Минздрава России от 06.06.2016 N 352н «Об утверждении порядка выдачи свидетельства об аккредитации специалиста, формы свидетельства об аккредитации специалиста и технических требований к нему».

10. Пучкова М.В. Андрогические аспекты обучения в системе дополнительного профессионального образования медперсонала среднего звена // Альманах сестринского дела. – 2009. – Т. 2. №2. – С.29-34.

11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

REFERENCES

1. Kassirsky I.A. About healing. – Moscow: Aslan, 1995. – 204 p. (in Russian)
2. Moshetova L.K., Zadornaya O.L. Continued medical education – an evolution factor for healthcare manpower and a basis for medical care quality // Oftal'mologicheskiye vedomosti. – 2011. – Vol. 4. №2. – P.4-7. (in Russian)
3. Pikalo I.A., Akudovich N.V., Ankudinov A.S., Melnikov V.A. Experience in organizing training in the department of medical simulation with the accreditation center // Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy. – 2017. – №6. – P.143-146. (in Russian)
4. Order of the Ministry of Health of Russia from 29.11.2012 N 982n «On the approval of the conditions and procedure for issuing a certificate of a specialist to medical and pharmaceutical workers, the form and technical requirements of a certificate of a specialist». (in Russian)
5. Order of the Ministry of Health of Russia from 09.06.2015 N 328 «On the approval of the (in Russian)
6. Order of the Ministry of Health of Russia from 08.10.2015 N 707n «On approval of the Qualification requirements for medical

and pharmaceutical workers with higher education in the field of training «Health and Medical Sciences». (in Russian)

7. Order of the Ministry of Health of Russia from 10.02.2016 N 83n «On approval of the Qualification requirements for medical and pharmaceutical workers with secondary medical and pharmaceutical education». (in Russian)

8. Order of the Ministry of Health of Russia of 02.06.2016 N 334n «On approval of the Regulation on the accreditation of specialists». (in Russian)

9. Order of the Ministry of Health of Russia of 06.06.2016 N 352n «On approval of the procedure for issuing a certificate of accreditation of a specialist, the form of a certificate of accreditation of a specialist and technical requirements for him». (in Russian)

10. Puchkova M.V. Androgical aspects of training in the system of additional professional education of middle-level medical personnel // Al'manakh sestriynskogo dela. – 2009. – Vol. 2. №2. – P.29-34. (in Russian)

11. Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation». (in Russian)

Информация об авторах:

Малов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, ректор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: igmumalov@gmail.com; Калягин Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: akalagin@mail.ru; Щербатых Андрей Викторович – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, e-mail: irkutskii@mail.ru, Горяев Юрий Аркадьевич – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: rheumkonf@bk.ru; Бараховская Татьяна Васильевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: tvbar@bk.ru

Information About the Authors:

Malov Igor V. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, rector, e-mail: igmumalov@gmail.com; Kalyagin Alexey – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, head of Department of Introduces Internal Diseases, vice-rector, e-mail: akalagin@mail.ru; Scherbatikh Andrey V. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, vice-rector, e-mail: irkutskii@mail.ru, Goryaev Yury A. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, e-mail: rheumkonf@bk.ru; Barakhovskaya Tatiana Vasilevna – MD, PhD, assistant, e-mail: tvbar@bk.ru

РЕЦЕНЗИИ

© ЛУЦИК А.А. – 2017
УДК: 614.2

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ В.А. БЫВАЛЬЦЕВА, А.А. КАЛИНИНА, В.В. ШЕПЕЛЕВА «НЕСТАБИЛЬНЫЕ ФОРМЫ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА» (НОВОСИБИРСК, 2017)

Анатолий Андреевич Луцик
(Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,
ректор – д.м.н., проф. Л.К. Мошетева)

Резюме. Представлена рецензия на монографию В.А. Бывальцева, А.А. Калинина, В.В. Шепелева «Нестабильные формы дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника» (Новосибирск, 2017). Авторы отразили современные литературные данные о состоянии актуальной проблемы в вертебологии и общепринятых методах её нейро-ортопедической коррекции, а также результаты хирургического лечения собственных клинических наблюдений за пациентами нестабильными формами дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника. Данный труд должен быть доступен для каждого спинального хирурга, занимающегося оперативным лечением пациентов с дегенеративной патологией позвоночника, особенно для молодых нейрохирургов и травматологов-ортопедов, только начинающих карьеру.

Ключевые слова: рецензия; монография; позвоночник; дегенеративные заболевания; спинальная хирургия.

THE REVIEW ON THE MONOGRAPH BY V.A. BYVALTSEV, A.A. KALININ, V.V. SHEPELEV «UNSTABLE FORMS OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE VERTEBRAL-MOTOR SEGMENTS OF THE LUMBOSACRAL SECTION OF SPINE» (NOVOSIBIRSK, 2017)

A.A. Lutsik
(Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow, Russia)

Summary. A review on the monograph by V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, V.V. Shepelev «Unstable forms of degenerative diseases of the vertebral-motor segments of the lumbosacral section of spine» (Novosibirsk, 2017) is presented. The authors showed modern literary data on the status of the actual problem in vertebratology and the generally accepted methods of its neuro-orthopedic correction, as well as the results of the surgical treatment of patients, own clinical observations of unstable forms of degenerative diseases of the spine and motor segments of the lumbosacral section of spine. This work should be available for each spinal surgeon involved in the surgical treatment of patients with degenerative spine pathology, especially for young neurosurgeons and orthopedic traumatologists who are just beginning their careers.

Key words: review; monograph; spine; degenerative diseases; spinal surgery.

Рецензируемая монография посвящена актуальной проблеме современной спинальной хирургии – нестабильным формам дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника. Авторами тщательно изучены и обобщены различные аспекты диагностики и хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника сочетающихся с патологической сегментарной подвижностью.

В книге подробно описаны анатомо-физиологические, биомеханические, гистологические и иммуногистохимические особенности различных структур позвоночно-двигательных сегментов, вовлеченных в процесс дегенерации. Описаны теории этапов патогенеза дегенеративной болезни позвоночного столба с позиций актуальных исследований в данной области. Абсолютной новизной является подробное описание собственных результатов исследований в области этиопатогенеза дегенеративного поражения межпозвоночных дисков (МПД) с применением иммуногистохимии и методики диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, позволяющих обогатить показание к выполнению хирургических вмешательств, а также прогнозировать дальнейшее развитие дегенеративного каскада как в отдельном сегменте, так и во всей кинематической системе позвоночника.

Скруплезно изложены клинико-неврологические и рентгенологические критерии диагностики нестабильных форм дегенеративных заболеваний сегментов позвоночника. Детализированы и пояснены основные принципы стабильности и нестабильности позвоноч-

ника, факторы, влияющие на изменение пространственных взаимоотношений в позвоночно-двигательных сегментах. С учетом важных клинических и инструментальных параметров описаны современные представления о сегментарной нестабильности, как этапе формирования дегенеративного заболевания МПД, и дегенеративном спондилолистезе как следствие значимых изменений передних и задних опорных элементов позвоночного столба. Анализируются также литературные данные по основным способам и результатам хирургической коррекции патологической подвижности позвонков. Систематизированы и описаны результаты изучения биомеханики позвоночно-двигательных сегментов позвоночника, что, бесспорно, имеет важнейшее значение для обоснования и прогнозирования успешности оперативного вмешательства. Наглядно продемонстрированы основные способы исследования сагиттального баланса и указана его роль в восстановлении качества жизни и благоприятного клинического исхода у оперированных пациентов.

Подробно описаны основные этапы развития спинальной хирургии, возможности хирургического лечения дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника из переднего, бокового и заднего доступов и результаты их использования. Акцентировано внимание на основных причинах формирования синдрома неудачно оперированного позвоночника и способах его медикаментозной и хирургической коррекции, а также на возможностях профилактики и лечения дегенеративных заболеваний в смежных со спондилодезом сегментах. Обоснованы концепции

динамической и ригидной стабилизации позвонков и их влияние на биомеханику пояснично-крестцового отдела позвоночника, прогнозирование дальнейшего течения дегенеративного процесса в позвоночнике.

Важнейшими с практической точки зрения являются разделы, посвященные современным минимально-инвазивным методам хирургического лечения нестабильных форм дегенеративных заболеваний позвоночника. Патогенетически и патоморфологически обосновано выполнение декомпрессивно-стабилизирующих технологий при различных видах патологической подвижности позвоночно-двигательных сегментов. Большим вкладом в развитие спинальной нейрохирургии является анализ собственного опыта применения различных методик динамической и ригидной стабилизации по поводу нестабильности сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника. Для фиксации позвоночника использованы конструктивно различающиеся межостистые имплантаты для динамической стабилизации позвоночника, что позволило дать объективную сравнительную характеристику и результаты их применения. Комплексный клинико-инструментальный анализ отдаленных послеоперационных исходов позволил сформировать индивидуальный подход к применению межостистой фиксации в зависимости от анатомических особенностей пациента, персонифицировано выбрать оптимальную конструкцию с минимальными рисками формирования неблагоприятного исхода. Основные положения разработок авторов убедительно иллюстрируются клиническими наблюдениями с подробным изложением клинико-anamnestических и инструментальных данных обследования пациентов до и после оперативных вмешательств.

Разработана и использована авторами собственная классификация степени спондилолистеза с учетом комплексной оценки различных признаков дегенеративных изменений структурных элементов позвоночно-двигательных сегментов. На ее основе предложен алгоритм хирургической тактики при дегенеративном спондилолистезе с применением малотравматичных методик ригидной стабилизации и в сочетании с защищенными патентами РФ, способами доступа и реконструкции позвоночного канала, позволивших оптимизировать исходы хирургических вмешательств.

Монография «Нестабильные формы дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника» соответствует современному уровню мировой медицинской науки в лечении данных нозологических процессов. Книга имеет научную ценность и большую практическую значимость. Она будет полезна как специалистам в области спинальной хирургии, так и начинающим свой путь студентам, ординаторам и аспирантам в области нейрохирургии и ортопедии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 06.02.2017 г.

Информация об авторах:

Анатолий Андреевич Луцки – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нейрохирургии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, директор Новокузнецкой нейрохирургической клиники

Information About the Authors:

Anatoliy A. Lutsik – M.D., Ph.D., Professor of Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russia

ЮБИЛЕИ

УДК: 616 (092)

ДАМБАЕВ ГЕОРГИЙ ЦЫРЕНОВИЧ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

DAMBAYEV GEORGY TSYRENOVICH (ON THE 75TH ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)

В июне 2017 году исполняется 75 лет Георгию Цыреновичу Дамбаеву – видному отечественному хирургу, доктору медицинских наук, член-корреспонденту РАН и РАМН РФ, профессору, заведующему кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (г.Томск).

Г.Ц. Дамбаев родился 18 июня 1942 года в селе Холуй Кяхтинского района Бурят-Монгольской АССР. В 1959 году окончил Большекударинскую среднюю школу и поступил на лечебный факультет Читинского медицинского института. После окончания института (1965 год) по 1969 год работал хирургом и главным врачом участковой

больницы пос. Баляга Читинской области. С 1969 года по 1971 год обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии Томского медицинского института. С 1971 года Георгий Цыренович – врач-хирург, с 1973 г. – заведующий хирургическим отделением Петровск-Забайкальской центральной больницы №1. В 1973 году, являясь практическим врачом, защитил кандидатскую диссертацию на тему «Механо-электрический метод регистрации моторики желудочно-кишечного тракта». С марта 1976 года – ординатор клиники общей хирургии, с сентября того же года – ассистент. С 1979 года Г.Ц. Дамбаев – доцент кафедры общей хирургии и заведующий клиникой общей хирургии ТМИ. В эти годы он за-



нимается изучением моторики ЖКТ и ее автономной электростимуляцией, интенсивно изучает изменения тимуса у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией. Эти исследования легли в основу докторской диссертации. После защиты в 1988 году докторской диссертации «Хирургическая коррекция систем и органов у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией» избран заведующим кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Томского медицинского института (1989 г.).

Г.Ц. Дамбаев являлся председателем Общества хирургов Томской области (с 1998 по 2015 год), членом диссертационного совета при СибГМУ, Международной академии А-SME (Имплантаты с памятью формы), редакционной коллегии журналов: «Сибирский медицинский журнал (Томск)» и «Имплантаты с памятью формы» и «Вопросы реконструктивной и пластической хирургии». За высокие научные достижения и научно-практические разработки Г.Ц. Дамбаев награжден медалью ВДНХ в 1984 году, золотой медалью на международной выставке в Брюсселе в 2000 году, награжден медалью «За заслуги перед Отечеством» III степени в 2000 году, в 2007 году награжден медалью «Профессионал России» и орденом Гиппократ, орденом II степени «За профессиональную честь, достоинство и почетную деловую репутацию» в 2008 г. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия» (2003), звание почетного профессора Монгольского медицинского университета (2006). Г.Ц. Дамбаев победитель конкурса «Человек года – 2010 в Томской области» в номинации «Лидерство». 2015 году был удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

Г.Ц. Дамбаевым осуществлены крупные научные исследования в различных отраслях хирургии на стыке с

иммунологией реконструктивной хирургии, патофизиологии. Под его руководством изучены возможности использования нового класса имплантата, созданных на основе никелида титана в хирургии, травматологии урологии, челюстно-лицевой и торакальной хирургии, сосудистой хирургии и гинекологии. Активно ведутся экспериментальные исследования в области трансплантации печени, почек с использованием сосудистых полубиологических протезов и по формированию устойчивой иммунологической толерантности. В эксперименте и клинике создаются способы лечения с помощью трансплантации клеточных и органных культур на пористых носителях из никелида титана при сахарном диабете, псориазе, иммунодефицитных состояниях, анемиях, онкологических заболеваниях, бронхиальной астме, циррозе печени, прогрессирующей мышечной дистрофии.

Г.Ц. Дамбаевым впервые в мире проведены фундаментальные исследования поведения наноструктурного пористого никелида титана – медицинского материала нового поколения в биологических тканях и доказана возможность широкого его применения в качестве имплантата при различных хирургических операциях. Дамбаев Г.Ц. является одним из организаторов единственного в мире НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, базирующегося в г. Томске, где на протяжении уже почти более четверти века ведутся высокотехнологичные разработки по созданию имплантатов с памятью формы. Эти разработки с успехом апробируются и внедряются в клиническую практику лечебных учреждений России (клиники НИИ онкологии СО РАМН), Монголии, Кореи, Великобритании и других стран.

Г.Ц. Дамбаев является автором 604 работ, в том числе 22 монографий, 89 изобретений. Дамбаевым Г.Ц. разработаны руководства по применению имплантатов с памятью формы в медицине на русском и английском языках. Помимо этого, в 2010 году Георгий Цыренович опубликовал атлас циркулирующих клеток злокачественных новообразований – уникальный труд, единственное в мире исследование, показывающее и доказывающее наличие опухолевых клеток в крови пациента.

Г.Ц. Дамбаев подготовил 35 кандидатов и 14 докторов наук. Ученики Г.Ц. Дамбаева успешно работают в вузах, НИИ, учреждениях здравоохранения Российской Федерации, Германии, Монголии, в странах ближнего зарубежья и продолжают научные исследования.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», коллектив кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета (Томск), медицинского института Бурятского государственного университета, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья на долгие годы и дальнейших успехов в творческой деятельности!

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название работы, инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
четыре номера в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала. Тарифы на одноразовое размещение формата А4:		
черно-белая:	1 стр.	— 8000 руб.
	1/2 стр.	— 4000 руб.
	1/4 стр.	— 2500 руб.
цветная:	1 стр.	— 10000 руб.
	1/2 стр.	— 5000 руб.
	1/4 стр.	— 3000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*

Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.05.2017 г. в 14 час. 45 мин.

Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Издатель: Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*

Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*

EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**

