

Периодический теоретический и научно-практический журнал

ISSN 2075-4094

DOI 10.24411/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
(Электронный журнал)**

* * *

**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

Том 12, №4, 2018

RUSSIA, TULA

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл N ФС 77-33559 от 18.09.2008г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ №1757 от 27.01.2016 г.

Журнал основан в июле 1994 года в г.Туле. Электронная версия журнала выходит с 2007г. Пополняется в течение года.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет.

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула).

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула).

Зав. редакцией Е.В. Дронова.

Редактор С.Ю. Светлова.

Перевод И.С. Данилова.

Цель журнала: информирование о научных достижениях.

Задачи журнала: ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

Тематические направления: технологии восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии, санаторно-курортного лечения; биоинформатика; математическая биология; методологии системного анализа и синтеза в медико-биологических исследованиях; нанотехнологии в биомедицине; теоретические вопросы биологии и физиологии человека; математическое моделирование функционирования органов и систем; взаимодействие физических полей с живым веществом; клиника и методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний; функциональная и инструментальная диагностика; новые лекарственные формы; медицинские аспекты экологии; оздоровительные методы; исследования и разработка лечебно-диагностической аппаратуры и инструментария, систем управления в медицине и биологии; программное и техническое обеспечение новых медицинских технологий и экологических исследований. В журнале также отражены основные направления деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

Отрасли науки:

Медицинские науки (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ)
Journal of New Medical Technologies, eEdition

РЕДАКЦИЯ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-33559 от 18 сентября 2008 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций, регистрационное свидетельство электронного издания N 486, номер госрегистрации №0421200129 от 20.09.2011 г. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ №1757 от 27.01.2016 г.

DOI:10.24411/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)
Зам. главного редактора:
Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич д.м.н., профессор, зав. отделом рефлексотерапии НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, профессор кафедры восстановительной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Атлас Елена Ефимовна д.м.н., доцент, зав. кафедрой "Анатомия и физиология человека" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)
Борисова Ольга Николаевна д.м.н., доцент, зам. директора медицинского института, зав. кафедрой "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва), профессор кафедры Организации медико-биологических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Воронцова Зоя Афанасьевна д.б.н., профессор, зав. кафедрой "Гистология" Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (Воронеж)
Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Гонтарев Сергей Николаевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии медицинского института Белгородского государственного университета (Белгород)
Гусейнов Ариф Зияд Оглы д.м.н., профессор, зав. каф. хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии ЧОУ ДПО "Академия медицинского образования им. Ф.И. Инноземцева" (Санкт-Петербург), профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО "Тульский государственный университет"
Зилов Вадим Георгиевич академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)
Иванов Денис Викторович д.м.н., ген. директор ООО "Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий" (Москва), профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, директор центра повышения квалификации и переподготовки кадров в области медицины, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Анестезиологии и реаниматологии с курсов общего ухода за больными" Астраханской медицинской академии, главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Астраханской области
Козырев Олег Анатольевич д.м.н., профессор, проректор по учебной и воспитательной работе ГБОУ ВО "Смоленская медицинская академия" Минздрава России (Смоленск)
Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)
Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического управления при Правительстве РФ (Москва)
Малыгин Владимир Леонидович д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования и психотерапии "Московского государственного медико-стоматологического университета", руководитель центра психотерапии (Москва)

Наумова Эльвина Муратовна	д.б.н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Никитюк Дмитрий Борисович	член-корресп. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Несмеянов Анатолий Александрович	д.м.н., профессор, директор ООО "НОРДМЕД" (Санкт-Петербург)
Павлов Олег Георгиевич	д.м.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Пальцев Михаил Александрович	академик РАН, д.м.н., начальник отдела Курчатовского института (Москва)
Полунина Ольга Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского института (Астрахань)
Сапожников Владимир Григорьевич	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Сороцкая Валентина Николаевна	д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Субботина Татьяна Игоревна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Общая патология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Тутельян Виктор Александрович	академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Фудин Николай Андреевич	Член-корр. РАН, д.б.н., профессор, зам директора и зав. лабораторией системных механизмов спортивной деятельности ГУ "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина" (Москва)
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хритинин Дмитрий Федорович	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Москва)
Цыганков Борис Дмитриевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова (Москва)
Честнова Татьяна Викторовна	д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Чучалин Александр Григорьевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Юргель Николай Викторович	д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Москва)
E. Fitzgerald	профессор, доктор медицинских наук, professor and Chair Department of Epidemiology and Biostatistics, University at Albany (USA, Albany)

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

Редактор: С.Ю. Светлова, Перевод: И.С. Данилова

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович	академик РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта (Санкт-Петербург)
Жеребцова Валентина Александровна	д.б.н., директор Центра детской психоневрологии, профессор кафедры "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета
Зарубина Татьяна Васильевна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВО "Российский научный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава (Москва), зам. директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)
Марийко Владимир Алексеевич	д.м.н., профессор кафедры "Хирургические болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Мидленко Владимир Ильич	д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, травматологии и ортопедии, урологии ФГБОУ УлГУ (Ульяновск)
Чамсутдинов Наби Умматович	д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Дагестанского государственного университета (Махачкала)
Bredikis Jurgis Juozo	Эмерит-профессор Вильнюсского университета (Литва)
Kofler Walter Wolgan	доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова
Weidong Pan	PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай)
M.Taborsky	PhD, зав. кардиологической клиникой г.Оломоуц (Чехия)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета

Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73

E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

ФЕОФИЛОВА М.А., ТОМАРЕВА Е.И., ЕВДОКИМОВА Д.В. МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ	
FEOFILOVA M.A., TOMAREVA E.I., EVDOKIMOVA D.V. MULTIVARIATE ANALYSIS OF INFLUENCE OF LIFESTYLE PARAMETERS AND PROFESSIONAL ACTIVITIES IN THE ORIGIN AND DEVELOPMENT OF UTERINE MYOMA	10
ГЕЙМЕРЛИНГ В.Э., МОЛОКАНОВА М.В., ЮДИНА А.С. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК В ВОЗРАСТЕ ОТ 18 ДО 24 ЛЕТ	16
GEYMERLING V.E., MOLOKANOVA M.V., YUDINA A.S. HEALTH CONDITION AND MENSTRUAL FUNCTION IN 18 TO 24 YEARS STUDENTS	
КАРЕЛИН Д.О. ТРЕВОЖНОСТЬ КАК ЛИЧНОСТНЫЙ ФАКТОР СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА У СТУДЕНТОВ ВУЗА	21
KARELIN D.O. ANXIETY AS A PERSONAL FACTOR OF SUICIDAL RISK IN STUDENTS OF THE HIGHER EDUCATION	
ЕВДОКИМОВА Д.В., КАРЕЛИН Д.О. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	27
EVDOKIMOVA D.V., KARELIN D.O. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AT CHILDREN AND TEENAGERS	
ТОКАРЕВ А.Р. ВОЗМОЖНОСТИ АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО МЕТОДА ВЫЯВЛЕНИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ИНЖЕНЕРНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ	32
ТОКАРЕВ А.Р. OPPORTUNITIES OF THE HARDWARE-PROGRAM METHOD OF DETECTION PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN ENGINEERING AND TECHNICAL WORKERS	
РАМАЗАНОВА С.С., МАНУХИН И.Б., ФИРИЧЕНКО С.В., СМЕРНОВА С.О. ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	38
RAMAZANOVA S.S., MANUKHIN I.B., FIRICHENKO S.V., SMIRNOVA S.O. THE PROBLEM OF QUALITY ASSESSMENT OF HEALTH CARE AT THE ECTOPIC PREGNANCY	
ГУСЕЙНОВ Т.С., ГУСЕЙНОВА С.Т., ГУСЕЙНОВ С.Т., ЭСЕДОВА А.Э., СУЛЕЙМАНОВА Р.Г. МОРФОЛОГИЯ КИШЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ	47
GUSEYNOV T.S., GUSEYNOVA S.T., GUSEYNOV S.T., ESEDOVA A.E., SULE'MANOVA R.G. MORPHOLOGY OF INTESTINAL GLANDS IN DEHYDRATION	
ВЕЧЕРКИНА Ж.В., ЧИРКОВА Н.В., МОРОЗОВ А.Н., ЧУБАРОВ Т.В., СМОЛИНА А.А. ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	52
VECHERKINA Zh.V., CHIRKOVA N.V., MOROZOV A.N., CHUBAROV T.V., SMOLINA A.A. ASSESSMENT OF DENTAL STATUS IN ADOLESCENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT	

АТЯКШИН Д.А., ЕНЬКОВА Е.В., ВУКОЛОВА В.А., РЫЖИКОВ Ю.С. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНТАКТНОГО И РУБЦОВО-ИЗМЕНЕННОГО МИОМЕТРИЯ	57
АТІАКSHIN D.A., ENKOVA E.V., VUKOLOV V.A., RYZHIKOV Y.S. CLINICALLY RELEVANT MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE INTACT AND SCARRED MYOMETRIUM	
ШИЛОВ А.В., МНИХОВИЧ М.В., ЛУЧИНИН В.В., ВАСИН И.В., СНЕГУР С.В., КАЗАНЦЕВА Г.П., СОЛОМАТИНА Л.М. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА	65
SHILOV A.V., MNIKHOVICH M.V., LUCHININ V.V., VASIN I.V., SNEGUR S.V., KAZANTSEVA G.P., SOLOMATINA L.M. PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC ENDOMETRITIS	
МОРОЗОВА Е.Н., ТВЕРСКОЙ А.В., АСАДОВ Р.И., МОРОЗОВ В.Н. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У СТУДЕНТОВ НЕГРОИДНОЙ РАСЫ, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЙ УРОВЕНЬ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА	71
MOROZOVA E.N., TVERSKOY A.V., ASADOV R.I., MOROZOV V.N. MORPHOLOGICAL FEATURES OF BUCCAL EPITHELIUM IN STUDENTS OF NEGROID RACE WITH DIFFERENT LEVEL OF ORAL HYGIENE	

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE**

ЗУЛЬПУКАРОВА Н.М., МАМАЕВ И.А., МАГОМЕДАЛИЕВА С.Г., АДИЛОВА М.А., ИСАЕВА Р.Х., ДЖАВАТХАНОВА М.И. ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНО- ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН	77
ZULPUKAROVA N.M., MAMAEV I.A., MAGOMEDALIEVA S.G., ADILOVA M.A., ISAYEV R.K., DZHAVATKHANOVA M.I. EPIDEMIC AND CLINICAL FEATURES OF SOME NATURAL FOCAL INFECTIOUS DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN	
ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., ТИТОВ И.Г., КИТАНИНА К.Ю. ОЦЕНКА ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ В ПЕРСПЕКТИВЕ И В НАСТОЯЩЕМ	83
LASTOVETSKY A.G., TITOV I.G., KITANINA K.Yu. EVALUATION THE PRINCIPLES OF LEAN MANUFACTURING IN MEDICAL INSTITUTIONS IN PERSPECTIVE AND IN PRESENT	
ХРОМУШИН В.А., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., КИТАНИНА К.Ю., ГЕВОРКЯН Т.Г. АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО ДИНАМИКЕ ВОЗРАСТНОГО ДОЖИТИЯ	94
KHROMUSHIN V.A., LASTOVETSKY A.G., KITANINA K.Yu., GEVORKYAN T.G. ANALYSIS OF THE MORTALITY OF THE POPULATION OF THE TULA REGION FROM MALIGNANT NEOPLASMS ACCORDING TO THE DYNAMICS OF THE AGE-OLD SURVIVOR	
ГУЛОВ В.П., КОСОЛАПОВ В.П., СЫЧ Г.В., СКРЫПНИКОВ А.В., ХВОСТОВ В.А. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ НАДЕЖНОСТИ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ИНФОРМАЦИИ ОТ НЕСАНКЦИОНИРОВАННОГО ДОСТУПА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ	103
GULOV V.P., KOSOLAPOV V.P., SICH G.V., SKRIPNIKOV A.V., KHVOSTOV V.A. METHODOLOGY OF EVALUATION THE RELIABILITY OF THE INFORMATION PROTECTION SYSTEM FROM UNAUTHORIZED ACCESS TO THE MEDICAL INFORMATION SYSTEM	
ХРОМУШИН В.А., КИТАНИНА К.Ю., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г. ОБОБЩЕННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДАПТИВНЫХ ВАРИАНТОВ КРИТЕРИЕВ СТРУКТУРНЫХ РАЗЛИЧИЙ	109

- KHROMUSHIN V.A., KITANINA K.YU., LASTOVETSKIY A.G.**
GENERALIZED EVALUATION OF HEALTH INDICATORS WITH THE USE OF ADAPTIVE VARIANTS OF CRITERIA FOR STRUCTURAL DIFFERENCES
- КИТАНИНА К.Ю., ХРОМУШИН В.А., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., НИКИТИН С.В.**
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВЕДШИХ К СМЕРТИ, НА ПРИМЕРЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ 116
- KITANINA K.YU., KHROMUSHIN V.A., LASTOVETSKIY A.G., NIKITIN S.B.**
EVALUATION OF THE QUALITY OF DIAGNOSIS OF DISEASES, LEADING TO DEATH, ON THE EXAMPLE OF NEOPLASMS
- КАНЕВА Д.А., БРЕУСОВ А.В., ХАРЧЕНКО В.В.**
СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ 123
- KANEVA D.A., BREUSOV A.V., HARCHENKO V.V.**
SOCIOLOGICAL ASPECTS OF ACTIVITY OF MEDICAL PERSONNEL OF THE STOMATOLOGIC ORGANIZATIONS OF VARIOUS FORM OF OWNERSHIP
- ЕСЬКОВ В.В., ХАДАРЦЕВА К.А., ФИЛАТОВА О.Е., ИВАНОВ Д.В.**
ГОМЕОСТАЗ, КАК ПОСТОЯНСТВО НЕПОСТОЯННОГО (обзор литературы) 132
- ES'KOV V.V., KHADARTSEVA K.A., FILATOVA O.E., IVANOV D.V.**
HOMEOSTASIS, AS THE CONSTANCY OF THE INCONSTANCY (literature review)
- ФУДИН Н.А., ТРОИЦКИЙ М.С., ХАДАРЦЕВА К.А.**
ГИПОТЕРМИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У СПОРТСМЕНОВ 142
- FUDIN N.A., TROITSKY M.S., KHADARTSEVA K.A.**
HYPOTHERMIA AND PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN ATHLETES

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- СУББОТИНА Т.И., ЯШИН А.А.**
РЕЗОНАНСНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ С БИОСИСТЕМАМИ. Ч. II. Экспериментальные исследования электромагнитных биорезонансов 152
- SUBBOTINA T.I., YASHIN A.A.**
RESONANCE EFFECTS IN THE INTERACTION OF ELECTROMAGNETIC FIELDS WITH BIOSYSTEMS Part II. Experimental Studies of Electromagnetic Bioresonances
- ТЕРЕХОВ И.В., БОНДАРЬ С.С.**
СОСТОЯНИЕ МИТОГЕН-АКТИВИРУЕМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц 172
- TEREKHOV I.V., BONDAR S.S.**
THE STATE OF MITOGEN-ACTIVE SIGNAL WAY IN MONONUCLEAR CELLS OF THE WHOLE BLOOD IN THE POST-CLINICAL PHASE OF PULMONARY PNEUMONIA ON THE INFLUENCE OF MICROWAVE FREQUENCY 1 GHz
- ТЕРЕХОВ И.В.**
ВЛИЯНИЕ ДНК МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 3А И ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ НА СОДЕРЖАНИЕ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ФОСФАТАЗ *PTP1B* И *PP2CA*, А ТАКЖЕ ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ 179
- TEREKHOV I.V.**
INFLUENCE OF METHYLTRANSFERASE DNA 3A AND HISTONE DEACETYLASE ON THE CONTENT IN THE MONONUCLEAR CELLS OF THE WHOLE BLOOD IN PRACTICALLY HEALTHY PERSONS PHOSPHATES *PTP1B* AND *PP2CA*, AND ALSO PRODUCTION OF CYTOKINES
- ТЕРЕХОВ И.В., БОНДАРЬ С.С.**
СОСТОЯНИЕ СПОНТАННОЙ И МИТОГЕН-СТИМУЛИРУЕМОЙ ПРОДУКЦИИ ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц 189
- TEREKHOV I.V., BONDAR S.S.**
THE STATE OF SPONTANEOUS AND MITOGEN-STIMULATED PRODUCTION OF ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL AND VASOACTIVE MOLECULES IN THE

POSTCLINICAL PHASE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DUE TO EXPOSURE TO MICROWAVE FREQUENCY OF 1 GHZ

БОНДАРЬ С.С., ТЕРЕХОВ И.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3, РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА И АУТОФАГИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛИЦ ПОД ВЛИЯНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ЧАСТОТОЙ 1 ГГЦ

195

BONDAR S.S., TEREKHOV I.V.

INTERRELATION OF CASPASE-3 ACTIVITY, APOPTOSIS REGULATORS AND AUTOPHAGIA IN PRACTICALLY HEALTHY YOUNG PEOPLES UNDER THE INFLUENCE OF LOW-INTENSIVE RADIATION OF FREQUENCY 1 GHz

БОНДАРЬ С.С., ТЕРЕХОВ И.В.

УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РЕПАРАЦИИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ДНК И ГИСТОНОВ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ

205

BONDAR S.S., TEREKHOV I.V.

THE LEVEL OF FACTORS OF REPARATION AND EPIGENETIC MODIFICATION OF DNA AND HISTONES IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSIVE MICROWAVE IRRADIATION OF THE WHOLE BLOOD

АГАДЖАНОВА Л.С., РУМЯНЦЕВА Т.А.

АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В НЕЙРОНАХ ИНТРАМУРАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ВАГОТОМИИ

213

AGADZHANOVA L.S., RUMYANCEVA T.A.

CHOLINESTERASE ACTIVITY IN NEURONS OF INTRAMURAL GANGLIA IN DIFFERENT PARTS OF RATS' STOMACH UNDER THE VAGOTOMY

БАРХИНА Т.Г., ГУЩИН М.Ю., АЛЕКСЕЕВ Ю.В., ИВАНОВ А.В., ДАВЫДОВ Е.В., ЮДИНА Е.Б.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ И ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТОКИСЛОРОДНОГО И ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ

218

BARKHINA T.G., GUSHCHIN M.Y., ALEKSEEV Y.V., IVANOV A.V., DAVYDOV E.V., YUDINA E.B.

ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF DIFFERENT POPULATIONS OF BLOOD CELLS DURING ALLERGIC DISEASES AND EFFECTS OF LIGHT-OXYGEN AND PHOTODYNAMIC EFFECTS

ЕФРЕМОВА О.А., ЛЮБОВЦЕВА Л.А., ИГНАТЬЕВА Е.Н., ГАМЗАЛИЕВА Ш.Я., БУРМИСТРОВА М.В.

ЭФФЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЕ КРАСНОГО СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОАМИНСОДЕРЖАЩИЕ СТРУКТУРЫ КОЖИ

225

EFREMOVA O.A., LUBOVITSEVA L.A., IGNATYEVA E.N., GAMZALIEVA S.Y., BURMISTROVA M.V.

EFFECT OF RED LED RADIATION ON BIOAMINSINFLOWING SKIN STRUCTURES

ЗАРЕЧНОВА Н.Н., СЛЫНЬКО Т.Н.

ВЛИЯНИЕ ГОРНОЙ ГИПОКСИИ НА ОРГАНЫ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

230

ZARECHNOVA N.N., SLYINGO T.N.

MOUNTAIN HYPOXIA EFFECT ON THE ENDOCRINE SYSTEM INSUFFICIENCY OF HORMONES OF THE ADRENAL GLAND AND THE PANCREAS

КОРОБЦОВ А.В., КАЛИНИЧЕНКО С.Г., МАТВЕЕВА Н.Ю.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОФИНОВ И ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯ В НЕОКОРТЕКСЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

235

KOROVTSOV A.V., KALINICHENKO S.G., MATVEEVA N.YU.

CHARACTERIZATION OF NEUROTROPHINS AND THEIR LOCALIZATION IN THE NEOCORTEX OF RATS WITH ACUTE EXPERIMENTAL ISCHEMIA

КОСТРОВА О.Ю., СТОМЕНСКАЯ И.С., МЕРКУЛОВА Л.М., СТРУЧКО Г.Ю., КОТЁЛКИНА А.А.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

242

- KOSTROVA O.YU., STOMENSKAJA I.S., MERKULOVA L.M., STRUCHKO G.YU., KOTELKINA A.A.**
MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ADRENAL GLANDS IN THE RAT ON THE BACKGROUND OF BREAST CANCER DEVELOPMENT
- КОНДАШЕВСКАЯ М.В., ПОНОМАРЕНКО Е.А.**
АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА 249
- KONDASHEVSKAYA M.V., PONOMARENKO E.A.**
ANALYSIS OF MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF LIVER AND HEART AT MODELING POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER
- КОТЁЛКИНА А.А.**
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР ТИМУСА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ 255
- KOTELKINA A.A.**
MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THYMUS TISSUE STRUCTURES IN CARCINOGENESIS OF DIFFERENT LOCALIZATION
- ЛОГИНОВА Н.П., ЧЕТВЕРТНЫХ В.А., ЧЕМУРЗИЕВА Н.В.**
ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ТИМУСЕ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ПОРОКЕ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ 260
- LOGINOVA N.P., CHETVERTNYH V.A., CHEMURZIEVA N.V.**
IMMUNOMORPHOLOGICAL PROCESSES IN THYMUS IN CONGENITAL HEART DISEASE IN CHILDREN
- ЛУЗИКОВА Е.М., ОГАНЕСЯН Л.В., КУЛАКОВА К.С., СЕРГЕЕВА В.Е.**
ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА BCL-2 СИСТЕМУ СЕЛЕЗЁНКИ И ТИМУСА В РАЗНЫХ СВЕТОВЫХ УСЛОВИЯХ 265
- LUTIKOVA E.M., OGANESYAN L.V., KULAKOV K.S., SERGEEVA V.E.**
THE EFFECT OF MELATONIN ON BCL-2 SPLEEN AND THYMUS IN DIFFERENT LIGHT CONDITIONS
- МИЛЬТО И.В., СУХОДОЛО И.В., ИВАНОВА В.В.**
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕННИКОВ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ СУСПЕНЗИИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА 272
- MILTO I.V., SUKHODOLO I.V., IVANOVA V.V.**
THE MORPHOMETRIC DESCRIPTION OF RAT TESTIS STRUCTURE AFTER SINGLE INJECTION OF MODIFIED MAGNETITE NANOPARTICLES
- МНИХОВИЧ М.В., БЕЗУГЛОВА Т.В., МИДИБЕР К.Ю., БУНЬКОВ К.В., ВАСИН И.В., СНЕГУР С.В., КАЗАНЦЕВА Г.П., ПАВЛОВА Ю.Г.**
МОЛЕКУЛЯРНАЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОЦЕНКА ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА 277
- MNIKHOVICH M.V., BEZUGLOVA T.V., MIDIBER K.YU., BUNKOV K.V., VASIN I.V., SNEGUR S.V., KAZANTSEVA G.P., PAVLOVA Y.U.**
MOLECULAR, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ULTRASTRUCTURAL EVALUATION OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN BREAST CARCINOMAS OF NONSPECIFIC TYPE
- ШИЛОВ А.В., МНИХОВИЧ М.В., КАЛИНИН Р.Е., КАКТУРСКИЙ Л.В., СУЧКОВ И.А., РУДНИЦКИЙ С.В., МАШКОВЦЕВ О.В., КАЗАНЦЕВА Г.П.**
АДАПТАЦИОННЫЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 282
- SHILOV A.V., MNIKHOVICH M.V., KALININ R.E., KAKTURSKY L.V., SUCHKOV I.A., RUDNITSKY S.V., MASHKOVTSSEV O.V., KAZANTSEVA G.P.**
ADAPTATION AND PATHOLOGICAL CHANGES OF ENDOTHELIA AT L-NAME OF INDUCED DYSFUNCTION IN EXPERIMENT
- МЯЧИНА О.В., ПАШКОВ А.Н., ЕСАУЛЕНКО И.Э., ПУЗИН С.Н., ЗУЙКОВА А.А.**
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИСТАЛЛОГРАФИИ СЕКРЕТОВ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 287
- МЯЧИНА О.В., ПАШКОВ А.Н., ЕСАУЛЕНКО И.Э., ПУЗИН С.Н., ЗУЙКОВА А.А.**
USE OF CRYSTALLOGRAPHY OF MAJOR SALIVARY GLANDS SECRETION IN THE ESTIMATION OF REHABILITATION EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH DIABETES

MELLITUS TYPE 2

**НАСОНОВА Н.А., АЛЕКСЕЕВА Н.Т., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Г., СОКОЛОВ Д.А.,
ИЛЬЧЕВА В.Н., АНОХИНА Ж.А., МАСЛОВ Н.В., ГУНДАРОВА О.П., МИНАСЯН В.В.**

ОДНОКРАТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ПРИВОДИТ К МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ В ХВОСТАТОМ ЯДРЕ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

294

**NASONOVA N.A., ALEKSEEVA N.T., KVARATSKHELIYA A.G., SOKOLOV D.A.,
IL'ICHEVA V.N., ANOKHINA ZH.A., MASLOV N.V., GUNDAROVA O.P., MINASYAN V.V.**

A SINGLE EXPOSURE TO LOW DOSES OF IONIZING RADIATION LEADS TO
MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE CAUDATE NUCLEUS OF THE BRAIN

**МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОБРАЗА ЖИЗНИ
И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ
МИОМЫ МАТКИ**

М.А. ФЕОФИЛОВА*, Е.И. ТОМАРЕВА**, Д.В. ЕВДОКИМОВА**

*ГУЗ «Тульская областная станция переливания крови»,
ул. Фридриха Энгельса 56, Тула, 300012, Россия, e-mail: masha_feofilova@mail.ru
** Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В проспективном наблюдении изучены 98 женщин, страдающие миомой матки и находившиеся на оперативном лечении в гинекологическом отделении Тульской областной клинической больницы в течение 2011-2012 годов. Контрольная группа состояла из 97 штатных женщин-доноров отделения трансфузиологии указанного выше учреждения.

Установлено, что с помощью кластерного анализа результивных признаков образа жизни обследуемых при миоме матки выявляется высокая интегрированность особенностей питания и употребления жидкости, соблюдения режима труда и отдыха, полноценности дневного отдыха, тогда как продолжительность заболевания миомой матки близко объединяется с условиями профессиональной деятельности женщин. Компонентный анализ детализирует профилактическую направленность действия ряда показателей активного здорового образа жизни обследуемых в развитии миомы матки (сочетание положительно направленных факторов трудовой деятельности и отдыха, питания и физической активности), однонаправленное действие продолжительного вынужденного положения тела при профессиональной деятельности и тяжелого физического труда в продолжительном заболевании миомой, выявляет значительную роль ограничений в питании женщин в возникновении миомы матки.

Определенный в исследовании спектр особенностей образа жизни и профессиональной деятельности у женщин с миомой матки может быть использован в индивидуализированном подборе профилактических мероприятий на раннем и доклиническом этапе заболевания.

Ключевые слова: миома матки; образ жизни; профессиональная деятельность; многомерный анализ.

**MULTIVARIATE ANALYSIS OF INFLUENCE OF LIFESTYLE PARAMETERS AND
PROFESSIONAL ACTIVITIES IN THE ORIGIN AND DEVELOPMENT OF UTERINE MYOMA**

M.A. FEOFILOVA*, E.I. TOMAREVA**, D.V. EVDOKIMOVA**

*Tula Regional Station of Blood Transfusion,
Fridrikha Engel'sa St. 56, Tula, 300012, Russia, e-mail: masha_feofilova@mail.ru
**Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. In the prospective study of 98 women suffering from uterine myoma, who were on surgical treatment in the gynecological department of the Tula Regional Clinical Hospital during 2011-2012 yy., were studied. The control group consisted of 97 women-donors from the transfusiology department of the same institution.

It was found that by the cluster analysis of the effective signs of lifestyle for the examined uterine myoma females revealed high integration of features of nutrition and fluid consumption, compliance to the regime of work and rest, the usefulness of daytime rest, while the duration of the uterine myoma is closely combined with the conditions of professional activity of women.

Component analysis revealed the preventive effect of a some indicators of active healthy lifestyle in the development of uterine fibroids (a combination of positive factors of work and rest, nutrition and physical activity), unidirectional effect of prolonged forced position of the body in professional activities and heavy physical labor in prolonged duration of myoma, reveals a significant role of restrictions in the nutrition of women in the occurrence of uterine fibroids.

The spectrum of lifestyle and professional activities of women with uterine myoma determined in the study can be used in the individualized selection of preventive measures at the early and preclinical stage of the disease.

Key words: uterine myoma; lifestyle; professional activity; multivariate statistics.

Введение. Наметившаяся в последние десятилетия тенденция к ступенчатому ухудшению состояния здоровья населения России и нерешенная до конца демографическая проблема вызывают необходимость решения вопросов, касающихся заболеваний нарушающих репродуктивную функцию [4, 12-14].

К наиболее часто встречаемым заболеваниям патологии репродуктивной системы женщины относят миому матки, которая встречается почти у каждой третьей женщины в репродуктивном возрасте и составляет третью часть пациентов гинекологического профиля [11, 16-18]. Диагностика миомы матки ранее осуществлялась в возрасте 32,8 года в среднем, а оперативное лечение патологии имело место в 44,4 года [1, 15]. В настоящее время миома матки регистрируется в более молодом возрасте, что в значительной степени объясняется более совершенными неинвазивными методами диагностики, приближающиеся по своей разрешающей способности к гистологическим, а также широкой распространенностью предрасполагающих к заболеванию факторов риска (увеличение использования методологий оперативной диагностики и лечения репродуктивных органов у женщин, высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов) [8, 10, 11, 16, 17].

Вместе с тем, в существующих литературных данных недостаточно представлены научные разработки, посвященные изучению вклада иницирующих и способствующих медико-социальных факторов в формирование миомы матки, что может послужить основой для создания инновационного комплекса профилактических мероприятий в возникновении и развитии указанной патологии [2, 3, 5-7].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли параметров образа жизни и профессиональной деятельности в возникновении и развитии миомы матки.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования выступили 98 пациентов гинекологического отделения ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» в возрастных границах от 30 до 62 лет в течение 2011-2012 годов, получавших оперативное лечение при установлении у них миомы матки. Женщинам с миомой матки выполнялись следующее оперативное лечение: лечебно-диагностическое выскабливание полости матки, энуклеация узлов, ампутация или экстирпация матки. Группа сравнения состояла из 97 здоровых женщин – штатных доноров отделения трансфузиологии указанного выше учреждения в возрасте от 18 до 61 лет и аналогичном периоде сбора данных [13].

Обследуемые женщины выбирались путем сплошного метода наблюдения, включались в исследование однократно после обязательного получения добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании. Данное исследование рассмотрено и утверждено Комитетом по биоэтике Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Образ жизни респондентов основывался на характеристиках предлагаемой им для заполнения специализированной анкеты, модифицированной согласно тематике исследования из источников [7, 9]. Используемая анкета предусматривала пять основных блоков вопросов: ведущие параметры профессиональной деятельности-отдыха и материального обеспечения обследуемых; особенности питания женщин; данные психолого-эмоциональных установок и климата в семье; установки к сохранению здоровья и вредные привычки респондентов; длительность контакта обследуемых с различными видами профессиональной деятельности.

Статистическая обработка на начальном этапе исследования предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем переменным стандартными методами и формирование набора результативных признаков для последующего многомерного анализа.

Закономерности направленного влияния факторов образа жизни и профессиональных вредностей на возникновение и развитие миомы матки выявлялись с помощью методов многомерной статистики – кластерного анализа и метода главных компонент на основе анализа корреляционной матрицы. Выбор использования методов системного анализа данных (кластерного анализа и метода главных компонент) основывался на расширенных возможностях многомерного анализа данных, которые позволяют выявлять скрытые закономерности взаимодействия признаков и факторов по сравнению с методами описательной статистики.

Материал обработан с помощью прикладных статистических программ «Statgraphics 3.0» и «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. При корреляционном анализе выявлены достоверные прямые связи различной силы между наличием миомы и присутствием финансовых затруднений у обследуемых ($r=+0,183$, $P<0,05$), длительностью дневного отдыха ($r=+0,254$, $P<0,001$), возникновением стрессовых ситуаций за последние 6 месяцев ($r=+0,210$, $P<0,01$), присутствием ограничений в питании ($r=+0,321$, $P<0,001$), объемом выпиваемой жидкости в день ($r=+0,228$, $P<0,01$), частотой приема аспирина ($r=+0,185$, $P<0,05$), предпочтением крепких алкогольных напитков ($r=+0,175$, $P<0,05$), продолжительностью вынужденного положения тела при профессиональной деятельности ($r=+0,158$, $P<0,05$). Обнаружены достоверные обратные корреляционные связи различной силы между наличием миомы и умственным напряжением во время трудовой деятельности обследуемых ($r=-0,216$, $P<0,01$), регулярностью употребления фруктов ($r=-0,326$, $P<0,001$), регулярностью употребления кисломолочных продуктов ($r=-0,166$,

$P < 0,05$), наличием качественных предпочтений в рационе продуктов питания ($r = -0,322$, $P < 0,001$), частотой курения ($r = -0,369$, $P < 0,001$), частотой употребления алкоголя ($r = -0,214$, $P < 0,01$), регулярностью занятий физической культурой ($r = -0,162$, $P < 0,05$), регулярностью соблюдения режима труда и отдыха ($r = -0,213$, $P < 0,01$), регулярностью пеших прогулок на свежем воздухе ($r = -0,336$, $P < 0,001$), продолжительностью тяжелого физического труда ($r = -0,251$, $P < 0,001$).

Кластерный анализ исследуемых результативных признаков при миоме матки выявил два основных кластера, определяемых длительностью вынужденного положения тела в процессе профессиональной деятельности, суммарной экспозицией времени тяжелого физического труда, длительностью заболевания миомой матки с уровнем объединения 0,826, а также продолжительностью отдыха обследуемых в течение дневного периода, объемом суточного потребления жидкости, регулярностью присутствия в пищевом рационе фруктов и кисломолочных продуктов, соблюдаемостью режима труда и отдыха, регулярностью активного отдыха в виде пеших прогулок с уровнем объединения 0,856 (рис.).

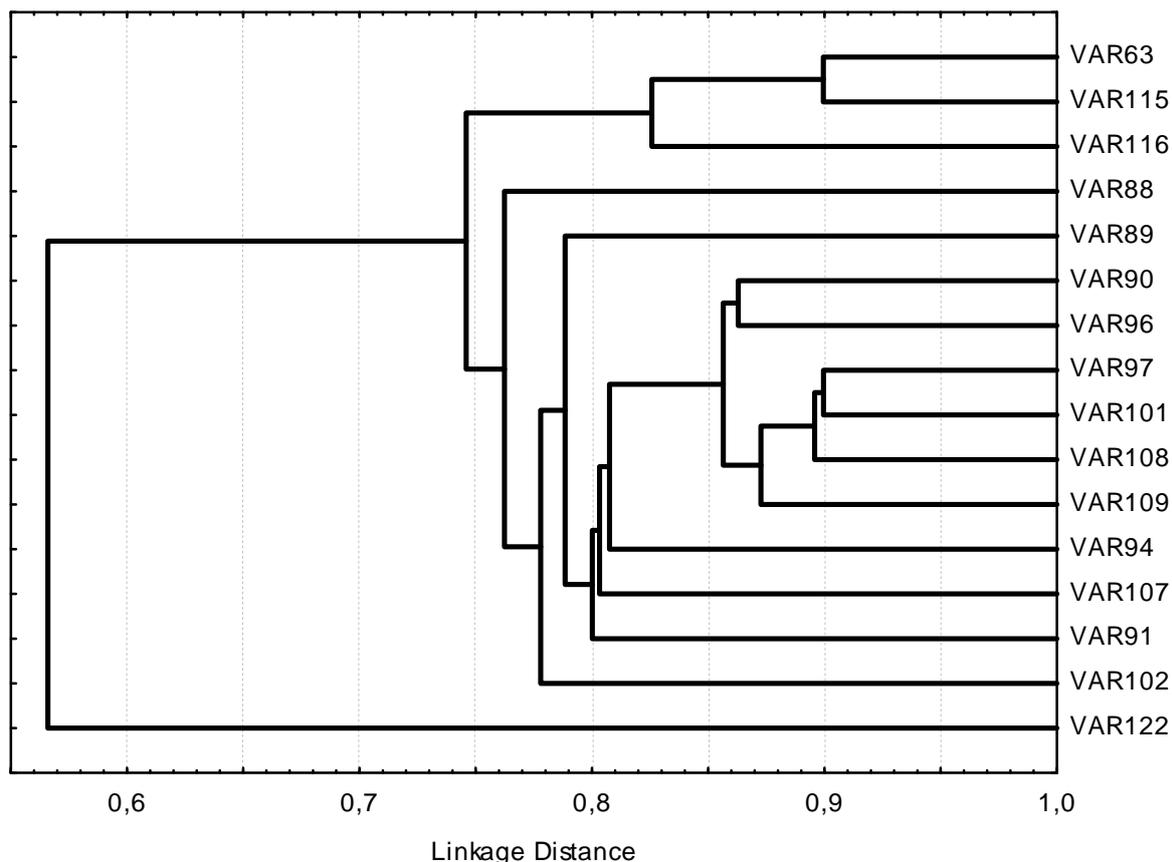


Рис. Дендрограмма результативных признаков образа жизни обследуемых.

Примечание: VAR63 – продолжительность заболевания миомой матки, VAR88 – уровень умственного напряжения во время трудовой деятельности, VAR89 – наличие финансовых затруднений, VAR90 – длительность дневного отдыха, VAR91 – регулярность возникновения стрессовых ситуаций, VAR94 – наличие ограничений в питании, VAR96 – объем выпиваемой жидкости в день, VAR97 – регулярность употребления фруктов, VAR101 – регулярность употребления кисломолочных продуктов, VAR102 – наличие качественных предпочтений в рационе продуктов питания, VAR107 – регулярность занятий физической культурой, VAR108 – регулярность соблюдения режима труда и отдыха, VAR109 – регулярность пеших прогулок на свежем воздухе, VAR115 – продолжительность вынужденного положения тела при профессиональной деятельности, VAR116 – продолжительность тяжелого физического труда, VAR122 – наличие миомы матки

Результативные признаки, подвергнутые анализу с помощью метода главных компонент образуют три значимые компоненты. Первая главная компонента составляет почти половину дисперсии системы исследуемых признаков и отражает взаимодействие высокого уровня умственного напряжения во время трудовой деятельности, длительного дневного отдыха, регулярного употребления фруктов и кисломолочных продуктов с качественными предпочтениями в пищевом рационе питания, регулярных занятий физическими упражнениями, соблюдения режима труда и отдыха, частых пеших прогулок на улице и

отсутствия миомы матки (табл. 1). Для второй главной компоненты (почти одна четвертая часть дисперсии системы) отмечен существенный вклад ограничений питания обследуемых в возникновении миомы матки при наличии умеренных финансовых трудностей, достаточно повторяемых стрессовых ситуаций, увеличенного объема суточного рациона жидкости. В третьей главной компоненте установлено влияние продолжительного вынужденного положения тела в процессе профессиональной деятельности и тяжелого физического труда обследуемых на увеличенную продолжительность заболевания миомой матки (почти одна пятая часть дисперсии системы результативных признаков).

Таблица

Компонентный анализ результативных признаков образа жизни обследуемых

Признаки	ГК1	ГК2	ГК3
VAR63	0,285	0,548	0,763
VAR88	0,750	0,197	0,248
VAR89	0,494	0,636	0,217
VAR90	0,730	0,572	0,282
VAR91	0,578	0,647	0,177
VAR94	0,396	0,812	0,215
VAR96	0,573	0,695	0,162
VAR97	0,923	0,109	0,199
VAR101	0,866	0,263	0,221
VAR102	0,813	-0,162	0,234
VAR107	0,782	0,206	0,310
VAR108	0,858	0,234	0,322
VAR109	0,871	0,157	0,255
VAR115	0,224	0,330	0,881
VAR116	0,281	-0,043	0,930
VAR122	-0,343	0,881	0,122
Дисперсия ²	6,856	3,747	2,937
%	42,8	23,4	18,4

В табл. использованы те же обозначения признаков, что и на рис.

Закключение. Таким образом, при кластерном анализе результативных признаков образа жизни обследуемых с миомой матки выявляется высокая интегрированность особенностей питания и употребления жидкости, соблюдения режима труда и отдыха, полноценности дневного отдыха с наличием новообразования, тогда как продолжительность заболевания миомой матки близко объединяется с условиями профессиональной деятельности женщин. Компонентный анализ детализирует профилактическую направленность действия ряда показателей активного здорового образа жизни обследуемых в развитии миомы матки (сочетание положительно направленных факторов трудовой деятельности и отдыха, питания и физической активности), однонаправленное действие продолжительного вынужденного положения тела при профессиональной деятельности и тяжелого физического труда в продолжительном заболевании миомой, выявляет значительную роль ограничений в питании женщин в возникновении миомы матки.

Литература

1. Вихляева Е.М., Ходжаева З.С., Фанченко Н.Д. Клинико-генеалогическое изучение семейной предрасположенности к заболеванию миомой матки // Акушерство и гинекология. 1998. № 2. С. 27–30.
2. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.
3. Козина Е.А., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Медико-социальные аспекты пренатальной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> (дата обращения: 01.06.2016). DOI: 10.12737/20075.
4. Линденбратен А.Л., Гришина Н.К., Ковалева В.В., Филиппова В.И., Сердюковский С.М., Головина С.М. Анализ эффективности инновационных процессов в условиях реализации государственной программы «Развитие здравоохранения» // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24, № 6. С. 324–329.

5. Мархабуллина Д.Ш., Хасанов А.А. Влияние медико-биологических факторов и условий труда в производстве резинотехнических изделий на возникновение миомы матки // Практическая медицина. 2016. № 1(93). С. 106–109.
6. Павлов О.Г. Особенности образа жизни женщин при наличии артериальной гипертонии у их родителей // Здравоохранение Российской Федерации. 2006. № 1. С. 52.
7. Павлов О.Г. Влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов с позиций системного анализа; под ред. Агаркова Н.М., Волкова В.Г. Курск: Курский государственный технический университет, 2006. 236 с.
8. Павлов О.Г. Медицинские и социальные аспекты материнского травматизма в родах // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8, № 5. С. 44–46.
9. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.
10. Павлов О.Г., Крестинина В.И. Факторы риска развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. № 2. С. 16–18.
11. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: Мед. информ. агентство, 2002. 256 с.
12. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 319 с.
13. Феофилова М.А., Ластовецкий А.Г., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Сравнительная кристаллография крови женщин с миомой матки и женщин-доноров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf> (дата обращения: 08.11.2016). DOI: 10.12737/22632.
14. Щепин О.П., Линденбратен А.Л. Основные направления обеспечения качества медицинской помощи // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 1998. № 3. С. 13–16.
15. Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study // Fertility and Sterility. 2013. Vol. 99, № 7. P. 1951–1957.
16. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2008. Vol. 22, № 4. P. 571–588.
17. Su W.H., We.L. Lee, Cheng M.H. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas // Journal of the Chinese Medical Association. 2012. Vol. 75. P. 487–493.
18. Vines A.I., Ta M., Esserman D.A. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids // Women's Health Issues. 2010. Vol. 20. P. 294–298.

References

1. Vikhlyayeva EM, Khodzhaeva ZS, Fanchenko ND. Kliniko-genealogicheskoe izuchenie semeynoy predispozitsionnosti k zabolevaniyu miomoy matki [Clinical and genealogical study of the family predisposition to the disease uterine fibroids]. Akusherstvo i ginekologiya. 1998;2:27-30. Russian.
2. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchennosti gipertonicheskoy bolezni v vozniknovenii gestozov [Study of the hereditary predisposition to hypertension diseases and medical-social factors influence in gestosis development by methods of the system analysis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):92-4. Russian.
3. Kozina EA, Pavlov OG, Tomareva EI. Mediko-sotsial'nye aspekty prenatal'noy diagnostiki [medico-social aspects of prenatal diagnostics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 01];2:[about 5 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf>. DOI: 10.12737/20075. Russian.
4. Lindenbraten AL, Grishina NK, Kovaleva VV, Filippova VI, Serdyukovskiy SM, Golovina SM et al. Analiz effektivnosti innovatsionnykh protsessov v usloviyakh realizatsii gosudarstvennoy programmy «Razvitie zdravookhraneniya» [Analysis of efficiency of innovative processes in the realization of the state program «Healthcare development»]. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2016;24(6):324-9. Russian.
5. Markhabullina DSh, Khasanov AA. Vliyanie mediko-biologicheskikh faktorov i usloviy truda v proizvodstve rezinotekhnicheskikh izdeliy na vozniknovenie miomy matki [The influence of medical-biological factors and working conditions in the production of rubber products on the occurrence of uterine fibroids]. Prakticheskaya meditsina. 2016;1(93):106-9. Russian.

6. Pavlov OG. Osobennosti obraza zhizni zhenshchin pri nalichii arterial'noy gipertonii u ikh roditeley [Peculiarities of the lifestyle of women in the presence of hypertension among their parents]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2006;1:52. Russian.
7. Pavlov OG. Vliyanie nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techenie beremennosti i iskhod rodov s pozitsiy sistemnogo analiza [The influence of genetic predisposition to somatopsychology and medico-social factors on the course of pregnancy and outcome of labor from the standpoint of system analysis]. Kursk (Kursk region): Kurskiy gos. tekhnicheskii un-t; 2006. Russian.
8. Pavlov OG. Medicinskie i social'nye aspekty materinskogo travmatizma v rodah [Medical and social aspects of maternal injuries in childbirth]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008;8(5):44-6. Russian.
9. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situacionnogo upravleniya v social'no-medicinskoj sfere [Applied situational management in the socio-medical field]. Staryj Oskol (Belgorod region): TNT, 2009. Russian.
10. Pavlov OG, Krestinina VI. Faktory riska razvitiya infektsiy u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom periode [Risk factors for infections in newborns in the early neonatal period]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2005;2:16-8. Russian.
11. Sidorova IS. Mioma matki (sovremennye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya). Moscow (Moscow region): Med. inform. agentstvo; 2002. Russian.
12. Starodubov VI, Sukhanova LP. Reproktivnye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive problems of demographic development of Russia]. Moscow: Menedzher zdravookhraneniya; 2012. Russian.
13. Feofilova MA, Lastovetskiy AG, Pavlov OG, Tomareva EI. Sravnitel'naya kristallografiya krovi zhenshchin s miomoy matki i zhenshchin-donorov [Comparative crystallography of blood for women with uterine myoma and women-donors]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]*. 2016 [cited 2016 Nov 08];4:[about 9 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf>. DOI:10.12737/22632. Russian.
14. Shchepin OP, Lindenbraten AL. Osnovnye napravleniya obespecheniya kachestva meditsinskoy pomoshchi [The main ways of providing quality of medical care]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 1998;3:13-6. Russian.
15. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2013;99(7):1951-7.
16. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008;22(4):571-88.
17. Su WH, WeL Lee, Cheng MH et al. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012;75:487-93.
18. Vines AI, Ta M, Esserman DA. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. *Women's Health Issues*. 2010;20:294-8.

Библиографическая ссылка:

Феофилова М.А., Томарева Е.И., Евдокимова Д.В. Многомерный анализ влияния параметров образа жизни и профессиональной деятельности в возникновении и развитии миомы матки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-1.pdf> (дата обращения: 02.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16097. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И МЕНСТРУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕВУШЕК-СТУДЕНТОК
В ВОЗРАСТЕ ОТ 18 ДО 24 ЛЕТ**

В.Э. ГЕЙМЕРЛИНГ, М.В. МОЛОКАНОВА, А.С. ЮДИНА

*Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, Тула, 300012, Россия,
e-mail: geimerling@mail.ru*

Аннотация. В проспективном наблюдении изучены 106 девушек, проходившие обучение в естественно-научном институте Тульского государственного университета с первого по четвертый курс в 2016 году. Сведения о перенесенных заболеваниях, параметрах и нарушениях менструального цикла выяснялись при помощи анонимной анкеты.

Установлено, что перенесенные заболевания в анамнезе отсутствовали только у 28,3% учащихся. Одно соматическое заболевание зарегистрировано у 27,4%, два заболевания – у 29,2%, три заболевания – у 12,3%, четыре и более заболеваний – у 2,8% студенток. Выявлено прогрессирующее увеличение доли девушек от первого до четвертого курса обучения, страдавших хроническим гастритом (от 0% до 8,0%), острым циститом (от 0% до 4,0%) и нейроциркуляторной дистонией (от 0% до 12,0% девушек соответственно).

Основная часть девушек-студенток характеризуется нормальными параметрами менструальной функции. Вместе с тем, у части студенток имеют место проявления как повышенной (16,0%), так и уменьшенной (21,7%) кровопотери в период месячных. Подавляющее большинство девушек молодого возраста испытывают сильные (19,8%) и умеренные (63,2%) болевые ощущения во время менструации, а каждая третья девушка (33,0%) вынужденно использует обезболивающие препараты.

Установленные в исследовании особенности состояния здоровья и менструальной функции могут быть использованы в разработке и осуществлении профилактических мероприятий среди учащихся контингентов девушек.

Ключевые слова: девушки-студентки; перенесенные заболевания; менструальная функция.

HEALTH CONDITION AND MENSTRUAL FUNCTION IN 18 TO 24 YEARS STUDENTS

V.E. GEYMERLING, M.V. MOLOKANOVA, A.S. YUDINA

Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, 300012, Russia, e-mail: geimerling@mail.ru

Abstract. In the prospective study of 106 girls of the natural science Institute of the Tula state University from the first to the fourth year education in 2016 were studied. Information about the diseases, parameters and menstrual cycle disorders were received by the anonymous questionnaire.

It was established, that the disease in anamnesis were absent only 28,3% of the students. One somatic disease was registered in 27,4%, two diseases-in 29,2%, three diseases – in 12,3%, four or more diseases – in 2,8% of students. We founded a progressive increase in the proportion of girls from the first to the fourth year of education, suffering from chronic gastritis (from 0% to 8,0%), acute cystitis (from 0% to 4,0%) and neurocyculatory dystonia (from 0% to 12,0% of students respectively).

The main part of female students is characterized by normal parameters of menstrual function. At the same time, some of the students have manifestations of increased (16,0%) and reduced (21,7%) blood loss during the period of menstruation. The majority of young girls experience strong (19,8%) and moderate (63,2%) pain feelings during menstruation, and every third student's (33,0%) is forced to use pain reduced drugs.

Established in the research the features of health status and menstrual function can be used in the development and implementation of preventive measures among female students.

Key words: female students; somatic diseases; menstrual function.

Введение. Отмечаемый рядом автором эффект ступенчатого ухудшения состояния соматического здоровья населения Российской Федерации в совокупности с не полностью решенным демографическим вопросом среди резидентного населения страны свидетельствуют о необходимости поиска новых путей профилактики заболеваний, сопровождающихся нарушением репродуктивной функции [3, 5, 8].

Соматические заболевания у девочек, а впоследствии у девушек, зачастую нарушают становление менструальной функции, дестабилизируют созревание женских репродуктивных органов и вызывают в будущем неполноценную репродукцию у женщин.

Наступление менструации, период ее становления и регулярное прохождение месячных в репродуктивном возрасте относятся к обязательным условиям для осуществления успешной репродукции у каждой женщины [2, 4, 5, 10]. С другой стороны нормальный характер менструальной функции подтверждает готовность женщины к осуществлению возможной репродукции и свидетельствует о достаточно хорошем состоянии ее соматического и репродуктивного здоровья. При этом в период устанавливающейся менструальной функции, особенно если имеет место затяжной вариант ее становления, вызванный любыми причинами, возможна своевременная коррекция нарушений в области женской репродуктивной системы до компенсированной нормализации функции [1, 2, 4, 7, 9]. Болевой синдром во время менструации может быть как самостоятельной нозологической патологией, так и проявлением сочетанных гинекологических заболеваний.

Исходя из изложенного выше можно сказать, что своевременная профилактика нарушений менструальной функции у девушек и молодых женщин в настоящее время становится актуальной задачей в сфере организации здравоохранения и профилактики гинекологических заболеваний [6, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья, основных параметров и нарушений менструальной функции у девушек-студенток.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования выступили 106 девушек, проходивших обучение в естественно-научном институте Тульского государственного университета с первого по четвертый курс в 2016 году. Сведения о перенесенных заболеваниях, параметрах и нарушениях менструального цикла выяснялись при помощи анонимной анкеты, составленной на основании работ [5, 6].

Обследуемые девушки включались в исследование однократно методом сплошного наблюдения. Необходимыми критериями включения в исследование являлись: 1. принадлежность девушек к обучающимся в естественно-научного институте, 2. получение добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал обработан с помощью прикладных статистических программ «*Statgraphics 3.0*» и «*Statistica 6.0*».

Результаты и их обсуждение. Учащиеся, принявшие участие в исследовании, находились в возрастных границах от 18 до 24 лет и согласно градациям возрастной принадлежности соответствовали уровню длительности обучения в университете от 18,57±0,11 лет для первого и до 21,2±0,11 лет для четвертого курса обучения. Соответственно средний возраст студенток равнялся 19,7±0,13 лет. Большинство учащихся (76,4%) проживали в городе, тогда как в районных центрах зарегистрировано 5,7%, а 17,9% учащихся было зарегистрировано в сельской местности.

Перенесенные заболевания в анамнезе отсутствовали только у 28,3% учащихся. Одно соматическое заболевание зарегистрировано у 27,4%, два заболевания – у 29,2%, три заболевания – у 12,3%, четыре и более заболеваний – у 2,8% студенток. Вариабельность доли учащихся по количеству перенесенных заболеваний в анамнезе в зависимости от курса обучения не имела отчетливых изменений.

При углубленном изучении перенесенных заболеваний из анамнеза учащихся выявлены: хронический бронхит – 17,9%, хронический гастрит – 17,0%, острая пневмония – 10,4%, острый бронхит – 8,5%, хронический тонзиллит – 8,5%, острый гайморит – 7,6%, нейроциркуляторная дистония – 7,6%, порок сердца – 7,6%, язвенная болезнь 12-перстной кишки – 5,7%, избыточная масса тела – 5,7%, острый гастрит – 3,8%, хронический синусит – 2,8%, гипертоническая болезнь – 1,9%, хронический пиелонефрит – 1,9%, острый тонзиллит – 1,9%, острый цистит – 1,9%, бронхиальная астма – 1,9% случаев. К единичным встречаемым формам заболеваний в анамнезе можно отнести сахарный диабет первого типа и острый панкреатит – по 0,9% наблюдений.

Изучение динамики возникновения заболеваний в зависимости от возрастания курса обучения студенток наглядно демонстрирует увеличение удельного веса патологических состояний у девушек при хроническом гастрите (0% – 0% – 7,4% – 8,0% соответственно) и остром цистите (0% – 0% – 3,7% – 4,0% соответственно). Более выраженная тенденция прослеживалась в случаях заболевания нейроциркуляторной дистонией – 0%, 8,3%, 11,1% и 12,0% девушек от начального до финального курса обучения соответственно.

Патологические состояния женской репродуктивной системы встречались достаточно редко и были представлены сальпингоофоритом у трех обследуемых (2,8%) и эрозией шейки матки. Доля учащихся с сальпингоофоритом не имела динамики по годам обучения, тогда как удельный вес женщин с эрозией шейки матки равнялся 4,2% на втором курсе, 7,4% – на третьем курсе; указанная выше патология шейки матки отсутствовала на первом и четвертом курсе обучения.

Возникновение месячных (менархе) варьировало от 10 до 16 лет, в среднем равнялось 12,51±0,14 лет и не имело существенных отличий в зависимости от курсовой принадлежности по обучению. В большинстве случаев у учащихся менархе состоялось в 11, 12 и 13 лет (21,7%, 26,4% и 25,5% соответственно), в существенно меньшей степени – в 14 и 15 лет (10,4% и 9,4% соответственно). Менархе в возрасте ранее 11 лет зарегистрировано у 4,7% девушек, в 16 лет – у 1,9% обследуемых.

Живут половой жизнью ровно половина респондентов (50,0%), половая жизнь отсутствует у 34,0% учащихся, а 16,0% затруднились ответить на данный вопрос. При этом если удельный вес молодых женщин, ведущих половую жизнь, на первом-втором курсе находился в пределах 36,7%-37,5%, существенно увеличивался на третьем курсе до 48,1% и удваивался к окончанию периода обучения до 80,0%. При закономерном снижении удельного веса девушек, не живущих половой жизнью, в процессе обучения в вузе от 43,3% до 12,0%, затруднились с ответом на вопрос о половой жизни 20,0%-29,2% учащихся первого-второго курса и 7,4%-8,0% студенток третьего-четвертого курса обучения.

Средняя длительность менструального цикла обследуемых соответствовала норме и равнялась $27,7 \pm 0,43$ дней при медиане длительности менструального цикла соответствовавшей 27 дням, зарегистрированной у 16 девушек (15,2% наблюдений). Удлинение цикла более 35 дней установлено в 4,8% случаев. Патологического укорочения менструального цикла не выявлено.

Преждевременное наступление менструального цикла выявлено у 16,3% девушек, которое в основном проявлялось один раз в 2-3 месяца и 6-12 месяцев (по 6,7% в обоих вариантах нарушения цикла). Периодические задержки начала менструального цикла установлены почти у половины обследованных (44,8% учащихся). Респонденты в большинстве случаев указали на задержку начала менструального цикла однократно в течение 2-3 месяцев (16,2%) и один раз в 6-12 месяцев (22,9% девушек). При этом 26,4% опрошенных учащихся отметили уменьшение, 19,8% – увеличение длительности менструального цикла в течение жизни.

Большинство девушек-студенток (76,4%) имели нормальную длительность менструального кровотечения в границах от четырех до шести дней включительно. Короткие кровотечения зарегистрированы у 5,7% учащихся, тогда как длительные месячные (7 дней и более) установлены в 12,3% случаев. Основная часть девушек (62,3%) оценили свою менструальную кровопотерю как умеренную, почти каждая шестая (16,0% студенток) – как обильную, а каждая пятая девушка (21,7%) сообщила о скудной кровопотере во время менструации.

Межменструальные кровотечения встречались среди 6,6% девушек, с преимущественной продолжительностью кровянистых выделений от одного до трех дней (1,9%, 3,8%, 2,8% соответственно).

Безболезненное течение менструации зафиксировано только у каждой 5-6 учащейся (17,0% обследуемых). На умеренные проявления болевого синдрома предъявили жалобы 63,2% девушек, на сильные боли внизу живота во время менструации – 19,8% студенток.

Обезболивающие препараты в месячные принимали 33,0% девушек, тогда как один анальгетический препарат использовали 17,9%, два препарата – 11,3%, три препарата – 1,9% респондентов. Среди предпочитаемых обезболивающих препаратов обследуемыми в порядке частоты их использования указаны: но-шпа – 12,3%, пенталгин – 11,3%, найз – 5,7%, нурофен – 5,7%, кеторол – 4,7%, спазмалгон – 4,7%, баралгин – 2,8%, новалгин – 2,8%, нимесил – 1,9%, некст – 1,9%, темпалгин – 0,9%, новиган – 0,9%.

Заключение. Таким образом, девушки в возрасте от 18 до 24 лет отличаются достаточно высоким уровнем некоторых перенесенных соматических заболеваний и тенденцией к заболеваемости хроническим гастритом, острым циститом и нейроциркуляторной дистонией, а также двукратным увеличением доли женщин, ведущих половую жизнь, ко времени окончания обучения в вузе. Основная часть девушек-студенток характеризуется нормальными параметрами менструальной функции. Вместе с тем у части студенток имеют место проявления как повышенной, так и уменьшенной кровопотери в период месячных, частый прием обезболивающих препаратов в менструацию. Подавляющее большинство девушек молодого возраста испытывают сильные и умеренные болевые ощущения во время менструации, а каждая третья девушка вынужденно использует обезболивающие препараты. Среди достаточно разнообразных по названиям препаратов используются как спазмолитики, так и анальгетики, а также неспецифические противовоспалительные средства с болеутоляющим действием.

Литература

1. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.
2. Козина Е.А., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Медико-социальные аспекты пренатальной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> (дата обращения: 01.06.2016). DOI: 10.12737/20075.
3. Линденбратен А.Л., Гришина Н.К., Ковалева В.В., Филиппова В.И., Сердюковский С.М., Головина С.М. Анализ эффективности инновационных процессов в условиях реализации государственной программы «Развитие здравоохранения» // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24, № 6. С. 324–329.

4. Павлов О.Г. Особенности образа жизни женщин при наличии артериальной гипертонии у их родителей // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2006. № 1. С. 52.
5. Павлов О.Г. Влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов с позиций системного анализа; под ред. Н.М. Агаркова, В.Г. Волкова. Курск: Курский государственный технический университет, 2006. 236 с.
6. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.
7. Павлов О.Г., Крестинина В.И. Факторы риска развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2005. №2. С. 16–18.
8. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 319 с.
9. Феофилова М.А., Ластовецкий А.Г., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Сравнительная кристаллография крови женщин с миомой матки и женщин-доноров // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №4. Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf> (дата обращения: 08.11.2016). DOI: 10.12737/22632.
10. Хадарцева К.А., Башкатова Ю.В., Добрынина И.Ю., Горленко Н.П., Ельников А.В. Стохастическая и хаотическая оценка состояния параметров сердечно-сосудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки // *Вестник новых медицинских технологий*. 2014. №1. С. 24–29.
11. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Леонов Б.И., Потоцкий В.В., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хрупаев А.Г., Гонтарев С.Н., Нифонтова О.Л., Полухин В.В., Попов Ю.М., Хадарцева К.А., Балтиков А.Р., Вечканов И.Н., Гацко Ю.С., Грачев Р.В., Дерпак В.Ю., Долгушин А.Е., Каменев Л.И., Корчина И.В., Кострубина В.А., Кошевой О.А., Курзина С.Ю., Папшев В.А., Русак С.Н., Ушаков В.В., Чуксева Ю.В., Еськов В.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2010. Т. 2. 456 с.

References

1. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchennosti gipertonicheskoy bolezni v vozniknovenii gestozov [Study of the hereditary predisposition to hypertension diseases and medical-social factors influence in gestosis development by methods of the system analysis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2006;13(1):92-4. Russian.
2. Kozina EA, Pavlov OG, Tomareva EI. Mediko-sotsial'nye aspekty prenatal'noy diagnostiki [medico-social aspects of prenatal diagnostics]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal)* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 01];2:[about 5 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> DOI: 10.12737/20075. Russian.
3. Lindenbraten AL, Grishina NK, Kovaleva VV, Filippova VI, Serdyukovskiy SM, Golovina SM et al. Analiz effektivnosti innovatsionnykh protsessov v usloviyakh realizatsii gosudarstvennoy programmy «Razvitie zdavookhraneniya» [Analysis of efficiency of innovative processes in the realization of the state program «Healthcare development»]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2016;24(6):324–9. Russian.
4. Pavlov OG. Osobennosti obraza zhizni zhenshchin pri nalichii arterial'noy gipertonii u ikh roditeley [Peculiarities of the lifestyle of women in the presence of hypertension among their parents]. *Zdavookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2006;1:52. Russian.
5. Pavlov OG. Vliyanie nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techenie beremennosti i iskhod rodov s pozitsiy sistemnogo analiza [The influence of genetic predisposition to somatopsychology and medico-social factors on the course of pregnancy and outcome of labor from the standpoint of system analysis]. *Kursk (Kursk region): Kurskiy gos. tekhnicheskii un-t*; 2006. Russian.
6. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situatsionnogo upravleniya v social'no-medicinskoj sfere [Applied situational management in the socio-medical field]. *Staryj Oskol (Belgorod region): TNT*, 2009. Russian.
7. Pavlov OG, Krestinina VI. Faktory riska razvitiya infektsiy u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom periode [Risk factors for infections in newborns in the early neonatal period]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2005;2:16–8. Russian.
8. Starodubov VI, Sukhanova LP. Reprodukivnye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive problems of demographic development of Russia]. *Moscow: Menedzher zdavookhraneniya*; 2012. Russian.
9. Feofilova MA, Lastovetskiy AG, Pavlov OG, Tomareva EI. Sravnitel'naya kristallografiya krovi zhenshchin s miomoy matki i zhenshchin-donorov [Comparative crystallography of blood for women with uterine myoma and women-donors]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal)* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 08];4:[about 9 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf>. DOI:10.12737/22632. Russian.

10. Hadarceva KA, Bashkatova YUV, Dobrynina IYU, Gorlenko NP, El'nikov AV Stohasticheskaya i haoticheskaya ocenka sostoyaniya parametrov serdechno-sosudistoj sistemy ispytuemyh v usloviyah dozirovannoj fizicheskoj nagruzki [Stochastic and chaotic state estimation of the parameters of the cardiovascular system of the subjects in conditions of the dosed physical load]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2014;1:24-9. Russian.

11. Hadarcev AA, Es'kov VM, Leonov BI, Potockij VV, Filatova OE, Fudin NA, Hrupachev AG, Gontarev SN, Nifontova OL, Poluhin VV, Popov YUM, Hadarceva KA, Baltikov AR, Vechkanov IN, Gacko YUS, Grachev RV, Derpak VYU, Dolgushin AE, Kamenev LI, Korchina IV, Kostrubina VA, Koshevoj OA, Kurzina SYU, Papshev VA, Rusak SN, Ushakov VV, CHukseeva YUV, Es'kov VV. Diversifikaciya rezul'tatov nauchnyh otkrytij v medicine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2010. Russian.

Библиографическая ссылка:

Геймерлинг В.Э., Молоканова М.В., Юдина А.С. Состояние здоровья и менструальная функция у девушек-студенток в возрасте от 18 до 24 лет // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-2.pdf> (дата обращения: 02.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16111.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 61

**ТРЕВОЖНОСТЬ КАК ЛИЧНОСТНЫЙ ФАКТОР СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА
У СТУДЕНТОВ ВУЗА**

Д.О. КАРЕЛИН

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: mitekcarelin@mail.ru*

Аннотация. Одной из проблем современного общества становится рост количества самоубийств. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 году они стали второй ведущей причиной смерти среди молодых людей 15-29 лет. Студенты ВУЗов попадают в группу риска, так как имеют характерные психолого-возрастные особенности и не сформировавшиеся адаптационные способности, что приводит к социально-психологической дезадаптации и увеличению риска самоубийства как выхода из сложившейся ситуации.

В процессе изучения научной литературы были выделены средовые, социально-демографические и психологические (личностные) факторы, влияющие на суицидальное поведение. Установлено влияние тревожности на социально-психологическую дезадаптацию и повышение суицидального риска. Кроме того, в работе представлены данные обследования студентов 1 курса медицинского института ТулГУ. В качестве метода раннего выявления студентов с высоким суицидальным риском использована методика самооценки личности и реактивной тревожности Спилберга-Ханина. Были получены достаточно высокие показатели уровня личностной тревожности.

Выявление этого неблагоприятного фактора риска развития суицида позволит психолого-педагогической службе ВУЗа работать с данной категорией учащихся по снижению уровня тревожности, применять курс амплипульс-ультразвуковых воздействий и транскраниальной электростимуляции в сочетании с приемом аминалона, как современных методов снижения уровня тревожности и коррекции психоэмоционального состояния студентов.

Ключевые слова: суицид, фактор суицидального риска, социально-психологическая дезадаптация, тревожность.

**ANXIETY AS A PERSONAL FACTOR OF SUICIDAL RISK IN STUDENTS
OF THE HIGHER EDUCATION**

D.O. KARELIN

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, 300028, Russia, e-mail: mitekcarelin@mail.ru

Abstract. One of the problems of modern society is the increase in the number of suicides. According to the World Health Organization, in 2015 they became the second leading cause of death among young people aged 15-29 years. Students in high schools fall into the risk group. They have psychological and age characteristics, unformed adaptive abilities. This leads to social and psychological disadaptation, increase the risk of suicide as a way out of conflict situation.

The study of scientific literature allowed the author to identify environmental, socio-demographic and psychological (personal) factors that affect suicidal behavior. The influence of anxiety on socio-psychological disadaptation and increase of suicidal risk is established. In addition, the data of the survey of 1st year students of the Medical Institute of Tula State University are presented. For the early detection of students with high suicidal risk, the method of self-evaluation of the personality and reactive anxiety of Spielberg-Khanin was used. The author obtained high enough indicators of the level of personal anxiety.

Identification of this unfavorable risk factor for suicide will allow the psychology and pedagogical service of the university to work with this category of students to reduce anxiety, apply a course of ampipulse-ultrasound and transcranial electrostimulation combined with aminalone, as modern methods of reducing anxiety and correcting the psychoemotional state of students.

Key words: suicide, factor of suicidal risk, social and psychological disadaptation, anxiety.

По данным Всемирной организации здоровья в России в 2013-2014 гг. на 100 тыс. жителей приходится 19,5 случаев самоубийств [2]. Суициды находятся на одном из ведущих мест по причинам преждевременной смертности населения, поскольку максимум их частоты приходится на работоспособный возраст. Кроме того, большинство исследователей отмечают тенденцию к «омоложению» суицидального поведения. Наибольший суицидальный «пик» в студенческой среде отмечается в возрасте 15-20 лет [1].

Актуальным является исследование суицидального риска и факторов, влияющих на него у лиц молодого возраста, в частности у студентов ВУЗов.

Цель исследования – изучить научную литературу, выявить и подтвердить влияние тревожности на риск суицида у студентов ВУЗа с использованием методики самооценки личности и реактивной тревожности Спилберга-Ханина.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать психологическую и научно-методическую литературу по проблеме суицидальных попыток и завершённых суицидов у студентов ВУЗа;
2. Выявить и обобщить ключевые понятия темы;
3. Определить основные факторы риска развития суицида;
4. Исследовать роль тревожности на риск развития суицида у студентов ВУЗа;
5. Предложить методы раннего выявления студентов с высоким риском суицидальной попытки и способы профилактики самоубийств.

Материалы и методы исследования. При оценке влияния тревожности на риск самоубийства в качестве метода была использована шкала самооценки личности и реактивной тревожности Ч.Д. Спилберга в адаптации Ю.Л. Ханина. Она позволяет дифференцированно измерять тревожность как личностное свойство, и как ситуативное состояние. Данная методика включает инструкцию и 40 вопросов-суждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня ситуативной тревожности и 10 – для оценки уровня личностной тревожности. Исследование может проводиться как индивидуально, так и в группе.

Приведем данные Тульского областного кризисного центра по суицидам и суицидальным попыткам у молодежи в возрасте от 18 до 25 лет за последние годы.

Таблица 1

Данные Тульского областного кризисного центра по суицидам и суицидальным попыткам у молодежи в возрасте от 18 до 25 лет

Возраст	2016 г.				
	Пострадали	Умерло	Выжило	Госпитализировано	В реанимации
18-25	92 чел	20, из них 2 студентов ВУЗа	72	61	8
	2017 г.				
	76	16, из них 2 студентов ВУЗа	60	54	8

В процессе обучения в вузе у студентов могут возникать различные психологические трудности. Самыми актуальными являются трудности, связанные с учебной деятельностью, в частности с затруднениями, связанными с методами обучения в вузе; недостаточностью школьной подготовки; с трудностями в учебе и необходимостью осмысления большого объема информации [13]. Поскольку именно на первых курсах студенты проходят период адаптации к новым условиям и требованиям связанных с обучением в вузе, поэтому высок риск социально-психологической дезадаптации [4]. А учитывая психолого-возрастные особенности студентов первых курсов, которые характеризуются эмоциональной незрелостью, открытостью, внушаемостью, самоидентификацией, тревогой по поводу правильности сделанного выбора профессии, учебный процесс и сложности, связанные с ним, достаточно часто могут становиться причиной самоубийства.

Согласно определению ВОЗ, *суицид* – это действие с фатальным результатом, которое было намеренно начато и выполнено умершим в осознании и ожидании фатального результата, посредством которого умерший реализовал желаемые изменения [17].

Причины суицида рассматриваются с точки зрения различных теоретических концепций.

Так, основоположник социологического подхода Э. Дюркгейм подразделял суициды в зависимости от взаимоотношений индивида и социальной группы. Другие сторонники данного подхода, такие как Н.С. Лебедев, П.А. Сорокин, П. Сейнсбери, Дж.Дуглас предполагали важную роль в развитии суицидального поведения в воздействии социальных факторов: экономических кризисов, социального и материального положения и др. Также отечественными психиатрами выявлен ряд закономерностей влияния разных социальных факторов на суицидальное поведение, это работы А.Г. Амбрумовой, Л.И. Постоваловой, С.В. Ваулина, Е.А. Панченко.

Например, психологический подход объясняет сущность феномена суицида особенностями формирования личности, способами психологической защиты, влияния психотравмы и типами личностного реагирования. В этом направлении работали такие выдающиеся ученые, как З. Фрейд, К. Менингер, К. Юнг, К. Ясперс, С. Гоф. С точки зрения отечественного психиатра А.Г. Амбрумовой, причиной суицидального поведения являются конфликты в высоко значимой для личности сферы, которые приводят к социально-психологической дезадаптации. Из личностных особенностей лиц, склонных к суициду, К.

Ванн Гейринген выделил следующие: чувствительность к опыту утраты, ограниченность проблеморазрешающих навыков и склонность реагировать чувством безнадежности.

Согласно биологическому подходу, который все больше расширяет объяснения суицидального феномена благодаря развитию науки, суицидальное поведение определяется генетическими, физиологическими и другими факторами. Например, полиморфизм гена рецептора серотонина типа 2A, типа 1A, и др.

Безусловно, выделенные подходы отдельно не могут в полной мере объяснить причины, механизмы и закономерности суицидального поведения. Суицид представляется сложным биосоциальным феноменом, результатом влияния на личность различных культуральных, социальных, психологических и клинических факторов, деструктивно влияющих на адаптационные механизмы личности [16].

Рассмотрев данные подходы в понимании феномена суицида, определим понятие фактор суицидального риска. *Фактор суицидального риска* – это обстоятельство (внешнее или внутреннее), влияющее на вероятность того, что данный конкретный человек совершит самоубийство.

В ходе изучения научной литературы выявили следующие факторы, влияющие на суицидальное поведение:

1. Средовые факторы:

- сезонность (незначительное преобладание суицидов весной и летом);
- день недели и время суток (суициды происходят чаще в понедельник и утренние часы).

2. Социально-демографические факторы:

- возрастные интервалы (вероятность завершенных суицидов возрастает в пожилом возрасте);
- гендерные особенности (преобладание самоубийц мужского пола, их число возрастает в летние и осенние месяцы);
- образование и профессия (у людей с высшим образованием частота завершенных суицидов выше);
- место жительства (чаще у городских жителей);
- семейное положение (чаще в дисгармоничных семьях, у разведенных, овдовевших, одиноких);
- социально-экономические факторы (чаще при экономических кризисах, экологических катастрофах военных действиях и т.д.).

3. Психологические (личностные) факторы:

- Личностные особенности (тревожность, эмотивность, циклотимность, агрессивность,);
- Локус контроля (преобладание показателей экстернальности);
- Механизмы психологической защиты (преобладание механизмов проекции, реактивных образований, рационализации);
- Тяжелые и хронические соматические заболевания (ИБС, онкология);
- Тяжелые психические заболевания, расстройства личности и поведения, невротические расстройства;
- Злоупотребление алкоголем.

Исходя из существующих концепций, наиболее изученной является концепция, выдвигаемая Амбрумовой А.Г. и рядом других исследователей о том, что суицид – это феномен социально-психологической дезадаптации личности [10]. Рассмотрим тревожность, как один из факторов суицидального риска, с точки зрения социально-психологической дезадаптации.

Тревожность – индивидуальная психологическая особенность, проявляющаяся в склонности человека часто испытывать беспокойство в многообразных жизненных обстоятельствах, включая и такие, которые объективно не содержат никаких для этого причин.

Суицидогенность тревожности проявляется в том, что она включает в себя субъективное ощущение беспокойства, своей уязвимости, незащищенности, личностной неопределенности, и выраженность ее такова, что она изменяет восприятие окружающего мира тоже как неопределенного, расплывчатого, неясного, чуждого и порой враждебного. Совокупность всех этих моментов образует тревожность как устойчивую психологическую черту, формирующую, в итоге, дезадаптивное поведение.

В исследовании, проведенном Цыганковым Б.Д. [16], практически у половины изучаемых суицидентов выявлены высокие показатели *личностной тревожности* (ЛТ) (44,5%). Данные уровни тревожности отображают подверженность изучаемого контингента в плане социально-психологической адаптации. Так, высокий показатель личностной тревожности проявлялся в чрезмерной эмоциональной лабильности, боязни ожидаемых трудностей или субъективной непереносимости нахождения в создавшихся условиях.

Также было выявлено, что при увеличении выраженности депрессивного расстройства обнаруживается тенденция к увеличению числа суицидентов с высоким уровнем личностной тревожности (при тяжелых депрессиях 54,3% с высоким уровнем ЛТ) [16], что может говорить о ее значимости в диагностике повышенного суицидального риска.

Исходя из исследования тревожности, можно заключить, что более высокий уровень ЛТ утяжеляет течение депрессивного расстройства индивида, а также способствует фиксации на антивиталях переживаниях, затрудняет работу механизмов психологической защиты, приводя к увеличению степени

суицидального риска. Из этого следует вывод, что тревожность как личностный фактор усиливает социально-психологическую дезадаптацию и повышает суицидальный риск.

В качестве метода раннего выявления студентов с высоким риском суицидальной попытки, следуя из полученных выводов, может быть использована шкала самооценки личности и реактивной тревожности Ч.Д. Спилберга в адаптации Ю.Л. Ханина.

Методика диагностики самооценки Спилберга - Ханина является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент и личностной тревожности. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Её роль чрезвычайно высока и в нарушениях поведения, таких, например, как деликвентность и аддиктивное поведение.

В своей работе мы приводим данные тревожности у студентов первого курса (табл. 2).

Наше обследование в сентябре 2017 года прошли 160 студента медицинского института ТулГУ, из них 66 юношей и 94 девушки в возрасте 17-18 лет. Обследование проводилось у групп студентов по 30 человек. Было предложено ответить на вопросы по методике Спилберга. Результаты исследования интерпретировались следующим образом: до 30 — низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность; 46 и более - высокая тревожность.

Таблица 2

Уровень тревожности у студентов 1 курса

Уровень тревожности	СТ,%	ЛТ,%
Низкий	19,5	24
Средний	46,5	56
Высокий	34	20

Примечание: СТ – ситуативная тревожность; ЛТ – личностная тревожность

По результаты обследования (табл. 2) мы видим, что 20% студентам характерен высокий уровень личностной тревожности, что является достаточно высоким показателем уровня тревожности.

Исходя из обследования, следует обратить внимание на получившиеся показатели высокого уровня личностной тревожности у студентов первого курса как неблагоприятного фактора риска развития суицида. Это позволит психолого-педагогической службе ВУЗа работать с данной категорией учащихся по снижению уровня тревожности, проводить мероприятия по социально-психологической адаптации студентов, немедикаментозного улучшения психоэмоционального состояния и снижения уровня тревожности и тем самым предупреждению суицидального риска.

Для снижения уровня тревожности возможно использовать активно развивающиеся методы немедикаментозного лечения. Например, курс амплипульс-ультразвуковых воздействий получил положительные результаты в исследовании. Под его влиянием наблюдалась выраженная коррекция психоэмоционального состояния у студентов и положительное воздействие на уровень тревожности [6, 14].

Также, описаны четкие характеристики транскраниальной электростимуляции, как основы немедикаментозной терапии при тревожных расстройствах [11]. Согласно исследованиям, транскраниальная электростимуляция в сочетании с приемом аминалона является значимым дополнением базисной терапии психоэмоционального стресса, что обеспечивает коррекцию его симптоматики, в том числе и уровня тревожности, вызванной эндогенными и экзогенными причинами [8, 12, 15, 16].

Выводы:

- в результате работы исследована психологическая и научно-методическая литература по проблеме суицидальных попыток и завершённых суицидов у студентов вуза;
- были определены такие ключевые понятия как суицид, тревожность, фактор суицидального риска;
- основные факторы риска суицида представлены средовыми, социально-демографическим и психологическим факторами;
- тревожность как личностный фактор усиливает социально-психологическую дезадаптацию и повышает суицидальный риск;
- в качестве метода раннего выявления студентов с высоким риском суицидальной попытки может быть использована шкала самооценки личности и реактивной тревожности Ч.Д. Спилберга в адаптации Ю.Л. Ханина.
- современными методами снижения уровня тревожности и коррекции психоэмоционального состояния студентов могут быть курс амплипульс-ультразвуковых воздействий и транскраниальная электростимуляция в сочетании с приемом аминалона

Литература

1. Васильева Л.Н., Щепеткова С.С. О суицидальном риске у студентов-медиков // Историческая и социально-образовательная мысль. 2015. №7(3). С. 179–183.
2. Гишинский Я., Румянцева Г. Основные тенденции динамики самоубийств в России URL: <http://www.narcom.ru/ideas/socio/28.html>
3. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения 21.11.2017).
4. Горшков Е. А., Коротина Л. Д. Исследование эмоциональной тревожности студентов на разных этапах обучения в педагогическом вузе // Молодой ученый. 2015. №23.2. С. 46-51. URL: <https://moluch.ru/archive/103/24325/> (дата обращения: 27.05.2018).
5. Ефимова Е.В., Иващенко Д.М. Депрессивно-астенические состояния у студентов 1 курса Медицинского института. Психические и наркологические расстройства: социальная стигма и дискриминация: есть ли выход? Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Тула, 2015. С. 63–64.
6. Иванова И.И., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б. К вопросу коррекции психоэмоциональных нарушений у студентов, активно занимающихся спортом методами сочетанной физиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-176. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4643.pdf> (дата обращения 26.11.2013).
7. Иващенко Л.В., Ефимова Е.В., Иващенко Д.М. Специфика проявления агрессивных тенденций в студенческой среде ТулГУ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 7-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-2.pdf> (дата обращения: 27.04.2016). DOI: 10.12737/20084.
8. Киреев С.С., Атлас Е.Е., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf> (дата обращения: 17.05.2017)
9. Мельник Л.В., Кулыгина С.В., Иващенко Д.М. Исследование факторов риска аддиктивного поведения в студенческой среде // Академический журнал Западной Сибири. Тюмень. 2011. С. 28.
10. Тараненко О. Н., Идрисова Я. А. Суицидальная настроенность молодежи как социально-психологическая проблема общества // Молодой ученый. 2016. №6. С. 710–713.
11. Троицкий М.С., Токарева.Р., Панышина М.В. Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 61–70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15995
12. Троицкий М.С. Стресс и психопатология (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf> (дата обращения: 11.11.2016). DOI: 10.12737/22635.
13. Халилова З. Л., Макулова А. Б., Колесник М. А. Суицидальное поведение у студентов // Концепт. 2015. Т. 13. С. 3681–3685. URL: <http://e-koncept.ru/2015/85737.htm>.
14. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/ 13378
15. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения: 06.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996.
16. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Суициды и суицидальные попытки (клиника, диагностика, лечение). Смоленск: СГМА, 2012. 231 с.
17. Working Group on Preventive Practices in Suicide and Attempted Suicide, York, 22-26 September 1986 [summary report]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1986. Document ICP/PSF 017(S).

References

1. Vasil'eva LN, SHCHepetkova SS. O suicidal'nom riske u studentov-medikov [On suicide risk in medical students]. Istoricheskaia i social'no-obrazovatel'naya mysl'. 2015;7(3):179-83. Russian.
2. Gilinskij YA, Rumyanцева G. Osnovnye tendencii dinamiki samoubijstv v Rossii [Main trends of suicides in Russia] Available from: <http://www.narcom.ru/ideas/socio/28.html>. Russian.

3. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniyal'naya ehlektrostimulyaciya v sochetanii s aminalonom pri psihoehmocional'nom stresse (kratkoe soobshchenie) [Transcranial electrostimulation in combination with linalool for eliminating psycho-emotional stress (short communication)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.
4. Gorshkov EA, Korotina LD. Issledovanie ehmocional'noj trevozhnosti studentov na raznyh ehtapah obucheniya v pedagogicheskom vuze [Cortina the study of the emotional anxiety of students at different stages of learning in a pedagogical University]. Molodoj uchenyj. 2015;23.2:46-51. Russian. Available from: <https://moluch.ru/archive/103/24325/>.
5. Efimova EV, Ivashinenko DM. Depressivno-astenicheskie sostoyaniya u studentov 1 kursa Medicinskogo instituta. Psihicheskie i narkologicheskie rasstrojstva: social'naya stigma i diskriminaciya: est' li vyhod? Materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Depressive-asthenic conditions in students of the 1st year of Medical Institute. Mental and narcological disorders: social stigma and discrimination: is there a solution? Materials of the interregional scientific and practical conference with international participation]. Tula; 2015. Russian.
6. Ivanova II, Kotenko KV, Korchazhkina NB. K voprosu korrekcii psihoehmocional'nyh na-rushenij u studentov, aktivno zanimayushchihsya sportom metodami sochetannoj fizioterapii [To the question of correlation of psycho-emotional disorders in students actively engaged in sports by combined physiotherapy]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Nov 26];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4643.pdf>.
7. Ivashinenko LV, Efimova EV, Ivashinenko DM. Specifika proyavleniya agressivnyh ten-dencij v studencheskoj srede TulGU [the Specificity of manifestation of aggressive ten-dency among students of Tula state University]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Apr 27];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/7-2.pdf>. DOI: 10.12737/20084.
8. Kireev SS, Atlas EE, Kupeev VG. Lazeroforez serotoninina i transkraniyal'naya ehlektrostimulyaciya pri psihoehmocional'nom stresse (kratkoe soobshchenie) [Literatures serotonin and transcranial electrical stimulation during emotional stress (short communication)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 May 17];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.
9. Mel'nik LV, Kultygina SV, Ivashinenko DM. Issledovanie faktorov riska addik-tivnogo povedeniya v studencheskoj srede [Study of risk factors addic the alternative behavior of students]. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. Tyumen'. 2011;28. Russian.
10. Taranenko ON, Idrisova YAA. Suicidal'naya nastroennost' molodezhi kak social'no-psihologicheskaya problema obshchestva [Suicidal mood of youth as a socio-psychological problem of society]. Molodoj uchenyj. 2016;6:710-3. Russian.
11. Troickij MS, Tokareva.R, Pan'shina MV. Vozmozhnosti nemedikamentoznoj i lekarstvennoj terapii trevozhnyh rasstrojstv (obzor literatury) [Possible non-pharmacological and drug therapy of anxiety disorders (review of literature)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;1:61-70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15995. Russian.
12. Troickij MS. Stress i psihopatologiya (literaturnyj obzor) [Stress and psychopathology (literature review) /]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Nov 11];4 [about 6 p.]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf>. DOI: 10.12737/22635. Russian.
13. Halilova ZL, Makulova AB, Kolesnik MA. Suicidal'noe povedenie u studentov [Suicidal behavior in students]. Koncept. 2015;13: 3681-5. Russian. Available from: <http://e-koncept.ru/2015/85737.htm>.
14. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihoehmocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378
15. Hromushin VA, Gladkih PG, Kupeev VG. Transkraniyal'naya ehlektrostimulyaciya i aminalon v lechenii psihoehmocional'nogo stressa u nauchnyh rabotnikov [Transcranial electrostimulation and aminalon in the treatment of psychoemotional stress in the research workers]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 06];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321542 cc0556.58821996.
16. Cygankov BD, Vaulin SV. Suicidy i suicidal'nye popytki (klinika, diagnostika, leche-nie) [Suicides and suicidal attempts (clinic, diagnosis, treatment)]. Smolensk: SGMA; 2012. Russian.
17. Working Group on Preventive Practices in Suicide and Attempted Suiside, York, 22-26 September 1986 [summary report]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1986. Document ICP/PSF 017(S).

Библиографическая ссылка:

Карелин Д.О. Тревожность как личностный фактор суицидального риска у студентов вуза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-3.pdf> (дата обращения: 02.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 616.24

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Д.В. ЕВДОКИМОВА, Д.О. КАРЕЛИН

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: daryalor1@ya.ru*

Аннотация. Внебольничные пневмонии являются одной из самых частых причин заболеваемости у детей и подростков. Высокая распространенность пневмоний ввиду длительности заболевания и формирования неблагоприятных вариантов течения и летальности может наносить значительный экономический ущерб обществу, обуславливая медицинскую и социальную значимость. Несмотря на существующие четкие клинико-инструментальные критерии диагностики внебольничной пневмонии у детского населения, актуальность данной темы сохраняется. В последние годы все чаще прослеживается тенденция к гипо- и гипердиагностике заболевания, а также формирование тяжелых и осложненных форм, приводящих к летальному исходу.

Учитывая актуальность данной проблемы, были изучены клинические особенности внебольничной пневмонии у детей и подростков, находившихся на лечении в детском терапевтическом отделении. Нами было проведено исследование 2918 историй болезни, среди которых были отобраны 150 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией и исследованы протоколы ведения больных, что позволило выявить сезонные колебания заболеваемости пневмонией у детей и подростков, частоту встречаемости и клинические особенности пневмонии. Полученные результаты исследования необходимо учитывать при обследовании и назначении комплексного и рационального лечения.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, диагностика, лечение

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AT CHILDREN AND TEENAGERS

D.V. EVDOKIMOVA, D.O. KARELIN

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia e-mail: daryalor1@ya.ru

Abstract. Community-acquired pneumonia is one of the most frequent reasons of a case rate at children and teenagers. The high prevalence of pneumonia in view of duration of a disease and formation of adverse options of a current and lethality can cause significant economic damage to society, causing the medical and social importance. Despite the existing accurate clinical and tool criteria of diagnostics of community-acquired pneumonia at the children's population, the relevance of this subject remains. There are tendency of hypo- and hyper diagnostics of a disease and also formation of the serious and complicated forms leading to a lethal outcome is even more often traced last years.

Considering relevance of this problem, clinical features of community-acquired pneumonia at the children and teenagers who were on treatment in children's therapeutic unit were studied. We conducted a research of 2918 case histories among which 150 case histories of patients with community-acquired pneumonia were selected and protocols of maintaining patients are investigated that allowed to tap seasonal fluctuations of a case rate pneumonia at children and teenagers, the frequency of occurrence and clinical features of pneumonia. These results of a research need to be considered at inspection and purpose of complex and rational treatment.

Key words: children, community-acquired pneumonia, diagnostics, treatment

Введение. В структуре детской заболеваемости патология системы органов дыхания стабильно занимает ведущее место. В частности, заболеваемость внебольничной пневмонией в регионах составляет от 5 до 17 случаев на 1000 детского населения в год [1]. С возрастом заболеваемость снижается в 3-6 раз, в школьном и подростковом возрасте регистрируется около 13 случаев на 1000 детей в год [2]. Высокая распространенность пневмоний ввиду длительности заболевания и формирования неблагоприятных вариантов течения и летальности может наносить значительный экономический ущерб обществу, обуславливая медицинскую и социальную значимость.

Несмотря на существующие четкие клинико-инструментальные критерии диагностики внебольничной пневмонии у детского населения, актуальность данной темы сохраняется. Часто прослеживается тенденция к гипо- и гипердиагностике заболевания, а также формирование тяжелых и осложненных форм, ежегодно фиксируются летальные случаи [1, 3].

Учитывая актуальность данной проблемы, были изучены клинические особенности внебольничной пневмонии у детей и подростков, находившихся на лечении в детском терапевтическом отделении ГУЗ «Городская больница №2 им. Е.Г. Лазарева». Нами было проведено исследование 2918 историй болезни, среди которых были отобраны 150 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией и исследованы протоколы ведения больных, что позволило выявить клинико-эпидемиологические особенности пневмонии.

Цель исследования – проанализировать особенности клинической симптоматики и характер течения острой внебольничной пневмонии у детей и подростков.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ 2918 историй детей, которые были госпитализированы и находились на стационарном лечении в детском терапевтическом отделении ГУЗ «Городская больница №2 им. Е.Г. Лазарева» за 2016-2017 годы. Среди них были отобраны 150 историй болезни пациентов (81 мальчик и 69 девочек) с пневмонией и исследованы протоколы ведения этих больных. Постановка диагноза пневмонии основывалась на тщательном анализе анамнестических данных детей, клинических проявлений болезни, результатов общепринятых лабораторных исследований и данных рентгенографии органов их грудной клетки. Статистическая обработка проведена с использованием пакета анализа *Excel 7.0*. Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот (абс., проценты).

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа 2918 историй болезни детей острая внебольничная пневмония выявлена у 150 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, из них 81 мальчик и 69 девочек. Преобладающей стала возрастная группа 3-7 лет – 30,7% (рис.1).

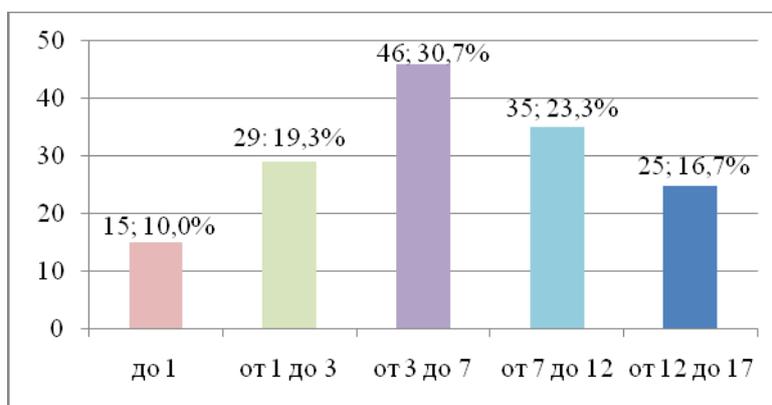


Рис. 1. Пневмонии у детей разных возрастных групп

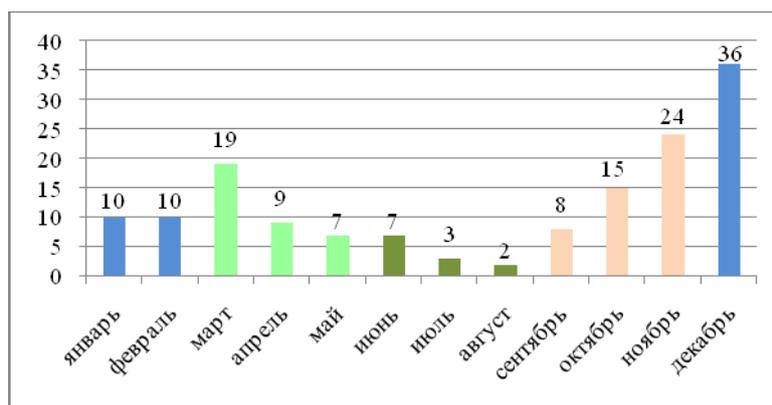


Рис. 2. Частота распределения случаев пневмонии у детей в зависимости от времени года

При поступлении в приемное отделение все пациенты (и/или их родители) предъявляли жалобы на повышение температуры тела (в большинстве случаев (90,6%; 136) в рамках фебрильных (38,1-39,0°C) и высоких фебрильных (39,1-40,0°C) цифр. Также пациенты отмечали кашель: чаще спорадического характера (81,3%; 122), с трудно отделяемой мокротой (65,3%; 98). У 58,6% (88) детей отмечался насморк, из них серозные выделения из носа были у 92,1%, а серозно-гнойные и/или гнойные – у 7,9%. Учащение частоты дыхательных движений отмечено у всех детей.

В течение календарного года замечены сезонные колебания заболеваемости, наиболее часто госпитализации проводились в декабре и ноябре (36 и 24 клинических случая соответственно) (рис. 2).

Изучение анамнеза болезни позволило установить, что длительность заболевания до момента госпитализации составила 1-3 суток у 30,0% (45) больных, 4-7 суток – у 44,0% (66) и более 7 суток – у 26,0% (39).

У 18,6% (28) пациентов были сопутствующие заболевания, которые отягощали течение основного заболевания (бронхиальная астма, гипохромная анемия, герпетическая инфекция, лимфатико-гипопластическая аномалия конституции, двусторонний гайморит, коарктация аорты, тимомегалия, функциональные нарушения ЖКТ, аллергии на лекарственные средства).

Анализ результатов исследования объективного статуса больных выявил одышку у всех детей. При перкуссии грудной клетки над поверхностью легких чаще определялся притупленный перкуторный звук – 63,3% (95), нежелезнодорожной (8,0%; 12) или коробочный (28,7%; 43). Аускультативно на фоне жесткого дыхания (82,6%; 124) выслушивались сухие хрипы в 41,3%, влажные хрипы – в 46,2%.

В стандарт диагностики внебольничной пневмонии входит проведение ряда лабораторно-инструментальных исследований [4, 5]. У больных пневмонией изменения периферической крови сводились к увеличению СОЭ и сдвигу в лейкоцитарной формуле. Повышенное количество лейкоцитов было выявлено у 44,6% (67), физиологическое – у 54,6% (82) и пониженное – у 0,8% (1). Одновременно отмечалось повышенное относительное содержание нейтрофилов и соответственно – пониженное лимфоцитов у 50,7% (76), нейтропения и лимфоцитоз – у 39,3% (59), отсутствие изменений – у 10,0% (15).

По данным рентгенографического исследования легких у 70,6% (106) выявлены правосторонние и у 26,0% (39) левосторонние изменения в виде усиления легочного рисунка с периваскулярной и перибронхиальной инфильтрацией (23,1% и 30,7% соответственно), с сегментарной и/или полисегментарной инфильтрацией (35,4% и 32,9% соответственно), с долевой инфильтрацией (41,5% и 36,4% соответственно). Двусторонняя прикорневая пневмония обнаружена у 5 (3,4%) пациентов дошкольного возраста.

Всем пациентам, согласно стандартам оказания медицинской помощи, проводилась этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. При пневмониях назначение эмпирической антибактериальной терапии необходимо проводить как можно в более ранние сроки, т.к. возникновение осложнений и риск летальности возрастают в связи с более поздним назначением антибиотиков [5, 6].

Среди антибактериальных средств в лечении были использованы цефалоспорины III поколения (Цефотаксим – 26,3%, Цефтазидим – 14,1%, Цефтриаксон – 12,2%, Цефиксим – 2,3%), IV поколения (Цефепим – 11,3%) и I поколения (Цефазолин – 0,6%), макролиды (Азитромицин – 14,3%), карбапенемы (Меропенем – 10,3%), аминогликозиды (Гентамицин – 3,5%), защищенные пенициллины (Броадсеф – 5,1%) (рис. 3).

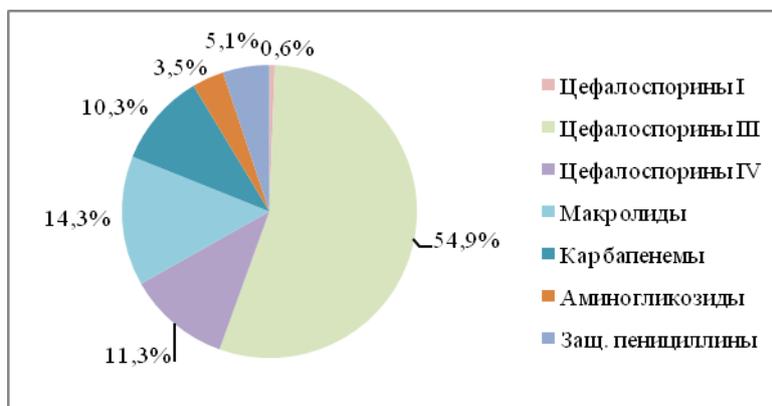


Рис. 3. Спектр антибиотикотерапии при лечении пневмонии у детей и подростков

У 28,0% (42) пациентов имелись осложнения: дыхательная недостаточность – 19,3%, бронхообструктивный синдром – 7,3%, токсикоз и гипертермический синдром – по 0,6%. В связи с этим, согласно протоколу лечения детей с внебольничной пневмонией, было проведено введение ингаляционных кортикостероидов, некоторым пациентам – назначение диуретиков, препаратов группы метилксантинов, бронходилататоров при явлениях бронхоспазма. Своевременная адекватная терапия позволяет стабилизировать состояние детей и выписать их под наблюдение педиатра, пульмонолога и других специалистов.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Заболевания системы органов дыхания являются частой патологией у детей и подростков. Внебольничная пневмония составляет 5,1% от всех пациентов, госпитализированных в детское терапевтическое отделение в 2016-2017 гг.;

2. Среди пациентов не выявлено гендерных различий (81 мальчик (54,0%) и 69 девочек (46,0%);
 3. Сравнительный анализ полученных данных в разных возрастных группах позволил установить, что пневмонии имели место чаще в возрасте от 3 до 7 лет – 30,7%;
 4. Среди жалоб дети и/или родители отмечали повышение температуры тела (90,6%; 136), кашель спорадического характера (81,3%; 122), насморк (58,6%; 88) с серозными выделениями из носа (81,3%; 122).
 5. Выявлены сезонные колебания заболеваемости внебольничной пневмонией у детей и подростков, наибольший подъем которой отмечается ноябре и декабре;
 6. На 1-3 сутки от момента появления первых симптомов госпитализируются только 30,0% пациентов.
 7. В структуре сопутствующих заболеваний, отягощающих течение пневмонии, преобладали бронхиальная астма, гипохромная анемия, герпетическая инфекция, двусторонний гайморит.
 8. Результаты объективного исследования выявили одышку (100,0%), при перкуссии - притупленный (63,3%; 95), легочной (8,0%; 12) или коробочный (28,7%; 43) перкуторный звук, аускультативно – жесткое дыхание (82,6%; 124) с сухими (41,3%) или влажными (46,2%) хрипами.
 9. Изменения периферической крови в большинстве случаев сводились к увеличению СОЭ и лейкоцитозу (44,6%; 67). Также чаще выявлено относительное повышение количества нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов (50,7%; 76), реже нейтропения и лимфоцитоз (39,3%; 59) и отсутствие изменений (10,0%; 15).
 10. В 70,6% (106) случаев отмечалась правосторонняя локализация процесса, в 26,0% (39) – левосторонняя и 3,4% (5) – двусторонняя по данным рентгенологического исследования. Чаще встречалась долевая инфильтрация (у 41,5% справа и 36,4% слева), чем сегментарная и/или полисегментарная (35,4% и 32,9% соответственно) и перибронхиальная (23,1% и 30,7% соответственно).
 11. Всем пациентам, согласно стандартам оказания медицинской помощи, проводилась этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. В качестве этиотропного лечения чаще использовали цефалоспорины III поколения (54,9%; 82). Безусловным лидером по потреблению является Цефотаксим.
- Таким образом, своевременная оценка состояния детей, проведенные лабораторно-инструментальные исследования и рациональное лечение позволяют стабилизировать состояние пациента и предупредить развитие осложнений и риск летальности. Полученные результаты исследования необходимо учитывать при обследовании и назначении комплексного и рационального лечения.

Литература

1. Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России // Пульмонология. 2007. № 4. С. 5–6.
2. Григорьев К.И. Современный взгляд на пневмонию у детей и подходы к ее лечению и профилактике // Медицинская помощь. 2005. № 2. С. 3–9.
3. Евдокимова Д.В., Уланова А.В. Исследование особенностей внебольничной пневмонии у детей и подростков. Материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева (г. Тюмень, 12 апреля 2018 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. С. 304.
4. Закиров И.И., Сафина А.И. Критерии диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей // Практическая медицина. 2012. № 7. С. 32–37.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
6. Протокол Минздрава России от 28 декабря 2012 г. Протоколы лечения внебольничной пневмонии у детей // Официальный сайт Минздрава России. URL: www.gosminzdrav.ru (дата обращения 28.12. 2012).

References

1. Geppe NA, Volkov IK. Perspektivy razvitiya i problemy detskoj pul'monologii v Rossii [Development prospects and challenges of pediatric pulmonology in Russia] Pul'monologija. 2007;4:5-6. Russian.
2. Grigor'ev KI. Sovremennyj vzgljad na pnevmoniju u detej i podhody k ee lecheniju i profilaktike [Modern view on pneumonia at children and approaches to its treatment and prophylaxis] Medicinskaja pomoshh'. 2005;2:3-9. Russian.
3. Evdokimova DV, Ulanova AV. Issledovanie osobennostej vnebolnichnoj pnevmonii u detej i podrostkov [Research of features of community-acquired pneumonia at children and teenagers] Materialy 52-j ezhegodnoj vsrossijskoj konferencii studentov i molodyx uchenyx «aktualnye problemy teoreticheskoj, eksperimentalnoj, klinicheskoj mediciny i farmacii», posvyashhennoj 90-letiyu doktora medicinskix nauk, professora, zaslužennogo deyatela nauki rf pavla vasilevicha dunaeva (g. Tyumen, 12 aprelya 2018 g.). Tyumen: ric «ajveks»; 2018:304.

4. Zakirov II, Safina AI. Kriterii diagnostiki i lechenija vnebol'nicnoj pnevmonii u detej [Criteria for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children] *Prakticheskaja medicina*. 2012;7:32-7. Russian.

5. Ostrye respiratornye zabolevanija u detej: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaja programma Sojuza pediatrov Rossii. [Acute respiratory diseases at children: treatment and prevention. Scientific and practical program of the Union of pediatricians of Russia] Moscow: Mezhdunarodnyj Fond ohrany zdorov'ja materi i rebenka, 2002. Russian.

6. Protokol Minzdrava Rossii ot 28 dekabrja 2012 g. Protokoly lechenija vnebol'nicnoj pnevmonii u detej [The protocol of the Russian Ministry of Health of December 28, 2012. Protocols of treatment of community-acquired pneumonia at children] Oficial'nyj sajt Minzdrava Rossii. Available from: www.rosminzdrav.ru (accessed 28 December 2012).

Библиографическая ссылка:

Евдокимова Д.В., Карелин Д.О. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-4.pdf> (дата обращения: 02.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 61

**ВОЗМОЖНОСТИ АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО МЕТОДА ВЫЯВЛЕНИЯ
ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ИНЖЕНЕРНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**

А.Р. ТОКАРЕВ

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Психосоматические расстройства и профессиональный стресс являются факторами риска развития социально-значимых заболеваний и влекут за собой серьезные экономические потери. Неинвазивные методы раннего выявления функциональных нарушений, стресса, психосоматических жалоб не разработаны. Использование аппаратно-программного комплекса объективизирует оценку функционального состояния и влияния профессионального стресса на организм человека. Проведено исследование функционального состояния организма с помощью комплекса «Симона 111», тестирование уровня стресса (опросник *PSM-25*) и психосоматических жалоб (Гиссенский опросник психосоматических жалоб) у 254 сотрудников. Установлено что психосоматические расстройства имели 24% инженерно-технических работников. Выявлены взаимосвязи стресса и психосоматических жалоб, функционального состояния организма и уровня стресса, функционального состояния организма и количества психосоматических жалоб. Тяжесть функциональных нарушений соотносилась с вегетативными нарушениями. В исследовании доказана эффективность аппаратно-программного метода выявления профессионального стресса, психосоматических расстройств. Учитывая высокую распространенность психосоматических расстройств, данные исследования показывают необходимость включения в систему медицинских осмотров исследования функционального состояния организма, тестирования на выявление стресса, психосоматических жалоб с целью раннего выявления стрессовых и психосоматических расстройств, разработки методов коррекции психосоматических расстройств на производстве.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, функциональное состояние организма, аппаратно-программный метод выявления.

**OPPORTUNITIES OF THE HARDWARE-PHYSIOLOGICAL METHOD OF DETECTION
PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN ENGINEERING AND TECHNICAL WORKERS**

A.R. TOKAREV

FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. Psychosomatic disorders and occupational stress are risk factors for the development of socially significant diseases and entail serious economic losses. Non-invasive methods for early detection of functional disorders, stress, psychosomatic complaints have not been developed. The use of the hardware and software complex objectifies the assessment of the functional state and the effect of occupational stress on the human body. The study of the functional state of the organism with the help of the Simona 111 complex, testing of the stress level (*PSM-25* questionnaire) and psychosomatic complaints (the Giessen questionnaire of psychosomatic complaints) in 254 employees was carried out. It was found that 24% of engineering workers had psychosomatic disorders. The relationships of stress and psychosomatic complaints, the functional state of the organism and the level of stress, the functional state of the organism and the number of psychosomatic complaints have been revealed. The severity of functional disorders was correlated with vegetative disorders. The study proved the effectiveness of the hardware-software method for identifying occupational stress, psychosomatic disorders. According to the high prevalence of psychosomatic disorders, these studies show the need to include in the system of medical examinations the study of the functional state of the body, stress testing, psychosomatic complaints for the early detection of stressful and psychosomatic disorders, and the development of methods for correcting psychosomatic disorders in the workplace.

Key words: psychosomatic disorders, functional state of the organism, hardware-software method of detection.

Введение. Государственная программа Министерства труда и социальной защиты РФ «Безопасный труд», проводимая в 2018-2025 годы, предусматривает разработку стандартов диагностирования первичных признаков профзаболеваний и мер их профилактики. Приоритетный национальный проект решит проблему охраны здоровья здоровых, но на данном этапе в целом проблема остается нерешенной.

Реализация данного проекта возможна путем исследования на предприятиях саногенетических механизмов и проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей организма сотрудников.

В РФ выявляемость *психосоматических расстройств* (ПР) ниже, чем в других странах. В РФ по данным МЗ РФ за 2013 год из общей численности населения зарегистрировано 0,3% больных невротическими и соматоформными расстройствами, в США – 18,1%. По результатам мета-анализа эпидемиологических исследований разных стран мира за 1980-2013 гг. установлено: распространенность тревожных расстройств в течение года составляет 6,7% населения, среди пациентов, обратившихся за первичной медико-санитарной помощью, показатель вырос от 20% до 40-49% [10, 12]. ПР могут привести к снижению трудоспособности, более частым визитам к врачу и связанным с этим высокими экономическими потерями. Существуют данные связи ПР и функционального статуса [15]. Обязательным симптомом для диагностики *соматоформных расстройств* (СР) является наличие *медицинских необъяснимых физических симптомов* (MUPS). MUPS являются физическими симптомами, которые нельзя объяснить с медицинской точки зрения после полноценного обследования. До одной трети всех людей с симптомами болезни имеют MUPS. СР и MUPS могут приводить к функциональным нарушениям, психологическому стрессу, снижению качества жизни и снижением приверженности к лечению. Более того, хронические MUPS могут привести к снижению трудоспособности, более частыми визитами к врачу и связанным с этим высокими экономическими потерями [14, 16]. Каждый человек имеет разную скорость восстановительных процессов, индивидуальные особенности адаптации функциональных систем. Остается нерешенной проблема раннего выявления дисбаланса, интерпретация его причин у каждого сотрудника [6]. Данная проблема может быть решена с помощью современных компьютерных систем, позволяющих проводить экспресс-диагностику *функционального состояния организма* (ФСО), используя интегральные показатели регулирующих систем, наблюдать за динамикой воздействия вредных факторов, вовремя проводить реабилитационные мероприятия [1]. *Инженерно-технические работники* (ИТР) подвержены стрессу – установлено, что интенсивная и продолжительная работа может приводить к негативным изменениям психофизиологического состояния, *вегетативного статуса* (ВС), профессиональному стрессу [3].

Ганс Селье описал стресс как общий адаптационный синдром, развивающийся вследствие воздействия на человека неблагоприятных факторов окружающей среды. Общий адаптационный синдром, обуславливающий патогенез различных синдромов и заболеваний, может объясняться стрессом, начальная фаза которого трактуется как психоэмоциональный стресс.

Выделяют 3 фазы общего адаптационного синдрома по Г. Селье:

1 фаза стресса – активация кататоксических программ – отторжение стрессорного агента.

2 фаза стресса – активация синтоксических программ с иммуносупрессией – сосуществование системы со стрессорным агентом (*syne* – вместе).

3 фаза стресса – вновь активация кататоксических программ вплоть до разрушения системы из-за большой мощности стрессорного агента [4, 7].

При этом постоянство внутренней среды организма поддерживается двумя типами реакций: синтоксической (через химические сигналы или нервные импульсы, действующей как успокоитель, позволяя мирно сосуществовать с вторгшимся агентом), или кататоксической, при которой химические вещества стимулируют гибель чужеродного агента [5, 11]. Адаптивные механизмы (синтоксические и кататоксические) включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Этим механизмом объясняется развитие второй фазы стресса (резистентности) [9]. Получено подтверждение наличия двух программ адаптации (бинарный механизм) и определены возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях [2, 8, 13]. До конца остается неизученной взаимосвязь ПР и ФСО, ПР и ВС у ИТР.

Цель исследований – выявить ПР у инженерно-технических работников промышленного предприятия определить их взаимосвязь с ФСО, вегетативным статусом, уровнем стресса.

Материалы и методы исследования. В течении 3 лет было обследовано 254 сотрудника предприятия АО «НПО «Сплав» с жалобами на ухудшение здоровья. Из них – женщин 125 и 129 мужчин. Обследованные сотрудники, в зависимости от ФСО, были разделены на 3 группы. Возраст пациентов составил от 32 до 70 лет. Средний возраст мужчин 52±1.8 лет, средний возраст женщин 49±1.9 лет. Исследование ФСО и *вегетативного статуса* (ВС) проводилось на аппаратно-программном комплексе «Система интегрального мониторинга «Симона 111» (регистрационное удостоверение Х ФСР 2008/03787 от 15 декабря 2008 г.). Система предназначена для неинвазивного измерения физиологических показателей центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода, функции дыхания, температуры тела, функциональной активности мозга, активности вегетативной нервной системы и метаболизма. Элементами «Симона 111» являются компьютер и электронно-измерительный блок с девятью измерительными каналами (линиями мониторинга): реокардиограф (биоимпедансометрия), электрокардиограф, фотоплетизмограф + пульсоксиметр, сфигмоманометр (АД), термометр (2 канала), электроэнцефалограф, капнометр + оксиметр (CO_2+O_2), модуль механики дыхания, метабологаф. Для быстрой

и простой оценки ФСО сотрудника, в зависимости от функционирования сердечно-сосудистой системы, рассчитывали 3 интегральных показателя: – *кардиальный резерв* (КР), *адаптационный резерв* (АР), *интегральный баланс* (ИБ), а также 2 показателя *вегетативного статуса* (ВС) [1].

ИБ в норме – $0 \pm 100\%$, это сумма процентных отклонений от нормы всех исследованных показателей. Чем больше отклонение в отрицательную сторону, тем меньше уровень функционирования организма. Чем больше отклонение в положительную сторону, тем выше уровень функционирования организма. По ИБ можно судить об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки.

КР (норма) 5 ± 1 у.е., отражает соотношение продолжительности фаз сердечного цикла – времени диастолы, времени электрической систолы, времени механической систолы. У тренированных спортсменов в спокойном состоянии может достигать десяти, а при максимальных физических нагрузках может снижаться до единицы. После интенсивной или повседневной физической работы КР всегда ниже, чем у отдохнувшего рабочего. Следовательно, КР, как и ИБ, отражает физиологическую стоимость нагрузки.

АР в норме – 500 ± 100 у.е., отражает суммарный баланс ИБ и КР. После болезни или при донозологическом течении болезни АР может снижаться до 200 у.е., но в течение нескольких часов или суток после отдыха или применения восстановительных методов снова возвращается на прежний уровень.

Состояние вегетативной нервной системы определялось с целью определения уровня стресса в соответствии со стадийностью общего адаптационного синдрома по Г. Селье по 2-м показателям:

– *индекс напряжения Баевского* (ИНБ), характеризующий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (норма – 80-300 у.е.);

– *индекс симпатической активности* (ИСА), характеризующий активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма 30-70).

Пациенты, в зависимости от уровня ФСО, классифицировались по *Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья* (МКФ). Код В 439.0 – 439.4.

Для диагностики психосоматических жалоб проводилось тестирование – использовался *Гиссенский опросник психосоматических жалоб* (ГО), а именно показатель «Давление» (интенсивность жалоб 0-96 баллов); регистрировались медицински необъяснимые симптомы – *MUS*; уровень стресса определялся с помощью шкалы психологического стресса «*PSM-25*», а также использовался опросник функционального состояния «*САН*» – (*самочувствие, активность, настроение*).

Проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции и определение критерия Стьюдента на наличие взаимосвязи между ФСО и вегетативным статусом и профессиональным стрессом.

Результаты и их обсуждение. После проведения функционального исследования ИТР, в зависимости от ФСО, были разделены на 3 группы табл. 1:

1 группа: «*ФСО хорошее*» – сотрудники, имеющие хорошее ФСО – 28% (код МКФ В 439.0). КР= 5.4 ± 1.1 у.е., АР= 586 ± 4.1 у.е., ИБ= 68 ± 3.1 , ИНБ= 80 ± 3.1 и ИСА= 56 ± 3.1 . *PSM-25*= 58 ± 1.1 баллов. ГО= 13 ± 1.6 , САН= 5.8 ± 0.1 . Данная группа пациентов не имела острых и хронических заболеваний, у них были отмечены высокие адаптационные резервы, были ориентированы на здоровый образ жизни, отсутствовали вредные привычки. 57% сотрудников из данной группы занимались регулярными физическими упражнениями. Им было рекомендовано продолжить ориентацию на здоровый образ жизни с целью сохранения состояния здоровья, профилактики развития заболеваний.

2 группа: «*ФСО – нормальное*» – сотрудники, имеющие нормальное ФСО – 48% (код МКФ В 439.0). КР= 5.0 ± 1.1 у.е., АР= 482 ± 4.1 у.е., ИБ= 72 ± 3.1 . ИНБ= 98 ± 3.1 и ИСА= 72 ± 3.1 . *PSM-25*= 103 ± 3.1 баллов. ГО= 24 ± 1.3 , САН= 5.0 ± 0.6 . При общем осмотре острых заболеваний выявлено не было. ФСО сотрудников находилось в норме, у 10 % сотрудников отмечалось наличие 1 стадии стресса по Г. Селье, психосоматические жалобы имели 18%. Уровень хронического психоэмоционального стресса соответствует среднему значению. Были даны рекомендации по приверженности к здоровому образу жизни, рекомендованы методы саморегуляции для снижения стресса, катamnестически после данных рекомендаций психосоматических жалоб не отмечено.

3 группа: «*ФСО – плохое*» – сотрудники, имеющие сниженное ФСО – 24% (МКФ В 439.2, В 439.3, В 439.4). КР= 4 ± 1.1 у.е., АР = 400 у.е., ИБ= 78 ± 3.1 ИНБ= 98 ± 3.1 у.е., ИСА= 89 ± 4.1) *PSM-25*= 153 ± 2.5 баллов. ГО= 47 ± 4 , САН= 4 ± 0.6 . Работоспособность данных сотрудников было низкое, отмечалось повышение активности регуляторных систем. Данное состояние характеризует наличие стресса. Результаты опросников подтверждают наличие психоэмоционального стресса, психосоматические жалобы встречались чаще 66%. Сотрудники данной группы имели острые и/или хронические системные заболевания. Данной категории пациентов были проведены лабораторные и инструментальные исследования, рекомендована консультация профильных специалистов.

Сводные данные оценки показателей средних значений ФСО и ВС в табл. 1 и психосоматического

состояния приведены в табл. 2.

Таблица 1

Оценка показателей функционального состояния организма, вегетативного статуса

Виды ФСО	Кол-во	%	Показатели ФСО.			Показатели ВС	
			ИБ (%)	КР (y.e.)	АР (y.e.)	ИСА (%)	ИНБ (y.e.)
Хорошее	72	28	68±3.4	5.4±1.1	586±4.1	56±3.1	80±3.1
Нормальное	121	48	72±3.1	5.0±1.1	482±4.1	72±3.1	98±3.1
Плохое	61	24	-78±3.1	4±1.1	400±4.1	89±4.1	98±3.1

Таблица 2

Данные тестирования психоэмоционального стресса, психосоматического состояния

Виды ФСО	Кол-во ИТР	%	ГО (в баллах)	PSM-25 (в баллах)*	САН (в баллах)	MUS (% от группы)**
Хорошее	72	28	13±1,6	58±1,1	5,8±0.1	0%
Нормальное	121	48	24±1,3	103±3,1	5,0±0.6	18%
Плохое	61	24	47±4	153±2,5	4±0.6	66%
Коэффициент корреляции ФСО			$r=0,58, t=2,9$	$r=0,64, t=3,1$	$r=0,78, t=3,2$	$r=0,48, t=4,1$
Коэффициент корреляции ВС	ИСА		$r=0,42, t=2,3$	$r=0,92, t=3,5$	$r=0,34 t=2,6$	$r=0,52 t=4,1$
	ИНБ		$r=0,48, t=2,1$	$r=0,88, t=3,5$	$r=0,32 t=2,8.$	$r=0,56 t=2,9$

Примечание: * PSM-25 – шкала психологического стресса, **MUS – медицинские необъяснимые симптомы

Всего 64 ИТР предъявляли жалобы на наличие хотя бы одного психосоматического симптома, что составило 24% от всех обследуемых.

В результате корреляционного анализа (табл. 2) выявлена прямая связь между:

1. Симпатической активностью и парасимпатической активностью, и тестовой оценкой уровня стресса. Это подтверждает данные тестового опросника и функционального исследования.
2. Симпатической активностью и парасимпатической активностью, и количеством психосоматических жалоб. Это подтверждает связь стресса и психосоматических жалоб.
3. Функциональным состоянием организма и уровнем стресса.
4. Функциональным состоянием организма и количеством психосоматических жалоб.

Заключение. Психосоматические расстройства встречались чаще у ИТР с профессиональным стрессом, низким уровнем функционального состояния, вегетативными нарушениями. Исследование свидетельствует, что психосоматические расстройства имели 24% инженерно-технических работников. Учитывая высокую распространенность психосоматических расстройств, данные исследования показывают необходимость включения в систему медицинских осмотров исследование функционального состояния организма, сбора психосоматических жалоб с целью раннего выявления стресса и психосоматических расстройств, разработать методы коррекции психосоматических расстройств на производстве.

Литература

1. Антонов А.А. Безнагрузочная оценка функционального состояния спортсменов // Поликлиника. 2013. №1. С. 37–41.
2. Атлас Е.Е., Киреев С.С., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психо-эмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf> (дата обращения: 17.05.2017).
3. Некрасова М.М. Оценка стресса в условиях профессиональной деятельности у инженеров при работе с видеодисплейными терминалами // Медицинский альманах. 2015. № 5. С. 40.
4. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 124 с.
5. Токарев А.Р., Федоров С.С., Токарева С.В. Новые отечественные диагностические технологии в спорте. Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и

науки Тульской области (сборник трудов). Тула: Тульский государственный университет, 2016. С. 165–167.

6. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-26. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения: 15.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 15–17.

8. Хадарцев А.А. Патопсихология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

9. Хадарцев А.А. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. №. 4-2. С. 371–375.

10. Deter H.C. The European Network on Psychosomatic Medicine (ENPM)–history and future directions // BioPsychoSocial medicine. 2017. V. 11, № 1. P. 3.

11. Lotfizadeh M. Occupational stress among male employees of esfahan steel company, iran: Prevalence and associated factors // International journal of preventive medicine. 2013. V. 4. №.7. P. 803.

12. Haller H. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care: a systematic review and meta-analysis of prevalence // Deutsches Ärzteblatt International. 2015. V. 112, №16. P. 279.

13. Heikkilä K. Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women // Bmj. 2013. V. 346. P. 65.

14. Rask M.T. Long-term outcome of bodily distress syndrome in primary care: a follow-up study on health care costs, work disability, and self-rated health // Psychosomatic medicine. 2017. V. 79, № 3. С. 345.

15. Sempértegui G.A. Functional status in patients with medically unexplained physical symptoms: Coping styles and their relationship with depression and anxiety // Journal of health psychology. 2017. V. 22, № 13. P. 1743–1754.

16. Van Dessel N. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults, a Cochrane systematic review // Journal of Psychosomatic Research. 2015. V. 78, № 6. P. 628.

References

1. Antonov AA. Beznagruzochnaya ocenka funkcional'nogo sostoyaniya sportsmenov [evaluation of the functional state of athletes]. Poliklinika. 2013;1:37-41. Russian.

2. Atlas EE, Kireev SS, KupeeV VG. Lazeroforez serotoninа i transkraniаl'naya ehlektrostimulyaciya pri psiho- ehmocional'nom stresse (kratkoe soobshchenie) [Laserfaces serotonin and transcranial electrical stimulation during psycho - emotional stress (short communication)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 May 17];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.

3. Nekrasova MM. Ocenka stressа v usloviyah professional'noj deyatel'nosti u inzhenerov pri rabote s videodisplejnymi terminalami [stress Assessment in the conditions of professional activity of engineers when working with video display terminals]. Medicinskij al'manah. 2015;5:40. Russian.

4. Sel'e G. Stress bez distressа [Stress without distress]. Moscow: Progress; 1979. Russian.

5. Tokarev AR, Fedorov SS, Tokareva SV. Novye otechestvennye diagnosticheskie tekhnologii v sporte. Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [New domestic diagnostic technologies in sports. Prospects of high school science to the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (collection of works)]. Tula: Tul'skij gosudarstvennyj universitet; 2016. Russian.

6. Tokarev AR, Hadarcev AA. Apparatno-programmnyj metod vyyavleniya professional'nogo stressа i vozmozhnost' ego korrekcii metodom transkraniаl'noj ehlektrostimulyacii (kratkoe soobshchenie) [Hardware-software method of detecting occupational stress and the possibility of its correction with the method of transcranial electrostimulation (short message)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 15];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

7. Hadarcev AA, Morozov VN. K sovremennoj traktovke mekhanizmov stressа [To modern interpretation of stress mechanisms]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2010;17(1):15-7. Russian.

8. Hadarcev AA. Patofiziologiya stressа kak balans stressogennyh i antistressovyh mekhanizmov [Pathophysiology of stress as a balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012;7:16-21. Russian.

9. Hadarcev AA. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression of anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;4-2:371-5. Russian.

10. Deter HC. The European Network on Psychosomatic Medicine (ENPM)–history and future directions. *BioPsychoSocial medicine*. 2017;11(1):3.

11. Lotfizadeh M. Occupational stress among male employees of esfahan steel company, iran: Prevalence and associated factors. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(7):803.

12. Haller H. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(16):279.

13. Heikkilä K. Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women. *Bmj*. 2013;346:65.

14. Rask MT. Long-term outcome of bodily distress syndrome in primary care: a follow-up study on health care costs, work disability, and self-rated health. *Psychosomatic medicine*. 2017;79(3):345.

15. Sempértegui GA. Functional status in patients with medically unexplained physical symptoms: Coping styles and their relationship with depression and anxiety. *Journal of health psychology*. 2017;22(13):1743-54.

16. Van Dessel N. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults, a Cochrane systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015;78(6):628.

Библиографическая ссылка:

Токарев А.Р. Возможности аппаратно-программного метода выявления психосоматических расстройств у инженерно-технических работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf> (дата обращения: 03.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

С.С. РАМАЗАНОВА*, И.Б. МАНУХИН**, С.В. ФИРИЧЕНКО**, С.О. СМИРНОВА**

*Химкинская Центральная Клиническая больница Московской области,
Куркинское шоссе 11, Москва, 141401, Россия, тел.+7 (985) 254-1616

**ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, ул. Десятская, 20/1, Москва, 127473, Россия,
тел +7 (499) 178-5971, +7(910) 440-0452, e-mail: Firichenko@mail.ru

Аннотация. Внематочная беременность занимает первое место среди гинекологических заболеваний по числу диагностических ошибок, особенно на ранней стадии. Повысить качество оказания медицинской помощи пациенткам с внематочной беременностью можно путем снижения диагностических ошибок в основном на догоспитальном этапе. Этого можно достигнуть через объективную оценку качества медицинской помощи, выявление дефектов и их устранения грамотным организационным подходом. Проведено ретроспективное исследование качества медицинской помощи и её дефектов на догоспитальном этапе у пациенток перенесших внематочную беременность. Включено 194 пациентки. Во всех случаях проведена оценка качества оказания медицинской помощи. Сначала, для оценки качества были использованы существующие критерии, затем разработанные специально для решения задачи исследования. Исследование показало, что существующие критерии качества медицинской помощи при ВБ не позволяют дать её объективную оценку, так как не соответствуют своей цели. Оценка качества медицинской помощи при внематочной беременности с помощью разработанных критериев позволяет оценить её своевременность, правильность и степень достижения результата, что соответствует цели экспертизы. Полученная в результате оценки информация позволяет принять обоснованные решения для повышения качества медицинской помощи при внематочной беременности.

Ключевые слова: внематочная беременность, оценка качества медицинской помощи, критерии качества

**THE PROBLEM OF QUALITY ASSESSMENT OF HEALTH CARE AT
THE ECTOPIC PREGNANCY**

S.S. RAMAZANOVA*, I.B. MANUKHIN**, S.V. FIRICHENKO**, S.O. SMIRNOVA**

*Khimki Central Clinical hospital of the Moscow region, Kurkinskoe highway, 11, Moscow, 141401, Russia

**Moscow State A.I. Evdokimov, University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya Str. 20/1, 127473, Moscow, Russia

Abstract. Ectopic pregnancy according to the number of diagnostic errors, especially at an early stage, ranks first among gynecological diseases. To improve the quality of medical care for patients with ectopic pregnancy, it is necessary to reduce diagnostic errors, especially at the prehospital stage. This can be achieved through an objective assessment of the quality of medical care, the identification of defects and their elimination by a competent organizational approach. A retrospective study of the quality of medical care and its defects at the prehospital stage in patients undergoing ectopic pregnancy was carried out. The study included 194 patients. In all cases, the quality of medical care was assessed. In the beginning, existing criteria for assessing quality were used. Then, to solve the research problem, special criteria were developed. The study showed that the existing criteria for the quality of care for ectopic pregnancy do not allow to give an objective assessment of it, because they do not meet their aim. Evaluation of the quality of medical care in ectopic pregnancy by means of the developed criteria allows to assessing its timeliness, correctness and the degree of achievement of the result, which corresponds to the purpose of the examination. The obtained information as a result of the assessment allows to making the informed decisions to improve the quality of medical care in ectopic pregnancy.

Key words: ectopic pregnancy, quality assessment of care, quality criteria

*«Самое трудное в споре – не столько защитить свою
точку зрения, сколько самому иметь о ней чёткое представление»
Андре Моруа*

Введение. Внематочная беременность (ВБ) – острое гинекологическое заболевание, являющееся распространенной причиной госпитализации и смертности у женщин репродуктивного возраста. За по-

следнее десятилетие отмечена тенденция к неуклонному росту частоты ВБ во всем мире, так в 50х-60х годах XX века частота ВБ составляла в среднем 0,4%, а в наши дни по некоторым данным достигает 2,4%, а среди беременных с ЭКО до 5% [7]. Доля ВБ в структуре материнской смертности в РФ существенно снизилась с 5,7% в 2005 году до 3,8 % в 2015 году однако, каждый год в нашей стране несколько женщин погибают от ВБ [5]. Однако, качество диагностики и лечения этого заболевания не везде одинаково, а это очень важный момент [8]. Качественная медицинская помощь – это своевременная медицинская помощь, оказанная квалифицированными медицинскими работниками и соответствующая требованиям нормативных правовых актов, стандартам оказания медицинской помощи, условиям договора и предъявляемым требованиям [6]. Для этого разрабатываются определенные критерии для определения соответствия оказанной медицинской помощи предъявленным стандартам. Эти стандарты должны базироваться на результатах доказательных исследований и постоянно меняться в соответствии с развитием технологий и возможностями финансирования. В большинстве развитых стран под стандартом медицинской помощи подразумеваются так называемые клинические рекомендации или протоколы. Однако в РФ существует ещё *стандарты медицинской помощи* это законодательно утвержденные требования к оказанию помощи применительно к конкретным заболеваниям. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» гласит, что медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками оказания помощи, а также на основе стандартов медицинской помощи. Очевидно, что ФЗ № 323 обязывает четко соблюдать стандарты медицинской помощи при осуществлении медицинской деятельности. В РФ утвержден стандарт оказания медицинской помощи и при ВБ [4]. Однако, в стандартах медицинской помощи не содержится никаких упоминаний о клинических рекомендациях [1]. Между тем, в ч.2 ст. 64 ФЗ № 323 указано, что клинические рекомендации наряду с порядками и стандартами медицинской помощи служат основой для формирования критериев оценки медицинской помощи. Критерии оценки должны устанавливаться исходя из того насколько полезны составляющие этого процесса для достижения главного, а главным является исход или результат. Существуют трудности в определении исхода, как для отдельного пациента, так и для всех пациентов с данным заболеванием в целом. На уровне отдельного пациента врач ориентируется на лучшие исходы, доступные при данном заболевании, но из-за того что исход зависит от многих факторов (тяжесть состояния при поступлении, стадия, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, оснащённость больницы и др). Наилучшим для пациента в разных случаях может быть разный исход. Поэтому оценкой правильности действий врача является соответствие стандартам, а не исход лечения. Критерии оценки исходов для многих заболеваний также не определены. Например, что брать за наилучший исход для пациенток с ВБ – выживаемость? Женщина не погибла от ВБ это уже хорошо, тем не менее, это редкий чрезвычайный случай, и есть не менее важные исходы. Краткосрочными результатами лечения ВБ может быть избавление от ВБ, отсутствие рецидивов клинических симптомов и персистенции трофобласта, длительность госпитализации или потери трудоспособности. К отдаленным результатам лечения ВБ относят, главным образом, два параметра: во-первых, это частота полного восстановления репродуктивной функции, на что указывает самостоятельное наступление беременности. Во-вторых, это частота повторной ВБ, как в оперированной трубе, так и контрлатеральной. В современных условиях краткосрочные результаты лечения являются вполне удовлетворительными, так как длительность наблюдения за пациентками для оценки отдаленных результатов должна быть не меньше года, но желательно 3-5 лет. Такие исследования часто трудно провести. Поэтому из-за трудностей в оценке любых исходов обычно анализируют структуру и процессы, а не исходы. Согласно принятой в РФ терминологии [5], критерии или индикаторы качества медицинской помощи – это показатели, используемые для оценки медицинской помощи, косвенно отражающие ее основные составляющие: ресурсы, процессы и результаты. Оценка качества медицинской помощи необходима для того чтобы помочь *управлению качеством*. Управление качеством это деятельность, направленная на повышение эффективности организации медицинской помощи населению. В настоящее время в РФ ни в одном правовом акте не определено понятие *управление качеством медицинской помощи*. Минюст РФ зарегистрировал приказ МЗ РФ от 10.05.2017 г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [3]. Общие положения этого приказа гласят: «Критерии качества применяются в целях оценки своевременности оказания медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата. Среди них согласно этому приказу (раздел 3.15.5.) установлены критерии оценки качества медицинской помощи взрослым при ВБ (табл.1). Критерии, утвержденные в приказе, трудно признать способными объективно оценить качество медицинской помощи при ВБ. Во-первых, критерии разработаны для оценки помощи в стационаре. Во-вторых, нет ни одного структурного критерия и ни одного результативного. Перечисленные критерии не позволяют оценить степень достижения запланированного результата, так как сам запланированный результат для ВБ не определен. Как сказано выше, главная цель оценки качества медицинской помощи это на основании полученной информации принять обоснованные решения для его улучшения. Таким образом, если мы не имеем критериев

для объективной оценки качества, то не можем разработать мероприятия, направленные на его улучшение, так как не выявляются системные дефекты оказания медицинской помощи.

Цель исследования – разработать критерии оценки качества медицинской помощи при ВБ для объективного анализа дефектов помощи больным с ВБ и проведения обоснованных мероприятий по её улучшению

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование качества медицинской помощи и её дефектов на догоспитальном этапе у пациенток перенесших ВБ. Такой анализ обычно проводится для оценки особенностей течения заболевания, а также эффективности и своевременности лечебно-диагностических мероприятий. Исследование производилось по нескольким лечебным учреждениям: городской поликлинике №154 МСЧ №51 САО г. Москвы, Можайская ЦРБ МО, *женской консультации* (ЖК) Химкинского района г. Москвы по данным медицинской документации за 2013-2016 годы. Критерием включения в ретроспективное исследование был подтвержденный диагноз ВБ, установленный на амбулаторном этапе или в стационаре. Включено 194 пациентки. Во всех случаях проведена оценка качества оказания медицинской помощи. Качественное оказание помощи при ВБ, с хорошими результатами невозможно без эффективного взаимодействия амбулаторной службы и стационара. Качество медицинской помощи в стационаре в большой степени зависят от её организации на догоспитальном этапе и от состояния, в котором поступает пациентка. Поэтому для решения поставленных задач в рамках исследования были разработаны собственные критерии оценки качества оказания медицинской помощи при ВБ, для того чтобы объективно оценить качество и выявить ошибки. Сначала для оценки качества были использованы как критерии установленные приказом МЗ РФ от 10 мая 2017г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 1), затем собственные разработанные специально для решения задач исследования критерии оценки качества медицинской помощи при ВБ (табл. 2).

Таблица 1

Критерии качества специализированной медицинской помощи при внематочной беременности [эктопической](код по МКБ-10 O00)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-акушером-гинекологом не позднее 15 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза	Да/Нет
3.	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина человека (бета-субъединица) в крови	Да/Нет
4.	Выполнено определение основных групп крови (А, В, 0) и определение резус-принадлежности	Да/Нет
5.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (при нарушенной беременности)	Да/Нет
6.	Выполнено введение иммуноглобулина человека антирезус <i>Rh(D)</i> резус-отрицательным родильницам не позднее 72 часов от момента хирургического вмешательства или появления кровяных выделений (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
7.	Выполнено морфологическое (гистологическое) исследование препарата иссеченной ткани (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
8.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	Да/Нет

Разработанные критерии качества специализированной медицинской помощи при внематочной беременности

Критерии	Целевое значение	Исследуемая группа (%)
Диагноз установлен в день обращения	100%	
УЗИ выполнено на первом визите (экстренно)	100%	
Транспортировка бригадой скорой помощи при предварительном диагнозе внематочной беременности	100%	
Результат теста на β -ХГЧ доступен на первом визите	100%	
Повторный тест на β -ХГЧ через 48 часов*	100%	
Объективное исследование брюшной полости, внутреннее гинекологическое исследование	100%	
Выполнена клиническая оценка тяжести состояния и возможной кровопотери (АД, PS, ЧД, цвет кожи)	100%	
Инфузионная терапия начата до поступления в стационар**	100%	
Госпитализирована со стабильной гемодинамикой	100%	
Соблюден уровень стационара	100%	
Остановки кровотечения в пределах «золотого часа»	100%	
Хирургическое лечение выполнено лапароскопическим доступом	100%	
Отсутствуют послеоперационные осложнения, в связи с которыми задержана выписка (> 7 дней)	100%	
Отсутствует повторная госпитализация в связи с ВБ или персистенцией трофобласта	100%	
Проведены реабилитационные мероприятия после выписки (физиотерапия)✓	100%	
Пациент удовлетворен его взаимодействием с медицинским учреждением✓	100%	
Наступление самостоятельной маточной беременности в течение 1 года✓	100%	
Усредненный показатель качества медицинской помощи	100%	

Примечание: * – при диагнозе «беременность неизвестной локализации», ** – процент высчитывается только от числа поступивших с признаками геморрагического шока, *** – процент высчитывается только от числа пожелавших наступления беременности, случаи беременности после ЭКО не учитываются

Результаты и их обсуждение. В ретроспективном исследовании проанализированы 194 случая ВБ с 2013 по 2016 год. Из них 39 (20%) пациенток были госпитализированы в стационар, минуя амбулаторное звено медицинской помощи (самотёк или СМП), а 155 (80%) обратились первично в ЖК. Поскольку ВБ является острым гинекологическим заболеванием, случаи экстренной госпитализации при этой патологии будут иметь место всегда. Таким образом, помощь при ВБ почти никогда не бывает плановой, а представляет собой успешное взаимодействие между амбулаторным и стационарными звеньями. До момента госпитализации в стационар эти пациентки совершили от 1 до 4 амбулаторных визитов. Из них 104 пациенткам правильный диагноз ВБ был установлен на догоспитальном этапе, а 23 госпитализированы с другими направительными диагнозами, и ВБ была установлена только в стационаре. Из 155 пациенток первично обратившихся, 28 (18,1%) были потеряны для наблюдения. В дальнейшем эти женщины госпитализировались в стационар бригадой скорой помощи или поступили самотёком. Наиболее распространенной жалобой у 124 (80,0%) была боль в животе различной интенсивности, у 122 пациенток (59,3%) имело место вагинальное кровотечение, у 56 (33,5%) отмечалась задержка менструации более 7 дней. Вегетативные симптомы (головокружение, синкопальные состояния) без нарушений гемодинамики (шока) отмечались у 10 (6,5%). Обращает внимание, что нарушения стула, а также рвота, встречались редко (3,9%), но если они не сочетались с другими симптомами (4 пациентки), то они первично обращались к терапевту. Большинству пациенток обратившихся за амбулаторной помощью в ЖК диагноз ВБ кроме клинического осмотра был в итоге установлен с помощью ТВ УЗИ и теста на β -ХГЧ в сыворотке крови. У 50 (32,3%) пациенток был позитивный экспресс-тест мочи на беременность, который они провели самостоятельно до обращения к врачу. Результат определения β -ХГЧ в сыворотке крови на визите в ЖК мог быть получен только на следующий рабочий день. Результаты осмотра послужили основанием для проведения УЗИ органов малого таза в экстренном порядке у 79 (51,0%) из 155 пациенток.

Из поступивших в стационар 194 пациенток, 39 вообще не обращались за амбулаторной помощью,

а 28 были потеряны для наблюдения в ЖК в связи с неустановленным диагнозом ВБ. Данные о стационарном этапе лечения пациенток, не обращавшихся за амбулаторной помощью и тех, кто имел одно и более обращение в ЖК представлены в табл. 3.

Таблица 3

Стационарный этап лечения

Критерии	Стационарный этап лечения ВБ (n=194)	
	Госпитализированные без амбулаторного этапа: СМП, самотек (n=39)	Госпитализированные после обращения за амбулаторной помощью в ЖК (n=155)
<i>Состояние при поступлении</i>		
Удовлетворительное	25 (64,1%)	122 (78,7%)
Нестабильная гемодинамика (геморрагический шок I степени)	7 (17,9%)	32 (20,6%)
Геморрагический шок II степени	7 (17,9%)	1 (0,6%)
<i>Оперативный доступ</i>		
Лапаротомный доступ	19 (48,7%)	52 (33,5%)
Лапароскопический доступ	20 (51,3%)	103 (66,5%)
<i>Тип хирургического вмешательства (оперативный приём)</i>		
Тубэктомия	34 (87,2%)	129 (83,2%)
Тубэктомия единственной трубы	1 (2,6%)	5 (3,2%)
Тубэктомия и метропластика	2 (5,1%)	8 (5,2%)
Аднексэктомия (тубэктомия и овариоэктомия)	2 (5,1%)	5 (3,2%)
Сальпинготомия	-	2 (1,3%)
Выдавливание плодного яйца (<i>milking</i>)	-	6 (3,9%)
<i>Послеоперационные осложнения</i>		
Послеоперационная анемия	9 (23,1%)	30 (19,4%)
Лихорадка, в связи с чем, задержана выписка	7 (17,9%)	14 (9,0%)
Персистенция хориона	-	5 (3,2%)
Гематома или нагноение послеоперационной раны	3 (7,7%)	4 (2,6%)

Таким образом, при поступлении в приемное отделение стационара удовлетворительное состояние пациенток после амбулаторного этапа оказания медицинской помощи (даже с учётом 28 потерянных для наблюдения) было отмечено у 78,7% больных. В связи с этим чаще использовался лапароскопический доступ, органосохраняющие операции и было меньше осложнений послеоперационного периода. Анемия была наиболее распространенным осложнением послеоперационного периода: 23,1% и 19,4% соответственно.

Согласно задачам исследования проведена оценка качества медицинской помощи пациенткам, обратившимся за первичной помощью в учреждения амбулаторно-поликлинического звена по критериям, предлагаемым МЗ РФ. Результат оценки (табл. 4) согласно критериям МЗ РФ показал отсутствие дефектов оказания помощи, то есть помощь следует признать качественной.

Оценка качества специализированной медицинской помощи при ВБ согласно критериям МЗ РФ

п/п	Критерии качества	Оценка выполнения (%)
1.	Выполнен осмотр врачом-акушером-гинекологом не позднее 15 минут от момента поступления в стационар	100%
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза	100%
3.	Выполнено исследование уровня хорионического гонадотропина человека (бета-субъединица) в крови	100%
4.	Выполнено определение основных групп крови (A, B, 0) и определение резус-принадлежности	100%
5.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (при нарушенной беременности)	100%
6.	Выполнено введение иммуноглобулина человека антирезус <i>Rho(D)</i> резус-отрицательным родильницам не позднее 72 часов от момента хирургического вмешательства или появления кровяных выделений (при отсутствии медицинских противопоказаний)	100%
7.	Выполнено морфологическое (гистологическое) исследование препарата иссеченной ткани (при хирургическом вмешательстве)	100%
8.	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации	97,4%
Усредненный показатель качества медицинской помощи		99,7%

На основании такой оценки никаких мероприятий по улучшению качества принимать не следует. Поэтому если мы не можем явно определить проблему, которую собираемся улучшить, то никакие мероприятия по управлению качеством эффективными не будут. Проведенная оценка качества медицинской помощи согласно собственным разработанным критериям представлена в табл. 5.

На основании этой оценки получен совершенно другой результат. Диагноз установлен в день обращения только у 27,1% пациенток с ВБ. УЗИ и тест на β -ХГЧ – ключевые методы диагностики ВБ выполнены на первом визите только у 51,0% и 32,3% обратившихся! Как следствие, из 155 обратившихся в консультацию госпитализировано по направлению оказалось только 124 пациентки, а потерянными для наблюдения 28 женщин. Возможно поэтому, 33 больные с ВБ госпитализированы в стационар с признаками внутрибрюшного кровотечения и нестабильной гемодинамикой. Кроме того, хирургическое лечение лапароскопическим доступом выполнено только у 66,5% пациенток. Выписка была задержана у 1 пациентки с тяжелой кровопотерей, 14 – лихорадили, и у 4 пациенток послеоперационный период осложнился раневой инфекцией. Такие критерии, как проведение реабилитационных мероприятий после лечения ВБ, отдаленные результаты восстановления и сохранения репродуктивной функции, а также степень удовлетворенности медицинской помощью пациента не входили в задачи данного исследования. Однако они являются очень важными и должны быть использованы при оценке и управлении качеством помощи организаторами здравоохранения. Итоговая оценка качества специализированной медицинской помощи пациенткам с ВБ дала усредненное значение 79,3% из 100%. Таким образом, качество оказанной помощи можно признать удовлетворительным, однако имеется существенный резерв для её оптимизации.

Вопрос качества медицинской помощи является одним из важнейших в организации здравоохранения. Именно на основании этой оценки и анализа дефектов помощи предоставляется возможность для управления качеством и проведения мероприятий для её улучшения. Согласно статье 87 Федерального закона №323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» указаны следующие уровни контроля качества медицинской помощи: государственный контроль (Росздравнадзор) проводится в отношении федеральных учреждений, ведомственный контроль (например, Департамент здравоохранения г. Москвы) и внутренний контроль качества, который осуществляется в муниципальных и частных медицинских учреждениях и порядок которого устанавливается руководителями этих учреждений. Внутренний контроль очень важен, однако в настоящее время не существует каких-либо федеральных нормативно-правовых актов, регламентирующих порядок и форму осуществления внутреннего контроля. Этот порядок определяется на усмотрение руководителей учреждений. В данном исследовании произведена попытка заполнить этот пробел для контроля за качеством оказания помощи при ВБ. В исследовании показано, что существующий инструмент контроля, так называемые критерии качества утвержденные в приказе МЗ РФ от 10.05.2017 г. №203н не позволяют дать объективную оценку качества при ВБ, кроме того они утверждены для стационара.

Оценка качества медицинской помощи при ВБ согласно разработанным критериям (n=194)

Критерии	Целевое значение	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Итого, n (%)
		n=155	n=91	n=35	n=5	
		Направлены в стационар (n=127)				
		n=51	n=44	n=27	n=5	
Диагноз установлен в день обращения	100%	42 из 155	-	-	-	27,1%
УЗИ выполнено на первом визите (экстренно)	100%	79 из 155	-	-	-	51,0%
Транспортировка бригадой скорой помощи при предварительном диагнозе внематочной беременности	100%	42 из 51	37 из 44	21 из 27	4 из 5	67,1%
Результат теста на β-ХГЧ доступен на первом визите	100%	50 из 155	-	-	-	32,3%
Повторный тест на β-ХГЧ через 48 часов*	100%					100%
Объективное исследование брюшной полости, внутреннее гинекологическое исследование	100%	155				100%
Выполнена клиническая оценка тяжести состояния и возможной кровопотери (АД, PS, ЧД, цвет кожи)	100%	155 из 155	91 из 91	35 из 35	5 из 5	100%
Инфузионная терапия начата до поступления в стационар**	100%	33 из 33				100%
Госпитализирована со стабильной гемодинамикой	100%	122 из 155				78,7%
Соблюден уровень стационара	100%	155 из 155				100%
Остановки кровотечения в пределах «золотого часа»	100%	По данным карт стационарного больного (ф.003/У)				100%
Хирургическое лечение выполнено лапароскопическим доступом	100%	103 из 155				66,5%
Отсутствуют послеоперационные осложнения, в связи с которыми задержана выписка (> 7 дней)	100%	136 из 155				87,7%
Отсутствует повторная госпитализация в связи с ВБ или персистенцией трофобласта	100%	По данным карт стационарного больного (ф.003/У)				100%
Проведены реабилитационные мероприятия после выписки (физиотерапия)✓	100%	-				-
Пациент удовлетворен его взаимодействием с медицинским учреждением✓	100%	-				-
Наступление самостоятельной маточной беременности в течение 1 года✓	100%	-				-
Усредненный показатель качества медицинской помощи	100%					79,3%

Примечание: * – в случае необходимости, напр. «беременность неясной локализации», ** – для пациенток с нестабильной гемодинамикой (геморрагическим шоком), *** – от числа пожелавших наступления беременности, случаи беременности после ЭКО не учитываются, ✓ – критерий не применялся в данном исследовании

Как показывает практика, и подтверждено настоящим исследованием только 20% пациенток с ВБ госпитализируются непосредственно в стационар, а большая часть обращаются за помощью в амбулаторно-поликлиническое звено. Критерии качества должны позволять эффективно управлять медицинской помощью и улучшать её. К сожалению, в настоящее время ни в одном нормативно-правовом акте не дано определения управления качеством медицинской помощи. Нет ни одного результативного критерия. А ведь самым главным в любой сфере человеческой деятельности является не процесс, а результат этой деятельности, в данном случае результат оказания помощи при ВБ. Если все сделали: осмотр, запись в карту амбулаторного и стационарного больного, коагулограмму, хирургическую операцию, а пациент умер? О каком качестве может идти речь? Хотя формально все критерии соблюдены. При разработке критериев оценки качества оказания помощи, на наш взгляд, нужно включать те моменты, на которые врач должен «заострить» внимание при оказании помощи. Например, клиническая оценка состояния пациента очень важна, проведение теста на β -ХГЧ и УЗИ очень важно, своевременно начатая и адекватная инфузионная терапия при кровотечении тоже, а введение антирезус *D* иммуноглобулина, гистологическое исследование удалённого препарата важно, но в гораздо меньшей степени! Не важно, какой тест мочи или сыворотки для определения β -ХГЧ будет использован. Главным является доступность результата теста для врача на первом визите! Гистология удаленного препарата тоже важна, хотя в большинстве случаев хирург может оценить наличие хориона даже визуально. Минздравом рекомендовано давать оценку по каждому критерию только «да/нет». Эта оценка хороша для экспертизы одного частного случая, но для выявления повторяющихся дефектов помощи и наиболее слабых мест необходим анализ выборки или серии случаев ВБ по данному лечебному учреждению или региону. Поэтому, критерии качества должны быть выражены количественно, в процентах от целевого показателя. Для управления качеством необходимо чтобы эта оценка позволяла сравнивать качество помощи в разных учреждениях и регионах, а также до и после введения изменений. В рамках данного исследования были предложены комплексные критерии оценки первичной специализированной медицинской помощи качества больным с ВБ (табл. 2) и проведена сравнительная экспертиза качества помощи по рекомендованным критериям и разработанным. Усредненный показатель качества медицинской помощи после её оценки у 194 больных по критериям МЗ составил 99,7% (табл. 4). Таким образом, на основании этой оценки никаких мер по улучшению качества помощи принимать не следует. Все 194 пациентки выздоровели от основного заболевания, и не было летальных исходов. Но так ли все хорошо? Совсем другой результат был получен после оценки качества медицинской помощи согласно собственно-разработанным критериям. Усредненный показатель качества медицинской помощи после её оценки у тех же 194 больных составил только 79,3% (табл. 5). Причём эта экспертиза дала возможность установить, что диагноз установлен в день обращения только у 27,1% пациенток с ВБ. УЗИ и тест на β -ХГЧ – «золотой стандарт» диагностики ВБ выполнены на первом визите только у 51,0% и 32,3% пациенток. Как следствие, из 155 обратившихся в ЖК, госпитализированными по направлению оказались только 124 больные, а потерянными для наблюдения 28 женщин. Возможно поэтому, 33 больные с ВБ поступили в стационар с признаками внутрибрюшного кровотечения и нестабильной гемодинамикой. Кроме того, хирургическое лечение лапароскопическим доступом выполнено только у 66,5% пациенток. Выписка была задержана у 1 пациентки с тяжелой кровопотерей, 14 лихорадили, и у 4 пациенток послеоперационный период осложнился раневой инфекцией.

Заключение. Проведённый анализ и его результаты позволяют сделать вывод, что существующие критерии качества медицинской помощи при ВБ не позволяют дать её объективную оценку, поэтому их использование неэффективно для достижения цели, ради которой они разработаны. В свою очередь, разработанные критерии позволяют оценить своевременность, правильность и степень достижения результата при оказании медицинской помощи больным с ВБ, то есть отвечают смыслу и соответствуют цели экспертизы качества медицинской помощи.

Литература

1. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (Протокол лечения) МЗ РФ. Москва. 2017.
2. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: метод. рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 17 мая 2017 года, регистрационный N46740).
4. Приказ Министерства здравоохранения России от 07.11.2012 N 589н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внематочной (эктопической) беременности" (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2013 N 27712).

5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия в. 2.0. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017.
6. Северский А.В., Сергеева Е.О. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 11. С. 6–12.
7. Farquhar C.M. Ectopic pregnancy // Lancet. 2005. № 366. P. 583–591.
8. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A.M., van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review // Lancet. 2006. №367. P. 1066–1074.

References

1. Vnematochnaya (ektopicheskaya) beremennost. Klinicheskirekomendatsii (Protokollecheniya) MZ RF [Ectopic (ectopic) pregnancy. Clinical recommendations (treatment protocols)]. Moscow; 2017. Russian.
2. Polubentseva EI, Ulumbekova GE, Saytkulov KI. Klinicheskirekomendatsii i indikatoriy kachestva v sisteme upravleniyakachestvom meditsinskoy pomoschi: metod. Rekomendatsii [Clinical recommendations and quality indicators in the quality management system of medical care method. recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian.
3. Prikaz Minzdrava Rossii ot 10.05.2017g. 203 n «Ob utverzhdenii kriteriev otsenki kachestva meditsinskoy pomoschi» [Order of the Ministry of health of Russia 10.05.2017 №203n "on approval of criteria for evaluation of health care"] (Zaregistrirovano v Ministerstve yustitsii Rossiyskoy Federatsii 17 maya 2017 goda, registratsionnyy N46740). Russian.
4. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossii ot 07.11.2012 N 589n "Ob utverzhdenii standarta s pet-sializirovannoy meditsinskoy pomoschi pri vnematochnoy (ektopicheskoy) beremennosti" [The order of Ministry of healthcare of the Russian Federation of 07.11.2012 589n N "On approval of Stan-dart specialized medical care in extrauterine (ectopic) pregnancy"] (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 15.03.2013 N 27712). Russian.
5. Radzinskiy VE. Akusherskaya aggressiya v. 2.0 [Obstetric aggression V. 2.0.]. Moscow: Izd-vo zhurnala Status Praesens; 2017. Russian.
6. Severskiy AV, Sergeeva EO. Problemy I standartizatsii v zdravoohraneni [Problems of standardization in health care]. 2005;11:6-12. Russian.
7. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005; 366:583-91.
8. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066-74.

Библиографическая ссылка:

Рамазанова С.С., Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О. Проблема оценки качества медицинской помощи при внематочной беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-6.pdf> (дата обращения: 06.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16099. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

МОРФОЛОГИЯ КИШЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ

T.C. ГУСЕЙНОВ, С.Т. ГУСЕЙНОВА, С.Т. ГУСЕЙНОВ, А.Э. ЭСЕДОВА, Р.Г. СУЛЕЙМАНОВА

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»,
пл. Ленина, 1, Махачкала, 367025, Россия*

Аннотация. На белых крысах в эксперименте исследовали влияние дегидратации 3, 6, 10 суток на морфологию кишечных желез. Выявлено воздействие факторов на морфометрические и цитологические показатели кишечных желез и окружающих их гистотопографических структур (лимфатические капилляры и клетки лимфоидного ряда).

При дегидратации в течение 3 суток вокруг кишечных желез интервал между ними и лимфатическими капиллярами увеличивался в двенадцатиперстной кишке до – 23-24 мкм (норма 21 мкм), в толстой кишке – 23-25 мкм (норма 19-20 мкм), в подвздошной кишке – 21-22 мкм (норма 17 мкм).

При 6-10 суточной дегидратации вокруг кишечных желез меняется гистотопография лимфатических капилляров. Расстояние между железами и капиллярами увеличивается до 28-29 мкм. Выявленные морфологические взаимоотношения кровеносных и лимфатических капилляров с криптами влияют на иммунологические, физиологические и биохимические процессы кишечной стенки а также на секрецию кишечного сока.

Проведенные исследования дополняют описанные в литературе изменения гистотопографических взаимоотношений кишечных желез, лимфатического русла и лимфоидных структур при дегидратации. Данные в перспективе могут быть использованы для коррекции проводимых консервативных и оперативных мероприятий.

Ключевые слова: кишечные железы, тонкая кишка, дегидратация.

MORPHOLOGY OF INTESTINAL GLANDS IN DEHYDRATION

T.S. GUSEYNOV, S.T. GUSEYNOVA, S.T. GUSEYNOV, A.E. ESEDOVA, R.G. SULE'MANOVA

Dagestan State Medical University, Lenin pl., 1, Makhachkala, 367025, Russia

Abstract. The authors studied the effect of dehydration of 3, 6, 10 days on the morphology of the intestinal glands in white rats in the experiment. The effect of factors on the morphometric and cytological parameters of the intestinal glands and the histotopographic structures surrounding them (lymphatic capillaries and lymphoid cells) was revealed.

With dehydration for 3 days around the intestinal glands, the interval between them and lymphatic capillaries increased in the duodenum to -23-24 μm (norm 21 μm), in the large intestine - 23-25 μm (norm 19-20 μm), in the ileum - 21-22 microns (norm 17 microns).

At 6-10 daily dehydration around the intestinal glands, the histotopography of lymphatic capillaries changes. The distance between the glands and capillaries increases to 28-29 microns. The revealed morphological relationships of the blood and lymphatic capillaries with crypts influence the immunological, physiological and biochemical processes of the intestinal wall as well as the secretion of intestinal juice.

These studies supplement the changes in the histotopographic relationship of the intestinal glands, lymphatic bed and lymphoid structures described in the literature with dehydration. Data in the long term can be used to correct the ongoing conservative and operational measures.

Key words: intestines, small intestine, dehydration.

Введение. Кишечные железы (крипты) занимают значительное место в морфологии, биохимии, физиологии и иммунологии, в гастроэнтерологии, выполняя важнейшую секреторную функцию, выделяя в сутки 2,5 л. кишечного сока с общей их поверхностью 15 м².

Недостаточно изучены гистотопографические взаимоотношения кишечных желез, лимфатического русла и лимфоидных структур при дегидратации.

Особое значение в лимфологии имеют исследования функционирования защитной протективной системы организма, состоящей из капиллярно-сосудистого лимфатического компартмента, органно-клеточного лимфоидного компартмента и компартмента соединительной ткани [3].

Цель исследования – изучить макро- и микроскопическое строение кишечных желез при воздействии дегидратации 3, 6, 10 суток.

Материалы и методы исследования. В эксперименте на половозрелых белых крысах, весом 180-

200 г. (возраст 3-4 месяца) исследовали воздействие дегидратации на морфологию кишечных желез тонкой кишки. Условия проведения всех экспериментов были максимально одинаковы. Обезвоживание белых крыс обеспечивали кормлением сухим овсом без доступа к воде в изолированных клетках. Экспериментальные животные были распределены на 4 группы по 15 крыс: контрольные и дегидратация 3, 6, 10 суток.

Окраска гистологических препаратов тонкой кишки – по ван-Гизон, гематоксилин-эозином, азур II-эозином, пучки коллагеновых волокон – по Маллори, эластических волокон – по Вайгерту, ретикулярных волокон – по Футу, окраска – по Романовскому-Гимзе, Курнику, азотнокислым серебром по В.В. Куприянову, микро-гемо и лимфоциркуляторного русел, инъекции лимфатического русла цветными красками, изучение цитоконструкций клеток [1, 8]. Статистическая обработка с использованием пакета прикладных программ *Statistica 7.0*.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что млечные синусы у основания кишечных крипт, распадаясь на 2-4 ветви или без такового, вливаются в капилляры лимфатической сети слизистой оболочки или же следуют иногда транзитно в сеть лимфатических капилляров подслизистой основы кишки.

Вокруг кишечных желез лимфатические капилляры образуют сеть, локализованную на различном расстоянии от основания железистых клеток. Это расстояние в двенадцатиперстной кишке варьирует в условиях нормы в пределах 20-21 мкм, в тощей – 19-20 мкм, в подвздошной кишке – 17-18 мкм. При дегидратации в течение 3 суток такое расстояние, соответственно частям тонкой кишки, было следующим – в двенадцатиперстной кишке – 23-24 мкм, в тощей – 23-25 мкм, в подвздошной – 21-22 мкм.

Таблица 1

Клеточный состав кишечных крипт тонкой кишки при дегидратации 3 суток у белых крыс (X±Sx)

Клетки	Тощая кишка		Подвздошная	
	контроль	дегидратация	контроль	дегидратация
Ретикулярные	14,73±1,36 (11,20-30,48)	15,13±1,33 (6,76-26,24)	23,24±2,02 (12,27-29,95)	12,42±1,08 (6,24±19,26)
Бласты	-	-	-	-
Большие лимфоциты	0,77±0,21 (0-38,85)	-	2,11±0,32 (0-9,68)	0,62±0,23 (0-3,02)
Средние лимфоциты	7,75±0,76 (0-17,34)	5,26±0,59 (4,22-9,86)	4,22±0,39 (0-12,28)	7,45±0,68 (5,93-9,67)
Малые лимфоциты	27,91±2,33 (13,38-33,24)	10,08±1,76 (8,99-26,62)	32,39±2,76 (14,87-42,28)	32,92±2,72 (16,24-54,48)
Незрелые плазматические	3,10±0,41 (0-13,26)	4,60±0,51 (3,22-13,02)	2,81±0,33 (0-3,45)	-
Зрелые плазматические	-	-	0,70±0,12 (0-3,22)	-
Тучные	-	-	-	-
Незрелые нейтрофилы	-	2,63±0,33 (0-6,24)	-	0,62±0,23 (0-3,02)
Зрелые нейтрофилы	-	-	-	-
Незрелые нейтрофилы	2,32±0,36 (0-4,68)	3,95±0,41 (0-5,99)	2,11±0,32 (0-3,98)	1,24±0,20 (0-6,22)
Зрелые эозинофилы	1,55±0,21 (0-6,25)	0,66±0,13 (0-3,06)	-	-
Макрофаги	-	2,63±0,33 (0-6,24)	0,70±0,12 (0-3,60)	0,62±0,23 (0-3,02)
Деструктивно-измененные	24,81±2,23 (8,41-32,36)	32,24±2,77 (24,42-42,24)	20,42±1,82 (10,21-39,42)	32,30±9,36 (18,84-40,26)
Фибробласты	17,05±1,62 – (5,38-28,84)	13,82±1,3 (7,88-28,20)	14,79±1,86 (7,24-30,26)	11,80±1,06 (7,22-29,97)
Сумма (плотность) клеток на ед. площади среза а 880 мкм/2	25,8±2,03 (8,0-38,0)	30,4±2,52 (23,0-33,0)	28,4±1,96 (22,0-41,0)	32,2±2,72 (21,0-51,0)

При дегидратации в течение 6 суток железисто-лимфокапиллярный интервал увеличивается, и ме-

няются гистотопографические взаимоотношения. При 6-суточной дегидратации установленное расстояние в двенадцатиперстной кишке составляло – 26-27 мкм, в тощей кишке – 28-29 мкм, в подвздошной кишке – 23-24 мкм. При 10-суточной дегидратации железисто-лимфокапиллярные интервал еще становятся более удлиненными. Так, в двенадцатиперстной кишке это расстояние находится в пределах 29-31 мкм, в тощей кишке – 32-34 мкм, в подвздошной кишке – 27-29 мкм.

Таким образом, при длительной дегидратации 6 и 10 суток увеличивается расстояние между кишечными железами и лимфатическими капиллярами. Аналогичная картина гистотопографии встречается в микрогемодиализаторном русле. Удлинение интервала между кровеносными капиллярами и кишечными железами встречается во всех частях тонкой кишки. Возможно, указанные морфологические взаимоотношения кровеносных и лимфатических капилляров с криптами отражаются на секреции кишечного сока.

Нами отмечено, также как установлено и в [5-7], что особенности строения желез в слизистых оболочках внутренних органов зависят от действия тех конкретных, физиологических условий, в которых находятся железы данной локализации.

При дегидратации уменьшается секреция кишечного сока, вырабатываемого в криптах тонкой кишки. Ворсинки, крипты, собственная пластинка оболочки при обезвоживании укорачиваются и истончаются.

Малые железы в настоящее время рассматриваются как полноценные участники процессов пищеварения, с точки зрения эндокринной активности некоторых их клеток, участие вместе с лимфоидной тканью в формировании механизмов иммунитета [5].

В отношении гистотопографии кишечных желез и плотностью расположения клеток лимфоидного ряда имеются локальные особенности. В двенадцатиперстной кишке около устья кишечных желез в условиях нормы плотность деструктивных клеток лимфоидного профиля составляет $27,1 \pm 1,2$ в тощей $24,81 \pm 2,3$, в подвздошной – $20,42 \pm 1,82$, т.е. увеличивается количество лимфоцитов, тучных клеток, плазмочитов и макрофагов в дистальном направлении. Указанные параметры также меняются при дегидратации в динамике (табл. 1). При дегидратации эти показатели по плотности клеток с деструктивными изменениями увеличивается до $32,24 \pm 2,7$, т.е. дегидратация вызывает деструкцию клеток лимфоидного ряда.

При тщательном морфометрическом анализе гистотопографических особенностей кишечных желез и лимфатического русла отмечается, что интервал между кишечными криптами и лимфатическими капиллярами зависит от сроков дегидратации и части тонкой кишки (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрическая характеристика кишечных крипт (желез) при дегидратации у белых крыс в тощей кишке 3,6,10 суток (X±Sx)

Морфометрические показатели (мкм)	Контроль	Дегидратация (сутки)		
		3	6	10
Глубина крипт в 12п.к.	208,2±2,1	201±3,1	194,5±1,5	186±1,2
Глубина крипт в тощей кишке	190,4±1,8	186,2±1,5	178,4±1,7	172,1±2,2
Глубина крипт в подвздошной кишке	156,2±2,1	150,4±1,1	144,2±1,7	140,3±2,1
Ширина крипт в 12.п.к.	28,3±35	26,2±2,1	24,5±1,2	21,4±2,1
Ширина крипт в тощей кишке	34,1±38	32,1±1,4	30,4±1,5	19,3±2,2
Ширина крипт в подвздошной кишке	41,4±5,0	39,2±1,8	36,3±1,8	30,2±2,1
Плотность крипт в 12п.к. (на 1 см ⁵)	6-7	5-6	4-5	3-4
Плотность крипт в тощей кишке на (1 см ²)	6-7	5-6	4-5	3-4
Плотность крипт в подвздошной кишке на (1 см ²)	5-6	3-4	3-4	2-3
Расстояние между ^криптами и лимфатическими капиллярами, в 12.п.к.	25,2±2,1	35±2,5	40±0,5	45,1±0,6
Расстояние между криптами и лимфатическими капиллярами, в тощей кишке	29,4±2,3	35,6±1,7	40,5±1,5	50,6±20,5
Расстояние между iкриптами и лимфатическими капиллярами, в подвздошной кишке	28±0,5	35,0±0,5	40±1,2	45±0,5
Диаметр лимфатических капилляров вокруг кишечных крипт	75±2,6	71,2±1,8	67,3±2,3	62,2±1,8

Примечание: *P<0,05 в сравнении с нормой; данные морфометрии приведены в мкм

Анализ табл. 2 показывает, что глубина крипт (желез) по мере нарастания сроков дегидратации уменьшается. Так в двенадцатиперстной кишке по сравнению с контролем на 3 суток глубина крипт укорачивается.

рачивается на 4-5%, на 6 сутки – на 6-7%, на 10 сутки – 10-11%,

Аналогичная картина и в других частях тонкой кишки: в тощей и подвздошной. Ширина крипт при дегидратации также суживается в пределах 6-11% в различных отделах тонкой кишки и зависит от длительности сроков депривации воды. Соответственно меняется плотность крипт на 1 см² почти в 2 раза у 10-дневных дегидратационных крыс по сравнению с контролем.

При гистотопографическом изучении микроокружения крипта замечено, что с длительностью дегидратации от 3 до 10 суток увеличивается интервал между кишечными железами и лимфатическими и кровеносными капиллярами. В тоже время уменьшается диаметр лимфатических капилляров в 1,3 раза.

Аналогичная ситуация при изучении плотности лимфоидных узелков вокруг концевой отдела желез, что зафиксировано в [5, 7], и связано с тем фактом, что клетки лимфоидного ряда выполняют функции иммунного надзора за попаданием в просвет протока любого чужеродного материала (пищевых, микробных веществ). Там же установлено, что у желез имеются тесные микротопографические взаимоотношения с лимфоидными структурами органной стенки с образованием железисто-лимфоидных ассоциаций.

О морфологической и функциональной взаимосвязи малых желез со структурой органов, сосудов, лимфоидных клеток в условиях нормы, эксперимента и патологии указано в исследованиях [2, 4, 9-14]. Таким образом, в этом разделе еще многие цитологические, гистотопографические аспекты нуждаются в современном осмыслении в фундаментальном и прикладном (гастроэнтерологическом) плане. Морфология малых и больших желез с учетом дегидратации нуждается в новых исследованиях. Особенно мало изучены кишечные железы (крипты) в условиях длительной дегидратации.

Выводы. В морфологии кишечных крипт и окружающих структур стенок тонкой кишки имеются локальные особенности по ходу тонкой кишки. Дегидратация 3,6,10 суток вызывает морфологические изменения в макро- и микроскопическом строении и цитоангиоархитектонике, которые можно использовать при разработке способов лечения гастроэнтерологических больных.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина. 1990. 384 с.
2. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Морфология лимфоидных образований и лимфатического русла тонкой кишки при дегидратации. Махачкала: издат. дом «Наука плюс», 2010. 148 с.
3. Коненков В.И. Клеточная биология. Основа медицинских клеточных технологий. XI Международная конференция. Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии. Новосибирск, 2013. С. 4–6.
4. Курбанов С.С. Морфологическая характеристика желез ректо-сигмовидного отдела кишечника человека в постнатальном онтогенезе: автореферат дисс.... д.б.н. М., 2002. 35 с.
5. Сапин М.Р., Николенко В.Н., Чава С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б. Вопросы классификации и морфогенез малых желез стенок полых внутренних органов // Анатомия и гистопатология. 2013. Т. 2, №1, С. 9–17.
6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Локальные характеристики и взаимоотношения желез с лимфоидными скоплениями в стенке пищевода // Ах.анат. 1990. Т. 99, вып.8. С. 58–64.
7. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Научные проблемы современной морфологической эндокринологии // Российские морфол. ведомости. 1993. №2. С. 12–14.
8. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элемента морфогенеза // Цитология. 1974. В.6. С. 785–786.
9. Яковлева Л.М. Структурно-функциональная характеристика тощей кишки крыс при продолжительной алкоголизации // Морфология. 2012. Т. 141, №2. С. 45–48.
10. Яцковский А.Н., Воронихина Т.В. Влияние рациона с избытком клетчатки на морфофункциональное состояние дуоденальных желез // Архив анат. 1987. Т. 88. С. 87–92.
11. Яхница А.Г. Железы слизистой оболочки трахеобронхиальной системы человека // Труды Харьковского медицинского института. 1967. вып. 7. С. 339–349.
12. Bansa I.D., Sodhi C.P., Mahmood S. Effect of chronicetanol feeding on intestine alkaline phosphatase activity innats // Indian Y.Med. Res. 1998. V.107. P. 118–122.
13. Botros Kfe., Abd El-Hadi, El Manandos E.A. Prenatal development of the human Brunnersglands // Anat.Ans. 1990. № 6. P. 23–30.
14. Zhou Z.C., Gardner J.D., Jensen R.T. Interaction of peptides related to VIP and secretionwith guinea pig intestinal gland acini // Amer. J.Physiol. 1989. V. 256, №2. P. 283–290.

References

1. Avtandilov GG. Medicinskaya morfometriya [Medical morphometry]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.
2. Gusejnov TS, Gusejnova ST. Morfologiya limfoidnyh obrazovanij i limfaticeskogo rusla tonkoj kishki pri degidratacii [Morphology of lymphoid formations and lymphatic bed of small intestine during dehydration]. Mahachkala: izdat. dom «Nauka plyus»; 2010. Russian.
3. Konenkov VI. Kletochnaya biologiya. Osnova medicinskih kletochnyh tekhnologij. XI Mezhdunarodnaya konferenciya [The basis of medical cellular technologies. XI international conference]. Fundamental'nye problemy limfologii i kletochnoj biologii. Novosibirsk; 2013. Russian.
4. Kurbanov SS. Morfologicheskaya harakteristika zhelez rekto-sigmoovidnogo otdela ki-shechnika cheloveka v postnatal'nom ontogeneze [Morphological characteristics of the glands recto-sigmoid Ki-Technica person in postnatal ontogenesis][dissertation]. Moscow (Moscow region); 2002. Russian.
5. Sapin MR, Nikolenko VN, CHava SV, Alekseeva NT, Nikityuk DB. Voprosy klassifika-cii i morfogenez malyh zhelez stenok polyh vnutrennih organov [classification and morphogenesis Of small glands of hollow internal organs]. Anatomiya i gistopatologiya. 2013;2(1):9-17. Russian.
6. Sapin MR, Nikityuk DB. Lokal'nye harakteristiki i vzaimootnosheniya zhelez s limfoidnymi skople-niyami v stenke pishchevoda [Local characteristics and relationships of glands with lymphoid clusters in the wall of the esophagus]. Ah.anat. 1990;99(8):58-64. Russian.
7. Sapin MR, Nikityuk DB. Nauchnye problemy sovremennoj morfologicheskoy ehndokrinologii [Scientific problems of modern morphological endocrinology]. Rossijskie morfol. vedomosti. 1993;2:12-4 Russian.
8. Stefanov SB. Morfometricheskaya setka sluchajnogo shaga kak sredstvo uskorennoego iz-mereniya ehlementa morfogeneza [Morphometric grid of random step as a means of accelerated measurement of the element of morphogenesis]. Citologiya. 1974;6:785-6. Russian.
9. YAkovleva LM. Strukturno-funkcional'naya harakteristika toshchej kishki krysa pri prodolzhitel'noj alkogolizacii [Structural and functional characteristics of the rats ' jejunum under prolonged alcoholization]. Morfologiya. 2012;141(2):45-8. Russian.
10. YAckovskij AN, Voronihina TV. Vliyanie racionala s izbytkom kletchatki na morfofunkcional'noe sos-toyanie duodenal'nyh zhelez [the effect of the diet with excess fiber on the morphofunctional state of the duodenal glands]. Arhiv anat. 1987;88:87-92. Russian.
11. YAhnica AG. ZHelezy slizistoj obolochki traheobronhial'noj sistemy cheloveka [Cancer of the mucous membrane of the tracheobronchial system]. Trudy Har'kovskogo medicinskogo instituta. 1967;7:339-49. Russian.
12. Bansa ID, Sodhi SP, Mahmood S. Effect of chronicetanol feeding on intestine alkaline phosphatase activity innats. Indian Y.Med. Res. 1998;107:118-22
13. Botros Kfe, Abd El-Hadi, El Manandos E.A. Prenatal development of the human Brunnersglands. Anat.Ans. 1990;6:23-30
14. Zhou ZC, Gardner JD, Jensen RT. Interaction of peptides related to VIP and secretionwith guinea pig intestinal gland acini. Amer. J.Physiol. 1989;256(2):283-90.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Гусейнов С.Т., Эседова А.Э., Сулейманова Р.Г. Морфология кишечных желез при дегидратации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-7.pdf> (дата обращения: 10.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16089.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 616.31-056.52-053.3

ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Ж.В. ВЕЧЕРКИНА, Н.В. ЧИРКОВА, А.Н. МОРОЗОВ, Т.В. ЧУБАРОВ, А.А. СМОЛИНА

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко,
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394000, Россия*

Аннотация. Изучены проблемы ожирения у подростков в современной медицине и влияние на качество их жизни, и подлинную гармонию здоровья. Информирование, медицинское просвещение и консультирование населения подросткового возраста по вопросам здорового образа жизни, по выявлению и устранению неблагоприятной роли факторов риска, такой распространенной патологии в этом возрасте, как избыточная масса тела и ожирение является в условиях урбанизации вопросом актуальным и своевременным. Данные научной литературы подтверждают, что ожирение должно рассматриваться, с точки зрения и эндокринно-обменного заболевания, так и нарушения культуры питания. С сожалением, приходится констатировать факт, что особо жестко человек с болезненной полнотой подвергается дискриминации в подростковом возрасте. Другой стороной проблемы является повышенный риск возникновения сопутствующих патологий, среди которых доказанными являются инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, риск возникновения сахарного диабета, патология пубертатного периода, заболевания печени и желчного пузыря, дыхательной системы, психосоматических нарушений, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата. В ряде международных документов, разработанных ВОЗ по улучшению стоматологического здоровья население отмечено, что здоровье полости рта неотъемлемая часть общего здоровья, определяющая качество жизни в целом. Предметом изучения данной работы является оценка влияния болезни избыточного веса у подростков на стоматологическое здоровье, развитие и течение кариеса зубов и патологию пародонта у детей.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, питание, подростковый возраст, стоматологические заболевания, интенсивность и распространенность.

ASSESSMENT OF DENTAL STATUS IN ADOLESCENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT

Zh.V. VECHERKINA, N. V. CHIRKOVA, A.N. MOROZOV, T.V. CHUBAROV, A.A. SMOLINA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394000, Russia*

Abstract. The authors studied the problems of obesity in adolescents in modern medicine and the impact on the quality of their lives, and the true harmony of health. Informing, medical education and advising of adolescences on healthy lifestyle issues, to identify and eliminate the adverse role of risk factors, such widespread pathology at this age as overweight and obesity are the topical and timely issues in the conditions of urbanization. Data from the scientific literature confirm that obesity should be considered, from the point of view of both endocrine and metabolic diseases and disorders of the food culture. With regret, the authors noted the fact that a particularly hard man with a painful fullness is discriminated against in adolescence. The other side of the problem is the increased risk of comorbidities, including proven insulin resistance, carbohydrate metabolism disorders, the risks of diabetes, puberty pathology, liver and gallbladder diseases, respiratory system, psychosomatic disorders, the changes of musculoskeletal system. In a number of international instruments developed by the WHO to improve the dental health of the population noted that the health of the oral cavity is an integral part of overall health, which determines the overall quality of life. The subject of this work is to assess the impact of overweight disease in adolescents on dental health, the development and course of dental caries and periodontal disease in children.

Keywords: overweight, obesity, nutrition, adolescence, dental disease, intensity and prevalence.

Из современных исследований, посвященных первопричинам простого ожирения у населения подросткового возраста, известно, что важную роль играет несбалансированное питание, избыточное поступление калорий в условиях гиподинамии (98-99%) и наследственная предрасположенность (1-2%) [2, 6, 7]. В настоящее время, такие проблемы, как переедание, широкое распространение продуктов быстрого приготовления, возможности их длительного хранения, в связи с пищевыми добавками, употребление в пищу в основном рафинированных продуктов с высоким содержанием углеводов, повышение количества сладостей, в том числе и сладких газированных напитков, конечно, связаны и с промышлен-

ной революцией. Яркая реклама такого пищевого поведения накладывает несомненный отпечаток на подрастающее поколение. Отечественные и зарубежные ученые проблему избыточной массы тела относят к эпидемии XXI века [5, 14, 15]. Основываясь, на описательные методы эпидемиологического исследования в Воронежской области более 5500 детей страдают этим недугом. неинфекционной природы. Согласно мониторингу по распространенности ожирения Москва занимает лидирующие позиции [7].

Имеются убедительные данные, что на фоне избыточного веса и ожирения повышается риск возникновения системных хронических заболеваний, развитие стоматологической патологии, характер осложнений и последствий ожирения, к сожалению, неутешительный [8, 11]. Такие неблагоприятные тенденции, несомненно, влияют на такие фундаментальные ценности страны, как качество и продолжительность жизни подрастающего поколения [9, 10].

Общеизвестно, что доминирующими алиментарно-зависимыми стоматологическими заболеваниями, охватывающих и детей, и взрослых во многих странах, в частности и в России, являются кариозные поражения зубов и воспалительные заболевания пародонта [4, 13]. Воронежская область в данной проблеме также не является исключением. Зафиксировано, что этиологическим фактором простого ожирения, в первую очередь играет нарушение культуры питания с гиподинамией населения подросткового возраста, что также связано с технологическим прогрессом [2, 5]. Как правило, начинаясь в детском возрасте и прогрессируя с ростом ребенка и длительностью болезни. В следствии возникновения избыточной массы тела и ожирения снижается иммунологическая реактивность организма, приводящая к изменению ассоциации микрофлоры, оказывающая влияние на иммунореактивность ротовой жидкости, определяется ранний воспалительный статус, опосредующийся системными реакциями свободнорадикального окисления, дисбалансом метаболизма. Рядом исследований отмечено о нарушении белкового и минерального обмена [1, 12]. По нашему мнению, приведенные выше общеорганизменные механизмы не могут не отразиться на состоянии полости рта.

Цель исследования – оценить влияние избыточной массы тела на стоматологический статус пациентов подросткового возраста.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели, задачей нашего исследования стало определение распространенности и интенсивности кариеса, пародонтальных и гигиенические индексов у подростков, наблюдающиеся в ЭЦ ДКБ ВГМУ имени Бурденко. Нами было проведено комплексное стоматологическое 40 детей с I-II степенью ожирения (10-49% избыточной массы тела) подросткового возраста (от 12 до 15 лет).

Стоматологическое обследование проводилось с помощью универсального набора стоматологических инструментов (зеркала, пинцета, зонда) при искусственном освещении. Были изучены интенсивность *кариозных поражений зубов по индексу КПУ(з)*. Интенсивность кариеса зубов – это сумма клинических признаков кариозного поражения, где не учитывается кариес в стадии пятна и зубы, удаленные по причине, не связанной с осложнением кариеса. Для подсчета интенсивности кариеса зубов в группе обследованных, определяли КПУ(з) у каждого обследованного, складывали все значения, а полученную сумму делили на количество обследованных детей [9].

Состояние тканей пародонта у обследованных изучали с помощью *папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА)* с использованием водного йодсодержащим раствором, окрашивая вестибулярную поверхность десны на верхней и нижней челюсти. Ее состояние определяли у каждого зуба в области альвеолярной, маргинальной десны и десневого сосочка, участки, имевшие воспалительные признаки окрашивались в коричневый цвет [9].

Значения рассчитывались по формуле $РМА = (\text{сумма кодов} / 3 \times n) \times 100\%$, где n – количество зубов в зависимости от возраста (в нашей возрастной категории $n = 28$).

Использовали научно-обоснованные коды и критерии оценки (1960 г.):

0 – отсутствие воспаления;

1 – воспаление десневого сосочка;

2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны;

3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны.

Описание индекса: значение менее 30% – легкая степень воспаления десны, 31-60% – средняя, 62% и более – высокая.

Уровень гигиены полости рта у обследованных пациентов подросткового возраста определяли с помощью стандартного индекса гигиены полости рта «ИГР-У» (1969 г.) по суммированию индекса зубного и индекса зубного камня, исследуя щечную поверхность 16 и 26 зубов, губную поверхность 11 и 31, язычную поверхность 36 и 46 [4].

Результаты и их обсуждение. Стоматологическое обследование пациентов подросткового возраста с признаками I-II степени ожирения выявило довольно высокую заболеваемость кариозными поражениями зубов. Полагаясь на критерии распространенности кариеса (1930 г.), широко используемого и в современной стоматологии: 0-30% – низкий уровень; 31-80% – средний уровень; 81-100% – высокий уровень; распространенность кариеса у обследованных детей составила $82,5 \pm 0,06\%$.

Уровни интенсивности кариеса, согласно градации ВОЗ у 12 летних детей, как ключевой возрастной группы, распределены таким образом, очень низкий 0-0,1; низкий 1,2-2,6; средний 2,7-4,4; высокий 4,5-6,5; очень высокий 6,6 и более. Наше исследование выявило показатель интенсивности кариеса зубов у обследуемых лиц среднее значение $4,75 \pm 0,09$.

На следующем этапе исследования проводилась оценка степени воспаления десны у детей, страдающих избыточным весом, с помощью индекса РМА. Анализ результатов показал среднюю степень воспаления тканей пародонта в среднем значении $56,5 \pm 0,09$. Описание индекса: значение менее 30% – легкая степень воспаления десны, 31-60% – средняя, 62% и более – высокая.

Изучая состояние гигиены полости рта с помощью упрощенного индекса ИГРУ, используя следующие системы оценок *зубного налета* (ЗН): 0 – отсутствие зубного налета; 1 – ЗН покрывает не более 1/3 поверхности зуба; 2 – ЗН покрывает более 1/3, но не более 2/3 поверхности зуба; 3 – ЗН покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Оценка *зубного камня* (ЗК) состоит в следующем: 0 – отсутствие зубного камня; 1 – ЗК покрывает не более 1/3 поверхности зуба; 2 – ЗК покрывает более 1/3 поверхности зуба, но не более 2/3 поверхности зуба и имеется поддесневой ЗК в виде отдельных конгломератов; 3 – наддесневой ЗК, покрывающий более 2/3 поверхности зуба и имеется поддесневой ЗК, окружающий пришеечную часть зуба; и доказанную интерпретацию к данной системе: хорошая гигиена полости рта имеет показатели – 0-0,6; удовлетворительная – 0,7-1,6; не удовлетворительная – 1,7-2,5; плохое гигиеническое состояние ротовой полости – 2,6 и более; были получены следующие результаты. Хорошая гигиена полости рта зафиксирована в 24% случаев, удовлетворительная в 50% и неудовлетворительная у 26% обследованных подростков.

Результаты исследования показали, что у детей, страдающих ожирением, отмечаются высокие показатели кариозных поражений зубов, признаки воспалительных заболеваний пародонта, а также значительно низкий уровень гигиенического состояния полости рта. По нашему мнению, неудовлетворительная гигиена связана не только с отсутствием у подростков мотивации к гигиеническому уходу, напротив в данной возрастной категории, как наиболее благодатной в вопросах мотивации к систематическому осуществлению ухода за полостью рта, так как они озабочены внешностью, красотой улыбки и переживанием при наличии неприятного запаха изо рта. Пусковым фактором, влияющий на данный аспект у подростков с болезненной полнотой, связан и с угнетением защитной и регуляторной функции слюны и особенностями питания, характерными для современных условий. Переедание, преобладание в рационе подростков мягкой пищи, богатой легкоферментируемыми углеводами, высокая частота приема сладких газированных напитков приводит к нарушению обменных процессов, задержке жидкости в организме, отражая повышение массы жировой ткани. Изменения защитных свойств слюны, характерных для тучных пациентов, напрямую влияют на кариесогенный и пародонтогенный потенциалы. Снижение *ph* ротовой жидкости приводит к недосыщению слюны кальцием и неорганическим фосфатом, превращая ее в деминерализующую, кроме того снижение тока слюны приводит к нарушению естественного очищения полости рта, слюна при этом выполняет свою антимикробную, буферную, реминерализующую и очищающую функцию не в полном объеме. Активация метаболических процессов в таких условиях неизбежно приведет к патологии твердых тканей зубов и воспалительных заболеваний пародонта. Вместе с этим, нарушение обменных процессов, изменение иммунологической реактивности организма создают благоприятные условия в возникновении, течении и прогрессировании стоматологических заболеваний.

Заключение. Продолжение настоящего исследования будет направлено на доказательство влияния избыточной массы тела и ожирения, как этиопатогенетического фактора, после неудовлетворительной гигиены полости рта, на развитие воспалительных заболеваний десны и патологии тканей пародонта и патологических процессов твердых тканей зубов (деминерализация и протеолиз) с последующим дифференцированным и персонифицированным формированием мер превентивных и лечебных мероприятий в развитии стоматологических заболеваний детям с ожирением, влияющих на физическое, психическое и социальное благополучие в будущем.

Литература

1. Биохимия полости рта: учебное пособие / Данилова Л.А., Чайка Н.А. [и др.] 2-е из., испр. и доп. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. 99 с.
2. Детская эндокринология: Учебник / Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
3. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта в детском возрасте / Хамитова Н.Х., Мамаева Е.В. [и др.] Казань: Медлитература, 2009. 192 с.
4. Коммунальная стоматология: учебно-методическое пособие / Морозов А.Н. [и др.]. Воронеж, 2016. 125 с.
5. Курбанов А.А., Чаусова С.В., Гуревич К.Г. Ожирение и избыточная масса тела. Современное состояние вопроса // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17, № 1. С. 147–161.

6. Морозов А.Н., Корецкая И.В., Шелковникова С.Г., Чиркова Н.В. Использование психолого – педагогических методик в качестве лечебно-педагогических мероприятий на уроках физической культуры в школах // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2015. № 62. С. 16–22.
7. Чубаров Т.В., Бородин В.И., Шаршова О.Г., Ершов Н.В. Организация реабилитации и лечения в Воронежской области у детей ожирения на базе ЭЦ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15, № 4. С. 715– 717.
8. Каганов Б.С. Осложнения ожирения у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. 2012. № 3. С. 50–58.
9. Профилактическая стоматология: Учебник / Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. [и др.] М.: Практическая медицина, 2016. 544 с.
10. Смолина А.А., Кунин В.А., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В. Корецкая И.В. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 172–177.
11. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 1. С. 7–14.
12. Чубаров Т.В. Нарушение гормональной регуляции метаболизма костной ткани и значение гормонов щитовидной железы в развитии остеопенического синдрома // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015. Т. 14, № 3. С. 490–494.
13. Morozov A.N., Chirkova N.V., Vecherkina Zh. V., Leshcheva E.A. Dentaseptin for periodontal diseases prevention // The EPMA Journal. 2017. Т. 8, № S1. P. 52.
14. Jääskeläinen A. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986 // NutrMetabCardiovasc Dis . 2013. № 23. P. 1002.
15. The N.S., Suchindran K.E. North Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood // JAMA . 2010. № 304. P. 2042.

References

1. Danilova LA, CHajka NA, et al. Biohimiya polosti rta: uchebnoe posobie [Biochemistry of the oral cavity: textbook]. 2-e iz., ispr. i dop. Sankt-Peterburg: SpecLit; 2016. Russian.
2. Dedov II, Peterkova VA, Malievskij OA, SHiryayeva TYU et al. Detskaya ehndokrinologiya: Uchebnik [Pediatric endocrinology: Textbook]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2016. Russian.
3. Hamitova NH, Mamaeva EV et al. Klinika, diagnostika i lechenie zabolevanij parodonta v detskom vozraste [Clinic, diagnostics and treatment of periodontal diseases in children]. Kazan': Medliteratura; 2009. Russian.
4. Morozov AN, et al. Kommunal'naya stomatologiya: uchebno-metodicheskoe posobie [Municipal dentistry: teaching aid]. Voronezh; 2016. Russian.
5. Kurbanov AA, CHausova SV, Gurevich KG. Ozhirenie i izbytochnaya massa tela. Sovremennoe sostoyanie voprosa [Obesity and overweight. Current state of the art]. Sistemyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2018;17(1):147-61. Russian.
6. Morozov AN, Koreckaya IV, SShelkovnikova SG, CHirkova NV. Ispol'zovanie psihologo – pedagogicheskikh metodik v kachestve lechebno-pedagogicheskikh meropriyatij na urokah fizicheskoj kul'tury v shkolah [The use of psychological and pedagogical methods as therapeutic and pedagogical measures in physical education lessons in schools]. Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo CHernozem'ya. 2015;62:16-22. Russian.
7. CHubarov TV, Borodin VI, SHarshova OG, Ershov NV. Organizaciya reabilitacii i lecheniya v Voronezhskoj oblasti u detej ozhireniya na baze EHC VGMU im. NN. Burdenko [Organization of rehabilitation and treatment in the Voronezh region in children of obesity on the basis of EC VSMU. N. N. Burdenko]. Sistemyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2016;15(4):715-7. Russian.
8. Kaganov BS. Oslozhneniya ozhireniya u detej i podrostkov [complications of obesity in children and adolescents]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2012;3:50-8. Russian.
9. Kuz'mina EHM, YAnushevich OO, et al. Profilakticheskaya stomatologiya: Uchebnik [Preventive dentistry: Textbook]. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2016. Russian.
10. Smolina AA, Kunin VA, Vecherkina ZHV, CHirkova NV. Koreckaya IV. Ocenka organizaci-onnyh meropriyatij, napravlennyh na snizhenie zabolevaemosti detej kariesom [assessment of organizational measures aimed at reducing the incidence of children with caries]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;24(2):172-7. Russian.
11. Hadarcev AA, SHakirova LS, Pahomov AA, Poluhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov v usloviyah sanatornogo lecheniya [Parameters of the cardiovascular system of schoolchildren in the conditions of sanatorium treatment]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;23(1):7-14. Russian.

12. Chubarov TV. Narushenie gormonal'noj regulyacii metabolizma kostnoj tkani i znachenie gormonov shchitovidnoj zhelezy v razvitiі osteopenicheskogo sindroma [violation of hormonal regulation of bone tissue metabolism and the importance of thyroid hormones in the development of osteopenic syndrome]. Sistemnyj analiz i uprav-lenie v biomedicinskih sistemah. 2015;14(3):490-4. Russian.

13. Morozov AN, Chirkova NV, Veчеркина ZhV, Leshcheva EA. Dentaseptin for periodontal diseases prevention. The EPMA Journal. 2017;8(S1):52.

14. Jääskeläinen A. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. NutrMetabCardiovasc Dis . 2013;23:1002.

15. The NS, Suchindran KE. North Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. JAMA . 2010;304:2042.

Библиографическая ссылка:

Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Морозов А.Н., Чубаров Т.В., Смолина А.А. Оценка стоматологического статуса у детей подросткового возраста с избыточной массой тела // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-8.pdf> (дата обращения: 12.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 611.664-018

**КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ИНТАКТНОГО И РУБЦОВО-ИЗМЕНЕННОГО МИОМЕТРИЯ**

Д.А. АТЯКШИН*, Е.В. ЕНЬКОВА*, В.А. ВУКОЛОВА**, Ю.С. РЫЖИКОВ**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава
России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

**БУЗ ВО «Воронежский родильный дом № 3», пр. Труда, д. 38, г. Воронеж, 394026, Россия

Аннотация. Несмотря на имеющиеся данные о том, что от 30 до 80% женщин после абдоминального родоразрешения могут рожать через естественные родовые пути с благополучным исходом для матери и плода, объективных критериев, которые свидетельствовали бы о безопасности таких родов, нет. Целью исследования явилось проведение сравнительной морфологической и иммуногистохимической оценки интактного и рубцово-измененного миометрия для выявления женщин, находящихся в группе риска по несостоятельности рубца на матке и развитию гипотонического кровотечения в последующую беременность. У 47 беременных проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование миометрия нижнего сегмента матки. 27 исследуемых образцов представляют собой ткань нижнего сегмента матки, измененную рубцом, после перенесенного ранее кесарева сечения, а 20 образцов – неизменный миометрий из области разреза на матке во время первого кесарева сечения. Проведенное морфологическое исследование показывает, что миометрий нижнего сегмента после перенесенного ранее кесарева сечения существенно сокращается в объеме, возрастает содержание волокнистого компонента внеклеточного матрикса соединительной ткани. Ретикулярные волокна, окружающие миоциты слабо выражены. Образование рубца на матке приводит к нарушению формирования пласта, наличие которого необходимо для реализации способности миометрия к сокращению. Возрастает содержание тучных клеток и их способности к дегрануляции и значительно снижается экспрессия α -гладкомышечного актина. Увеличение количества тучных клеток свидетельствует об их участии в патогенезе формирования рубцовой ткани. А неспособность миоцитов формировать пласт на фоне снижения экспрессии α -гладкомышечного актина приводит к снижению полноценной сократительной активности миометрия.

Ключевые слова: α -гладкомышечный актин, тучные клетки, триптаза позитивные тучные клетки, миоциты, иммуногистохимия.

**CLINICALLY RELEVANT MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL
CHARACTERISTICS OF THE INTACT AND SCARRED MYOMETRIUM**

D.A. ATIYAKSHIN*, E.V. ENKOVA*, V.A. VUKOLOV**, Y.S. RYZHIKOV**

*Voronezh State N. N. Burdenko Medical University of the Ministry of health of Russia,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

**Voronezh maternity hospital № 3, Trud Av., 38, Voronezh, 394026, Russia

Abstract. There is evidence that 30 to 80% of women after abdominal delivery can give birth through natural birth canals with a favorable outcome for the mother and fetus, however, there are no objective criteria that testify to the safety of such births. The study purpose was to comparative evaluate morphological and immunohistochemical characteristics of intact and scar-modified myometrium to identify women at risk for uterine scar failure and the development of hypotonic bleeding in subsequent pregnancy. In 47 pregnant women morphological and immunohistochemical study of the lower uterine segment myometrium was carried out. 27 the samples are a tissue of lower segment of the uterus, modified by the scar, after previously suffering a caesarean section, and 20 samples of unchanged myometrium of incision on the uterus during the first caesarean section. The morphological study shows that the myometrium of the lower segment after the previous Cesarean section is significantly reduced in volume, the content of the fibrous component of the extracellular matrix of connective tissue increases. Reticular fibers surrounding the myocytes are poorly expressed. The formation of a scar on the uterus leads to a violation of the formation, the presence of which is necessary for the implementation of the ability of myometrium to reduce. Increases the content of mast cells and their ability to degranulation and significantly reduced the expression of α -smooth muscle actin. The increase in the number of mast cells indicates their participation in the pathogenesis of scar tissue formation. And the inability of myocytes to form a layer against the background of a decrease in the expression of α -smooth muscle actin leads to a decrease in the full-fledged contractile activity of myometrium.

Key words: α -smooth muscle actin, mast cells, triptase positive mast cells, myocytes, immunohistochemistry.

Введение. За последние годы интерес исследователей к проблеме кесарева сечения не угас. Обусловлено это неуклонным ростом частоты абдоминального родоразрешения [5, 6]. Это можно объяснить изменением акушерской стратегии и расширением показаний к оперативному родоразрешению за счет активной перинатальной позиции, а также увеличением числа беременных с рубцом на матке. Увеличение частоты кесарева сечения обуславливает появление в современном акушерстве отдельной проблемы – ведения беременности и родов у женщин группы высокого риска [7]. Такая беременность сопряжена с множеством осложнений, возникающих как со стороны матери, так и плода. Основным и самым грозным из них является разрыв матки по рубцу, частота которого составляет 3,5-5% [5]. Кесарево сечение сопровождается значительной кровопотерей, превышающей по объему допустимую в 1,5-2 раза и таковую при физиологических родах – в 2-3 раза [5, 7]. Причиной тому является гистеротомия – интраоперационное рассечение стенки матки, во время которой нарушается анатомическая целостность мышечного органа на значительном его протяжении. Такая манипуляция приводит к разбалансировке сложных природных механизмов, которые обеспечивают надежный внутриматочный гемостаз в третьем периоде родов [3]. Ведь сокращение мышечной оболочки матки является главным механизмом, который ограничивает кровопотерю. Просвет спиральных артерий, обнажающихся на дне плацентарного ложа сразу после отделения последа, способны сомкнуть только мышечные волокна, окружающие эти сосуды в толще матки. Собственных ресурсов для окклюзии просвета спиральных артерий не существует. Поэтому остановка кровотока в этих сосудах возлагается на мышечные сокращения матки [3].

В работах зарубежных авторов был проведен анализ величины интраоперационной кровопотери во время повторного кесарева сечения. Результаты показали, что ее объем выше по сравнению с таковой при первом абдоминальном родоразрешении. Также на эту величину влияет и кратность проведения повторного кесарева сечения. С ростом количества операций возрастает величина интраоперационной кровопотери, и эта особенность обуславливается возрастающей длительностью оперативного вмешательства и гипотонией нижнего сегмента матки из-за рубцовых изменений [4]. Отсутствие достоверных методов оценки состоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения обеспечивает целесообразность проведения исследований по изучению возможности использования морфологических и иммуногистохимических методов в качестве диагностических критериев состоятельности рубца на матке.

Материалы и методы исследования. У 47 беременных проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование миометрия нижнего сегмента матки. 27 исследуемых образцов представляют собой ткань нижнего сегмента матки, измененную рубцом, после перенесенного ранее кесарева сечения, а 20 образцов – неизмененный миометрий из области разреза на матке во время первого кесарева сечения. Проведен ретроспективный анализ анамнеза, течения беременности и родов, предшествующих кесареву сечению, анализ течения настоящей беременности, ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки во время настоящей беременности, анализ выписок из истории предыдущего кесарева сечения. На конечном этапе все беременные родоразрешены оперативным путем с дальнейшим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием области нижнего сегмента матки, взятого во время кесарева сечения. У каждой пациентки было получено информированное согласие на проведение исследования. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине и в течение 24 ч доставляли в лабораторию.

Для обзорных целей срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином согласно общепринятому протоколу [2]. Коллагеновые волокна, входящие в состав фибриллярного компонента внеклеточного матрикса соединительной ткани стенки матки, окрашивали железным гематоксилином Вейгерта и пикрофуксином по методике ван Гизона [11], ретикулярные волокна выявляли импрегнацией азотнокислым серебром по Футу [11]. Для оценки соотношения сократительных и соединительнотканых структур в стенке матки использовали окрашивание азаном по Гейденгайну [11].

С целью идентификации тучных клеток проводили традиционное метахроматическое окрашивание толуидиновым синим [2]. Для анализа состояния популяции тучных клеток в каждом поле зрения при использовании объектива $\times 20$ оценивали число тучных клеток и соотношение недегранулированных и дегранулированных форм [9].

Имуногистохимическое окрашивание использовалось для оценки экспрессии α -гладкомышечного актина в сократительных элементах стенки матки и идентификации триптазы тучных клеток. Гладкомышечный актин выявляли иммуномечением поликлональными кроличьими антителами к гладкомышечному актину (*anti-alpha smooth muscle actin antibody, AbCam, #ab5694*, разведение 1:300) согласно стандартному протоколу [10]. Триптазу идентифицировали маркированием мышинными моноклональными антителами к триптазе тучных клеток (*Anti-Mast Cell Tryptase antibody, AbCam, #ab2378*, разведение 1:2000) согласно стандартному протоколу [10].

Результаты и их обсуждение. В группе контроля идентифицируются хорошо выраженные пласты гладких миоцитов, разделенные незначительным количеством соединительнотканых элементов (рис. 1). Миоциты имеют веретеновидную форму, ядро – в центре, палочковидное или вытянутое. Сократитель-

ные элементы превалируют над соединительнотканными структурами стромы (рис. 2). Сосуды окружены пластами гладких миоцитов, которые формируют функциональный синцитий (рис. 2-Б). Ретикулярные волокна хорошо выражены, входят в состав эндомизия, фибриллы имеют волнообразный ход и оплетают гладкие миоциты снаружи (рис. 3). В результате гладкие миоциты формируют пласт, обеспечивающий эффективное сокращение.

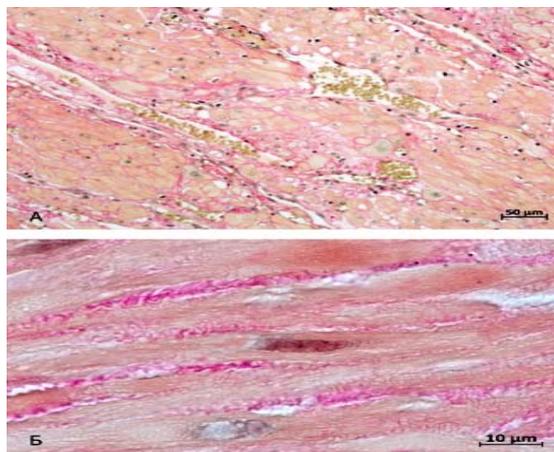


Рис. 1. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. А – хорошо определяются пласты гладкомышечных клеток, разделенных незначительным количеством соединительной ткани (красный цвет); Б – гладкие миоциты прилежат друг к другу, обладают вытянутой веретеновидной формой и палочковидными ядрами

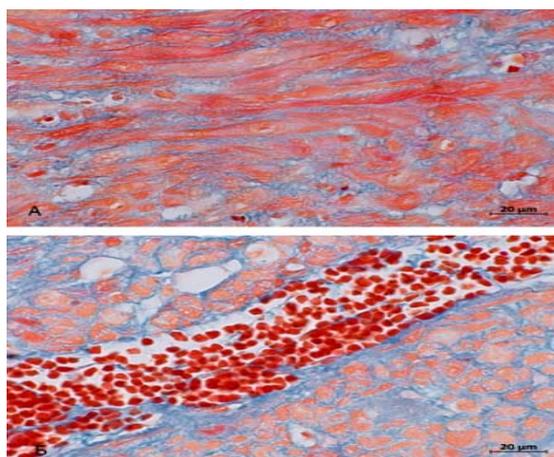


Рис. 2. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. А – преобладание сократительных элементов в стенке матки по сравнению с развитием соединительной ткани; Б – локализация элемента сосудистого русла стенки матки в миометрии

Морфологические картины с рубцом на матке имеют ряд существенных отличий. Существенно возрастает представительство соединительной ткани в стенке ниже-маточного сегмента. Пучки коллагеновых волокон разъединяют функциональные элементы стенки матки (рис. 4). Выраженность сети ретикулярных волокон снижается, что свидетельствует о редукции их роли в образовании единого каркаса для сократительных элементов миометрия (рис. 5). В массиве соединительной ткани визуализируются элементы сосудистого русла. Становится очевидным факт опасности кровотечения из-за отсутствия морфологических условий для сокращения (рис. 6). В группе контроля гладкие миоциты обладают высоким содержанием гладкомышечного актина, об этом свидетельствует интенсивность ИГХ-реакции (рис. 7).

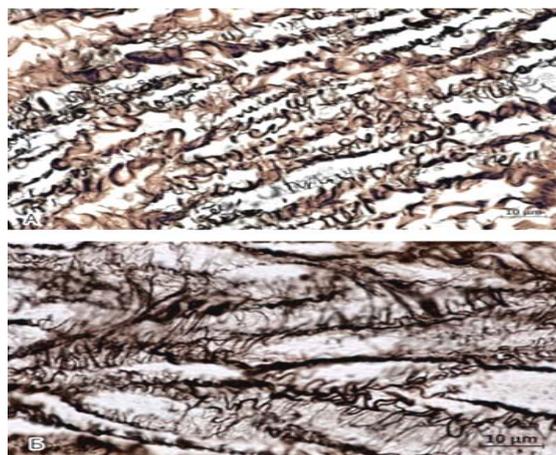


Рис. 3. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. Определяются ретикулярные волокна, окрашенные в черный цвет, входящие в состав эндомизия гладких миоцитов

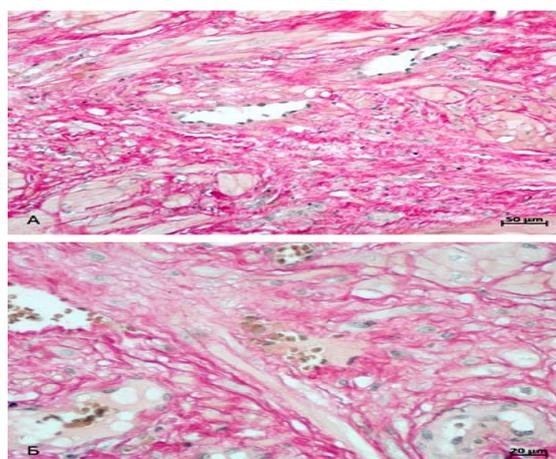


Рис. 4. Миометрий нижнего сегмента матки. Группа с рубцом на матке. А – высокое содержание коллагеновых волокон в строме нижнего сегмента матки; Б – разделение пучков гладких миоцитов высоким содержанием соединительной ткани стромы

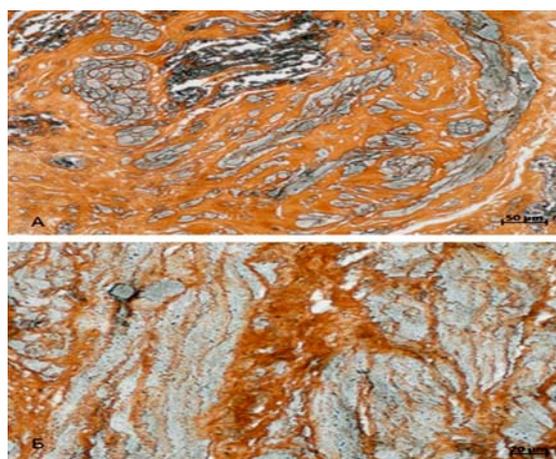


Рис. 5. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. Определяется редукция ретикулярных волокон в строме стенки матки (А) и эндомизия (Б)

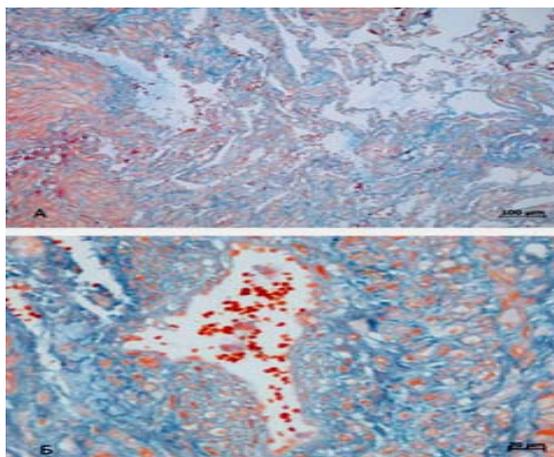


Рис. 6. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. Определяется снижение представительства сократительных структур в миометрии матки, а также возрастание доли стромального компонента

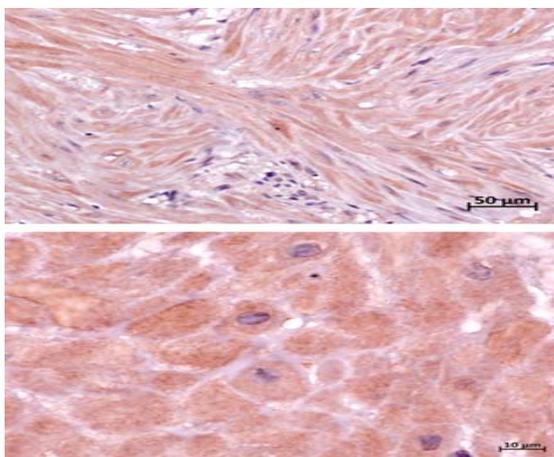


Рис. 7. Миометрий нижнего сегмента матки. Контрольная группа. Методика: иммуногистохимическое окрашивание α -гладкомышечного актина. Определяется высокая экспрессия альфа-гладкомышечного актина в миоцитах стенки матки

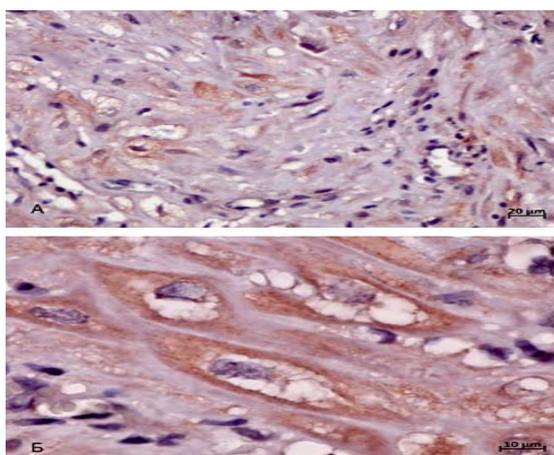


Рис. 8. Миометрий нижнего сегмента матки. Группа с рубцом на матке. Определяется снижение численности гладких миоцитов в стенке матки вместе с их разрозненной локализацией (А), вакуолизация цитоплазмы гладких миоцитов (Б)

В миометрии, измененном рубцовой тканью, изменяется экспрессия сократительных белков, в частности гладкомышечного актина (табл. 1). Это создает поля стенки нижнего сегмента, в которых есть солокализация практически не окрашенных миоцитов вместе с интенсивно и средне окрашенными. Ряд из них обладает гипертрофированным сократительным аппаратом, что, видимо, является компенсирующей реакцией на уменьшение содержания сократительных белков в других миоцитах. Не меньшее значение имеет факт формирования неупорядоченности в расположении миоцитов в рубцово-измененной ткани (рис. 8-А).

Таблица 1

**Экспрессия гладкомышечного актина в сократительных структурах
нижнего сегмента матки (в единицах экстинкции)**

Группа	Оптическая плотность саркоплазмы
Норма	0,78 ± 0,09
Рубец	0,48 ± 0,07*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Это приводит к нарушению формированию пласта, наличие которого необходимо для сохранения функциональной активности миометрия. Очевидно, что даже при наличии определенного количества гладких миоцитов в стенке матки не следует ожидать от них обеспечения полноценного сокращения. Становится ясным в данной ситуации высокий риск маточных кровотечений.

Кроме того, помимо снижения содержания гладкомышечного актина в гладких миоцитах уменьшались их размеры, что хорошо заметно при различных методиках окрашивания.

Биологические эффекты секрета тучных клеток по отношению к состоянию внеклеточного матрикса и гладким миоцитам позволяют рассматривать их как важный диагностический критерий оценки функционального состояния нижнего сегмента матки. Тучные клетки являются постоянным компонентом миометрия, необходимы как для регуляции локального гомеостаза, так и для обеспечения сократительной активности гладких миоцитов. В группе контроля популяция тучных клеток миометрия в области нижнего сегмента немногочисленна (табл. 2).

Таблица 2

Содержание тучных клеток в миометрии нижнего сегмента матки (в п/з)

Группа	Метод идентификации	
	Метахромазия	Триптаза
Норма	2,75±0,25	3,08±0,42
Рубец	4,4±0,41 *	5,38±0,47*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Тучные клетки обладали небольшими размерами, часто наблюдались в структурах эндомизия, прилегая к гладкомышечным элементам, располагались в соединительной ткани, разделяющей пласты миоцитов (рис. 9-А), а также локализовались периваскулярно (рис. 9-Б).

В формировании и эволюции рубца важное значение имеют тучные клетки, интенсивность дегрануляции, которых была более высокой по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Однако, в группе с рубцом интенсивность дегрануляции существенно возрастала (табл. 3), свидетельствуя об обуславливающем влиянии биополимеров тучных клеток на внеклеточный матрикс. В рубцово-измененной ткани выявляется возрастание численности тучных клеток и их секреторной активности (рис. 9, 10).

Этот факт следует учитывать как фактор риска для прогрессирования чрезмерного формирования соединительной ткани в миометрии с дальнейшим развитием фиброза в области нижнего сегмента матки.

Возрастание ТК в рубце можно связать во-первых, с образованием соединительной ткани в области нижнего сегмента матки. Очевидно, это послеоперационная индукция. Следует учесть, что способность тучных клеток к ремоделированию внеклеточного матрикса в данной ситуации может являться причиной формирования избыточной рубцовой ткани, компонентов внеклеточного матрикса, а также вызывать снижение функциональной активности миоцитов.

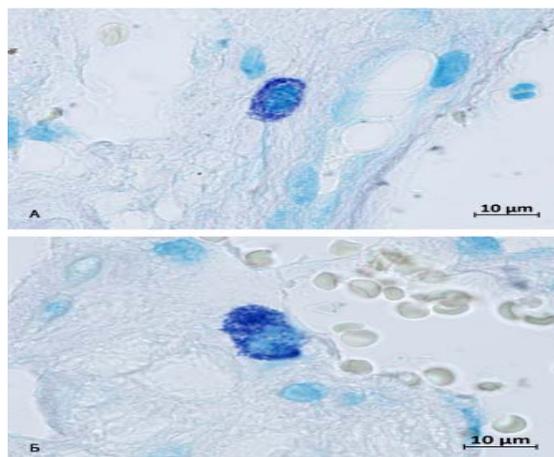


Рис. 9. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа контроля. Методика: окрашивание толуидиновым синим. А – недегранулированная тучная клетка в контакте с гладким миоцитом; Б – тучная клетка в периваскулярном пространстве

Таблица 3

Морфофункциональные типы тучных клеток в нижнем сегменте матки (после окрашивания толуидиновым синим)

Тип тучной клетки	Норма	Рубец
Недегранулированные	68,3±3,2	34,7±3,6*
Лизис гранул	12,4±0,8	19,8±1,7*
Экзоцитоз	15,1±1,1	36,8±2,3*
Формирование макровезикул	4,2±0,3	8,7±0,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

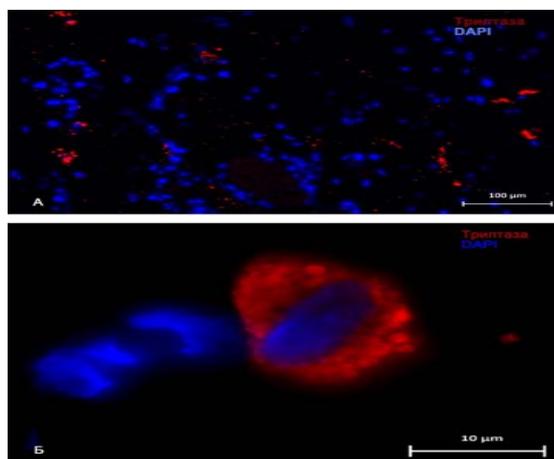


Рис. 10. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа с рубцом. Методика: ИГХ-окрашивание триптазы тучных клеток, флуоресцентная детекция

Дегрануляционная активность ТК была более интенсивной в области рубца (рис. 9, 10-А), сами ТК чаще всего обнаруживались в прослойках соединительной ткани, секретируя биологически активные вещества, прежде всего, в строму органа. Кроме того, ТК в рубце становились более крупными, с более значительным содержанием триптазы, что свидетельствует об их активном участии в патогенезе формирования рубцовых изменений (рис. 10-Б).

Также обращает на себя сохранение контактирования триптаза-позитивных клеток с гладкими миоцитами миометрия. Очевидно, что это можно связать с индуктивным влиянием триптазы тучных клеток на митотическое деление гладких миоцитов в данной зоне матки при образовании рубцовой ткани, потенциальная возможность которой была показана рядом авторов в соответствующих экспериментах.

Выводы:

1. Коррекция регенерации стенки матки после кесарева сечения должна учитывать возможные последствия в виде разрастания соединительной ткани, апоптоза гладких миоцитов и их атрофические изменения. В этом случае тучные клетки могут представлять собой один из возможных объектов терапевтического воздействия при послеоперационном ведении пациенток для профилактики формирования склеротических процессов в рубце на матке.

2. В миометрии, измененном рубцовой тканью, обнаружены существенные структурные преобразования – миоциты не формируют пласт, что обуславливает снижение способности к сокращению стенки матки. Экспрессия α -гладкомышечного актина снижена в 1,6 раза по сравнению со здоровым миометрием. Содержание триптаза позитивных тучных клеток, а также их размеры увеличиваются. Возрастает более чем в 2,4 раза интенсивность дегранулирующих тучных клеток, что и обуславливает формирование фиброза.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.
2. Атякшин Д.А., Бухвалов И.Б., Тиманн М. Гистохимия ферментов. Воронеж: Научная книга, 2016. 120 с.
3. Жуковский Я.Г., Кукарская И.И. Управление риском: режим тотального контроля // Баллонная тампонада Жуковского и новая акушерская практика. URL: www.tamponada.ru/ubt13.pdf.
4. Колчина В.В. Факторы, влияющие на неблагоприятное течение беременности у пациенток с низкой плацентацией // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 550.
5. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика // Акушерство и гинекология. 2013. № 6. С. 28–33.
6. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М., 2006.
7. Серов В.Н. Современное акушерство и кесарево сечение // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 13. С. 749–751.
8. Atiakshin D., Buchwalow I., SamoiloVA V., Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells // *Histochem Cell Biol.* 2018. № 12. DOI: 10.1007/s00418-018-1659-8
9. Atiakshin D., SamoiloVA V., Buchwalow I., Boecker W., Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification // *Histochemistry and Cell Biology.* 2017. № 6. P. 683–694.
10. Buchwalow I.B., Boecker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer, 2010.
11. Romeis B. Mikroskopische technik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2010.

References

1. Avtandilov GG. Medicinskaya morfometriya: rukovodstvo [Medical morphometry: guide]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.
2. Atiakshin DA, Buhvalov IB, Timann M. Gistohimiya fermentov [the Histochemistry of enzymes.]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2016. Russian.
3. Zhukovskij YAG, Kukarskaya II. Upravlenie riskom: rezhim total'nogo kontrolya. Ballon-naya tamponada Zhukovskogo i novaya akusherskaya praktika [risk Management: a regime of total control]. Russian. Available from: www.tamponada.ru/ubt13.pdf.
4. Kolchina VV. Faktory, vliyayushchie na neblagopriyatnoe techenie beremennosti u pacientok s nizkoj placentaciej [Factors influencing the unfavorable course of pregnancy in patients with low placentation]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014;3:550. Russian.
5. Krasnopol'skij VI, Logutova LS, Buyanova SN. Nesostoyatel'nyj rubec na matke posle kesareva secheniya: prichiny formirovaniya i lechbnaya taktika [Untenable uterine scar after cesarean section: causes and treatment tactics]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;6:28-33. Russian.
6. Krasnopol'skij VI, Logutova LS, Buyanova SN. Reproductivnye problemy operirovan-noj matki [Reproductive problems of the operated uterus]. Moscow; 2006. Russian.
7. Serov VN. Sovremennoe akusherstvo i kesarevo sechenie [Modern obstetrics and caesarean section]. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2004;12(13):749-51. Russian.
8. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;12. DOI: 10.1007/s00418-018-1659-8
9. Atiakshin D, SamoiloVA V, Buchwalow I, Boecker W, Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology.* 2017;6:683-94.
10. Buchwalow IB, Boecker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer; 2010.
11. Romeis B. Mikroskopische technik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; 2010.

Библиографическая ссылка:

Атякшин Д.А., Енькова Е.В., Вуколова В.А., Рыжиков Ю.С. Клинически значимые морфологические и иммуногистохимические особенности интактного и рубцово-измененного миометрия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-9.pdf> (дата обращения: 12.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

А.В. ШИЛОВ*, М.В. МНИХОВИЧ*****, В.В. ЛУЧИНИН*, И.В. ВАСИН****, С.В. СНЕГУР****,
Г.П. КАЗАНЦЕВА****, Л.М. СОЛОМАТИНА*****

**Московская международная лаборатория патоморфологии «LABORATOIRES DE GENIE»,
2-я Хуторская ул., 38а, стр. 14, Москва, 127287, Россия*

***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия*

****ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия*

*****ГБУ РО «Областная клиническая больница»,*

ул. Интернациональная, 3а, корп. 2, Рязань, 390039, Россия

******ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Россия*

Аннотация. В современной гинекологии большое количество исследований посвящено хроническому эндометриту, который занимает ведущее место в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов. При хроническом эндометрите нет четких диагностических критериев и яркой клинической картины. Диагноз является сложным и требует сотрудничества между клиницистом и патологом для обмена мнениями и рассмотрения каждого случая индивидуально, что особенно важно при наличии бесплодия. Целью исследования явилось изучить патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита, выявленного на биопсийном материале. Биопсию эндометрия проводили 250 пациенткам, 103 из которых имели аномальные маточные кровотечения. Материал окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Иммуногистохимически выявляли эстрогеновые ER и прогестероновые PR рецепторы. С целью изучения местного иммунитета использовали антитела к CD4, CD8, CD20, CD138. Всем женщинам было проведено стандартное клиническое обследование. Нами установлено, что ведущую роль в развитии эндометриальной дисфункции играет хронический эндометрит, который диагностируется у женщин репродуктивного возраста от 12 до 68%. Необходимо проводить УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием кровеносных сосудов и комплексное исследование биоптатов эндометрия с применением иммуногистохимического исследования с оценкой рецепции к половым гормонам (эстрогену и прогестерону).

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита.

**PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF CHRONIC ENDOMETRITIS**

A.V. SHILOV*, M.V. MNIKHOVICH*****, V.V. LUCHININ*, I.V. VASIN****, S.V. SNEGUR****,
G.P. KAZANTSEVA****, L.M. SOLOMATINA*****

**Moscow International Laboratory of Patomorphology «LABORATOIRES DE GENIE»,
2-ya Khutorskaya Str., 38a, bild. 14, Moscow, 127287, Russia*

***Research Institute of Human Morphology, Tsyurupa Str., 3, Moscow, 117418, Russia*

****Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanov Str., 1, Moscow, 117997, Russia*

*****Regional Clinical Hospital, Internatsionalnaya Str., 3a, 2, Ryazan, 390039, Russia*

******Pavlov Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia*

Abstract. In modern gynecology, a large number of studies are devoted to chronic endometritis, which occupies a leading place in the structure of inflammatory diseases of female genital organs. With chronic endometrium, there are no clear diagnostic criteria and a vivid clinical picture. The diagnosis is complex and requires cooperation between the clinician and the pathologist for the exchange of opinions and consideration of each case individually, which is especially important in the presence of infertility. The research purpose was to study pathomorphological and immunomorphological signs of chronic endometritis, revealed on a biopsy material. Endometrial biopsies were performed in 250 patients, 103 of whom had abnormal uterine bleeding. The material was stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory. Immunohistochemically, estrogen ER and progesterone PR receptors were detected. To study local immunity, antibodies to CD4, CD8, CD20, CD138 were

used. All women underwent a standard clinical examination. We established that the leading role in the development of endometrial dysfunction is played by chronic endometritis, which is diagnosed in women of reproductive age from 12 to 68%. It is necessary to perform ultrasound of pelvic organs with color Doppler mapping of blood vessels and a complex study of endometrial biopsies using an immunohistochemical study with an evaluation of the reception for sex hormones (estrogen and progesterone).

Key words: chronic endometritis, infertility, pathomorphological and immunomorphological signs of chronic endometritis.

В современной гинекологии большое количество исследований посвящено *хроническому эндометриту* (ХЭ), который занимает ведущее место в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов. Морфофункциональные изменения эндометрия при ХЭ являются причиной *нарушения менструального цикла* (НМЦ), половой функции, бесплодия, неудачных попыток *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО), привычного невынашивания, осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, патологии развития плода и новорожденного, способствуют развитию гиперпластических и неопластических процессов [2, 3, 5, 7, 8].

При ХЭ нет четких диагностических критериев и яркой клинической картины. Диагноз является сложным и требует сотрудничества между клиницистом и патологом для обмена мнениями и рассмотрения каждого случая индивидуально, что особенно важно при наличии бесплодия [9]. Выявление очаговой лимфо-лейкоцитарной инфильтрации, эозинофилов, очагового фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий являются лишь косвенными признаками хронического эндометрита. Гистологической верификацией диагноза является наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия в первую фазу менструального цикла [13, 14].

Большинство морфологов для постановки диагноза «хронический эндометрит» подчеркивают обязательное выявление в строме эндометрия даже единичных плазматических клеток, которые, по их мнению, в здоровой ткани эндометрия не содержатся. Однако, выявление только одного или двух вышеописанных критериев воспаления обычно вызывает у специалистов сомнение в постановке диагноза [1, 10, 13].

В последние годы в России используется термин «неполная морфологическая картина хронического эндометрита» при котором выявляется наличие очаговой и/или рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия, но без плазматических клеток. Однако, важно помнить о том, что при исследовании материала, полученного в среднесекреторную фазу менструального цикла (ЛГ+7) для оценки рецептивности эндометрия наличие лимфоидной инфильтрации стромы, отека стромы могут быть ошибочно расценены как признаки эндометрита. Следовательно, очень важно соблюдать временные промежутки взятия соскобов и биоптатов эндометрия [1, 2].

Adegboye P.A. и соавт. установили, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии хронического эндометрита [5].

Михнина Е.А. разработала критерии диагностики хронического эндометрита, определения характера воспалительных изменений в эндометрии и установления вовлечения иммунной системы в воспалительный процесс на основании определения количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток *CD56+*, *CD16+* и маркеры активации *HLA-DR(II)+* и уточнения характера воспалительного процесса при сопоставлении показателей местного и системного иммунитета [4, 6].

Бурменская О.В. выделила наиболее важные молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса при хроническом эндометрите. Было установлено, что экспрессия генов иммунного ответа в эндометрии зависит от фазы менструального цикла и наличия воспаления [1]. При полном симптомокомплексе хронического эндометрита и лимфоидной инфильтрации стромы эндометрия повышена экспрессия мРНК генов *IL1 β* , *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL12A*, *TNF*, *TGFB1*, *Foxp3*, *IL2Ra*, *LIF*, *TLR9*, *VEGFA*, *TLR2*. Склерозирование сосудов и фиброз стромы эндометрия сопровождаются более выраженным изменением цитокинового каскада: повышается экспрессия мРНК генов: *IL1 β* , *IL6*, *IL8*, *IL12A*, *TGFB1*, *Foxp3*, *IL2Ra*, *LIF*, *TLR9*, *VEGFA*, *TLR2*, *IL18*, *IFNG* и *TLR4* [10-12].

Tortorella C. и соавт. в 2014 году выявили молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с хроническим эндометритом: *IL-6*, *IL1 β* и *TNFa*. Выраженный процесс фиброза стромы эндометрия предложено оценивать по уровню экспрессии мРНК 6 генов: интерлейкинов *IL1 β* , *IL2*, *IL10*, *Foxp3*, *TLR9* и *IL2R*. Несмотря на то, что на сегодняшний день существуют иммуногистохимические маркеры, которые могли бы упростить диагностику хронического эндометрита, они пока не нашли применения в ежедневной практике ввиду необходимости дополнительного окрашивания и увеличения экономических затрат.

Цель исследования – изучить патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита, выявленного на биопсийном материале.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 250 пациенток репродуктивного возраста, из них 103 поступили на обследование по поводу аномальных маточных кровотечений в ЛПУ г. Москвы. В анамнезе имело место невынашивание беременности и бесплодие. Биопсия эндометрия проводилась дважды: на 7–10-й день цикла и 18–24-й день цикла. Группой сравнения послужили

147 пациенток с нормальным менструальным циклом и репродуктивной функцией, которые перенесли раздельное диагностическое выскабливание перед предстоящей операцией по поводу миомы матки. Всем женщинам было проведено стандартное клинико-морфологическое обследование, включая сбор жалоб, анамнеза, проведение лабораторных методов как общих, так и специальных (оценка инфекционного статуса женщин путем проведения бактериоскопического и бактериологического исследования материала из влагалища, цервикального канала, а также ПЦР возбудителей ИППП в отделяемом канала шейки матки и эндометрия), патогистологическое исследование материала, полученного при гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием, аспирационная биопсия эндометрия в исследуемые фазы менструального цикла с окраской срезов толщиной 4–5 микрон гематоксилином и эозином, по Маллори; трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки;

Проведение иммуногистохимической диагностики с оценкой рецептивности эндометрия использовали антитела к эстрогеновым *ER* и прогестероновым *PR* рецепторам (клоны 1D5 и 636 фирмы *DAKO*, Дания). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации (*Ultra Vision TL-015-HD Lab Vision*).

С целью изучения местного иммунитета использовали антитела к *CD 4* (*T*-лимфоциты – хелперы) – клон *SP35*, *CD8* (*T*-лимфоциты – супрессоры) – клон *SP57*, *CD20* (зрелые *B*-лимфоциты) – клон *L26* фирмы *DAKO*, Дания, *CD 138* – на плазмциты клон *MI15*, *DAKO*. Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. Оценка результатов иммуногистохимических реакций проводилась полуколичественным и количественными методами. Оценка экспрессии *ER*, *PR* проводилась методом гистологического счета *HISTO SCORE* с учетом количества и интенсивности окрашенных клеток эпителия желез и стромы эндометрия и вычислялась по формуле: $HS = 1a + 2b + 3c$, где *a*, *b*, *c* (%) слабо, умеренно и сильно окрашенных клеток, соответственно 1, 2, 3 – степени экспрессии, выраженные в баллах. При этом: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия *ER*, *PR*.

Результаты и их обсуждение. Из 103 пациенток, поступивших в больницу с аномальным маточным кровотечением, у 52 (55,9%) – был выявлен ХЭ на основании патоморфологического исследования материала после проведенного раздельного диагностического исследования. Среди репродуктивно значимых инфекций в анамнезе у пациенток с ХЭ имели место: хламидиоз, трихомониаз, уреоплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, папилломовирусная инфекция, генитальный кандидоз, бактериальный вагиноз.

В результате проведенного морфологического исследования у всех пациенток, которым был установлен ХЭ, в средней стадии фазы пролиферации (7-10 день цикла) – были выявлены лимфо-плазмочитарные инфильтраты преимущественно вокруг маточных желез и кровеносных сосудов. В просвете отдельных желез были обнаружены скопление лимфоцитов, слущенный эпителий. Обращает на себя внимание строма эндометрия, которая почти у всех пациенток становилась плотной, с наличием фибробластоподобных клеток, формирующих некие «завихрения» вокруг эндометриальных желез (рис. 1 а, б). В отдельных участках стромы отмечено разрастание соединительной ткани, которая особенно четко выявлялась при окраске по Маллори (рис. 1 в, г).

Морфологические изменения выявлены и со стороны кровеносных сосудов в виде склеротических изменений их стенок. Отмечены нарушения функционального состояния железистого и поверхностного эпителия. Эпителий желез не всегда соответствовал фазе менструального цикла, нередко выявлялись железы с индифферентным эпителием, отдельные железы соответствовали ранней стадии фазы пролиферации или с признаками железистой гиперплазии.

При морфологическом исследовании эндометрия в 18-24 день цикла в большинстве биоптатов эндометрия маточные железы соответствовали ранней или средней стадии фазы пролиферации, иногда – поздней стадии фазы пролиферации. В группе сравнения маточные железы соответствовали средней стадии фазы секреции. Обращает на себя внимание достоверное различие в отставании развития клеток

Следующим этапом явилось изучение рецептивности эндометрия с использованием антител к эстрогену и прогестерону (рис. 2 а, б). В ранней стадии фазы секреции отмечено незначительное снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам. Экспрессия рецепторов в эпителиоцитах желез и элементов стромы эндометрия была существенно снижена как в средней стадии фазы пролиферации, так и ранней стадии фазы секреции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее выраженные отличия от нормальных показателей имели место со стороны рецепторов к прогестерону в ранних стадиях фазы пролиферации и секреции. Данное обстоятельство объясняет низкую восприимчивость эндометрия к прогестерону, что приводит к неподготовленности слизистой матки к имплантации бластоцисты и для ее взаимодействия с эндометрием. Низкая восприимчивость эндометрия половых гормонов обусловлена фиброзными изменениями его стромы, что наглядно демонстрируется сниженной рецептивной чувствительности к эстрогену и прогестерону.

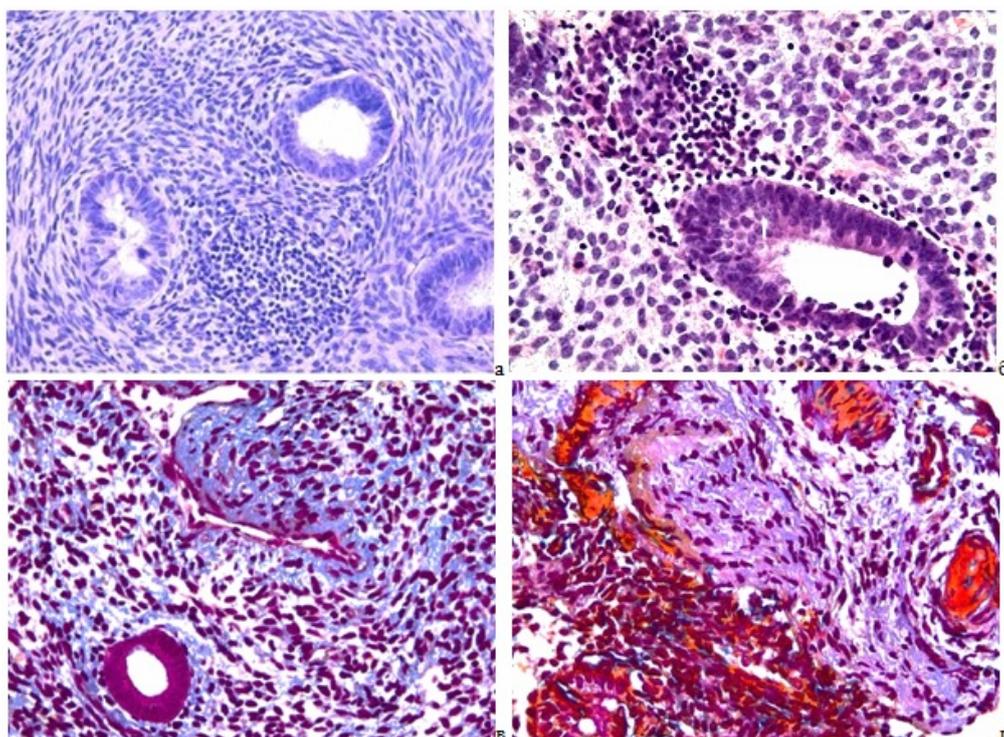


Рис. 1. Морфологическая характеристика ХЭ: лимфо-плазмочитарные инфильтрации и очаговый склероз стромы вокруг маточных желез; окр. гематоксилином и эозином (а, б); окрашивание коллагеновых волокон в синий цвет (в, г) , а эластических волокон в красный цвет (г) стромы эндометрия; окраска по Маллори (в, г). Ув. 400 (а-в)

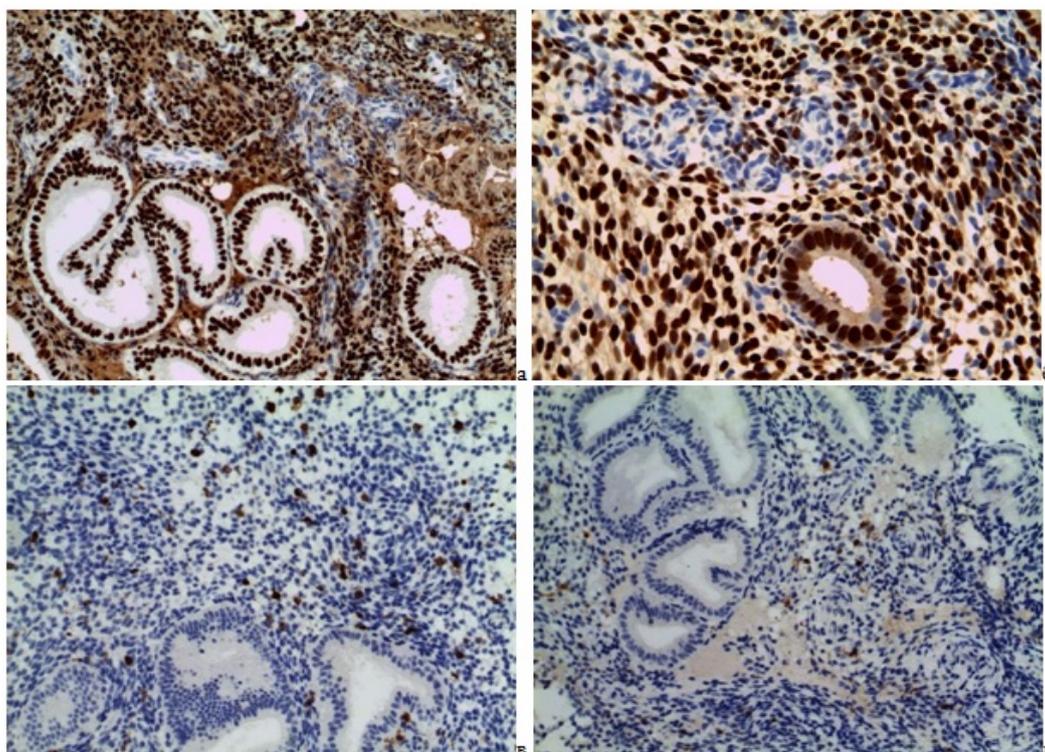


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование к эстрогену – а и прогестерону – б – отсутствие экспрессии в зоне фиброза стромы эндометрия; к CD 4 – в и к CD 8 – г. Ув. 400 а-г.

Так же был изучен также местный иммунитет слизистой оболочки матки при хроническом воспалении с помощью иммуногистохимической реакции с антителами к *CD4*, *CD8*, *CD20*, *CD138* (рис. 2. в, г). Интересной находкой оказался тот факт, что у пациенток с непродолжительным анамнезом ХЭ иммуногистохимически экспрессировались антитела к *CD138*, в то время как, у женщин с длительно существующим ХЭ, с наличием выраженного фиброза стромы эндометрия, чаще в сочетании с бесплодием, данный маркер, который еще в недавнее время являлся «золотым стандартом» для выявления ХЭ, экспрессировался лишь в отдельных плазматических клетках или практически не выявлялся. Чрезвычайно важно, что длительно существующий и, как правило, не верифицированный или диагностированный только на позднем этапе течения ХЭ, оказывает существенное воздействие на местный иммунитет.

Заключение. Ведущую роль в развитии эндометриальной дисфункции играет хронический эндометрит, который диагностируется у женщин репродуктивного возраста от 12 до 68%. В связи с этим у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции и, особенно с наличием бесплодия необходимо активно выявлять ХЭ. С этой целью наряду с клинико-лабораторными методами диагностики, включая выявление специфических и неспецифических возбудителей в уро-генитальном тракте, важно проводить УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием кровеносных сосудов и комплексное исследование биоптатов эндометрия с применением иммуногистохимического исследования с оценкой рецепции к половым гормонам (эстрогену и прогестерону). Кроме того, важно проводить изучение местного иммунного статуса.

Полученные данные должны лечь в основу прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ, главные направления которой включают ликвидацию урогенитальной инфекции, восстановление толщины эндометрия и местного иммунитета.

Литература

1. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра. биол. наук. М., 2014. 249 с.
2. Кондриков Н.И. Патология матки. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2008. 334 с.
3. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Практическая гинекология. 1999. № 1. С. 20–25.
4. Михнина Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 40 с.
5. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 75–76.
6. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А., Овчарук В.Л. Хронические аутоиммунные эндометриты диагностика и лечение (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-198. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4589.pdf> (дата обращения 02.12.2013).
7. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 20, №1. С. 181–182.
8. Хадарцева К.А., Слуккина Т.В., Чернуха Г.Е. Системные эффекты гормонального воздействия на процессы пролиферации и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 2. С. 222–223.
9. Adegboyega P.A., Pei Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Human pathology. 2010. Vol. 41, № 1. P. 33–37.
10. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // American journal of reproductive immunology. 2013. Vol. 69, № 5. P. 509–517.
11. Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A., Boitrelle F., Taieb S., Dos Santos E., Wainer R., Mazancourt P., Selva J., Vialard F. Associations between Individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs // PloS one. 2014. Vol. 9, № 9. P. e108287.
12. Bourdieu A., Akoum A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members // Medecine sciences. 2014. Vol. 30, № 6–7. P. 644–650.
13. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertility and sterility. 2010. Vol. 93, № 2. P. 437–441.
14. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // Fertility and sterility. 2008. Vol. 89, № 3. P. 677–684.

15. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabba C., Fanelli M., Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis // *Fertility and sterility*. 2014. Vol. 101, №1. P. 242–247.

References

1. Burmenskaya OV. Molekulyarno-geneticheskie markery immunnogo otveta pri vospalitel'nyh zabolevaniyah organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy [Molecular genetic markers of immune response in inflammatory diseases of the female reproductive system][dissertation]. Moscow (Moscow region); 2014. Russian.
2. Kondrikov NI. Patologiya matki. Illyustrirovannoe rukovodstvo [Pathology of the uterus. Illustrated guide]. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2008. Russian.
3. Kondrikov NI. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya ehndometriya pod vozdejstviem steroidnyh gormonov [Structural and functional changes in the endometrium under the influence of steroid hormones]. *Prakticheskaya ginekologiya*. 1999;1:20-5. Russian.
4. Mihina EA. Morfofunkcional'noe sostoyanie ehndometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti [morpho-functional state of the endometrium in women with infertility and miscarriage][dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2009. Russian.
5. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA. Ocenka sekretornoj funkcii ehndometriya pri besplodii [Evaluation of the secretory function of the endometrium in infertility]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2011;1:75-6. Russian.
6. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA, Ovcharuk VL. Hronicheskie autoimmunnye ehndometrity diagnostika i lechenie (kratkoe soobshchenie) [Chronic autoimmune endometritis diagnosis and treatment (short report)]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. EHlektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Dec 02];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4589.pdf>.
7. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA. Bakteriologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika hronicheskogo ehndometrita pri besplodii [Bacteriological and histological diagnosis of chronic endometritis in infertility]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2010;20(1):181-2. Russian.
8. Hadarceva KA, Slukina TV, CHernuha GE. Sistemnye ehffekty gormonal'nogo vozdejstviya na processy proliferacii i apoptoza pri giperplasticheskikh processah ehndometriya [Systemic effects of hormonal influence on the processes of proliferation and apoptosis in endometrial hyperplastic processes]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2008;15(2):222-3. Russian.
9. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Human pathology*. 2010;41(1):33-7.
10. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2013;69(5):509-17.
11. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Boitrelle F, Taieb S, Dos Santos E, Wainer R, Mazancourt P, Selva J, Vialard F. Associations between individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs. *PloS one*. 2014;9(9):e108287.
12. Bourdieu A, Akoum A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members. *Medicine sciences*. 2014;30(6–7):644-50.
13. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):437-41.
14. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):677-84.
15. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabba C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):242-7.

Библиографическая ссылка:

Шилов А.В., Мнихович М.В., Лучинин В.В., Васин И.В., Снегур С.В., Казанцева Г.П., Соломатина Л.М. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита // *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-10.pdf> (дата обращения: 17.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16138.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 611.318:611.018.7

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У СТУДЕНТОВ НЕГРОИДНОЙ РАСЫ, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЙ УРОВЕНЬ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

Е.Н. МОРОЗОВА, А.В. ТВЕРСКОЙ, Р.И. АСАДОВ, В.Н. МОРОЗОВ

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия*

Аннотация. Морфологические особенности буккального эпителия были изучены у студентов негроидной расы, имеющих различный уровень гигиены полости рта. Студенты были распределены на три группы в зависимости от значения индекса *Green–Vermillion* и гигиены полости рта. После забора и окраски буккального эпителия, измеряли площадь ядра и цитоплазмы буккальных эпителиоцитов с дальнейшим определением ядерно-цитоплазматического отношения. Выявили, что у студентов с низким и средним значениями индекса гигиены полости рта (менее 0,6 и 0,7-1,6 соответственно) эпителиоциты имеют типичное строение и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение. Данные особенности можно объяснить тем, что преобладают процессы дифференцировки клеток, а, следовательно, эффективно выполняется барьерная функция, что является одним из факторов снижающих вероятность возникновения патологических состояний полости рта. У студентов с высоким значением индекса гигиены полости рта (более 1,7) между эпителиоцитами встречаются скопления лейкоцитов, при этом определяется высокое ядерно-цитоплазматическое отношение (по сравнению со студентами первых двух групп). Это может свидетельствовать о повышении пролиферативной активности клеток и, как следствие, нарушении защитных свойств буккального эпителия.

Ключевые слова: студенты, буккальный эпителий, морфологические особенности, гигиена полости рта.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF BUCCAL EPITHELIUM IN STUDENTS OF NEGROID RACE WITH DIFFERENT LEVEL OF ORAL HYGIENE

A.V. TVERSKOY, E.N. MORZOVA, R.I. ASADOV, V.N. MOROZOV

Belgorod State National Research University, Pobedy Str., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. Morphological features of buccal epithelium in students of the negroid race having different level of oral hygiene were studied. Students were divided into three groups depending on the value of the Green-Vermillion index and oral hygiene. After sampling and staining of the buccal epithelium, the areas of the nucleus and cytoplasm of buccal epithelial cells were measured with further determination of the nuclear-cytoplasmic ratio. It was found that in students with low and middle values of the index of oral hygiene (less than 0.6 and 0.7-1.6, respectively), epithelial cells have a typical structure and low nuclear-cytoplasmic ratio. These features can be explained by the fact that the cell differentiation prevails and consequently, the barrier function is effectively performed. It is one of the factors that reduce the occurrence of pathological conditions of the oral cavity. In students with a high value of the index of oral hygiene (more than 1.7), leukocyte accumulation occurs between the epithelial cells, and a high nuclear-cytoplasmic ratio is determined (in comparison with the students of the first two groups). This may indicate an increase in the proliferative activity of cells and as a consequence a violation of the protective properties of buccal epithelium.

Key words: students, buccal epithelium, morphological features, oral hygiene.

Актуальность. На сегодняшний день, несмотря на стремительное развитие стоматологической науки и высокий уровень оказания квалифицированной помощи пациентам, нуждающимся в лечении болезней зубочелюстной системы, отмечается низкая санитарная культура и отсутствие мотивации населения к хорошей гигиене полости рта, особенно в наименее развитых странах мира, где 80% людей в регионе попадают в низкую социально-экономическую категорию 1. Следует отметить, что из 48 таких стран, 32 расположены в Африке [8, 15].

Исследования, проведенные во многих странах, наглядно продемонстрировали важность систематического ухода за полостью рта для профилактики кариозных поражений зубов, повреждений тканей пародонта, многих соматических заболеваний, таких как хронический тонзиллит, глоссит, гипертрофический гингивит, стоматиты и др. [8, 14]. Не вызывает сомнений, что повышение уровня стоматологического статуса населения с минимальными экономическими затратами возможно только через массовую профилактическую работу и длительную мотивационно-просветительскую деятельность [13].

За последние десятилетия в пародонтологии разработан ряд диагностических методик, которые отвечают мировым стандартам и успешно используются специалистами в повседневной практике [10, 11]. Важным является выбор адекватных критериев, предназначенных не только для диагностики стоматологических заболеваний, но и для планирования эффективности их профилактики. С этой целью используются оценочные индексы, характеризующие стоматологический статус, в том числе гигиеническое состояние полости рта. Упрощенный индекс «*Green–Vermillion*» является эффективным и оправданным методом оценки состояния полости рта [2].

Одним из общеизвестных индикаторов местных и общих нарушений гомеостаза является буккальный эпителий – составная часть мукозальной системы в реакциях, стыкующих механизмы иммунитета, инициации и стабилизации воспалительных процессов [3, 12].

Цель работы – изучение морфологических особенностей буккального эпителия у студентов негроидной расы, имеющих различный уровень гигиены полости рта.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимало участие 30 студентов мужского пола 2 курса медицинского института НИУ «БелГУ» г. Белгорода, РФ, прибывшие из Нигерии, зрелого возраста (18-21 года) [5] без сопутствующей соматической и психической патологии.

Для определения индекса *Green–Vermillion* окрашивали вестибулярные поверхности 16, 11, 26, 31 и язычные поверхности 36 и 46 зубов раствором метиленового синего. После полоскания полости рта водой на исследуемых поверхностях сначала определяли наличие и распространение зубного налета – *Debris-index (DI)*, а затем присутствие и расположение зубного камня – *Calculus-index (CI)*. Полученные результаты оценивали в баллах (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки индекса *Green–Vermillion*

Балл	Зубной налет (<i>DI</i>)	Зубной камень (<i>CI</i>)
0	отсутствует	Не обнаружен
1	покрывает 1/3 поверхности коронки зуба	покрывает 1/3 коронки зуба
2	покрывает 2/3 поверхности зуба	Наддесневой камень покрывает 2/3 коронки зуба, поддесневой камень в виде отдельных конгломератов
3	покрывает больше чем 2/3 поверхности зуба	Наддесневой камень покрывает 2/3 коронки зуба и (или) поддесневой зубной камень - пришеечную часть зуба

Индекс гигиены полости рта *Green–Vermillion* вычисляли по формуле: $OHI-S = DI/n + CI/n$; где *OHI-S* – индекс гигиены полости рта *Green–Vermillion*, *DI* – зубной налет, *CI* – зубной камень, *n* – количество обследованных зубов.

На основе полученных данных, все студенты были разделены на 3 группы (табл. 2).

Таблица 2

Распределение студентов по группам, в зависимости от значения индекса *Green–Vermillion* и гигиены полости рта

Номер группы	Значение индекса	Оценка гигиены полости рта
I (10 чел.)	0-0,6 (Низкий)	Хорошая
II (10 чел.)	0,7-1,6 (Средний)	Удовлетворительная
III (10 чел.)	≥ 1,7 (Высокий)	Неудовлетворительная

После распределения студентов по группам в идентичных условиях и в одинаковое время суток, с помощью шпателя со слизистой поверхности щеки брали мазок буккального эпителия. Изготавливали нативный препарат, затем окрашивали его гематоксилин-эозином. Объекты изучали на микроскопе *OLYMPUS CX21*, с последующим фотографированием и получением изображения (*Motic Images Plus 2.0*). После этого с помощью лицензионной программы «*LpSquare v5.0 for Windows*» измеряли площади ядра и цитоплазмы буккальных эпителиоцитов с дальнейшим определением *ядерно-цитоплазматического отношения* (ЯЦО). Достоверными считались данные при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Было выявлено, что у студентов, имеющих низкий и средний индексы гигиены полости рта (менее 0,6 и 0,7-1,6 соответственно), буккальные эпителиоциты, преимуще-

ственно, расположены обособлено друг от друга. Клетки шиповатого слоя полигональной формы с округлыми ядрами, а бледно-розовая цитоплазма содержит умеренное количество зернистых включений. В поле зрения выявляются единичные роговые чешуйки и лейкоциты (рис. 1, 2).

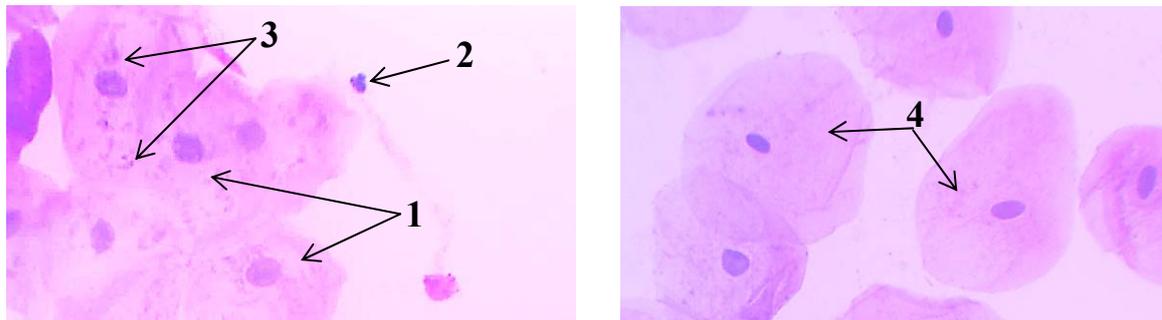


Рис 1. Клетки буккального эпителия студентов с низким индексом гигиены полости рта: 1 – буккальные эпителиоциты шиповатого слоя, 2 – лейкоцит, 3 – зернистость в цитоплазме эпителиоцита шиповатого слоя, 4 – буккальные эпителиоциты поверхностного слоя. Окр.: гематоксилин-эозин. Ув. ×400

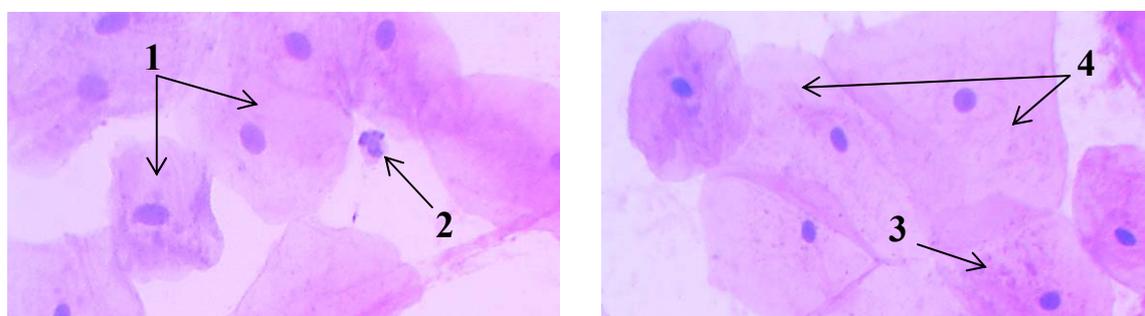


Рис 2. Клетки буккального эпителия студентов со средним индексом гигиены полости рта: 1 – буккальные эпителиоциты шиповатого слоя, 2 – лейкоцит, 3 – зернистость в цитоплазме эпителиоцита шиповатого слоя, 4 – буккальные эпителиоциты поверхностного слоя. Окр.: гематоксилин-эозин. Ув. ×400

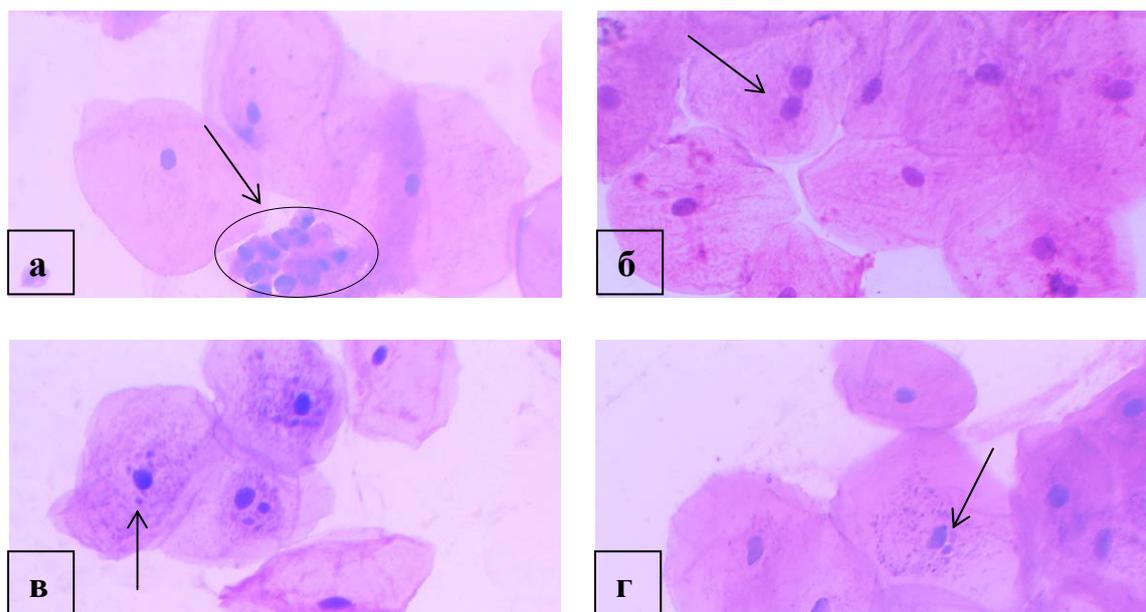


Рис 3. Клетки буккального эпителия студентов с высоким значением индекса гигиены полости рта. Стрелка указывает на: а – скопление лейкоцитов, б – двуядерный эпителиоцит, в – микрогрануло в околоядерной области эпителиоцита, г – эпителиоцит с ядром типа «разбитое яйцо». Окр.: гематоксилин-эозин. Ув. ×400

В группе студентов с высоким значением индекса гигиены полости рта, в мазке обнаружены тесно расположенные скопления клеток буккального эпителия, между которыми выявляются группы лейкоцитов. В поле зрения также визуализируются эпителиоциты, имеющие ядра с насечкой, протрузией типа «язык» и «разбитое яйцо». В околоядерной области в эпителиальных клетках могут встречаться микроядра. Реже выявляется клеточный диморфизм и двуядерные клетки (рис. 3).

При дальнейшем морфометрическом исследовании было установлено, что площадь цитоплазмы буккальных эпителиоцитов у студентов первой группы больше, по сравнению с аналогичными показателями второй группы, на 3,11%, третьей группы – на 21,34%, а площадь ядра меньше на 5,70% и 30,08% соответственно. При этом, у студентов с высоким значением индекса *Green–Vermillion* (более 1,7), ядерно-цитоплазматическое отношение достоверно увеличивается на 81,81 %, по сравнению с данными первой группы, и на 66,66 % - по сравнению с таковыми во второй группе ($p<0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Морфометрические параметры буккального эпителия у студентов с различными значениями индекса гигиены полости рта

Показатели буккального эпителия	Студенты с индексом гигиены полости рта $\leq 0,6$ (I группа)	Студенты с индексом гигиены полости рта 0,7-1,6 (II группа)	Студенты с индексом гигиены полости рта $\geq 1,7$ (III группа)
Площадь ядра, мкм ²	66.322±3.34	70.105±3.65*	94.854±4.67*
Площадь цитоплазмы, мкм ²	3014.553±5.87	2920.833±6.21*	2371.255±4.87*
Ядерно- цитоплазматическое отношение	0.0222±0.0010	0.0240±0.0012	0.040±0.0015*

Примечание: * – достоверно отличаются от показателей группы студентов с низким индексом гигиены полости рта (при $p<0,05$)

По данным Б.Ж. Култанова и др. (2013) ядерно-цитоплазматическое отношение является основным морфометрическим показателем, позволяющий оценить метаболический статус клетки и проявления компенсаторных реакций, а изменение его величины может служить индикатором воспалительных процессов [3]. При этом, согласно исследованиям М.А. Абаджиди и др. (2003), Ю.А. Ревазовой и др. (2008), Д.А. Петрашовой и др. (2011) и *S. Dundona et al.* (2016), увеличение размера ядра может быть связано с повышением пролиферативной активности клеток, а цитоплазмы – преобладанием процессов роста и дифференцировки клеток [1, 6, 7, 9]. Учитывая это, можно предположить, что благодаря низким значениям ЯЦО у студентов I группы преобладают процессы дифференцировки клеток, а следовательно эффективно выполняется барьерная функция, что является одним из факторов, снижающих вероятность возникновения патологических состояний полости рта. У студентов II и III групп ЯЦО увеличивается, что может свидетельствовать о повышении пролиферативной активности клеток, но при этом, как следствие будут страдать защитные свойства буккального эпителия. Исходя из вышеупомянутого, под влиянием микрофлоры полости рта и ее продуктов жизнедеятельности (результаты оценки индекса *Green–Vermillion*) появляются нарушения в ходе деления буккальных эпителиоцитов в виде хромосомных аббераций (выявление эпителиоцитов, имеющие ядра с насечкой, протрузией типа «язык» и «разбитое яйцо», наличие двуядерных клеток, а также микроядер в цитоплазме) и активизируются иммунокомпетентные клетки (скопления лейкоцитов). Последние подтверждают исследования М.В. Левински и др. (2008), в которых доказано, что частота хромосомных аббераций напрямую зависит от состояния иммунной системы, то есть способности иммунокомпетентных клеток идентифицировать и элиминировать генетически поврежденные эпителиоциты [4].

Вывод. Таким образом, уровень гигиены полости рта влияет на морфологические особенности клеток буккального эпителия у студентов негроидной расы. Наиболее выраженные морфологические и морфометрические изменения были выявлены в группе студентов, имеющих высокое значение индекса гигиены полости рта.

Литература

1. Абаджиди М.А., Махрова Т.В., Маянская И.В., Заславская М.И., Строгова Ю.Ю., Маянский А.Н. Буккальные эпителиоциты как инструмент клинко-лабораторных исследований // Медикум. 2003. С. 13–14.

2. Григорян В.А. Терапия воспалительных заболеваний пародонта с использованием лечебно-профилактических средств // Научный альманах. 2016. № 12-2 (26). С. 257–263.
3. Култанов Б.Ж., Есильбаева Б.Т., Джангильдинова С.А., Татина Е.С., Калиева Г.Т. Анализ цитогенетических изменений в соматических клетках у лиц репродуктивного возраста, проживающих в Караганде // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 4-2. С. 81–83.
4. Левински М.В., Калаев В.Н., Буторина А.К. Анализ встречаемости клеток с микроядрами в буккальном эпителии и уровень сывороточных антител среди детского и взрослого населения, проживающих в различных районах города Кишинева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008. № 2 С. 12–14.
5. Периодизация, принятая Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965 г.).
6. Петрашова Д.А., Белишева Н.К., Пелевина И.И., Мельник Н.А., Зользер Ф. Генотоксические эффекты в буккальном эпителии горняков, работающих в условиях облучения природными источниками ионизирующего излучения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, № 1 (7). С. 1792–1795.
7. Ревазова Ю.А., Зыкова И.Е., Юрченко В.В., Подольная М.А., Кривцова Е.К. Использование микроядерного теста на эпителии слизистой оболочки щеки человека // Гигиена и санитария. 2008. № 6. С. 53–66.
8. Селевко В.П., Андреев Р.Е., Филимонов О.А. Стоматологическое просвещение как метод профилактики стоматологических заболеваний с помощью индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. №4 (3). С. 33–38.
9. Dundon S.E.R., Chang S., Kumar A., Occhipinti P., Shroff H., Roper M., Gladfelter A.S. Clustered nuclei maintain autonomy and nucleocytoplasmic ratio control in a syncytium // Mol. Biol. Cell. 2016. Vol. 27, № 13. P. 2000–2007.
10. Karami S., Ghobadi N., Karami H. Diagnostic and Preventive Approaches for Dental Caries in Children: A Review // J. Pediatr. Rev. 2017. Vol. 5 (2). P. e10222.
11. Macey R., Glenny A., Walsh T., Tickle M., Worthington H., Ashley J., Brocklehurst P. The Efficacy of Screening for Common Dental Diseases by Hygiene-Therapists: a diagnostic test accuracy study // J. Dent. Res. 2015. Vol. 94 (3). P. 70S–78S.
12. Prasad H., Ramesh V., Balamurali P.D. Morphologic and cytomorphometric analysis of exfoliated buccal mucosal cells in diabetes patients // J. Cytol. 2010. Vol. 27 (4). P. 113–117.
13. Ramu C., Padmanabhan T.V. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice. Review // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012. Vol. 2 (9). P. 749–754.
14. Scardina G.A., Messina P. Good Oral Health and Diet // Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012. Vol. 2012. P. 720692.
15. Thorpe S. Oral Health Issues in the African Region: Current Situation and Future Perspectives // Journal of Dental Education. 2006. Vol. 70, № 11. P. 8–15.

References

1. Abadzhibi MA, Mahrova TV, Mayanskaya IV, Zaslavskaya MI, Strogova YUYU, Mayanskij AN. Bukkal'nye ehpiteliocity kak instrument kliniko-laboratornyh issledovaniy [Buccal epithelial cells as a tool for clinical and laboratory research]. Medikum. 2003;13-4. Russian.
2. Grigoryan VA. Terapiya vospalitel'nyh zabolevaniy parodonta s ispol'zovaniem lechebno-profilakticheskikh sredstv [Therapy of inflammatory periodontal diseases with the use of therapeutic and prophylactic means]. Nauchnyj al'manah. 2016;12-2 (26):257-63. Russian.
3. Kultanov BZH, Esil'baeva BT, Dzhangil'dinova SA, Tatina ES, Kalieva GT. Analiz citogeneticheskikh izmenenij v somaticheskikh kletkah u lic reproduktivnogo vozrasta, prozhivayushchih v Karagande [Analysis of cytogenetic changes in somatic cells in individuals of reproductive age living in Karaganda, international journal of experimental education]. Mezhdunarodnyj zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya. 2013;4-2:81-3. Russian.
4. Levinski MV, Kalaev VN, Butorina AK. Analiz vstrechaemosti kletok s mikroyadrami v bukka'lnom ehpitelii i uroven' syvorotochnyh antitel sredi detskogo i vzroslogo naseleniya, prozhivayushchih v razlichnyh rajonah goroda Kishineva [analysis of the occurrence of cells with micronuclei in buccal epithelium and serum antibodies level among children and adults living in different districts of Chisinau]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2008;2:12-4. Russian.
5. Periodizaciya, prinyataya Mezhdunarodnym simpoziumom po vozrastnoj periodizacii v Moskve (1965 g.) [Periodization adopted by the International Symposium on age periodization in Moscow]. Russian.
6. Petrashova DA, Belisheva NK, Pelevina II, Mel'nik NA, Zol'zer F. Genotoksicheskie ehffekty v bukka'lnom ehpitelii gornjakov, rabotayushchih v usloviyah oblucheniya prirodnyimi istochnikami ioniziruyushchego izlucheniya [Genotoxic effects in buccalno epithelium of miners working in conditions of exposure to natural

sources of ionizing radiation]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2011;13(7):1792-5. Russian.

7. Revazova YUA, Zykova IE, YUrchenko VV, Podol'naya MA, Krivcova EK. Ispol'zovanie mikroyadernogo testa na ehpitelii slizistoj obolochki shcheki cheloveka [the Use of micronucleus test on the epithelium of the buccal mucosa of the person]. *Gigiena i sanitariya.* 2008;6:53-66. Russian.

8. Selevko VP, Andreev R, Filimonov OA. Stomatologicheskoe prosveshchenie kak metod profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanij s pomoshch'yu individual'noj i professional'noj gigieny polosti rta [Dental education as a method of prevention of dental diseases with the help of individual and professional hygiene of the oral cavity]. *Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tekhnologii.* 2016;4 (3):33-8. Russian.

9. Dundon SER, Chang S, Kumar A, Occhipinti P, Shroff H, Roper M, Gladfelter AS. Clustered nuclei maintain autonomy and nucleocytoplasmic ratio control in a syncytium. *Mol. Biol. Cell.* 2016;27(13):200-7.

10. Karami S, Ghobadi N, Karami H. Diagnostic and Preventive Approaches for Dental Caries in Children: A Review. *J. Pediatr. Rev.* 2017;5 (2):e10222.

11. Macey R, Glenney A, Walsh T, Tickle M, Worthington H, Ashley J, Brocklehurst P. The Efficacy of Screening for Common Dental Diseases by Hygiene-Therapists: a diagnostic test accuracy study. *J. Dent. Res.* 2015;94 (3):70S-8S.

12. Prasad H, Ramesh V, Balamurali PD. Morphologic and cytomorphometric analysis of exfoliated buccal mucosal cells in diabetes patients. *J. Cytol.* 2010;27 (4):113-7.

13. Ramu C, Padmanabhan TV. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice. Review. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012;2 (9):749-54.

14. Scardina GA, Messina P. Good Oral Health and Diet. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2012;2012:720692.

15. Thorpe S. Oral Health Issues in the African Region: Current Situation and Future Perspectives. *Journal of Dental Education.* 2006;70(11):8-15.

Библиографическая ссылка:

Морозова Е.Н., Тверской А.В., Асадов Р.И., Морозов В.Н. Морфологические особенности буккального эпителия у студентов негроидной расы, имеющих различный уровень гигиены полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-11.pdf> (дата обращения: 17.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ
ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН**

Н.М. ЗУЛЬПУКАРОВА, И.А. МАМАЕВ, С.Г. МАГОМЕДАЛИЕВА, М.А. АДИЛОВА, Р.Х. ИСАЕВА,
М.И. ДЖАВАТХАНОВА

*Дагестанский государственный медицинский университет,
ул. Шихсаидова, 43, Махачкала, 367000, Россия*

Аннотация. Республика Дагестан является неблагоприятным по природно-очаговым заболеваниям регионам Российской Федерации вследствие ландшафтно-экологических условий, которые являются благоприятными для формирования и длительного существования очагов чумы, туляремии, конго-крымской геморрагической лихорадки, сибирской язвы, бешенства.

В работе изучена заболеваемость некоторыми природно-очаговыми заболеваниями, в результате чего отмечено, что такие инфекции как сибирская язва и бешенство сохраняют свой потенциал независимо от срока давности и последней активизации, что вызывает особую тревогу, сохраняя актуальность для республики и на сегодняшний день.

В работе проведен ретроспективный эпидемиологический и клинический анализ заболеваемости по данным природно-очаговыми инфекциям.

Выборка данных об инфекционной заболеваемости проводилась из журналов форм учета сведений (ф.1 и ф.2) баз данных первичной регистрации случаев заболевания.

В статье отмечено, что наблюдается тенденция к распространению эпизоотий бешенства, проявляющееся увеличением числа заболевших животных по сравнению с 2016 годом. Также выявлено, что в 15 районах республики сохраняется высокий эпизоотолого-эпидемиологический потенциал по сибирской язве

Решение проблемы природно - очаговых инфекций требует принятия неотложных мер по улучшению качества проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также обеспечения комплексного подхода к проведению воспитательных и административных мер воздействия.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, сибирская язва, иммунизация.

**EPIDEMIC AND CLINICAL FEATURES OF SOME NATURAL
FOCAL INFECTIOUS DISEASES IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN**

N.M. ZULPUKAROVA, I.A. MAMAEV, S.G. MAGOMEDALIEVA, M.A. ADILOVA, R.K. ISAYEV,
M.I. DZHAVATKHANOVA

*Dagestan State Medical University, Department of Clinical Epidemiology,
Shikhsaidov Str., 43, Makhachkala, 367000, Russia*

Abstract. The Republic of Dagestan is unfavorable for natural-focal diseases of the Russian Federation regions due to landscape-ecological conditions that are favorable for the formation and long-term existence of foci of plague, tularemia, Congo-Crimean hemorrhagic fever, anthrax, rabies.

In this study, the incidence of some natural focal diseases has been studied. The authors note that such infections as anthrax and rabies retain their potential irrespective of the limitation period and the last activation, which causes particular concern, preserving relevance for the republic and to date.

In this work, a retrospective epidemiological and clinical analysis of the incidence according to natural focal infections was carried out.

The data on infectious morbidity was collected from the journals of the information accounting forms (f. 1 and f. 2) of the databases of the primary registration of cases of the disease.

The article notes that there is a tendency towards the spread of epizootics of rabies, which is manifested by an increase in the number of diseased animals compared to 2016. It was also revealed that in 15 districts of the republic there is a high epizootic and epidemiological potential for anthrax

Solving the problem of natural focal infections requires taking urgent measures to improve the quality of preventive and anti-epidemic measures, as well as providing an integrated approach to educational and administrative measure.

Key words: natural focal infections, anthrax, immunization.

Актуальность. Республика Дагестан относится к наиболее неблагополучным по природно-очаговым заболеваниям регионам Российской Федерации. Этому способствуют ландшафтно-экологические условия, которые являются благоприятными для формирования и длительного существования очагов чумы, туляремии, конго-крымской геморрагической лихорадки, сибирской язвы, бешенства. На развитие инфекционных болезней оказывает влияние, и глобальное потепление климата в результате чего наблюдается рост количества осадков, расширение площадей заболоченных земель, активация переносчиков и некоторые другие факторы [1, 5].

Цель исследования – изучить эпидемиологию некоторых природно-очаговых инфекций в Республике Дагестан.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный эпидемиологический и клинический анализ заболеваемости природно-очаговыми инфекциями, актуальными для республики. Выборка данных об инфекционной заболеваемости проводилась из журналов форм учета сведений (ф.1 и ф.2) баз данных первичной регистрации случаев заболевания. Особенности клинического течения некоторых инфекционных заболеваний (сибирская язва, Конго-Крымская геморрагическая лихорадка) мы наблюдали на больных, заражение которых произошло на территории Дагестана, а лечение проводилось в Республиканском центре инфекционных болезней.

Результаты и их обсуждение. Республике Дагестан относится к наиболее неблагополучным по сибирской язве регионам России.

За период с 1995-2016 гг. в Республике Дагестан зарегистрировано 62 больных сибирской язвой из которых 14 – за последние 7 лет (2010-2016 гг.), что в 3,5 раза превысило количество случаев заболевания за предыдущие 5 лет (2005-2009 гг.).

По оценке Ставропольского противочумного института выделено 15 районов, которые отнесены к группе с высоким эпизоотолого – эпидемиологическим потенциалом в отношении сибирской язвы: Акушинский, Ахвахский, Бабаюртовский, Ботлихский, Буйнакский, Дербентский, Кайтагский, Карабудахкентский, Каякентский, Кизилюртовский, Кизлярский, Сеогокалинский; Сулейман-Стальский, Унцукульский, и Хасавюртовский. На эти районы приходится 31% всей территории республики, 52,2% выявленных санитарно- неблагополучных пунктов (пастбища, животноводческие фермы, населенные пункты), 84% заболевших людей в последние 40 лет и 88% павших от сибирской язвы животных, причем из 470 скотомогильников расположенных в республике, только два (в Кизлярском районе) зарегистрированы как очаги сибирской язвы. А если принять во внимание, что в этих районах высоки показатели распространенности и напряженности эпизоотолого-эпидемиологической ситуации, их можно расценивать, как стационарные по сибирской язве. Остальную же территорию Дагестана можно отнести к зоне спорадического проявления инфекции [3].

В 2010 г. был выявлен очаг групповой заболеваемости с 6 пострадавшими в Унцукульском (с. Гимры), двумя – в Гунибском (с. Куяда), а в 2012 г. с 6 заболевшими в с. Карата Ахвахского районов. При этом число больных составило 70% от всех случаев заболеваний, зарегистрированных за этот период в Северо-Кавказском федеральном округе.

Диагноз во всех случаях был подтвержден ПЦР-диагностикой, а у одного больного – бактериологически. Необходимо заметить при этом, что в большинстве случаев, болезнь возникала в пунктах, считавшихся ранее благополучными по этой инфекции, что свидетельствует о наличии неучтенных скотомогильников и отсутствии должного контроля за их санитарным состоянием.

Сезонность заболеваемости людей, в определенной мере, повторяла летне-осенний характер заболеваемости животных, что обусловлено, по – видимому, преимущественным сельскохозяйственно-бытовым характером регистрируемых заболеваний, при которых источником возбудителя являются сельскохозяйственные животные, заболевшие в летний пастбищный период.

Причиной заражения людей сибирской язвой являлся бесконтрольный, вынужденный подворный убой больных животных из-за отсутствия мест санитарного убоя, а вирусным фактором риска – не соответствующее санитарно-эпидемиологическое состояние скотомогильников [2, 6].

Заражение людей происходило при убое больного скота, разделке туш соприкосновении с животным сырьем, уходе за больными животными. Причем наиболее высокой доля заболевших была среди лиц, участвовавших в убое больных животных (62%), менее высокой – среди тех, кто участвовал в кулинарной обработке (28%) и ухаживал за скотом (10%). Это говорит о том, что заражаемость людей сибирской язвой зависит от массивности дозы возбудителя, попадающего на кожные покровы.

У всех заболевших, как в 2010, так и в 2012 г. отмечалась кожная форма, а течение заболевания было легким в 13 случаях и среднетяжелым – в одном. Преобладали лица в возрастной группе от 37 до 50 лет, трое – дети до 14 лет.

Клинические проявления кожной формы сибирской язвы, которые мы наблюдали у больных, в целом имели типичное течение, характеризовались легким и среднетяжелым проявлением, отсутствием осложнений и благоприятным исходом.

Отмечалось повышение температуры, снижение аппетита. Болезненность на месте отека, струпа, регионального лимфаденита отсутствовала. Локализация процесса у всех больных наблюдалась на кистях, (по одному, карбункулу). Лица мужского пола составляли большинство (78%), что можно объяснить тем, что в убойном скота и разделке туш обычно принимают участие мужчины в связи с чем они чаще подвергаются риску заражения.

Больные получали интенсивную этиотропную, симптоматическую, и патогенетическую терапию с применением антибиотиков, противосибиреязвенного гамма-глобулина, солевых и коллоидных растворов.

Широкое распространение сибиреязвенной инфекции в республике Дагестан в прошлом, выявление неблагоприятных по этой патологии пунктов и возможность существования не выявленных очагов, создают постоянную угрозу возникновения заболевания среди животных и людей. Этому способствуют сокращение работ по эпизоотологическому надзору за природно-очаговыми инфекциями, недостаточный контроль ветеринарной службы за убойном скота, реализацией мяса, учетом поголовья личного пользования и неполным охватом вакцинацией животных и отдельных профессиональных контингентов, относящихся к «группе риска».

Поэтому свое современное проведение иммунизации против сибирской язвы, также как и других ветеринарных и медицинских мероприятий в случае подозрения на это заболевание у животных или человека, могут предотвратить заражение сибиреязвенной инфекцией в республике.

Территория равнинно-предгорного Дагестана является частью активного природного очага *Конго-крымской геморрагической лихорадки* (КГЛ). Этому способствуют высокая численность переносчиков природно-очаговых инфекций клещей, мышевидных грызунов, а также благоприятные условия для их обитания. Кроме того, рост заболеваемости КГЛ связывают с глобальным потеплением, которое наблюдается в последние десятилетия [5].

Увеличение количества дней с высокой температурой приводит к активации клещей и росту инфекции переносчиками которых они являются, поэтому КГЛ остается для республики краевой патологией. С 2000 года в республике заболело 49 человек, из них с летальным исходом – 2. Случаи регистрировались в 13 административных территориях. В 2015 г. зарегистрировано 2 случая КГЛ (ИП-0,07), в 2016 г. случаи КГЛ не регистрировались. Однако, по данным эпизоотологических исследований Дагестанской противочумной станции, в период с 2000 по 2016 годы антиген вируса КГЛ методом ИФА обнаруживался в клещах собранных на 22 административных территориях республики, а показатель зараженности клещей вирусом составил – 28,2% (в 2015 г. – 26,3% в 2014 г. – 3,9%), поэтому прогноз на последующие годы остается неблагоприятным.

Особенности клинического течения болезни мы наблюдали на 23 больных, заражение которых произошло на территории Дагестана, а лечение проводилось в Республиканском центре инфекционных болезней.

Во всех случаях диагноз ставился на основании клинико-анамнестических, эпидемиологических данных и подтверждался положительными результатами серологических исследований в диагностических титрах.

Возраст больных был от 15 до 60 лет. Численно преобладали мужчины (78%).

По социальному составу это были в основном не работающие люди (45%), домохозяйки (29%), водители и чабаны (по 9%), военнослужащий и учащийся (по 4%).

Все жители различных районов республики. В 4% случаев наблюдалось семейное заражение. Все случаи заболевания регистрировались летом с максимумом в июне – августе. Такую выраженную сезонность заболевания можно объяснить характерным для этого времени года периодам активации клещей.

Течение болезни было расценено как тяжелое в 40% случаях и в 60% – как среднетяжелое. Из осложнений наблюдались ДВС-синдром и острая почечная недостаточность (4%) которые привели к летальному исходу.

У всех больных начало болезни проявлялось остро – с озноба и повышения температуры до 39-40°C (66%), сопровождалось жалобами на резкую головную боль (83%), боли в суставах (62%), мышцах (38%), животе (48%), пояснице (36%), ломоту во всем теле (33%). В 81% случаев отмечались тошнота, в 50% – рвота. Объективно – гиперемия лица, шеи, верхнего отдела грудной клетки. Геморрагический синдром выражался в появлении сыпи на животе, боковых поверхностях грудной клетки, в областях плечевого пояса, у некоторых больных – на спине, бедрах, у 6 – определялись гематомы на месте инъекции, кровотечения (маточное, из десен, желудочное), у 2-х – кровотечение было из нескольких органов.

У большинства больных (81%) наблюдалась выраженная гипотония, у 62% – относительная брадикардия.

В морфологическом составе крови отмечались лейкопения, увеличение числа эритроцитов (до $5,5 \times 10^{12}$) и уровня гемоглобина (160-170 г/л), которое объясняется сгущением крови, вследствие повышенной проницаемости сосудов.

При выраженном геморрагическом синдроме наблюдались; постгеморрагическая анемия, лейкоцитоз, значительный нейтрофилез, СОЭ увеличивалось до 20-30 мм/час.

Существенные изменения определялись в системе свертывания крови, которые проявлялись тромбоцитопенией, снижением протромбинового индекса, изменением времени свертывания крови. Следовательно, проблема КГЛ остается актуальной для нашего региона. Заболеваемость носит сезонный характер, регистрируется летом с максимальным подъемом в июне августе и четко связаны с периодом активизации переносчиков. Болеют в основном трудоспособные люди чаще мужчины занятые в сельском хозяйстве уходом и выпасом скота заготовкой кормом. ладанием лиц мужского пола и типичным клиническим течением болезни.

Сохраняется угроза эпидемиологических осложнений в расположенных на территории республики природных очагах чумы с отдельными участками стойкой очаговости: Восточно-Кавказский высокогорный, Дагестанский равнинно-природный и Прикаспийский.

Тревогу вызывает и эпидемиологическая обстановка по бешенству. Несмотря на предпринимаемые усилия, в течение последних десятилетий, эпизоотия бешенства сохраняет тенденцию к распространению, захватывая все новые, ранее свободные от нее, территории.

За период с 1998-2008 гг. в республике было зарегистрировано 11 случаев этого заболевания среди людей, из которых – 4 случая с летальным исходом.

С 2009-2012 годы интенсивные показатели заболеваемости составили: 0,04-0,04-0,02-0,02 (на 100 тыс., населения соответственно). В последние годы случаев заболевания среди людей не наблюдалось.

Однако, 2011 г. в республике было выявлено 30 случаев лабораторно подтвержденного бешенства у животных (в 2010 г. – 22).

В 2016 г. по данным комитета по ветеринарии число заболевших бешенством животных, по сравнению с 2015. увеличилось в 3 раза и составило 12 случаев. Также за последний год увеличилось число неблагополучных по этой инфекционной патологии пунктов с 4-х в 2015 г. до 12 в 2016 г. Это – Ботлихский, Дахадаевский, Дербентский, Казбековский, Кайтагский, Карабудахкентский, Левашинский, Сулейман – Стальский, Хасавюртовский районы и города: Дербент и Махачкала. А в первом квартале 2017 г. добавились еще два – в зоне отгонного животноводства Чарадинского и Кизлярского районов с регистрацией двух лабораторно подтвержденных случаев у животных, т.е. отмечается распространение эпизоотий на территориях ранее свободных от бешенства.

Активизация природных очагов способствует вовлечению в эпизоотический процесс домашних и сельскохозяйственных животных. Удельный вес их среди заболевших бешенством в 2016 г. составил 50% (6 случаев). Учитывая, что на сегодняшний день численность безнадзорных собак и кошек на территориях населенных пунктов не снижается, их беспрепятственное размножение приводит к распространению бешенства в их популяции. Все перечисленное приводит к тому, что растет число лиц, получающих от животных укусы и другие повреждения (ослужение, оцарапывание). В последние годы их насчитывалось около 5 тысяч, из которых 2 тысячи у детей в возрасте до 14 лет, т.е. у лиц, которые подвергались специфическому лечению.

В 2014 г. от укусов животных пострадали 4013 чел. (ИП – 135,0 на 100 тыс. населения), в 2015 – 3643 (ИП – 121,8), в 2016 – 3478 (11,53), а за 5 месяцев 2017 г. – 1918 чел. из которых 566 (29,5%) – жители Махачкалы. Дети до 14 лет составили 36,5% от общего количества укушенных (за этот же период 2016 г. – 734 случая).

Однако, не все пострадавшие от укусов вовремя обращаются за медицинской помощью, или обращаются с большим опозданием. В 2016 г показатель обращаемости составил по республике только 63,8 (на 100 тыс. нас.) и 79,0 – по Махачкале, а наиболее высокими они были в городах: Кизилюрт (131,1), Южно – Сухокумск (121,1), Кизляр (98,3) и в районах: Кумторкалинский (86,9), Кулинский (96,1) и Тарумовский (92,8).

В структуре укусов по видам животных 60% пострадало от собак (из них 33% – домашние, 21% – бродячие), 30% – от кошек (16% – домашние и 14% – бродячие), 55% – жители городов.

В Махачкале удельный вес укусов, нанесенных бродячими собаками и кошками за 5 месяцев 2017 г. составил в среднем 37%.

Все перечисленное выше свидетельствует о сложившейся в республике крайне неблагополучной эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по бешенству среди животных с тенденцией к росту неблагополучных пунктов. Недостаточно высок и показатель обращаемости населения за антирабической помощью, а это свидетельствует о том, что организационные и профилактические мероприятия, направленные на борьбу с этой инфекцией, осуществляются в недостаточном объеме.

Для решения этой проблемы в республике необходимо проведение таких мероприятий, как повышение уровня медицинских работников по вакцинно-сывороточной профилактике и улучшения санитарно-просветительской работы среди населения; выполнение плана профилактической вакцинации против бешенства среди профессиональных контингентов (в 2016 г. он был выполнен только на 82,2%, план вакцинации – на 81%). Кроме того, в административных территориях необходимо решение таких важных

проблем, как организация регулярного отлова безнадзорных животных и осуществление мероприятий по регулированию численности диких животных.

Необходимо также повышать осведомленность работников милиции, лесного, охотничьего, коммунального хозяйств об их функциональных обязанностях в деле борьбы и профилактики бешенства.

В заключении отметим, что ухудшение эпизоотологического надзора за природными очагами инфекций, активация которых приводит к обострению эпидемиологической и эпизоотической обстановки по заболеваемости природно-очаговыми инфекциями, сохраняющих свой потенциал независимо от сроков давности последней активации, вызывают особую тревогу, сохраняя актуальность для республики и на сегодняшний день.

И только обеспечение единства и комплексности пропагандистских воспитательных и административных мер воздействия даст положительный результат в принятии неотложных мер в борьбе с этими заболеваниями [3, 4].

Выводы:

1. Природно-очаговые инфекционные заболевания в Республике Дагестан сохраняют свой потенциал, независимо от сроков давности последней активации;
2. В 15 районах республики сохраняется высокий эпизоотолого-эпидемиологический потенциал по сибирской язве;
3. Наблюдается тенденция к распространению эпизоотий бешенства (по сравнению с 2016 г.). Число заболевших животных увеличилось в Зраза;
4. Обострение эпидемиологической и эпизоотической обстановки по заболеваемости природно-очаговыми инфекциями способствует ухудшению эпизоотологического надзора;
5. Положительный результат в принятии неотложных мер в борьбе с этими заболеваниями может быть получен только при обеспечении единства и комплексности пропагандистских, воспитательных и административных мер.

Литература

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиология. Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 368 с.
2. Дудник О.В., Орлова С.Н. Классификации основных инфекционных заболеваний: справочные материалы для студентов V и VI курсов по дисциплине «Инфекционные болезни». Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2014. С. 60.
3. Зулпукарова Н.М-Г., Мамаев И.А. Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактики инфекционных болезней в современных условиях. Сб. докладов XVIII Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов». Махачкала, 2016. С. 32–36.
4. Орлова С.Н., Шибачева Н.Н., Копышева Е.Н., Машин С.А. Организация работы медицинских учреждений по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: учебное пособие для системы дополнительного профессионального образования врачей. Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2014. С. 116.
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
6. Юшук Н.Д. Эпидемиология инфекционных болезней : учебное пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.

References

1. Briko NI, Pokrovskij VI. Epidemiologiya. Uchebnik [Epidemiology. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.
2. Dudnik OV, Orlova SN. Klassifikacii osnovnyh infekcionnyh zabolevanij: spravochnye materialy dlya studentov V i VI kursov po discipline «Infekcionnye bolezni» [Classification of major infectious diseases: supplementary materials for students of the V and VI courses in the discipline "Infectious diseases"]. Ivanovo: GBOU VPO IvGMA Minzdrava Rossii; 2014. Russian.
3. Zul'pukarova NM-G, Mamaev IA. Obespechenie ehpidemiologicheskoy bezopasnosti i profilaktiki infekcionnyh boleznej v sovremennyh usloviyah. Sb. dokladov XVIII Respublikanskoj nauchno -prakticheskoy konferencii «Sovremennye aspekty profilaktiki, diagnostiki i lecheniya virusnyh gepatitov» [Ensuring of epidemiological safety and prevention of infectious diseases in modern conditions. Sat. reports of the XVIII Republican scientific and practical conference "Modern aspects of prevention, diagnosis and treatment of viral hepatitis"]. Mahachkala; 2016. Russian.
4. Orlova SN, SHibacheva NN, Kopysheva EN, Mashin SA. Organizaciya raboty medicinskih uchrezhdenij po profilaktike infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi: uchebnoe posobie dlya sistemy

dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya vrachej [Organization of work of medical institutions for the prevention of infections associated with health care: a training manual for the system of additional professional education of doctors]. Ivanovo: GBOU VPO IvGMA Minzdrava Rossii; 2014. Russian.

5. Pokrovskij VI, Pak SG, Briko NI. Infekcionnye bolezni i ehpidemiologiya: uchebnik [Infectious diseases and epidemiology: textbook.]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2013. Russian.

6. YUshchuk ND. EHpidemiologiya infekcionnyh boleznej : uchebnoe posobie [Epidemiology of infectious diseases : textbook. 3rd ed., pererab]. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEHOTAR-Media; 2014. Russian.

Библиографическая ссылка:

Зульпукарова Н.М., Мамаев И.А., Магомедалиева С.Г., Адилова М.А., Исаева Р.Х., Джаватханова М.И. Эпидемические и клинические особенности некоторых природно-очаговых инфекционных заболеваний в республике Дагестан // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-1.pdf> (дата обращения: 02.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16095. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ОЦЕНКА ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В МЕДИЦИНСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЯХ В ПЕРСПЕКТИВЕ И В НАСТОЯЩЕМ**

А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ*, И.Г. ТИТОВ**, К.Ю. КИТАНИНА***

**Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

***Министерство здравоохранения Удмуртской республики,
пер. Интернациональный, д.15, 426008, г. Ижевск, Удмуртская республика, Россия*

****Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Представлен материал по развитию бережливого производства в перспективе и в настоящее время. Предложена новая модель формирования медицинской организации с применением информационных технологий, особенностью которой является совокупность опыта и мастерства, основанного на новых тенденциях в решении архитектурных и внутри интерьерных функциональных и организационных задач медицинской организации, которые бы обеспечивали нахождение оптимальных решений в приеме пациентов в различных ситуациях. Предполагается применение интеллектуальных технологий, обеспечивающих создание пациент-ориентированной системы, совершенствующих логистику предоставления медицинских услуг и комфортность пребывания пациентов в поликлинике, а также повышающих ресурсную эффективность медицинских организаций на основе информационных технологий. Основным решением перспективного развития бережливого производства в здравоохранении для формирования новых форм медицинского обслуживания населения предполагается использования аудита всех систем медицинской организации, безопасности пациентов и медицинского персонала. Кроме того, представлен краткий анализ потерь в системе здравоохранения. Дана оценка использования информационных технологий. Важное место в деятельности бережливой поликлиники должен занимать постоянный анализ ее деятельности. Многофакторный анализ позволит более глубоко оценивать деятельность медицинской организации и выявлять слабые места. Тогда управленческие решения будут более эффективными, и при ограниченном финансировании будут обеспечивать наилучший результат.

Ключевые слова: бережливая поликлиника, фандрайзинг, информационные технологии, телеком-инфраструктура, безопасность ресурсов.

**EVALUATION THE PRINCIPLES OF LEAN MANUFACTURING IN MEDICAL INSTITUTIONS
IN PERSPECTIVE AND IN PRESENT**

A.G. LASTOVETSKY*, I.G. TITOV**, K.Yu. KITANINA***

**Central Research Institute of Health Organization and Informatization,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia*

***Ministry of Health of the Udmurt Republic,
trans. International, 15, 426008, Izhevsk, the Udmurt Republic, Russia*

****Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300028, Russia*

Abstract. The article presents a material on the development of lean manufacturing in the future and at the present time. A new model for the formation of a medical organization using information technology is proposed. Its peculiarity is a combination of experience and skill based on new trends in solving architectural and interior functional and organizational tasks of the medical organization that would ensure the finding of optimal solutions in the admission of patients in various situations. It is intended to use intelligent technologies that ensure the creation of a patient-oriented system, improve the logistics of providing medical services and the comfort of patients' stay in the clinic, as well as increase the resource efficiency of medical organizations based on information technology. The main solution for the long-term development of lean manufacturing in healthcare for the formation of new forms of medical services for the population is intended to use the audit of all systems of the medical organization, the safety of patients and medical personnel. In addition, a brief analysis of losses in the health care system is provided. The estimation of use of information technologies is given. An important place in the activity of a thrifty polyclinic should be a permanent analysis of its activities. Multivariate analysis will allow a more profound assessment of the activities of the medical organization and identify weaknesses. Then, management decisions will be more effective, and with limited funding will ensure the best result.

Key words: thrifty polyclinic, fundraising, information technology, telecom infrastructure, resource security.

Введение. Инструменты бережливого производства сегодня стремительно внедряются во все сферы деятельности человека. Программа «Бережливая поликлиника» осуществляется с 2016 года. Все усилия специалистов сконцентрированы на поиске рациональных путей обслуживания пациентов, забывая о многих сторонах деятельности *медицинской организации* (МО) [1-2, 4, 10]. В современной экономической ситуации процессное управление ориентировано на выполнение требований потребителя с наименьшими затратами и более эффективно, что позволит им сохранить конкурентоспособность. Основные направления в бережливом производстве - безопасность, качество, своевременность, стоимость, высокая корпоративная культура являются основополагающими принципами успешной организации работы. Поэтому многофакторный анализ всех сторон деятельности МО может быть исследован на основе современных стратегических технологий с использованием искусственного интеллекта и продвинутых машинных процедур.

В мировой практике принципы *Lean* в сфере медицинского менеджмента начали внедряться в 1990-е годы. Учитывая, что основная идея *Lean* заключается в фокусировке на процессах и потоках, которые составляют сам процесс, университет Чикаго выделил семь потоков, существующих в здравоохранении:

- 1) Поток пациентов;
- 2) Поток персонала;
- 3) Поток лекарственных средств;
- 4) Поток изделий медицинского назначения;
- 5) Поток медицинской техники;
- 6) Поток информации;
- 7) Поток самих процессов.

Рассмотрение перспективного варианта решения бережливого медицинского учреждения. Однако, опыт прошлого и настоящего не учитывают новых тенденций в решении архитектурных (строительных и внутри интерьерных), функциональных и организационных задач МО, которые бы обеспечивали нахождение оптимальных решений в приеме пациентов начиная с момента подхода к лечебному учреждению и распределению потоков в период нахождения их в здании. При этом обеспечить разделение потоков посетителей в период эпидемии и пандемии, а также в других не менее важных случаях является одной из важнейших и простых задач, на решение которых не нацелены построенные здания даже в ближайшем прошлом. В целом пришлось убедиться на примере приспособлений старых образцов поликлинических учреждений, что система современных зданий, нацеленных на выполнение задач в будущем, должна предусматривать несколько входов и выходов, не говоря о внутреннем интерьере и подходе к диагностической аппаратуре и технологиям здоровых лиц и пациентов с хроническими и острыми заболеваниями.

Технологии. Исходя из этого, современная и будущая МО должна рассматриваться как учреждение функционального характера, рассчитанное на прием детей, работающего населения и геронтологическую группу посетителей, что обеспечит рациональную загрузку медицинских кадров и не менее рациональное распределение населения, обращающегося в учреждение. Решение такой сложной задачи возможно при использовании фандрайзинга (фэндрайзинг, фандрэйзинг, *fundraising*) — процесс привлечения внешних, сторонних ресурсов, необходимых для реализации какой-либо задачи, выполнения проекта или с целью деятельности в целом. Понятие фандрайзинга происходит из США, где он употребляется в секторе негосударственных некоммерческих организаций. Термин фандрайзинг происходит от английских слов (*fund* – средства, финансирование, *raise* – нахождение, сбор). Под ресурсами в фандрайзинге понимаются материальные или не материальные ресурсы, такие, например, как человеческие, информационные, финансовые, юридические, маркетинговые и т. п. Методы привлечения ресурсов в фандрайзинге: обращение с просьбой (личное и персональное); массовые акции по привлечению средств, с применением агитации; грантовые конкурсы; волонтерство; взаимовыгодное партнерство; субсидирование; оказание возмездных услуг; членские взносы организаций; сбор частных пожертвований; кредитование, а также заимствование интеллектуальных возможностей специалистов других организаций.

Решения предлагаемых мероприятий позволяет эффективно решить все задачи создания и развития ИТ- и телеком-инфраструктур, а также требований САНпин, СНИП и других нормативных документов, а также интеллектуального мозгового центра, обеспечивающего решение задач, предъявляемых к современной МО, в частности МО и регионально расположенных организаций медицинского профиля:

– проектирование и внедрение инженерной инфраструктуры зданий и сооружений с учетом многофункциональных пропускных систем и возможности использования медицинского (поликлинического) учреждения в условиях эпидемий и пандемий;

- интеграцию технических средств безопасности;
- монтаж слаботочных систем;
- решения в области информационной безопасности.

Проекты реализуются «под ключ» – от анализа потребностей до сдачи решения в эксплуатацию и постпроектного или постремонтного сопровождения.

Инженерные системы зданий и сооружений обеспечивают нормальные условия жизнеобеспечения и жизнедеятельности людей и бесперебойность рабочих процессов:

- системы вентиляции и кондиционирования,
- системы теплоснабжения,
- системы электроснабжения (в т.ч. бесперебойного),
- системы освещения,
- системы пожаротушения,
- системы автоматизации и управления инфраструктурным комплексом.

Проектируются все внутренние и наружные инженерные системы для объектов любой сложности: от стационарных и поликлинических, а также подсобных и вспомогательных построек, детского отделения с детской кухней до жилых комплексов (для проживания медицинского персонала при МО) и офисных зданий при МО. Строительные организации или компания должны обладать всеми лицензиями и сертификатами, необходимыми для разработки и внедрения инженерных систем

Решения в области интеграции технических средств безопасности включают:

- системы внутреннего и наружного видеонаблюдения за состоянием пациентов;
- системы видеоаналитики;
- системы контроля и управления доступом (СКУД);
- системы контроля и управления технологическими средствами обследования пациентов и обеспечения интеграции и безопасности;
- системы перспективного развития обслуживания пациентов;
- сети кабельного телевидения;
- системы спутникового и их технологий обеспечения и телеметрии.

Подбираются кандидаты из числа *строительных учреждений (СУ)*, обладающие опытом реализации десятков масштабных проектов в области интеграции технических систем безопасности для объектов различного назначения: от малых офисных до крупных бизнес-центров, промышленных и торговых предприятий и, главное, медицинских организаций разного профиля, в том числе имеющих опыт применения при создании решений программно-аппаратных средств ведущих отечественных и мировых производителей, отличающиеся высокой точностью и надежностью.

Слаботочные системы зданий и сооружений включают в себя:

- системы охранной сигнализации;
- системы пожарной сигнализации;
- локальные вычислительные сети;
- телефонные сети;
- сети кабельного телевидения;
- сети перспективного развития ИТ.

Внедряются слаботочные системы любого назначения и степени сложности, как по собственным проектам, так и по готовой проектной документации заказчика. Решения должны характеризоваться высокой надежностью, корректной работой на протяжении длительного периода, масштабируемостью и доступностью. Создаются новые возможности, принимая на себя решение ИТ-задач заказчика, и позволяет МО полностью сосредоточиться на стратегическом развитии медицинской помощи.

ИТ-аутсорсинг позволяет отказаться от организации и содержания собственной ИТ-службы, одновременно повысив уровень обслуживания и снизив затраты на него. Услуга предусматривает комплексное обслуживание и поддержку ИТ-инфраструктуры МО любого масштаба (включая региональные МО). В рамках сервиса заказчик получает:

- поддержку работоспособности ИТ-комплекса организации;
- компетенции сервисной службы, а не одного специалиста;
- сокращение стоимости владения ИТ-инфраструктурой;
- оперативное устранение возникающих проблем;
- минимизацию бизнес-рисков, связанных с простоем оборудования.

Передача функционала ИТ-службы на аутсорсинг позволяет руководителю МО получить полный контроль над всеми затратами на приобретение и поддержку ИТ-комплекса, одновременно существенно их сократив. МО самостоятельно определяет уровень сервисной поддержки и состав входящих в нее работ, сформировав таким образом оптимальный для себя пакет услуг и ИТ-инфраструктуры [8].

Аудит ИТ-инфраструктуры – это комплекс мероприятий по инвентаризации, обследованию и анализу составных частей всей информационной системы. Сервис ориентирован на компании, которым необходимо понимание эффективности существующей ИТ-инфраструктуры и действенные рекомендации по устранению выявленных недостатков. Аудит включает в себя (полностью или частично) следующие этапы работ:

– *Аудит аппаратного комплекса:*

- обследование состояния рабочих мест и оргтехники, аппаратно-программного комплекса диагностики и применения технологий, и оперативное устранение недостатков;

- обследование состояния серверов;
- анализ состояния активного и пассивного сетевого оборудования, кабельной системы;
- анализ функционирования серверного оборудования и соответствия требованиям;
- анализ источников бесперебойного питания, их достаточности.

– *Аудит программного обеспечения:*

- обследование установленного программного обеспечения на рабочих станциях и серверах;
- проверка программного обеспечения на наличие лицензий и прав на его использование.

– Кроме того, обеспечивается *аудит каналов связи и коммуникаций:*

- обследование каналов передачи данных;
- анализ работы телефонии;
- анализ работы и настроек корпоративной электронной почты.

– А также *аудит систем безопасности:*

- обследование действующей системы информационной безопасности;
- проверка работы антивирусной защиты и антиспам защиты электронной почты;
- обследование систем защиты от взлома инфраструктуры;
- анализ возможных путей доступа к информации компании;
- обследование межсетевых настроек безопасности;
- анализ сетевых политик;
- анализ системы хранения и резервирования данных.

Результатом аудита является подробный отчет о состоянии и эффективности работы ИТ-инфраструктуры, и подробные рекомендации по ее модернизации, настройке и использованию [5, 17, 19].

Кроме того, предусматривается обслуживание копировально-печатной техники. Сервис ориентирован на парк копировально-множительной техники, которых включает пять и более единиц оборудования. В рамках этого сервиса производится профилактика, ремонт и техническое обслуживание копировально-множительной техники. Стоимость запасных частей и расходных материалов при этом оплачивается отдельно.

Проектирование инфраструктуры, установку, настройку и сопровождение всех видов ИТ-оборудования, программно-аппаратных комплексов, ведение медицинской документации и формирование баз данных, а также телекоммуникационных систем, осуществляется под непосредственным контролем руководителя и специалистов МО включая [7-9]:

- серверы;
- системы хранения данных;
- сетевое оборудование;
- офисные АТС;
- системы бесперебойного электропитания;
- копировально-множительную технику;
- мультимедийное оборудование.

Чаще всего в этих потоках заключаются основные потери, которые могут снижать производительность медицинских специалистов и медицинских организаций в целом [1, 10].

Медицинскими специалистами на основе проведенного аудита существующей российской системы здравоохранения и медицинских учреждений была построена карта потерь в системе здравоохранения (табл. 1).

В соответствии с приведенной таблицей каждому классу потерь в *lean production* определены эквивалентные по характеру и происхождению потери в системе здравоохранения [1, 2].

При этом отправная точка бережливого производства - ценность, которая может быть определена только конечным потребителем. В здравоохранении ценностные факторы определяются как пациентами, так и сотрудниками медицинских организаций [2, 4].

К примеру, в 2017 году Удмуртская Республика была включена Минздравом России в число 23-х субъектов Российской Федерации, где до 1 сентября 2017 года реализовывался федеральный пилотный проект «Бережливая поликлиника». В пилотном проекте участвовали две медицинские организации: БУЗ УР «Городская поликлиника № 2 МЗ УР» с численностью прикрепленного взрослого населения – 24 150 человек и детская поликлиника БУЗ УР «Городская клиническая больница № 7 МЗ УР» с численностью прикрепленного детского населения – 14 500 человек.

Экспертный анализ потерь в системе здравоохранения на примере анализа деятельности учреждений здравоохранения

Виды потерь в производстве	Эквивалентные потери в системе здравоохранения
Потери из-за перепроизводства	Нерациональное использование коечного фонда (госпитализации пациентов, помощь которым могла быть оказана в амбулаторных условиях), лабораторные анализы, не используемые в дальнейшем для лечебно-диагностического процесса и др.
Потери времени из-за ожидания	Ожидание на диагностическое обследование, ожидание скорой медицинской помощи пациентом, ожидание высокотехнологичной медицинской помощи
Потери, при ненужной транспортировке	Транспортировка пациента при отсутствии показаний в медицинские учреждения республиканского уровня; транспортировка пациентов машинами скорой помощи, ложные вызовы
Потери из-за лишних этапов обработки	Перепроверка результатов лабораторных исследований, дублирующие анализы, назначение малоэффективных или лекарственных препаратов с недоказанной эффективностью, полипрагмазия
Потери из-за лишних запасов	Излишние запасы медикаментов и расходных материалов, неполное применение их применение
Потери из-за ненужных перемещений	Перемещения персонала, связанные с неоптимальным расположением оборудования и отделений, нерациональное расположение филиалов поликлиники
Потери из-за выпуска дефектной продукции	Дефекты медицинской помощи, непоказанные процедуры, неправильная кодификация, неправильно выполненные технологии оказания медицинской помощи
Нереализованный творческий потенциал сотрудников	Потери ценных рационализаторских предложений, идей, навыков, возможностей усовершенствования деятельности учреждения

На первом этапе внедрения инструментов бережливого производства с целью определения приоритетных направлений на уровне медицинских организаций организовали сбор проблем и предложений как от пациентов, так и от сотрудников путем размещения в доступных местах листов сбора проблем и предложений, где любой желающий из данных категорий лиц мог отразить свои пожелания, кроме того провели анкетирование персонала МО.

Для более четкого понимания сути проблематики в процессе анализа основные предложения были сгруппированы с указанием основных проблем процессов.

Таким образом, основные предложения от сотрудников в поликлиниках были: по вопросам улучшения рабочих мест, информатизации, организационные вопросы, по кадровому обеспечению, со стороны пациентов – по вопросам маршрутизации, организации работы структурных подразделений, обустройства мест ожидания [1, 16].

С целью определения наиболее проблемных процессов была использована диаграмма Паретто, позволяющая ранжировать причины от наиболее до наименее важных. По принципу Паретто из-за 20% причин возникает 80% последствий. Таким образом, отделяя наиболее важные причины от менее важных, можно достичь наибольшего улучшения при наименьших усилиях.

Диаграмма Паретто выстроенная по числу пациентов, указывающих проблемы, во взрослой городской поликлинике показала, что основные проблемные участки – это процесс диспансеризации, организация работы регистратуры и кабинета врача терапевта.

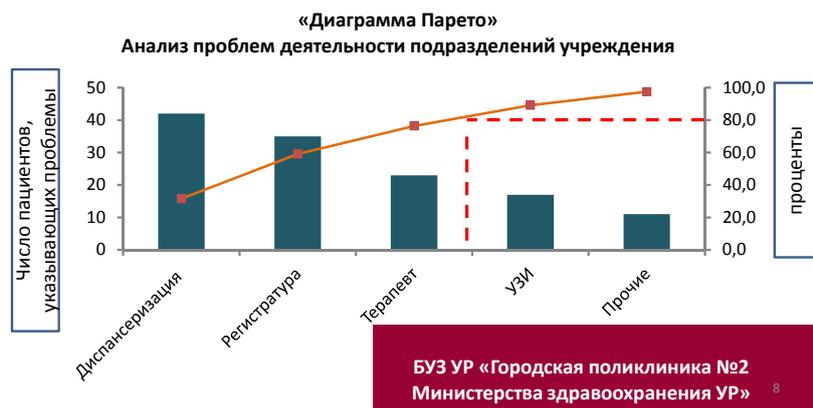


Рис. 1. Оценка проблем деятельности подразделений учреждения здравоохранения

В детской поликлинике, учитывая, что основными проблемами со стороны пациентов были указаны очереди и скученность в помещениях поликлиники, за основу построения диаграммы Паретто взяли время ожидания. Так, основными проблемными участками определены кабинет врача педиатра, прививочный кабинет, регистратура.

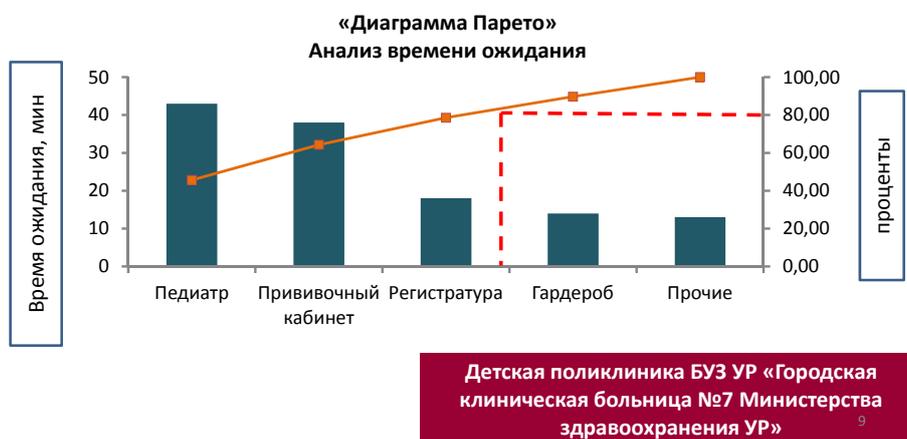


Рис. 2. Оценка времени ожидания

Следующим этапом стало картирование текущего состояния выбранных для улучшения процессов. Картирование потока позволяет зарегистрировать этапы, на которых добавляется ценность, а также выявить потери, что непосредственно влияет на эффективность принятия решений в отношении стратегии повышения доступности оказания медицинской помощи. Основным показателем эффективности работы принят коэффициент эффективности — соотношение времени, создающего ценности в процессе, к времени всего процесса. При этом ценностью считаются действия, которые необходимы и ценны самому потребителю услуг (пациенту) [11-15]. На практике коэффициент эффективности исследуемых процессов меньше 20 процентов, то есть возможно повысить эффективность процесса как минимум в два раза. Изучив этапы процесса «создающие» и «не создающие» ценность и выстроив систему организации работы, исключая ненужные потери, выстроили «карты целевого состояния». В результате планируемый коэффициент эффективности увеличился в 1,4 - 8,7 раза (табл. 2).

Необходимо отметить, что, если рассматривать с точки зрения философии Тайити Оно, наиболее характерными потерями для медицинских организаций стали «потеря времени из-за ожидания» и «потеря времени из-за ненужных перемещений». Для улучшения процессов проведены мероприятия, при которых были устранены потери. Стоит отметить, что внедрение принципов бережливости, развитие информационных систем и эффективное распределение потоков пациентов значительно улучшили работу поликлиник.

В табл. 3 указаны мероприятия и соответственно результаты, достигнутые в БУЗ УР «Городская поликлиника №2 МЗ УР».

Таблица 2

Процессы, подверженные улучшениям с оценкой эффективности (коэф. %)

№	Процесс, подвергаемый улучшениям (Кайдзен)	Коэф. % (картирование процесса текущего состояния)	Коэф. % (картирование целевого состояния)	Примечание
БУЗ УР «Городская поликлиника №2 Министерства здравоохранения УР»				
1	Обращение пациента в регистратуру перед посещением врача (очередь в регистратуру)	8,7% (15 мин.)	24,1% (4 мин.)	Увеличение коэф. в 2,7 раз (на 270%)
2	Прохождение диспансеризации (1 этап женщина (39-45 лет)) (время прохождения)	16,0% (4,5 часа)	25,4% (2,5 часа)	Увеличение коэф. в 1,6 раза (на 160%)
3	Прием врача-терапевта участкового (время ожидания у кабинета врача)	10,2% (25 мин.)	26% (10 мин.)	Увеличение коэф. в 2,5 раза (на 210%)
Детская поликлиника БУЗ УР «Городская клиническая больница №7 Министерства здравоохранения УР»				
1	Обращение пациента в регистратуру перед посещением врача по записи	2,38%	20,68%	Увеличение коэф. в 8,7 раз (на 870%)
2	Посещение прививочного кабинета с целью вакцинации	8,76%	23,7%	Увеличение коэф. в 2,7 раза (на 270%)
3	Прием врача-педиатра участкового	17,90%	25,70%	Увеличение коэф. в 1,4 раза (на 140%)

Мероприятия и результаты, достигнутые в БУЗ УР «Городская поликлиника №2 МЗ УР»

ПРОБЛЕМА	Мероприятия для решения проблемы	ИТОГИ
Время ожидания очереди в регистратуру	<ul style="list-style-type: none"> Открытие Call центра Выделен администратор, работающий только с телефонными звонками Увеличено количество администраторов Введена электронная очередь Исключение временных затрат для ответа регистратора на вопросы о режиме работы специалистов путем размещения администратора, страхового представителя в холле и организации электронного табло расписания работы специалистов с актуализацией в <i>on-line</i> режиме Введение алгоритмов действия персонала Упорядочение системы хранения и поиска амбулаторных карт В АРМ врача предоставлена возможность записи пациента на повторный прием, на прием к узким специалистам, на диагностические и лабораторные исследования. В АРМ врача предоставлена возможность записи на прием в республиканские больницы. Популяризация записи через интернет (РПГУ, ИГИС) 	Процесс улучшен в 3,8 раза время ожидания сократилось с 15 до 4 мин.
Длительное время прохождения диспансеризации в день обращения (до 4,5 часов)	<ul style="list-style-type: none"> Открытие отделения медицинской профилактики с отдельным входом Внедрение в электронной медицинской карте модуля «Диспансеризация», организующего электронный документооборот в отделении медицинской профилактики, исключение бумажных носителей информации для пациентов от одного специалиста к другому. Размещение кабинетов в одном крыле, на одном этаже поликлиники, сокращение протяженности маршрута движения пациента Разработка маршрутизации Внедрение удобной навигации 	Процесс улучшен в 1,8 раза (сокращение времени прохождения 1 этапа диспансеризации с 4,5 -2,5 часов) Сокращение протяженности маршрута в 1,7 раза (с 322 м до 187 м)
Очередь у кабинета (время ожидания у кабинета врача терапевта участкового – 25 мин.)	<ul style="list-style-type: none"> Разделение потоков здоровых и больных граждан, открытие кабинета неотложной помощи Создание шаблонов приема терапевта по нозологиям Информатизация рабочих мест <ul style="list-style-type: none"> - введение электронной медицинской карты, - возможность формирования медицинских документов по утвержденным формам в электронном виде (справки, направления, информированные согласия и т.д.) - в АРМ врача предоставлена возможность записи пациента на повторный прием, на прием к узким специалистам, на диагностические и лабораторные исследования. Алгоритм по разделению функций врача и медицинской сестры 	Процесс улучшен в 2,5 раза (время ожидания у кабинета сократилось с 25 до 10 мин.) Время затраченное непосредственно на пациента (опрос, осмотр, беседа) увеличилось в 1,4 раза (с 5 до 6,8 мин.)
Недостаток информации для пациента	<ul style="list-style-type: none"> Внедрение удобной навигации Размещение в холле старшего администратора, страхового представителя Электронное онлайн-расписание работы специалистов 	Повышение уровня удовлетворенности пациентов

В заключение следует отметить, что главный результат проделанной работы – повышение удовлетворенности посетителей качеством оказания медицинских услуг. По результатам анкетирования паци-

ентов страховыми медицинскими организациями в конце 2017 года уровень удовлетворенности застрахованных лиц организацией медицинской помощи во взрослой городской поликлинике №2 достиг 92,8%, в детской поликлинике городской клинической больницы №7 – 92,3%.

Наряду с изложенными принципами важное место в деятельности бережливой поликлиники должен занимать постоянный экспертный анализ выполненных работ [9, 12, 13]. С этой целью должны использоваться не только статистические методы, но и многофакторный анализ. В частности, можно использовать обобщенную оценку показателей здравоохранения, алгебраическую модель конструктивной логики как хорошо зарекомендовавшую себя в анализе медицинских данных, а также индексы различия структур (критерии В.М. Рябцева, индекс А. Салаи, интегральный коэффициент структурных различий К. Гатеева), которые используются в экономическом анализе [13-16].

Многофакторный анализ позволит более глубоко оценивать деятельность МО и выявлять слабые места. Тогда управленческие решения будут более эффективными и при ограниченном финансировании будут обеспечивать наилучший результат [3, 6, 7, 10, 18].

Выводы:

1. Исследование основ и функционирование специалистов бережливой поликлиники свидетельствует о том, что факторы обеспечения настолько многочисленны и сложны, что существующие организационные методы не способны обеспечить оптимальное решение задач, стоящих перед медицинской организацией.

2. Оптимальным способом учесть все тонкости обеспечения безопасности медицинского персонала и граждан, маршрутизации пациентов и обеспечение их в диагностических и функциональных кабинетов и всего цикла клинических исследований, лечения может и обеспечит ИТ-технологии и искусственный интеллект.

3. Многогранность выполняемых процедур обустройства медицинской организации, проведение приема и формализации показателей обследования и лечения, а также при необходимости передача данных на расстоянии может осуществляться в условиях применения интегратора возможностей и тотальной информатизации и развития систем слежения и учета.

Литература

1. Артемьев С.А., Ильин С.Н. Как управлять потоком пациентов // Система «Главный врач». URL: <http://vip.iglv.ru/#/document/16/38452/bssPhr8?of=copy-5082675c1a&>

2. Китанина К.Ю., Семина Т.А., Ластовецкий А.Г., Борисова О.Н., Долинский А.Г., Томаева М.А., Торшхоева Т.Т., Мельник Л., Бабийчук Е. Бережливый менеджмент в здравоохранении: Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 130 с.

3. Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Ластовецкий А.Г. Подготовка данных для многофакторного анализа в медицине и биологии с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2016. №1. Публикация 7-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf> (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18601.

4. Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Бережливый менеджмент в здравоохранении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-4.pdf> (дата обращения: 31.03.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16022.

5. Кочубей А.Д., Цветкова Е.А., Ластовецкий А.Г. Особенности нормативно-правового регулирования организации профилактической помощи при реализации Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи // Вестник Росздравнадзора. 2015. №3. С. 64–66.

6. Ластовецкий А.Г., Леонов Н.В. Математическое моделирование при разработке стратегий профилактики болезней системы кровообращения // Бюллетень Национального Научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2006. №4. С. 115–118.

7. Ластовецкий А.Г., Беяков В.К., Голованова О.Ю., Якимов О.С. Использование современных интегрированных автоматизированных систем управления на основе технологий CALS в информологии. Материалы IV Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», 25-27 октября 2005. Т. 2. Москва, 2005. С. 178–183.

8. Ластовецкий А.Г., Голованова О.Ю. Информационные технологии в организации стационарной и амбулаторной помощи. Современные проблемы развития регионального здравоохранения. Сборник научных трудов посвященный 50-летию Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Казань, 2003. С.59-60.

9. Ластовецкий А.Г. Моделирование, вычислительный эксперимент при оказании медицинской помощи работающему населению. В сборнике: Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Москва, 25-27 ноября 2010 г. М.: Дельта, 2010. С. 3.

10. Ластовецкий А.Г. Методические подходы к формированию индикаторов в здравоохранении // Кремлевская медицина. 2013. №2. С. 35–39.
11. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Оценка целенаправленности действий при использовании обобщенной оценки показателей здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. №1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/cd.pdf>.
12. Максимов А.В., Клевно В.А., Ластовецкий А.Г., Пацукова Д.В. Анализ дефектов оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с травмами, полученными при падении с высоты // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2013. №2. С. 14–17.
13. Мезенцева Л.В., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю., Перцов С.С., Ластовецкий А.Г. Анализ переходов между линейными и нелинейными режимами кардиоритма у больных с ишемической болезнью сердца // Патогенез. 2017. Т. 15, № 1. С. 54–58.
14. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Копылов, Ф.Ю., Ластовецкий А.Г. Математический анализ устойчивости кардиодинамики у постинфарктных больных // Биофизика. 2017, Т. 62, вып. 3. С. 614–617.
15. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Копылов, Ф.Ю., Ластовецкий А.Г. Mezentseva L. V., Pertsov S. S., Kopilov F. Yu., Lastovetsky A. G. Mathematical Analysis of the Stability of Heart-Rate Dynamics in Postinfarction Patients // Biophysics. 2017. Vol. 62, № 3. P. 499–502. 0006-3509. 1555-6654, CA(core), Scopus, Springer
16. Стародубов В.И., Перов Ю.Л., Ластовецкий А.Г., Грибунов Ю.П., Беляков В.К., Ходасевич Л.С., Голованова О.Ю. Перспективы использования телепатологии в здравоохранении России // Экономика здравоохранения. 2005. №10(36). С. 8–12.
17. Столяр В.И., Мурзин А.П., Титов И.Г., Ластовецкий А.Г., Курраева Т.В., Зуев В.Ю., Папков А.Ю., Крирова Н.А. Организация и требования к информационному обеспечению задач управления // Медицина и высокие технологии. 2017, №2. С. 42–47.
18. Титов И.Г. Применение метода обобщенной оценки показателей здравоохранения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4747.pdf>. DOI 10.12737/3439.
19. Якимов О.С., Ластовецкий А.Г. К вопросу о развитии стандартизации информационных технологий в области охраны здоровья. Врач и информационные технологии. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Информационное обеспечение реализации национального проекта. 2006. №4. С. 49–50.

References

1. Artem'ev SA, P'in SN. Kak upravlyat' potokom pacientov [How to manage the flow of patients]. Sistema «Glavnyj vrach». Russian. Available from: <http://vip.1glv.ru/#/document/16/38452/bssPhr8/?of=soru-5082675c1a&>
2. Kitanina KY, Semina TA, Lastoveckij AG, Borisova ON, Dolinskij AG, Tomaeva MA, Torshkhoeva TT, Mel'nik L, Babijchuk E. Berezhlivyj menedzhment v zdravookhranении: Uchebnoe posobie [Lean management in health care: a Training manual.]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.
3. Kitanina KYU, KHadarcev AA, KHromushin OV, Lastoveckij AG. Podgotovka dannykh dlya mnogofaktornogo analiza v medicine i biologii s pomoshch'yu algebraicheskoy modeli konstruktivnoj logiki [Preparing data for multivariate analysis in medicine and biology with the help of algebraic models of constructive logic]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie 2016 [cited 2016 March 16];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf>. DOI: 10.12737/18601.
4. Kitanina KYU, Lastoveckij AG. Berezhlivyj menedzhment v zdravookhranении [Lean management in health care]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 March 31];2 [about 7p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/2-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16022.
5. Kochubej AD, Cvetkova EA, Lastoveckij AG. Osobennosti normativno-pravovogo regulirovaniya organizacii profilakticheskoy pomoshchi pri realizacii Programmy gosudarstvennykh garantij okazaniya besplatnoj medicinskoj pomoshchi [peculiarities of legal regulation of the organization of the prophylactic aid in the implementation of the programme of state guarantees of free medical assistance]. Vestnik Roszdravnadzora. 2015;3:64-6. Russian.
6. Lastoveckij AG, Leonov NV. Matematicheskoe modelirovanie pri razrabotke strategij profilaktiki boleznej sistemy krovoobrashcheniya [Mathematical modeling in the development of strategies for the prevention of diseases of the circulatory system]. Byulleten' Nacional'nogo Nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. 2006;4:115-8. Russian.
7. Lastoveckij AG, Belyakov VK, Golovanova OYU, YAKimov OS. Ispol'zovanie sovremennykh integrirovannykh avtomatizirovannykh sistem upravleniya na osnove tekhnologij SALS v informologii [Use of mod-

ern integrated automated control systems based on SALS technologies in information science]. *Materialy IV Vserossijskogo kongressa «Professiya i zdorov'e»*, 25-27 oktyabrya 2005. T. 2. Moscow; 2005. Russian.

8. Lastoveckij AG, Golovanova OYU. *Informacionnye tekhnologii v organizacii stacionarnoj i ambulatornoj pomoshchi. Sovremennye problemy razvitiya regional'nogo zdavoookhraneniya* [Information technologies in the organization of inpatient and outpatient care. Modern problems of regional health care development.]. *Sbornik nauchnykh trudov posvyashchennyj 50-letiyu Respublikanskoj klinicheskoy bol'nicy Minzdrava Respubliki Tatarstan. Kazan'*; 2003. Russian.

9. Lastoveckij AG. *Modelirovanie, vychislitel'nyj ehksperiment pri okazanii medicinskoj pomoshchi robotayushchemu naseleniyu* [Modeling, computational experiment in the provision of medical care to the working population. In the collection]. V *sbornike: Materialy IKH Vserossijskogo kongressa «Professiya i zdorov'e»*. Moskva, 25-27 noyabrya 2010 g. Moscow: Del'ta; 2010. Russian.

10. Lastoveckij AG. *Metodicheskie podkhody k formirovaniyu indikatorov v zdavoookhraneni* [Methodological approaches to the formation of indicators in health care]. *Kremlevskaya medicina*. 2013;2:35-9. Russian.

11. KHromushin VA, Kitania KYU, Dail'nev VI, Lastoveckij AG. *Ocenka celenapravlenno-sti deystvij pri ispol'zovanii obobshchennoj ocenki pokazatelej zdavoookhraneniya* [Evaluation of purposefully-STI actions when using the generalized assessment of health indicators]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie*. 2012;1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/cd.pdf>.

12. Maksimov AV, Klevno VA, Lastoveckij AG, Pacukova DV. *Analiz defektov okazaniya medicinskoj pomoshchi na dogospital'nom ehtape postradavshim s travmami, poluchennymi pri padenii s vysoty* [analysis of defects in medical care at the pre-hospital stage for victims with injuries received in the fall from a height]. *Vestnik Vserossijskogo obshchestva specialistov po mediko-social'noj ehkspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii*. 2013;2:14-7. Russian.

13. Mezenceva LV, CHomakhidze PSH, Kopylov FYU, Percov SS, Lastoveckij AG *Analiz perekhodov mezhdru linejnymi i nelinejnymi rezhimami kardioritma u bol'nykh s ishemiceskoy bolezn'yu serdca* [Analysis of transitions between linear and nonlinear modes of the heart rate in patients with ischemic heart disease]. *Patogenez*. 2017;15(1):54-8. Russian.

14. Mezenceva LV, Percov SS Kopylov FYU, Lastoveckij AG. *Matematicheskij analiz us-tojchivosti kardiodinamiki u postinfarktnykh bol'nykh* [Mathematical analysis of the stability of cardiodynamic from post-infarction patients]. *Biofizika*. 2017;62(3):614-7. Russian.

15. Mezentseva LV, Pertsov SS Kopilov FY, Lastovetsky AG. *Mathematical Analysis of the Stability of Heart-Rate Dynamics in Postinfarction Patients*. *Biophysics*. 2017;62(3):499-502. 0006-3509. 1555-6654, CA(core), Scopus, Springer

16. Starodubov VI, Perov YUL, Lastoveckij AG, Gribunov YUP, Belyakov VK, KHodasevich LS, Golovanova OYU. *Perspektivy ispol'zovaniya telepatologii v zdavoookhraneni Rossii* [prospects for the use of telepathology in health care in Russia]. *EHkonomika zdavoookhraneniya*. 2005;10(36):8-12. Russian.

17. Stolyar VI, Murzin AP, Titov IG Lastoveckij AG, Kurraeva TV, Zuev VYU, Papkov AYU, Krirova N.A. *Organizaciya i trebovaniya k informacionnomu obespecheniyu zadach upravleniya* [Organization and requirements for information security management tasks]. *Medicina i vysokie tekhnologii*. 2017;2:42-7. Russian.

18. Titov IG. *Primenenie metoda obobshchennoj ocenki pokazatelej zdavoookhraneniya (obzor literatury)* [application of the method of generalized evaluation of health indicators (literature review)]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie*. 2014;1 [about 7 p.]. Russian. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4747.pdf>. DOI 10.12737/3439.

19. YAKimov OS, Lastoveckij AG. *K voprosu o razvitii standartizacii informacionnykh tekhnologij v oblasti okhrany zdorov'ya* [on the development of standardization of information technologies in the field of health protection. Doctor and information technology]. *Vrach i informacionnye tekhnologii. Materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Informacionnoe obespechenie realizacii nacional'nogo proekta*. 2006;4:49-50. Russian.

Библиографическая ссылка:

Ластовецкий А.Г., Титов И.Г., Китанина К.Ю. Оценка принципов бережливого производства в медицинских учреждениях в перспективе и в настоящем // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-2.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16082.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО ДИНАМИКЕ ВОЗРАСТНОГО ДОЖИТИЯ

В.А. ХРОМУШИН*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, К.Ю. КИТАНИНА*, Т.Г. ГЕВОРКЯН***

**Тульский государственный университет,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия, e-mail: vik@khromushin.com*

***Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

****Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского,
ул. Щепкина, 61/2, корп. 1, Москва, 129110, Россия*

Аннотация. Необходимость оценки прогресса в уменьшении смертности от злокачественных новообразований, прежде всего трудоспособного возраста, определяется большой смертностью и актуальностью данной проблематики. Для реализации эффективных мер вторичной профилактики и лечения злокачественных новообразований, целесообразно отслеживать структурные изменения смертности от онкологических заболеваний, что можно делать по динамике возрастного дожития.

Выполненный анализ показал, что средняя продолжительность жизни по классу «Новообразования» выросла за последние 10 лет на 1,543 года с 66,669 года до 68,212 года, мужчин – на 1,349 года с 65,437 года до 66,786 года, женщин – на 1,774 года с 68,100 года до 69,874 года.

В статье для оценки прогресса был выполнен анализ структурных различий смертности по возрастным когортам по данным регистра смертности населения Тульской области, для чего был использован критерий В.М. Рябцева. Выполненный расчет в диапазоне 30-60 лет показал: для мужчин и женщин $J_R=0,128$, для мужчин $J_R=0,139$, для женщин $J_R=0,113$, что интерпретируется как низкий уровень различий.

По результатам анализа были сделаны выводы, что за последние 10 лет наблюдается снижение смертности от новообразований в Тульской области с низким уровнем структурных различий в диапазоне 30-60 лет и существенное улучшение ситуации у мужчин в возрасте 40 лет. Это можно учитывать при разработке эффективных методов популяционного скрининга злокачественных новообразований и при планировании ресурсов для оказания медицинской помощи по профилю «онкология».

Ключевые слова: анализ, смертность, средняя продолжительность жизни.

ANALYSIS OF THE MORTALITY OF THE POPULATION OF THE TULA REGION FROM MALIGNANT NEOPLASMS ACCORDING TO THE DYNAMICS OF THE AGE-OLD SURVIVOR

V.A. KHROMUSHIN*, A.G. LASTOVETSKY**, K.Yu. KITANINA*, T.G. GEVORKYAN***

**Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300028, Russia, e-mail: vik@khromushin.com*

***Central Research Institute of Health Organization and Informatization,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia*

****Moscow Regional M.F. Vladimirsky Scientific-Clinical Institute
61/2, 1, Shchepkin Str., Moscow, 129110, Russia*

Abstract. The need to assess progress in reducing mortality from malignant neoplasms, especially the working age, is determined by the great mortality and topicality of this problem. To implement effective secondary prevention and treatment of malignant neoplasms, it is advisable to track structural changes in mortality from cancer, which can be done according to the dynamics of age-related survival.

The analysis showed that the average life expectancy in the class of "Neoplasms" has increased over the past 10 years by 1.543 years from 66.669 to 68.212, men by 1.349 from 65.437 to 66.786, women by 1.774 from 68.100 to 69.874 of the year.

To assess progress, an analysis was made of structural differences in mortality from age cohorts according to the mortality register of the population in the Tula region. For this purpose, the V.M. Ryabtsev criterion was used. The performed calculation in the range of 30-60 years showed: for men and women $J_R = 0.128$, for men $J_R = 0.139$, for women $J_R = 0.113$, which is interpreted as a low level of differences.

According to the results of the analysis, the authors concluded that over the past 10 years there has been a decrease in mortality from neoplasms in the Tula region with a low level of structural differences in the range of 30-60 years and a significant improvement in the situation in men aged 40 years. To develop effective methods

for population screening of malignant neoplasms and to plan resources for medical care in the field of oncology, this must be taken into account

Key words: analysis, mortality, life expectancy.

Введение. Высокая заболеваемость от злокачественных новообразований (ЗНО) предполагает мониторинг прогресса снижения смертности населения и, прежде всего трудоспособного возраста. Для этого необходимо отслеживать структурные изменения смертности от ЗНО, что можно делать по динамике возрастного дожития. Это позволит оценить эффективность принимаемых мер по снижению смертности от ЗНО.

Цель работы: оценить структурные изменения смертности от онкологических заболеваний в Тульской области за последние 10 лет.

Объект, методы и средства исследования. В качестве источника информации был использован регистр смертности *MedSS* Тульской области, созданный здравоохранением Тульской области в рамках международного исследовательского проекта в 2003 году [1, 2, 4, 5, 9, 10]. В базе этого регистра были накоплены и верифицированы 41464 случаев смерти населения за период 2007-2017 годы с первоначальной причиной смерти - новообразования, в т.ч. 2017 г. – 3706 чел., 2008 г. – 3740 чел. проживавших в Тульской области [1, 2, 7, 8]. Достоверность информации обеспечивалась использованием специальных методик и программных средств, в том числе встроенным внешним модулем *АСМЕ (CDC, USA)* автоматического определения первоначальной причины смерти в соответствии с общим принципом, тремя правилами и шестью модификациями [3, 8, 11-18]. Для расчета и анализа средней продолжительности жизни была создана специальная программа *AnMedSSk*, которая позволила вычислить долю населения, не дожившего до задаваемого возраста. Для оценки структурных различий смертности по возрастным когортам был использован критерий В.М. Рябцева, расчет которого осуществлялся средствами *Excel* [6].

Результаты расчетов представлены в табл. 1-6 и на рис. 1-7.

Таблица 1

Новообразования: 2017 год

Дожитие, годы	Средняя продолжит. жизни, лет	Число не доживших	Доля не доживших (%)	Изменение (2017-2008) /2017
30	68,212	19	0,513	-0,146199
40		80	2,159	-0,188976
50		247	6,665	-0,275769
60		843	22,747	-0,296523
70		2100	56,665	0,0171182
80		3092	83,432	-0,053409
90		3645	98,354	-0,011032

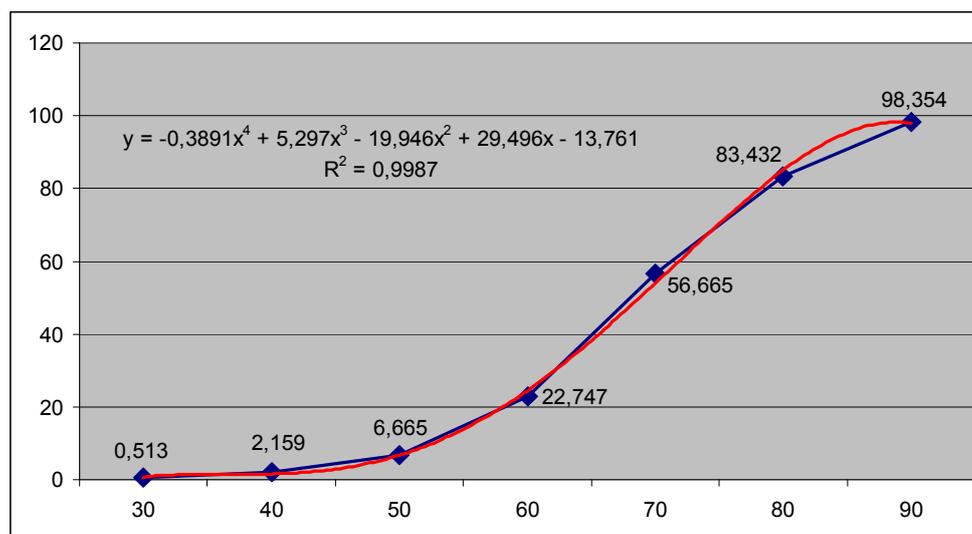


Рис. 1. Динамика возрастного дожития в 2017 году (мужчины и женщины)

Таблица 2

Новообразования: 2008 год

Дожитие	Средняя продолжит. жизни	Число не доживших	Доля не доживших (%)
30	66,669	22	0,588
40		96	2,567
50		318	8,503
60		1103	29,492
70		2083	55,695
80		3287	87,888
90		3719	99,439

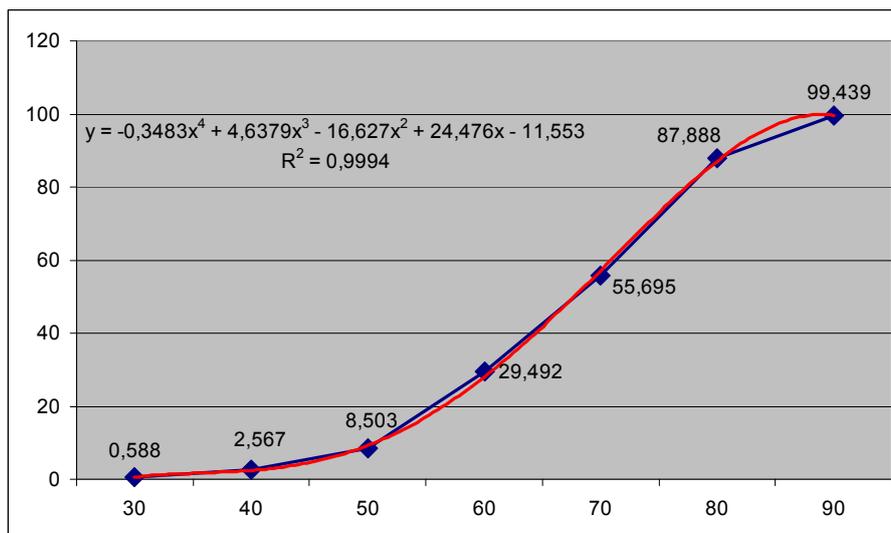


Рис. 2. Динамика возрастного дожития в 2008 году (мужчины и женщины)

Таблица 3

Новообразования: мужчины, 2017 год

Дожитие	Средняя продолжит. жизни	Число не доживших	Доля не доживших (%)	Изменение (2017-2008)/2017
30	66,786	8	0,401	-0,24189526
40		29	1,454	-0,53988996
50		120	6,015	-0,28196176
60		501	25,113	-0,32536933
70		1264	63,358	0,034944285
80		1772	88,822	-0,03174889
90		1975	98,997	-0,0061113

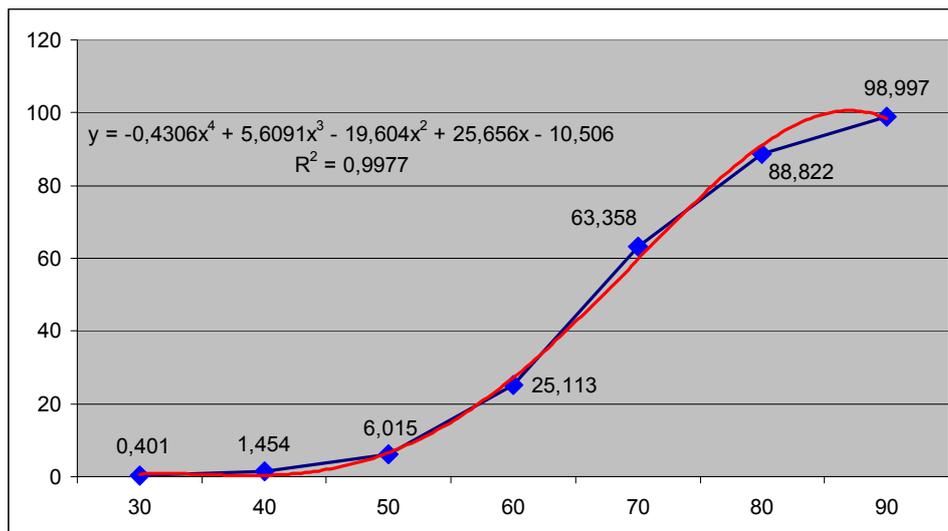


Рис. 3. Динамика возрастного дожития в 2017 году (мужчины)

Таблица 4

Новообразования: мужчины, 2008 год

Дожитие	Средняя продолжит. жизни	Число не доживших	Доля не доживших (%)
30	65,437	10	0,498
40		45	2,239
50		155	7,711
60		669	33,284
70		1229	61,144
80		1842	91,642
90		2002	99,602

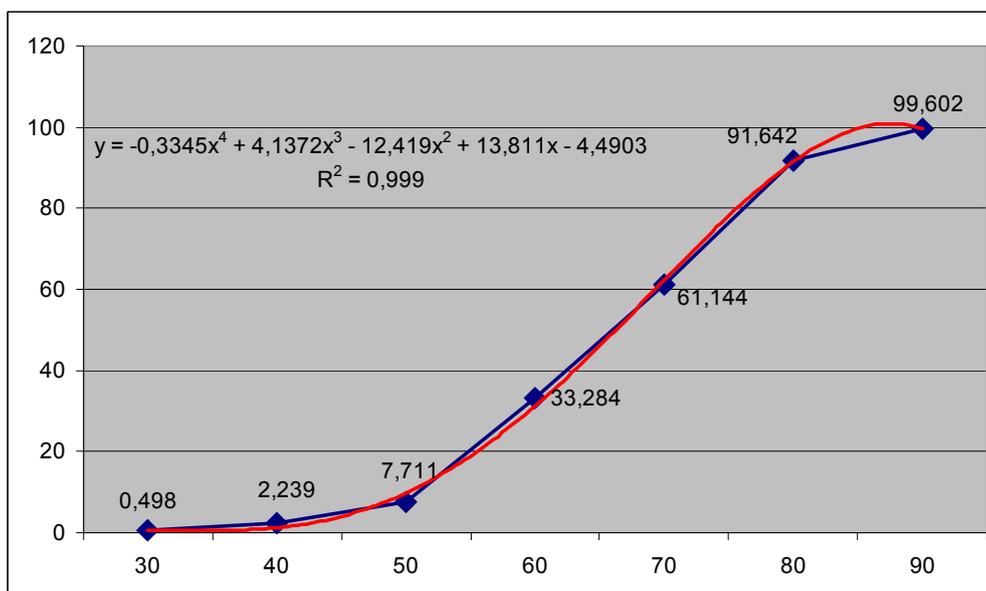


Рис. 4. Динамика возрастного дожития в 2008 году (мужчины)

Таблица 5

Новообразования: женщины, 2017 год

Дожитие	Ср. продолжит. жизни	Число не доживших	Доля не доживших (%)	Сравнительное изменение (2017-2008)/2017
30	69,874	11	0,643	-0,07931571
40		51	2,981	0,011070111
50		127	7,423	-0,26929813
60		342	19,988	-0,25510306
70		836	48,86	-0,01031519
80		1320	77,148	-0,08267227
90		1670	97,604	-0,01685382

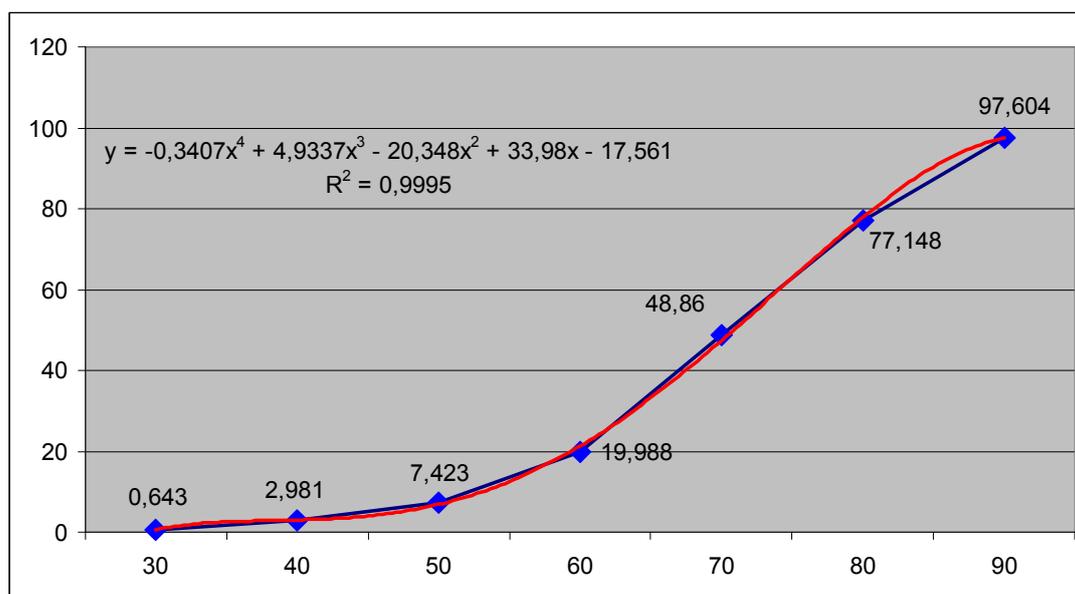


Рис. 5. Динамика возрастного дожития в 2017 году (женщины)

Таблица 6

Новообразования: женщины, 2008 год

Дожитие	Ср. продолжит. жизни	Число не доживших	Доля не доживших (%)
30	68,100	12	0,694
40		51	2,948
50		163	9,422
60		434	25,087
70		854	49,364
80		1445	83,526
90		1717	99,249

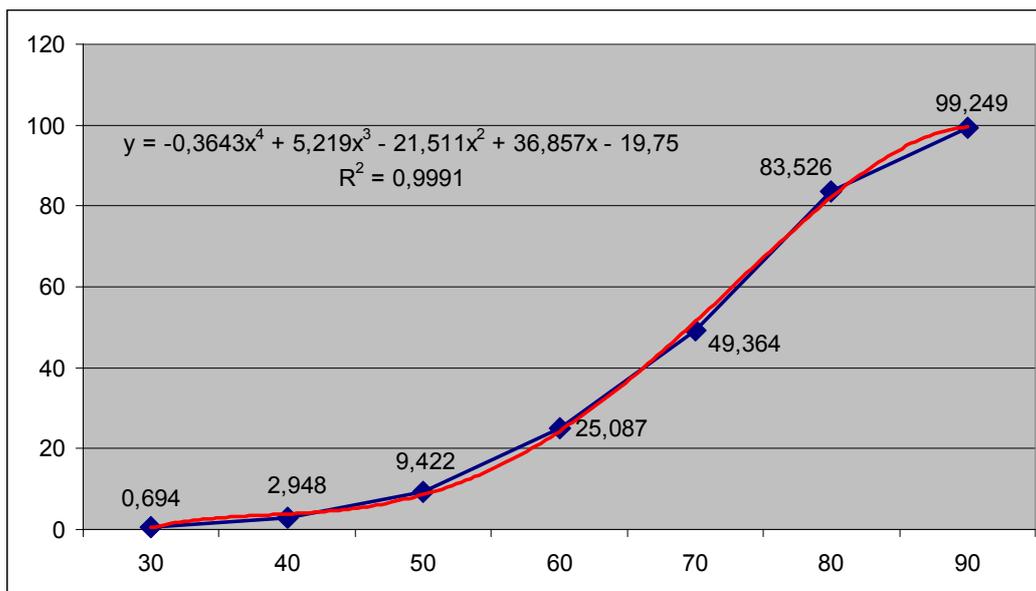


Рис. 6. Динамика возрастного дожития в 2008 году (женщины)

	A	B	C	D	E	F
	Дожитие, годы	Доля не доживших в 2017 году - d2 (%)	Доля не доживших в 2008 году - d1 (%)	Числитель критерия В.М. Рябцева	Знаменатель критерия В.М., Рябцева	Составляющие (d2-d1)/(d2+d1)
1						
2	30	0,513	0,588	0,005625	1,212201	-0,068119891
3	40	2,159	2,567	0,186464	22,335076	-0,086330935
4	50	6,665	8,503	3,378244	230,068224	-0,12117616
5	60	22,747	29,492	45,495025	2728,913121	-0,129118092
6	70	56,665	55,695	0,9409	12624,7696	0,008632965
7	80	83,432	87,888	19,855936	29350,5424	-0,026009806
8	90	98,354	99,439	1,177225	39122,07085	-0,005485533
9			Сумма	71,019419	84079,91147	
10		Критерий В.М. Рябцева:		0,029063133		

Рис. 7. Вычисление индекса различий J_R

Результаты и их обсуждение.

Из представленных таблиц видно, что средняя продолжительность жизни по классу «Новообразования» выросла за последние 10 лет на 1,543 года с 66,669 года до 68,212 года, мужчин – на 1,349 года с 65,437 года до 66,786 года, женщин – на 1,774 года с 68,100 года до 69,874 года.

Сравнивая доли не доживших по возрастам, представленные в таблицах и графиках, можно видеть различия в основном в возрастах 30 – 60 лет. Количественная долевая оценка представлена в табл. 1, 3, 5.

Для оценки в целом структурных различий был использован критерий В.М. Рябцева:

$$J_R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_2 - d_1)^2}{\sum_{i=1}^n (d_2 + d_1)^2}}$$

Полученное значение 0,029 по шкале оценки меры существенности различий структур по критерию В.М. Рябцева интерпретируется как «тождественность структур», т.е. различий в динамике возрастного дожития при сравнении 2017 года с 2008 годом нет.

Расчет для мужчин $J_R=0,030$ и для женщин $J_R=0,031$ по критерию В.М. Рябцева интерпретируются как «Весьма низкий уровень различий».

Тем не менее, по отдельным годам просматривается по результирующим составляющим:

- в возрасте 50 и 60 лет для мужчин и женщин по классу II как низкий уровень различий;
- в возрасте 40 лет для мужчин по классу II как существенный уровень различий, а для возрастов 30, 50 и 60 лет – как низкий уровень различий;
- в возрасте 50 и 60 лет для женщин по классу II как низкий уровень различий.

Выполненный расчет структурных различий по критерию В.М. Рябцева в диапазоне 30-60 лет показал: для мужчин и женщин $J_R=0,128$, для мужчин $J_R=0,139$, для женщин $J_R=0,113$, что интерпретируется как низкий уровень различий.

Уменьшение смертности за последние 10 лет в возрастных когортах 30-60 лет также хорошо просматривается на рис. 8.

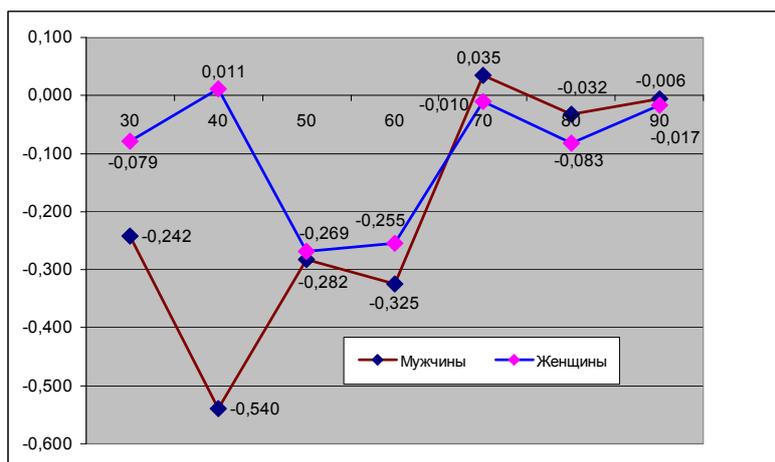


Рис. 8. Сравнение изменений для мужчин и женщин по долям не доживших

Выводы:

1. За последние 10 лет наблюдается снижение смертности от ЗНО в Тульской области с низким уровнем структурных различий в диапазоне 30-60 лет.
2. Существенное улучшение ситуации наблюдается у мужчин в возрасте 40 лет.
3. Анализ структуры смертности по динамике возрастного дожития можно использовать при разработке оптимальных механизмов популяционного скрининга ЗНО в рамках диспансеризации взрослого населения, а так же при планировании ресурсов для оказания медицинской помощи по профилю «онкология» делая тем самым ее эффективным.

Литература

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ N2010612611 MedSS // Регистрация в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010 г. по заявке №_2010610801 от 25.02.2010 г.
2. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. № 4. С. 80–81.
3. Погорелова Э.И. Научное обоснование системы мероприятий повышения достоверности статистики смертности населения: автореферат к.м.н. М.: ЦНИИ организации и информатизации Министерства здравоохранения РФ, 2004. 24 с.
4. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации. Отчет о НИР № 1АХ202. Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с.
5. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с.

6. Сивелькин В.А., Кузнецова В.Е. Статистический анализ структуры социально-экономических процессов и явлений: Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ВПО ОГУ, 2002. 99 с.
7. Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш. Мониторинг смертности с международной сопоставимостью данных. В сборнике тезисов докладов научно-практической конференции "Современные инфокоммуникационные технологии в системе охраны здоровья". 2003. С. 122.
8. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: дисс. д.б.н. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 339 с.
9. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Бучель В.Ф., Хромушин О.В. Алгоритмы и анализ медицинских данных. Учебное пособие. Тула: Изд-во «Тулский полиграфист», 2010. 123 с.
10. Хромушин В.А. Методология обработки информации медицинских регистров. Тула. 2005. 120 с.
11. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №2. С. 95–96.
12. Хромушин В.А., Никитин С.В., Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №1. С. 147–148.
13. Хромушин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.Ю., Хромушин О.В. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 252–253.
14. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Анализ смертности населения. Методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 20 с.
15. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Кодирование множественных причин смерти. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.
16. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Дайльнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. (дата обращения: 26.08.2014). DOI:10.12737/5610.
17. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Аналитическое тестирование мониторинга смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf>. (дата обращения: 11.04.2017). DOI: 10.12737/article_59099c2c192a68.18440961.
18. Чеченин Г.И., Жилина Н.М., Дурев В.Н., Крипальский Л.Н. Проблемы достоверности медико-статистических данных о смертности и общей заболеваемости населения по компьютерным базам данных // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. №6(52). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30>. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.

References

1. Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA; inventors. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM N2010612611 MedSS [The certificate of registration of the computer N2010612611 MedSS]. Russian Federation patent RU № 2010610801. 2010. Russian.
2. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdhaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the creation of an integrated automated system for collecting, processing and analyzing information on births and deaths in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;4:80-1. Russian.
3. Pogorelova EI. Nauchnoe obosnovanie sistemy meropriyatij povysheniya dostovernosti statistiki smertnosti naseleniya [dissertatsiyn]. Moscow (Moscow region): CNII organizatsii i informatizatsii Ministerstva zdra-voohraneniya RF; 2004. Russian.
4. Pogorelova EI, Sekriyeru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatij dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt 1AKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality"]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.
5. Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekriyeru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Usovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation"]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.

6. Sivel'kin V.A., Kuznecova V.E. Statisticheskij analiz struktury social'no-ehkonomicheskikh processov i yavlenij: Uchebnoe posobie. Orenburg: GOU VPO OGU; 2002. Russian.
7. Khromushin VA, Vaysman DSh. Monitoring smertnosti s mezhdunarodnoy sopostavimost'yu dannykh [Monitoring mortality with internationally comparable data]. V sbornike tezisov dokladov nauchnoprakticheskoy konferentsii "Sovremennyye infokommunikatsionnye tekhnologii v sisteme okhrany zdorov'ya"; 2003. Russian.
8. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [System analysis and information processing of medical registers in the regions] [dissertation]. Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.
9. Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel VF, Khromushin OV. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh. [Algorithms and analysis of medical data]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2010. Russian.
10. Khromushin VA. Metodologiya obrabotki informatsii meditsinskikh registrov [Methodology of data processing of medical registers]. Tula; 2005. Russian.
11. Khromushin VA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostovernosti dannykh po smertnosti naseleniya [Opportunities to further improve the reliability of data on mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):95-6. Russian.
12. Khromushin VA, Nikitin SV, Vaysman DS, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Povyshenie dostovernosti kodirovaniya vneshnikh prichin smerti [Increasing the reliability of the coding of external causes of death]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):147-8. Russian.
13. Khromushin VA, Khadartseva KA, Kopyrin IY, Khromushin OV. Metod analiticheskogo testirovaniya v verifikatsii dannykh meditsinskikh registrov [The method of analytical testing to verify the medical register data]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:252-3. Russian.
14. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Analiz smertnosti naseleniya [Analysis of mortality]. Metodicheskie rekomendatsii. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.
15. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti [Coding of multiple causes of death]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.
16. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.
17. Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KY, Lastovetskiy AG. Analiticheskoe testirovanie monitoringa smertnosti v Tul'skoy oblasti [Analytical testing of mortality monitoring in tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 April 11]; 2. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf>. DOI:10.12737/article_59099c2c192a68.184409611.
18. CHEchenin G.I., ZHilina N.M., Durev V.N., Kripal'skiy L.N. Problemy dostovernosti mediko-statisticheskikh dannykh o smertnosti i obshchej zaboлеваemosti naseleniya po komp'yuternym bazam dannykh [Problems related to validity of population mortality and morbidity statistics in computer databases]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2016;6(52). Russian. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30>. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.

Библиографическая ссылка:

Хромущин В.А., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Геворкян Т.Г. Анализ смертности населения Тульской области от злокачественных новообразований по динамике возрастного дожития // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-3.pdf> (дата обращения: 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16076. *
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**МЕТОДИКА ОЦЕНКИ НАДЕЖНОСТИ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ИНФОРМАЦИИ
ОТ НЕСАНКЦИОНИРОВАННОГО ДОСТУПА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ
СИСТЕМЫ**

В.П. ГУЛОВ*, В.П. КОСОЛАПОВ*, Г.В. СЫЧ*, А.В. СКРЫПНИКОВ**, В.А. ХВОСТОВ**

* ГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Бурденко Н.Н. Минздрава России», ул. Студенческая, д.10, Воронеж, Россия, 394000

** ГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», пр-т. Революции, д.19, Воронеж, 394000, Россия

Аннотация. Основой безопасности персональных данных, обрабатываемых в медицинских информационных системах, является высокое качество работы программных систем защиты информации от несанкционированного доступа. Наряду с требованием низкой ресурсоемкости и высоких показателей удобства использования, понятности и модифицируемости, одной из наиболее важных характеристик является надежность таких систем. При этом под надежностью понимается эффективность выполнения защитных функций в течение требуемого времени. Для проведения оценки этого показателя проведен анализ принципов построения и функционирования систем от несанкционированного доступа, используемых в медицинских информационных системах для обеспечения защиты. Для проведения оценки надежности систем защиты предложена методика, основанная на применении метода прямого перебора элементов программной системы с монотонной структурой. Количественное описание надежности систем защиты осуществляется по составной функции наиболее общего вида, отображающей функционирование системы в целом. При этом под отказом системы от несанкционированного доступа выбрано такое состояние, при котором нарушается состояние безопасности информации. Методика позволяет с приемлемой для практических приложений целью получить оценки надежности работы систем защиты информации применяемых при защите персональных данных в медицинских информационных системах.

Ключевые слова: информационная безопасность, система с монотонной структурой, программный модуль, сложная программная система.

**METHODOLOGY OF EVALUATION THE RELIABILITY OF THE INFORMATION PROTECTION
SYSTEM FROM UNAUTHORIZED ACCESS TO THE MEDICAL INFORMATION SYSTEM**

V.P. GULOV*, V.P. KOSOLAPOV*, G.V. SICH*, A.V. SKRIPNIKOV**, V.A. KHVOSTOV**

* Voronezh State N. N. Burdenko Medical University of the Ministry of health of Russia, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

** Voronezh State University of Engineering Technologies, Revolution Avenue, 19, Voronezh, 394000, Russia

Abstract. The basis for the security of personal data (PDD) processed in medical information systems (IS) is the high quality of the operation of software information protection systems (PIC) from unauthorized access. Along with the requirement of low resource intensity and high indicators of ease of use, understandability and modifiability, one of the most important characteristics is the reliability of the ISS. At the same time, reliability means the effectiveness of performing protective functions for the required time. To assess this indicator, an analysis was made of the principles of constructing and operating the NTP from NDs used in medical information systems to provide protection (PDN). For the evaluation of the reliability of the CPS, a technique based on the application of the method of direct enumeration of the elements of a software system with a monotonic structure was proposed. Quantitative description of the reliability of protection systems is carried out by a composite function of the most general type, which reflects the functioning of the system as a whole. In this case, under the refusal of the NPL from the NSD, a state is selected in which the security state of the information is violated. With acceptable for practical applications, this methodology allows to estimating the reliability of the information protection systems used to protect personal data in medical information systems.

Key words: information security, system with a monotonous structure, software module, complex software system.

Как результат применения программных (программно-аппаратных) систем защиты информации (СЗИ) для обеспечения информационной безопасности медицинских информационных систем (МИС) от несанкционированного доступа (НСД) обнаруживается ряд проблем. Основной проблемой является уменьшение надежности СЗИ от НСД во времени, что подтверждается в ходе эксплуатации таких систем. В связи с этим, обоснованию их надежности необходимо уделять повышенное внимание. Однако

методической основы формирования требований к надежности СЗИ от НСД уделено не достаточное внимание, что обуславливает актуальность предложенной в данной статье методики оценки надежности.

В соответствии со сложившимся к настоящему времени методическим подходом оценки надежности сложных программных систем (ПС) в [2], необходимо провести анализ архитектурны и характеристики функционирования СЗИ от НСД.

Как объект оценки надежности критически важным свойством СЗИ от НСД является их модульно-иерархическая структура, которая отражает декомпозицию на программные модули и связи между ними. Установившаяся практика иерархического многоуровневого построения сложных ПС применяется для упрощения разработки сложных программных комплексов, их концептуального проектирования и повседневной эксплуатации, уменьшения затрат и времени на разработку, оптимизации усилий и позволяет рассматривать СЗИ от НСД при разработке методик расчётов надежности как программную систему с расчлененной структурой.

Надежность элементов системы с расчлененной структурой позволяет независимое формирование показатели надежности. При этом, показатели надежности могут быть определены заранее, так как отказы в данных обстоятельствах могут рассматриваться как случайные события, независимо от достигнутых состояний остальных программных модулей. Каждый элемент программной системы расчлененной структуры имеет множество выходных параметров, влияющих только на работоспособность этого элемента.

По принципу построения программной системы, языкам описания, объему и остальным характеристикам можно четко выделить следующие иерархические уровни сложных ПС [6]:

- соответствующий компонентам текста программы уровень операторов и операндов программ на языке программирования;
- законченные компоненты текста программы как уровень программных модулей;
- пакетов прикладных программ как уровень функциональных групп программ;
- завершённый программный продукт определенного целевого назначения как уровень комплексов программ.

В качестве целесообразного уровня иерархии сложных ПС для разработки методики оценки надежности СЗИ от НСД необходим выбор уровня программных модулей. Этот выбор обусловлен рядом особенностей данного уровня:

- программный модуль реализует функциональную задачу и, соответственно, достаточно сложный;
- показатель надежности характеризует его в целом, а не его составные части;
- восстановление работоспособности дискретного программного модуля реализуется независимо от восстановления остальных программных модулей СЗИ от НСД.

Для построения схемы связей элементов СЗИ от НСД была использована техническая документация современной СЗИ [1, 2]. В результате была составлена последовательность выполнения программных модулей СЗИ от НСД, представленная на рис. 1.

- X_1 – аппаратная составляющая СЗИ от НСД;
- X_2 – модуль идентификации и аутентификации;
- X_3 – модуль контроля целостности исполняемых файлов;
- X_4 – модуль администрирования СЗИ от НСД;
- X_5 – локальные базы учетных записей;
- X_6 – модуль управления доступом;
- X_7 – модуль аудита, сигнализации об НСД и блокировки ПЭВМ;
- X_8 – сетевые службы СЗИ;
- X_9 – модуль учета и маркировки документов;
- X_{10} – модуль преобразования носителей информации;
- X_{11} – интерфейс с низкоуровневыми средствами операционной системы;
- X_{12} – модуль пользовательских служб СЗИ от НСД.

В соответствии с параметром времени программные модули СЗИ от НСД, приведенные на рис. 1, подразделяться на четыре типа.

Первый тип модулей запускается на исполнение при загрузке защищенной ПЭВМ. К нему относятся: аппаратная составляющая СЗИ от НСД; программный модуль идентификации и аутентификации; программный модуль контроля целостности; программный модуль аудита, сигнализации НСД и блокировки ПЭВМ.

Второй тип модулей запускается на исполнение при выполнении работы пользователя на ПЭВМ. К этому типу относятся: программный модуль разграничения доступа (по правилам дискреционного и мандатного принципов доступа) к защищаемым ресурсам; программный модуль учета и маркировки документов; программный модуль преобразования носителей информации; программный обеспечивающий интерфейс СЗИ от НСД с операционной системой; сетевые службы.

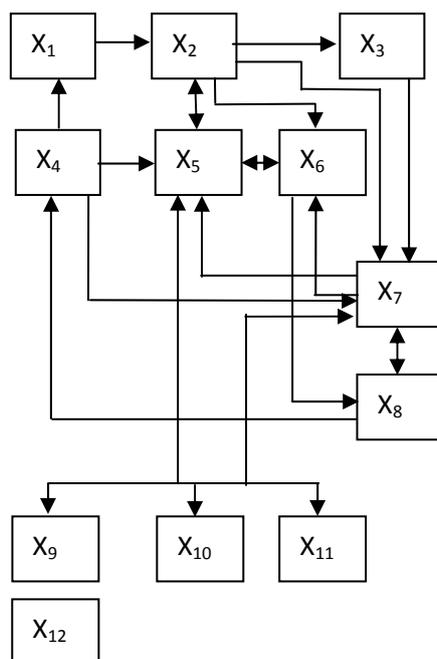


Рис. 1. Последовательность выполнения программных модулей СЗИ от НСД

Третий тип модулей СЗИ от НСД запускается по пользовательскому запросу. К нему относятся ряд пользовательских служб (просмотр прав доступа и смена меток, контроль целостности по запросу, блокировка монитора, маскирующее удаление).

Четвертый тип модулей запускается при администрировании и управлении СЗИ от НСД.

Таким образом, СЗИ от НСД можно характеризовать как сложную структуру. Структура СЗИ не может быть сведена к последовательно-параллельным или параллельно-последовательным соединениям. В литературе по проблемам надежности [2] такие системы обычно называются системами с монотонной структурой. Их можно характеризовать следующим свойством: при отказе любого элемента ухудшается надежность всей системы или ее полный отказ.

Оценка надежности систем представляющей собой монотонную структуру осуществляется в соответствии с методикой разработанной в [3]. Учитывая небольшое количество программных модулей СЗИ, а также на основе вывода о сложности использования методов оценки надежности систем с монотонной структурой на основе метода разложения относительного особого элемента, использования имитационного моделирования функционирования СЗИ, минимальных разрезов и путей при расчетах применяется метод основанный на прямом переборе элементов.

С учетом выбранного метода оценки надежности СЗИ от НСД как ПС с монотонной структурой введем критерий отказа этой системы, определяющий деление множества возможных состояний на два подмножества: подмножество j работоспособных состояний $\{Q\}$ и подмножество состояний отказа $\{\Psi\}$.

Как показано в [6-8] в качестве количественного описания надежности используется каждая функция ПС в отдельности, или по составная функция общего вида, отображающая работу ПС в целом. Проведя анализ состава выполняемых СЗИ функций [1], при выборе критериев отказа можно применить подход с использованием составной функции. В качестве составной функции СЗИ необходимо выбрать обеспечение информационной безопасности АС. Под отказом СЗИ в таком случае понимается состояние, при котором в системе нарушена безопасности информации.

В качестве признаков состояния отказа СЗИ необходимо выбрать следующие:

- реализована возможность входа в операционную среду АС без идентификации и аутентификации;
- возможен доступ к информации в обход установленной политики разграничения доступа;
- можно реализовать запись информации высшего уровня конфиденциальности на носители низшего уровня;
- не выполняется контроль целостности файлов настройки операционной системы;
- отсутствует реакция на реализацию угроз безопасности информации.

Условием отказа СЗИ от НСД является появление хотя бы одного из указанных выше признаков нарушения работоспособности.

Система защиты, состоит из n программных модулей. Каждый модуль находится в состоянии отказа или в состоянии работоспособности. Система защиты, соответственно может находиться в 2^n различных состояниях:

- H_0 – все n программных модулей СЗИ работоспособны;
- H_i – отказал i -ый программный модуль СЗИ, остальные работоспособны;
- H_{ij} – отказал i -ый и j -ый программные модули СЗИ, остальные работоспособны;
-
- $H_{1,2,...,n}$ – отказали все программные модули СЗИ.

Пусть для каждого состояния $H_a \in \{H\}$ определена вероятность этого события P_a . Тогда вероятность работоспособного состояния СЗИ определяется как:

$$P\{H_a \in \Omega\} = \sum_{H_a \in \Omega} P_a \quad (1)$$

С учетом независимости программных модулей вероятности состояний H_a определяются в соответствии с формулами [2]:

$$P_0 = \prod_{i=1}^n P_i; \quad P_{i,j} = \gamma_i * \gamma_j * \prod_{k=1, k \neq i, j}^n P_k; \quad (2)$$

$$P_{1,2,3,...,n} = P_0 \prod_{i=1}^n \gamma_i = \prod_{i=1}^n Q_i$$

где P_i и Q_i вероятности состояния работоспособности и отказа i -ого программного модуля; $\gamma_i = Q_i / P_i$.

Исходя из принципов построения и функционирования СЗИ от НСД, можно определить ее состояния, при которых отказы отдельных программных модулей не приводят к отказу в целом в соответствии с введенным критерием. Перечень таких состояний представлен в табл. 1.

Таблица 1

Перечень работоспособных состояний СЗИ

№ состояния	Состояния программных модулей											
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
5	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
6	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
7	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
8	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1
9	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
11	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0
13	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0
14	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0
15	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0

В табл. 1 $x_i = 1$ и $x_i = 0$ означает, что программный модуль СЗИ находится соответственно в работоспособном состоянии и в состоянии отказа.

Подставив выражения (2) в (1) применительно к перечню работоспособных состояний СЗИ от НСД, представленному в табл. 1, получим окончательное выражение методики для расчета вероятности правильного выполнения защитных функций системы:

$$P_{szi} = P_0 (1 + \gamma_4 + \gamma_8 + \gamma_{11} + \gamma_{12} + \gamma_4 \gamma_8 + \gamma_4 \gamma_{11} + \gamma_4 \gamma_{12} + \gamma_8 \gamma_{11} + \gamma_8 \gamma_{12} + \gamma_{11} \gamma_{12} + \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{11} + \gamma_8 \gamma_{11} \gamma_{12} + \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{12} + \gamma_4 \gamma_{11} \gamma_{12} + \gamma_4 \gamma_8 \gamma_{11} \gamma_{12})$$

Показатель P_i , входящий в математические выражения (2), имеет смысл вероятности безотказной работы программного модуля СЗИ от НСД в течение заданного времени. Как показано в [6], наилучшей аппроксимацией для данного показателя является экспоненциальный закон распределения.

$P_i(t) = 1 - \exp(-\lambda_i t)$, где t – параметр времени; λ_i – параметр потока ошибок в процессе эксплуатации i -го программного модуля СЗИ от НСД.

Значение параметра λ_i с достаточной для проводимых расчетов точностью можно определить как: $\lambda_i = \overline{\lambda_{cp}} * V_{np}$, где $\overline{\lambda_{cp}}$ – средняя интенсивность проявления ошибок в процессе эксплуатации программной системы (составляет величину примерно 10^{-7} на символ объектного кода программы [6]); V_{np} – объем программы в символах объектного кода.

С использованием разработанной методики оценки надежности СЗИ от НСД были проведены расчеты вероятности правильного выполнения защитных функций системы в течение десяти часов. В качестве исходных данных использовались значения параметра V_{np} программных модулей СЗИ «Ребус», полученные в результате ее сертификационных испытаний. Результаты расчетов представлены на рис. 2.

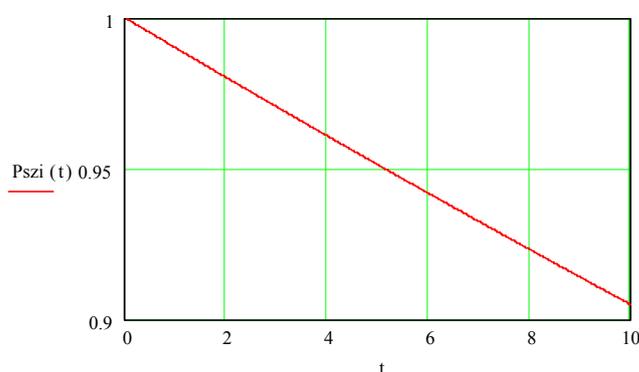


Рис. 2. Зависимость вероятности правильного выполнения защитных функций СЗИ от времени

Таким образом, для расчета вероятности правильного выполнения защитных функций СЗИ от НСД в МИС применим метод прямого перебора элементов программной системы с монотонной структурой, позволяющий с приемлемой для практических расчетов точностью получать значения показателя надежности ее работы.

Литература

1. Гулов В.П., Полтавченко А.Г., Попов А.С., Хвостов В.А., Чумаков А.А. Обоснование комплекта средств защиты информации на объектах биологической деятельности при проведении вирусологических исследований // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2012. №47 (1 квартал) С. 14–19.
2. Гулов В.П., Хвостов В.А., Чесноков П.Е. Детальный алгоритм множества реализаций угроз информационной безопасности в медицинской информационной системе // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5191.pdf> (дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11910.
3. Гулов В.П., Попов А.С., Хвостов В.А., Чумаков А.А. Обоснование комплекта средств защиты информации при проведении молекулярно-биологических и генно-инженерных исследований // Прикладные информационные аспекты медицины. 2011. Т. 16, № 2 С. 59–64
4. Информационная технология ISO/МЭК 8631-89. Программные конструктивы и условные обозначения для их представления.
5. Липаев В.В. Надежность и функциональная безопасность комплексов программ реального времени. М.: Изд. Светлица, 2013.
6. Липаев В.В. Проблемы программной инженерии. Лекции ведущих ученых России. Красноярск: СФУ, 2011.
7. Система защиты информации от несанкционированного доступа «Страж NT». Описание применения. URL: <http://www.rubinteh.ru/public/opis30.pdf> (дата обращения: 04.11.2017).
8. Страж NT. Руководство администратора. URL: <http://www.guardnt.ru/download/doc/ad->

min_guide_nt_3_0.pdf (дата обращения: 03.11.2017).

References

1. Gulov VP, Poltavchenko AG, Popov AS, Hvostov VA, CHumakov AA. Obosnovanie kompleksa sredstv zashchity informacii na ob"ektah biologicheskoy deyatel'nosti pri provedenii virusologicheskikh issledovaniy. Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya. 2012;47 (1):14-9. Russian.
2. Gulov VP, Hvostov VA, CHesnokov PE. Detal'nyj algoritm mnozhestva realizacij ugroz informacii bezopasnosti v medicinskoj informacionnoj sisteme. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Jun 30];2[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5191.pdf>. DOI: 10.12737/11910.
3. Gulov VP, Popov AS, Hvostov VA, CHumakov AA. Obosnovanie kompleksa sredstv zashchity informacii pri provedenii molekulyarno-biologicheskikh i genno-inzhenernyh issledovaniy. Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2011;16(2):59-64. Russian.
4. Informacionnaya tekhnologiya ISO/MEHK 8631-89. Programmnye konstruktivy i uslovnye oboznameniya dlya ih predstavleniya. Russian.
5. Lipaev VV. Nadezhnost' i funkcional'naya bezopasnost' kompleksov programm real'nogo vremeni. Moscow: Izd. Svetlica; 2013. Russian.
6. Lipaev VV. Problemy programmnoj inzhenerii. Lekcii vedushchih uchenyh Rossii. Krasnoyarsk: SFU; 2011. Russian.
7. Sistema zashchity informacii ot nesankcionirovannogo dostupa «Strazh NT». Opisanie primeneniya. Russian. Available from: <http://www.rubinteh.ru/public/opis30.pdf>.
8. Strazh NT. Rukovodstvo administratora. Russian. Available from: http://www.guardnt.ru/download/doc/ad-min_guide_nt_3_0.pdf.

Библиографическая ссылка:

Гулов В.П., Косолапов В.П., Сыч Г.В., Скрыпников А.В., Хвостов В.А. Методика оценки надежности системы защиты информации от несанкционированного доступа медицинской информационной системы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-4.pdf> (дата обращения: 13.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16128.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

ОБОБЩЕННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДАПТИВНЫХ ВАРИАНТОВ КРИТЕРИЕВ СТРУКТУРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

В.А. ХРОМУШИН*, К.Ю. КИТАНИНА*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**

**Тульский государственный университет, проспект Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

***Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

Аннотация. Обобщенная оценка показателей здравоохранения используется для оценки конечных результатов деятельности учреждений и органов управления здравоохранением. Алгоритм расчета обобщенной оценки в определенной степени напоминает оценку различий двух структур: критерий В.М. Рябцева, индекс А. Салаи, интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева). Это позволяет использовать адаптированные для задач здравоохранения критерии для расширения возможностей обобщенной оценки показателей здравоохранения.

Целью данной работы является оценка возможности использования методов структурного анализа в обобщенной оценке показателей здравоохранения на примере.

В статье предлагается алгоритм расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения с использованием адаптивных вариантов критериев структурных различий с оценкой долевых значений анализируемых показателей. В качестве примера выполнен аналитический расчет с использованием разработанной специальной программой анализ средней продолжительности жизни загрязненного в результате Чернобыльской аварии Плавского района в сравнении с Тульской областью за последние 5 лет по семи трехзначным рубрикам класса «Новообразования». Результат расчета показывает, что злокачественные новообразования в загрязненном радионуклидами Плавском районе больше проявляют себя по средней продолжительности жизни в небольшой степени. Наиболее уязвимым для Плавского района являются злокачественные новообразования органов пищеварения.

По результатам работы сделаны выводы: приведенный пример аналитического исследования по предлагаемому алгоритму расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения демонстрирует его работоспособность; использование трех разных адаптивных вариантов критериев оценки различий двух структур расширяет возможности обобщенной оценки показателей здравоохранения и повышает надежность оценки за счет использования различных методов расчета.

Ключевые слова: обобщенная оценка, злокачественные новообразования, структурные различия, средняя продолжительность жизни.

GENERALIZED EVALUATION OF HEALTH INDICATORS WITH THE USE OF ADAPTIVE VARIANTS OF CRITERIA FOR STRUCTURAL DIFFERENCES

V.A. KHROMUSHIN*, K.YU. KITANINA*, A.G. LASTOVETSKIY**

**Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300028, Russia*

***Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia*

Abstract. A generalized assessment of health indicators is used to assess the final results of the activities of institutions and health authorities. The algorithm for calculating the generalized estimate to some extent resembles an estimate of the differences between the two structures: the Ryabtsev criterion, the Salai index, the integral coefficient of structural differences (K. Gateva). This makes it possible to use the criteria adapted to public health tasks to expand the possibilities of a generalized assessment of health indicators.

The research purpose is to assess the possibility of using structural analysis methods in the generalized health indicators assessment using the example.

The article proposes an algorithm for calculating a generalized assessment of health indicators using adaptive variants of the criteria of structural differences with the estimation of the share values of the analyzed indicators. As an example, an analytical calculation was carried out using an analysis of the average life expectancy of the Plavsk region, polluted as a result of the Chernobyl accident, in comparison with the Tula region for the last 5 years for seven three-digit rubrics of the "Neoplasms" class developed by the special program. The result of the calculation shows that malignant neoplasms manifest themselves more in average lifespan to a small extent in the contaminated radio-nuclides in the Plavsk region. The most vulnerable to the Plavsk area are malignant neoplasms of the digestive system.

Based on the results of the work, conclusions are drawn: the given example of the analytical study on the proposed algorithm for calculating the generalized health indicators shows its efficiency; the use of three different adaptive variants of the criteria for assessing the differences between the two structures enhances the possibilities for a generalized assessment of health indicators and raises the reliability of the estimate through the use of different calculation methods.

Key words: generalized evaluation, malignant neoplasms, structural differences, life expectancy.

Введение. Медицинские статистические данные, собранные в ходе статистической отчетности учреждениями здравоохранения, являются исходным материалом для анализа состояния здоровья населения. Одновременно с этим статистические данные нужны для оценки конечных результатов деятельности учреждений и органов управления здравоохранением, а также задачи управления на всех уровнях иерархии.

В настоящее время в здравоохранении для задач управления используется методика обобщенной оценки показателей [2, 4, 17]. Алгоритм расчета обобщенной оценки в определенной степени напоминает оценку различий двух структур, что используется в экономических и социальных исследованиях [6]. К ним относятся:

- критерий В.М. Рябцева;
- индекс А. Салаи;
- интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева).

Их использование требует корректировки не только алгоритма расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения, но и адаптации этих критериев под задачи здравоохранения.

В этих критериях градации (совокупность анализируемых показателей) равноценны. Однако в здравоохранении часто бывает необходимым дифференцировать значимость анализируемых показателей. Для этого можно воспользоваться предлагаемыми адаптированными вариантами этих критериев (п. 5, табл. 1).

Цель работы – на основе предлагаемых методов структурного анализа оценить возможность их использования в обобщенной оценке показателей здравоохранения на примере.

Объект, методы и средства исследования. В основе метода расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения положен предлагаемый авторами алгоритм (табл. 1).

Для оценки долевых значений анализируемых показателей авторами предлагается использовать алгоритм расчета, показанный в табл. 2.

Оценка работоспособности алгоритма произведена на примере анализа средней продолжительности жизни сильно загрязненного в результате Чернобыльской аварии Плавского района в сравнении с Тульской областью за последние 5 лет по семи трехзначным рубрикам класса «Новообразования» (табл. 3). Для этого была разработана специальная программа *DUr*.

В качестве источника информации был использован регистр смертности *MedSS* Тульской области, созданный здравоохранением Тульской области в рамках международного исследовательского проекта [1, 3, 5, 7, 8, 15]. В данном аналитическом исследовании использованы данные по смертности населения в 2013-2017 годах только для проживавших в Тульской области. Достоверность информации обеспечивалась использованием специальных методик и программных средств, в том числе встроенным внешним модулем *ACME (CDC, USA)* автоматического определения первоначальной причины смерти в соответствии с общим принципом, тремя правилами и шестью модификациями [8-14, 18]. Для расчета и анализа средней продолжительности жизни была использована специальная программа *AnMedSSk*, которая позволила производить вычисления в диапазоне заданных кодов МКБ-X [16].

Примечание: коэффициент значимости выбран равным числу умерших жителей Тульской области в 2017 году, деленному на 1000, по выбранным блокам трехзначных рубрик в классе «Новообразования».

Алгоритм расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения
 с использованием адаптивных вариантов критериев структурных различий

№№	Действие	Пояснения
1.	Определяется перечень анализируемых показателей	Осуществляется экспертным путем с учетом специфики местных условий и имеющихся региональных проблем
2.	Определяются анализируемые показатели d_{1i} по данным статистических исследований	Выбираются достигнутые показатели за отчетный период
3.	Определяются показатели сравнения d_{2i} , совпадающие с перечнем анализируемых показателей	Выбираются планируемые показатели или средние значения по региону показатели за тот же отчетный период
4.	Определяется коэффициент относительной важности каждого анализируемого показателя (k_i).	Осуществляется экспертным путем, для чего бальная оценка всех экспертов усредняется по каждому показателю. Этот коэффициент определяет относительный вклад каждого показателя в обобщенную оценку
5.	<p>Вычисляются адаптивные (с учетом значимости анализируемых факторов) критерий В.М. Рябцева:</p> $J_R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} + d_{1i})^2}}$ <p>и(или) индекс А.Салаи:</p> $J_C = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i \left(\frac{d_{2i} - d_{1i}}{d_{2i} + d_{1i}} \right)^2}{\sum_{i=1}^n k_i}}$ <p>и (или) интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева):</p> $K_v = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n k_i d_{1i}^2 + \sum_{i=1}^n k_i d_{2i}^2}}$ <p>для тех факторов, которые соответствуют улучшению сравниваемых факторов</p>	<p>Вычисления целесообразно производить с помощью компьютерной программы, в которой нужно выделять (помечать) улучшаемые факторы. Нельзя полагаться на знак разности значений d_2-d_1. Примером этому могут служить показатели рождаемости и смертности, где увеличение показателя рождаемости воспринимается как улучшение, а увеличение показателя смертности как ухудшение</p>
6.	Повторяем расчеты по п.5 для тех факторов, которые соответствуют ухудшению сравниваемых факторов.	При вычислениях с помощью компьютерной программы необходимо выделить (пометить) ухудшаемые факторы.
7.	Вычисляется результат обобщенной оценки показателей здравоохранения R как разность результатов по пунктам 5 и 6	Результат со знаком «+» будет соответствовать улучшению, а со знаком «-» – ухудшению ситуации
8.	При необходимости вычисляется результат обобщенной оценки в процентах по формуле: $100 + R \times 100$	Значения больше 100% будет соответствовать улучшению, а значения меньше 100% – ухудшению ситуации.
9.	В случае использования нескольких критериев (пункт 5) можно вычислить среднее арифметическое значение результата обобщенной оценки показателей (пунктам 7 и 8)	Вычисления производятся по всем используемым в п.5 критериям.

Оценка долевых значений анализируемых показателей

№№	Действие	Пояснения
1.	Вычисляется суммарное значение всех коэффициентов относительной важности $\sum k_i$.	Эти коэффициенты определены пунктом 4 алгоритма расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения
2.	По каждому анализируемому показателю вычисляется его долевая значимость: $Q_i = \frac{k_i}{\sum_{i=1}^n k_i}$ где n – число анализируемых показателей	Тем самым единица разбивается на доли пропорциональные значимости показателя
3.	По каждому анализируемому показателю вычисляется долевое отклонение с учетом коэффициента значимости: $R_i = Q_i \left \frac{d_{2i} - d_{1i}}{d_{2i} + d_{1i}} \right $	Знак вычисленного долевого значения отбрасывается
4.	Находим суммарное значение: $\sum R_i$.	Необходимо для дальнейших вычислений
5.	Вычисляем долевое значение в процентах: $\pm \frac{100 \times R_i}{\sum_{i=1}^n R_i}$	Вычисленному значению придается знак «+» для улучшаемых и знак «-» для ухудшаемых показателей

Таблица 3

Исходные данные по средней продолжительности жизни

Названия блоков трехзначных рубрик	Плавск 2013-2017гг.	Тул.обл. 2013-2017гг.	Коэффициент значимости (ТО, 2017)	Разность
Злокачественные новообразования органов пищеварения (C15.0-C26.9)	68,184	70,024	1,433	1,84
Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (C30.0-C39.9)	67,818	66,234	0,694	-1,584
Злокачественные новообразования молочной железы (C50.0-C50.9)	68,289	67,617	0,27	-0,672
Злокачественные новообразования женских половых органов (C51.0-C58)	63,482	65,504	0,309	2,022
Злокачественные новообразования мужских половых органов (C60.0-C63.9)	71,57	71,593	0,148	0,023
Злокачественные новообразования мочевых путей (C64-C68.9)	71	70,257	0,191	-0,743
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81.0-C96.9)	62,073	65,327	0,183	3,254

Результаты и их обсуждение. Результаты расчетов, выполненные с помощью программы *DUr*, показаны на рис. 1.

Сравнительный анализ средней продолжительности жизни населения загрязненного в результате Чернобыльской аварии Плавского района с Тульской областью			
Обобщенная оценка с использованием адаптированных вариантов критериев:			
Критерий В.М. Рябцева:	-0,005	99,52 %	
Интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева):	-0,007	99,32 %	
Индекс А. Салаи:	-0,005	99,50 %	
Среднее значение:	-0,006	99,44 %	
Показатели	d1	d2	Доля, %
Злокачественные новообразования органов пищеварения (С15.0-С26.9)	68,184	70,024	-48,72
Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (С30.0-С39.9)	67,818	66,234	20,94
Злокачественные новообразования молочной железы (С50.0-С50.9)	68,289	67,617	3,41
Злокачественные новообразования женских половых органов (С51.0-С58)	63,482	65,504	-12,37
Злокачественные новообразования мужских половых органов (С60.0-С63.9)	71,570	71,593	-0,06
Злокачественные новообразования мочевых путей (С64-С68.9)	71,000	70,257	2,57
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (С81.0-С96.9)	62,073	65,327	-11,94

Рис. 1. Результат расчета обобщенной оценки

Результат представлен отдельно по каждому критерию в двух видах: в долевом значении и в процентах. Каждый из используемых критериев имеет свои особенности, преимущества и недостатки. С учетом этого результат выводится еще и как среднее арифметическое значение.

Итоговый результат показывает, что злокачественные новообразования в загрязненном радионуклидами Плавском районе больше проявляют себя по средней продолжительности жизни, но весьма в небольшой степени.

Наряду с результатом в целом программа подсчитывает долевые значения по каждому показателю по алгоритму табл. 2. Из приведенного расчета видно, что наиболее уязвимым для Плавского района являются злокачественные новообразования органов пищеварения.

Из приведенного аналитического примера видно, что предлагаемый алгоритм можно использовать не только для оценки деятельности учреждений и органов управления здравоохранения, но и по отдельным проблемам.

Выводы:

1. Приведенный пример аналитического исследования по предлагаемому алгоритму расчета обобщенной оценки показателей здравоохранения демонстрирует его работоспособность.
2. Использование трех разных адаптивных вариантов критериев оценки различий двух структур расширяет возможности обобщенной оценки показателей здравоохранения и повышает надежность оценки за счет использования различных методов расчета.

Литература

1. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. № 4. С. 80–81.
2. Китанина К.Ю. Многофакторный анализ первичной инвалидности взрослого населения тульской области: автореферат дисс.... к.м.н. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тула, 2012.
3. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации. Отчет о НИР № 1АХ202. Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с.
4. Раннева Л.К., Хадарцева К.А., Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Алгоритм обобщенной оценки отклонений от значения медицинских факторов в норме // Вестник новых медицинских технологий.

Электронное издание. 2016. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-4.pdf> (дата обращения: 24.08.2016). DOI:10.12737/2127.

5. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с.

6. Сивелькин В.А., Кузнецова В.Е. Статистический анализ структуры социально-экономических процессов и явлений: учебное пособие. Оренбург: ГОУ ВПО ОГУ, 2002. 99 с.

7. Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш. Мониторинг смертности с международной сопоставимостью данных. В сборнике тезисов докладов научно-практической конференции "Современные инфокоммуникационные технологии в системе охраны здоровья", 2003. С. 122.

8. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: дисс. ... д.б.н. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 339 с.

9. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможность дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №2. С. 95–96.

10. Хромушин В.А., Никитин С.В., Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №1. С. 147–148.

11. Хромушин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.Ю., Хромушин О.В. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 252–253.

12. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Кодирование множественных причин смерти. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.

13. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Дайльнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. (дата обращения: 26.08.2014). DOI:10.12737/5610.

14. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Аналитическое тестирование мониторинга смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf> (дата обращения: 11.04.2017). DOI: 10.12737/article_59099c2c192a68.18440961.

15. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Никитин С.В. Анализ медицинских данных: учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 278 с.

16. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А. Анализ средней продолжительности жизни населения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 16 с.

17. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Расчет обобщенной оценки показателей здравоохранения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 22 с.

18. Чеченин Г.И., Жилина Н.М., Дурев В.Н., Крипальский Л.Н. Проблемы достоверности медико-статистических данных о смертности и общей заболеваемости населения по компьютерным базам данных // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. №6(52). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30>. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.

References

1. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the creation of an integrated automated system for collecting, processing and analyzing information on births and deaths in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;4:80-1. Russian.

2. Kitanina KYU. Mnogofaktornyy analiz pervichnoy invalidnosti vzroslogo naseleniya tul'skoy oblasti [Multivariate analysis of primary disability of adult population of the Tula region] [dissertation]. Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdравookhraneniya Ministerstva zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Tula (Tula region); 2012. Russian.

3. Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatiy dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt IAKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.

4. Ranneva LK, Khadartseva KA, Kitanina KYU, Khromushin VA. Algoritm obobshchennoy otsenki ot-kloneniy ot znacheniya meditsinskikh faktorov v norme [Algorithm of generalized evaluation of variance of the value of medical factors in the norm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2016 [cited 2016 Aug 24];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-4.pdf>. DOI:10.12737/2127. Russian.
5. Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Uovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation"]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.
6. Sivel'kin VA, Kuznecova VE. Statisticheskij analiz struktury social'no-ehkonomicheskikh processov i yavlenij [the Statistical analysis of the structure of socio-economic processes and phenomena: a tutorial]: Uchebnoe posobie. Orenburg: GOU VPO OGU; 2002. Russian.
7. Khromushin VA, Vaysman DSH. Monitoring smertnosti s mezhdunarodnoy sopostavimost'yu dannykh [mortality Monitoring with international comparability of data]. V sbornike tezisov dokladov nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sovremennyye infokommunikatsionnyye tekhnologii v sisteme okhrany zdorov'ya". 2003. Russian.
8. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [System analysis and processing of information of medical registers in the region] [dissertation]. Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.
9. Khromushin VA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostovernosti dannykh po smertnosti naseleniya [Opportunities to further improve the reliability of data on mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):95-6. Russian.
10. Khromushin VA, Nikitin SV, Vaysman DSH, Pogorelova EI, Sekriyeru YeM. Povysheniye dostovernosti kodirovaniya vneshnikh prichin smerti [Improving the reliability of the coding of external causes of death]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):147-8. Russian.
11. Khromushin VA, Khadartseva KA, Kopyrin IYU., Khromushin OV. Metod analiticheskogo testirovaniya v verifikatsii dannykh meditsinskikh registrov [Method for analytical testing in verification of data medical registers]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4: 252-3. Russian.
12. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti [Coding of multiple causes of death]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.
13. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610. Russian.
14. Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYU., Lastovetskiy AG. Analiticheskoye testirovaniye monitoringa smertnosti v Tul'skoy oblasti [Analytical testing of monitoring mortality rates in Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2017 [cited 2017 Apr 11];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf>. DOI: 10.12737/article_59099e2c192a68.18440961.
15. Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYU., Nikitin SV. Analiz meditsinskikh dannykh: uchebnoye posobiye [Analysis of medical data: a training manual]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.
16. Khromushin V.A., Kitanina K.YU., Khadartsev A.A. Analiz sredney prodolzhitel'nosti zhizni nasele-niya: metodicheskiye rekomendatsii [Analysis of average life expectancy of the population: methodical recommendations]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.
17. Khromushin V.A., Kitanina K.YU., Dail'nev V.I. Raschet obobshchennoy otsenki pokazateley zdra-vookhraneniya: metodicheskiye rekomendatsii [Calculation of the generalized assessment of health indicators: guidelines]. Tula: Izd-vo TulGU; 2012.
18. Chechenin GI, Zhilina NM, Durev VN, Kripal'skiy LN. Problemy dostovernosti mediko-statisticheskikh dannykh o smertnosti i obshchey zabolevayemosti naseleniya po komp'yuternym bazam dannykh [The issues of reliability of medical and statistical data on mortality and General morbidity of the population in computer databases]. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2016;6(52). Russian. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30>. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.

Библиографическая ссылка:

Хромущин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Обобщенная оценка показателей здравоохранения с использованием адаптивных вариантов критериев структурных различий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-5.pdf> (дата обращения: 23.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16198.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВЕДШИХ К СМЕРТИ,
НА ПРИМЕРЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

К.Ю. КИТАНИНА*, В.А. ХРОМУШИН*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, С.В. НИКИТИН***

**Тульский государственный университет, проспект Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия,
e-mail: vik@khromushin.com*

***Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

****Тульский областной медицинский информационно-аналитический центр,
ул. Оборонная, 114г, Тула, 300045, Россия*

Аннотация. Важным аспектом деятельности здравоохранения является обеспечение качества диагностики. Мониторинг смертности, проводимый здравоохранением Тульской области с использованием регистра смертности, позволяет контролировать качество диагностики по неуточненным кодам.

Целью данной работы является оценка качества диагностики заболеваний (состояний), приведших к смерти (по первоначальной причине) по неуточненным кодам в Тульской области в 2015-2017 годах с использованием методов структурного анализа.

В качестве источника информации за 2015-2017 годы был использован региональный регистр смертности. Достоверность кодирования множественных причин смерти обеспечивались автоматическим определением первоначальной причины смерти и различными методиками, созданными в рамках реализации международного проекта по созданию регистра смертности. Среди различных отчетных форм регистра смертности предусмотрен вывод информации по качеству диагностики по неуточненным кодам первоначальной причины смертности, которая была использована в данном аналитическом исследовании. Для оценки динамики качества диагностики по годам были использованы критерии структурных различий: критерий В.М. Рябцева, индекс А. Салаи, интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева), а также предложенные авторами адаптированные к задачам здравоохранения их варианты, учитывающие значимость анализируемых факторов.

Выполненный расчет показал, что в 2016 году по сравнению с 2015 годам достигнут существенный уровень различий по улучшению качества диагностики, а в 2017 году по сравнению с 2016 годом – значительный уровень различий, заметно превышающий предыдущий период. В работе показано, что адаптивные варианты критериев заметно отличаются от значений классических вариантов критериев, как это видно по периоду 2016-2017 годы. Даны рекомендации по подходу в выборе коэффициентов значимости анализируемых факторов.

По результатам работы сделаны выводы об улучшении качества диагностики заболеваний (состояний), приведших к смерти по злокачественным новообразованиям в здравоохранении Тульской области, а также о расширенных возможностях адаптированных вариантов методов оценки структурных различий.

Ключевые слова: смертность, злокачественные новообразования, структурные различия.

**EVALUATION OF THE QUALITY OF DIAGNOSIS OF DISEASES, LEADING TO DEATH,
ON THE EXAMPLE OF NEOPLASMS**

K.YU. KITANINA*, V.A. KHROMUSHIN*, A.G. LASTOVETSKIY**, S.B. NIKITIN***

**Tula State University, Lenin Av, 92, Tula, 300028, Russia, e-mail: vik@khromushin.com*

***Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia*

****Tula region medical information-analytical centre, Oboronnaya Str., 114g, Tula, 300028, Russia*

Abstract. An important aspect of health care is to ensure the quality of diagnosis. The monitoring of mortality, conducted by health care in the Tula region with the use of a mortality register, allows to monitoring the quality of diagnosis by unspecified codes.

The purpose of this work is to assess the quality of diagnosis of diseases (conditions) that led to death (for the original cause) for unspecified codes in the Tula region in 2015-2017 using structural analysis methods.

As a source of information for 2015-2017, the regional mortality register was used. The reliability of the coding of multiple causes of death ensured by the automatic determination of the original cause of death and by

various methods created within the framework of the international project on the creation of a mortality register. Among the various reporting forms of the mortality register, information is provided on the quality of the diagnosis by the unspecified codes of the original cause of mortality, which was used in this analytical study. To assess the dynamics of diagnostic quality by years, the criteria of structural differences were used: the Ryabtsev criterion, the Salai index, the integral coefficient of structural differences (K. Gateva), as well as the variants proposed by the authors adapted to the health problems, taking into account the significance of the analyzed factors.

The calculation showed that in 2016, compared to 2015, a significant level of differences in improving the quality of diagnostics was achieved, and in 2017 compared to 2016 - a significant level of differences, significantly exceeding the previous period. The paper shows that the adaptive variants of the criteria significantly differ from the values of the classical variants of the criteria, as can be seen from the period 2016-2017. Recommendations are given on the approach to choosing the coefficients of significance of the analyzed factors.

Based on the results of the work, conclusions were drawn on improving the quality of diagnostics of diseases (conditions) leading to death in malignant neoplasms in the healthcare of the Tula region, as well as on the expanded possibilities of adapted variants of methods for assessing structural differences.

Key words: mortality, malignant neoplasms, structural differences.

Введение. Качество диагностики является одним из важнейших аспектов деятельности здравоохранения. В ее оценке источником информации могут быть использована информация о смертности населения в разрезе медицинского свидетельства о смерти. Наличие неуточненных кодов первоначальной причины смертности в этой информации является индикатором качества диагностики и оценивается по проценту неуточненных кодов (например, по злокачественным новообразованиям).

Оценка динамики качества диагностики по проценту неуточненных кодов может быть осуществлена сравнительным структурным анализом, адаптированным к задачам здравоохранения.

Цель работы – на основе предлагаемых методов структурного анализа оценить качество диагностики заболеваний (состояний), приведших к смерти (по первоначальной причине) в Тульской области в 2015-2017 годах.

Объекты и методы исследования. Источником информации данного исследования был региональный регистр смертности *MedSS* [1, 2, 6, 11]. В 2015-2016 годах информация в разрезе медицинского свидетельства о смерти вводилась непосредственно в регистр. Данные за 2017 год первоначально накапливались в областной информационной системе «Инфоклиника», а затем выгружалась в регистр. Достоверность мониторинга смертности обеспечивалась, прежде всего, реализацией принципов, изложенных в статье [7]. Они предусматривали использование модуля автоматического определения первоначальной причины смерти *ACME (CDC, USA)*, а также различных методов повышения достоверности кодирования множественных причин смерти [3, 4, 6, 8-10]. Среди различных отчетных форм регистра смертности предусмотрен вывод информации по качеству диагностики по неуточненным кодам первоначальной причины смертности (рис. 1 и 2).

Для оценки динамики качества диагностики по годам были использованы критерии структурных различий: критерий В.М. Рябцева, индекс А. Салаи, интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева) [5]. В этих критериях градации (анализируемые заболевания, состояния) равноценны. Однако в здравоохранении часто бывает необходимым дифференцировать значимость анализируемых факторов. Для этого нами предлагаются адаптированные варианты критериев:

Классические критерии

$$J_R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n (d_{2i} + d_{1i})^2}}$$

$$J_C = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{d_{2i} - d_{1i}}{d_{2i} + d_{1i}} \right)^2}{n}}$$

Адаптированные критерии

Критерий В.М. Рябцева:

$$J_R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} + d_{1i})^2}}$$

Индекс А. Салаи:

$$J_C = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i \left(\frac{d_{2i} - d_{1i}}{d_{2i} + d_{1i}} \right)^2}{\sum_{i=1}^n k_i}}$$

Интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева):

$$K_v = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n d_{1i}^2 + \sum_{i=1}^n d_{2i}^2}} \Rightarrow K_v = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n k_i (d_{2i} - d_{1i})^2}{\sum_{i=1}^n k_i d_{1i}^2 + \sum_{i=1}^n k_i d_{2i}^2}}$$

где d_2 и d_1 – удельные значения градаций двух структур; k – коэффициент значимости.

Качество диагностики
заболеваний (состояний), приведших к смерти (по первоначальной причине)
Класс II. Новообразования

Тульская область

За период с **01.01.2015**
по **31.12.2015**

Всего

Заболевания, состояния	Коды по МКБ-10	Кол-во	В том числе неуточненные		
			Код	Кол-во	в %
.....					
Злокачественные новообразования нижней части глотки	C13	38	C13.9	26	68,4
Злокачественные новообразования пищевода	C15	81	C15.9	18	22,2
Злокачественные новообразования желудка	C16	434	C16.9	96	22,1
.....					
Злокачественные новообразования ободочной кишки	C18	310	C18.9	28	9,0
Злокачественные новообразования печени	C22	110	C22.9	51	46,4
.....					
Злокачественные новообразования поджелудочной железы	C25	248	C25.9	47	19,0
.....					
Злокачественные новообразования гортани	C32	62	C32.9	26	41,9
Злокачественные новообразования бронхов и легкого	C34	630	C34.9	79	12,5
.....					
Злокачественные новообразования молочной железы	C50	320	C50.9	94	29,4
Злокачественные новообразования вульвы	C51	18	C51.9	14	77,8
Злокачественные новообразования шейки матки	C53	73	C53.9	24	32,9
Злокачественные новообразования тела матки	C54	97	C54.9	35	36,1
.....					
Злокачественные новообразования мочевого пузыря	C67	86	C67.9	37	43,0
.....					
Злокачественные новообразования головного мозга	C71	76	C71.9	14	18,4

Рис. 1. Качество диагностики по неуточненным причинам смерти за 2015 год

Качество диагностики

заболеваний (состояний), приведших к смерти (по первоначальной причине)

Класс II. Новообразования

Тульская область

За период с 01.01.2017
по 31.12.2017

Всего

Заболевания, состояния	Коды по МКБ-10	Кол-во	В том числе неуточненные		
			Код	Кол-во	в %
.....					
Злокачественные новообразования нижней части глотки	C13	17	C13.9	2	11,8
Злокачественные новообразования пищевода	C15	94	C15.9	6	6,4
Злокачественные новообразования желудка	C16	423	C16.9	26	6,1
.....					
Злокачественные новообразования ободочной кишки	C18	297	C18.9	5	1,7
Злокачественные новообразования печени	C22	106	C22.9	25	23,6
.....					
Злокачественные новообразования поджелудочной железы	C25	251	C25.9	23	9,2
.....					
Злокачественные новообразования гортани	C32	71	C32.9	12	16,9
Злокачественные новообразования bronхов и легкого	C34	638	C34.9	29	4,5
.....					
Злокачественные новообразования молочной железы	C50	283	C50.9	34	12,0
Злокачественные новообразования вульвы	C51	13	C51.9	3	23,1
Злокачественные новообразования шейки матки	C53	80	C53.9	22	27,5
Злокачественные новообразования тела матки	C54	101	C54.9	18	17,8
.....					
Злокачественные новообразования мочевого пузыря	C67	92	C67.9	16	17,4
.....					
Злокачественные новообразования головного мозга	C71	78	C71.9	5	6,4

Рис. 2. Качество диагностики по неуточненным причинам смерти за 2017 год

Для расчета структурных различий были созданы специальные программы для классических и адаптивных вариантов. В качестве анализируемых факторов (заболеваний, состояний) были выбраны в классе «Новообразования» те, которые в 2015 году имели более 10 неуточненных случаев. В качестве коэффициента важности были выбраны число неуточненных случаев в 2016 и 2017 годах, деленные на 10.

Результаты и их обсуждение. Результаты расчетов сведены в табл. 1.

Выполненные расчеты позволяют дать следующую оценку качества диагностики в Тульской области:

– в 2016 году по сравнению с 2015 годам достигнут существенный уровень различий по улучшению качества диагностики по шкале оценок мер существенности различий структур (табл. 2) [5];

– в 2017 году по сравнению с 2016 годом достигнут значительный уровень различий, заметно превышающий предыдущий период.

Таблица 1

Результаты расчетов

Критерии	2015-2016 годы			2016-2017 годы		
	В.М. Рябцева	К. Гатева	А. Салаи	В.М. Рябцева	К. Гатева	А. Салаи
Классический вариант	0,176	0,245	0,226	0,386	0,509	0,329
Адаптированный вариант	0,179	0,249	0,235	0,235	0,324	0,238

Таблица 2

Шкала оценки меры существенности различий структур

Интервалы значений	Характеристика меры структурных различий
0,000 – 0,030	Тождественность структур
0,031 – 0,070	Весьма низкий уровень различий
0,071 – 0,150	Низкий уровень различий
0,151 – 0,300	Существенный уровень различий
0,301 – 0,500	Значительный уровень различий
0,501 – 0,700	Весьма значительный уровень различий
0,701 – 0,900	Противоположный тип структур
0,901 и выше	Полная противоположность структур

Необходимо отметить, что различные критерии дают заметно отличающиеся результаты, что особенно видно по интегральному коэффициенту структурных различий (К. Гатева). Наиболее пессимистическая оценка соответствует критерию В.М. Рябцева. Расчет индекса А. Салаи имеет одну отличительную особенность: он сильно зависит от числа анализируемых факторов, что можно считать его недостатком [5].

Адаптивные варианты критериев заметно отличаются от значений классических вариантов критериев, что особенно видно по периоду 2016-2017 годы (где имеют место весьма значительное уменьшение неуточненных кодов по отдельным факторам, показанным на рис. 2).

Таблица 3

Оценка критериев по чувствительности на исключение фактора

Анализируемые факторы	d1 2016 г.	d2 2017 г.	d1/d2	k	В.М. Рябцева		К. Гатева		А. Салаи	
					абс.	%	абс.	%	абс.	%
C13.9	60,5	11,8	5,127119	0,2	0,206	87,65957	0,285	87,96296	0,231	97,05882
C15.9	20,7	6,4	3,234375	0,6	0,229	97,44681	0,316	97,53086	0,225	94,53782
C16.9	11,8	6,1	1,934426	2,6	0,233	99,14894	0,321	99,07407	0,226	94,95798
C18.9	4,4	1,7	2,588235	0,5	0,235	100	0,324	100	0,231	97,05882
C22.9	27,5	23,6	1,165254	2,5	0,26	110,6383	0,356	109,8765	0,251	105,46218
C25.9	11,7	9,2	1,271739	2,3	0,238	101,2766	0,328	101,2346	0,248	104,20168
C32.9	32,2	16,9	1,905326	1,2	0,227	96,59574	0,313	96,60494	0,233	97,89916
C34.9	6,8	4,5	1,511111	2,9	0,236	100,4255	0,324	100	0,243	102,10084
C50.9	17	12	1,416667	3,4	0,24	102,1277	0,331	102,1605	0,248	104,20168
C51.9	50	23,1	2,164502	0,3	0,227	96,59574	0,313	96,60494	0,236	99,15966
C53.9	33,3	27,5	1,210909	2,2	0,265	112,766	0,363	112,037	0,249	104,62185
C54.9	30	17,8	1,685393	1,8	0,232	98,7234	0,32	98,76543	0,237	99,57983
C67.9	27,2	17,4	1,563218	1,6	0,237	100,8511	0,326	100,6173	0,239	100,42017
C71.9	9,8	6,4	1,53125	0,5	0,235	100	0,324	100	0,239	100,42017
Для всех факторов:					0,235		0,324		0,238	

В зависимости от поставленной задачи исследователь может использовать различные подходы в выборе коэффициентов значимости. По нашей оценке и расчетам использование различных коэффициентов значимости приводит к заметным различиям в результатах расчета. По этой при-

чине мы рекомендуем тщательно выбирать подход к выбору коэффициентов значимости, что может дать более правдивый результат применительно к задачам здравоохранения.

Для выбора варианта адаптированного критерия была произведена оценка чувствительности критериев последовательным исключением одного фактора (табл. 3).

В результате оценки критериев В.М. Рябцева и интегральный коэффициент структурных различий (К. Гатева) показали похожие друг на друга результаты в отличие от индекса А. Салаи. При этом индекс А.Салаи имеет меньший размах от минимального до максимального значения. На основании этого можно считать предпочтительным использование в здравоохранении критерия В.М. Рябцева и интегрального коэффициента структурных различий (К. Гатева).

Выводы:

1. Качество диагностики заболеваний (состояний), приведших к смерти, в здравоохранении Тульской области улучшается.

2. Использование методов структурных различий позволяет количественно оценить динамику анализируемых процессов в здравоохранении.

3. Предложенные авторские адаптивные варианты критериев позволяют расширить возможности метода структурных различий.

Литература

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ MedSS №2010612611. Заявка №2010610801 от 25.02.2010. Зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010.

2. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. №4. С. 80–81.

3. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации. Отчет о НИР № 1АХ202. Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с.

4. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Заключительный научный доклад "Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации (Международный исследовательский проект ZAD913)". Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2002. 59 с.

5. Сивелькин В.А., Кузнецова В.Е. Статистический анализ структуры социально-экономических процессов и явлений: Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ВПО ОГУ, 2002. 99 с.

6. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: дисс.... д.б.н. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 339 с.

7. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Дайльнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. (дата обращения: 26.08.2014). DOI:10.12737/5610.

8. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Аналитическое тестирование мониторинга смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf> (дата обращения: 11.04.2017). DOI: 10.12737/article_59099c2c192a68.18440961.

9. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №2. С. 95–96.

10. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Дайльнев В.И. Кодирование множественных причин смерти. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.

11. Хромушин В.А. Методология обработки информации медицинских регистров. Тула, 2005. 120 с.

References

1. Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM N2010612611 MedSS [The certificate of registration of the computer N2010612611 MedSS]. Registratsiya v Reestre programm dlya EVM 15.04.2010 g. po zayavke №_2010610801 ot 25.02.2010 g. Russian.

2. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the creation of an integrated automated system for collecting, processing and analyzing information on births and deaths in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;4:80-1. Russian.

3. Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatiy dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt 1AKh202)» [The final research report "Development of a system of measures to improve the use of statistical data on the population of the Russian Federation mortality]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2003. Russian.

4. Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Usovershenstvovanie sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt ZAD913)» [The final research report "Improving the collection and use of statistics on mortality in the Russian Federation]. Moscow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF; 2002. Russian.

5. Sivel'kin V.A., Kuznecova V.E. Statisticheskij analiz struktury social'no-ehkonomicheskikh processov i yavlenij: Uchebnoe posobie [the Statistical analysis of the structure of socio-economic processes and phenomena: a tutorial]. Orenburg: GOU VPO OGU; 2002. Russian.

6. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [System analysis and information processing of medical registers in the regions] [dissertation]. Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.

7. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementation of the monitoring, at the regional level of mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Aug 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.

8. Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KY, Lastovetskiy AG. Analiticheskoe testirovanie monitoringa smertnosti v Tul'skoy oblasti [Analytical testing of mortality monitoring in tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 April 11]; 2. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-1.pdf>. DOI:10.12737/article_59099c2c192a68.184409611.

9. Khromushin VA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostovernosti dannykh po smertnosti naseleniya [Opportunities to further improve the reliability of data on mortality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):95-6. Russian.

10. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti [Coding of multiple causes of death]. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.

11. Khromushin VA. Metodologiya obrabotki informatsii meditsinskikh registrov [Methodology of data processing of medical registers]. Tula; 2005. Russian.

Библиографическая ссылка:

Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Никитин С.В. Оценка качества диагностики заболеваний, приведших к смерти, на примере новообразований // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-6.pdf> (дата обращения: 23.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16199.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ**

Д.А. КАНЕВА*, А.В. БРЕУСОВ*, В.В. ХАРЧЕНКО**

**Российский Университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия*

***Курский государственный медицинский университет, ул. К.Маркса, д.3, Курск, 305041, Россия*

Аннотация. Поиск эффективных методов управления персоналом, способствующих активизации человеческого потенциала и повышению мотивации труда являются важнейшими задачами для организаторов здравоохранения. Целью исследования была оценка степени удовлетворенности своим трудом врачей и среднего медицинского персонала стоматологических организаций различной формы собственности и анализ факторов ее определяющих. Опрос персонала проводился с помощью специально разработанной анкеты, включающей следующие параметры: удовлетворенность различными сторонами работы; факторы, действующие на трудовую активность; рейтинг характеристик работы; мотивы, определяющие профессиональную заинтересованность; условия, стимулирующие деятельность. Установлены различия в удовлетворенности профессиональной деятельностью и условиями труда врачебного и среднего медицинского персонала стоматологических организаций различной формы собственности. Выявлены факторы, определяющие мотивацию труда персонала современной медицинской организации. Это позволило дифференцированно подойти к разработке мероприятий по улучшению разносторонней мотивации персонала. Основными направлениями в совершенствовании системы мотивации персонала могут быть: материальное и нематериальное стимулирование; оптимизация организации труда; вовлечение персонала в процесс управления организацией и принятия управленческих решений; повышение профессиональных качеств сотрудников, обеспечение адекватных поощрений и социальных услуг.

Ключевые слова: персонал, мотивация, государственные медицинские организации, частные медицинские организации, управление.

**SOCIOLOGICAL ASPECTS OF ACTIVITY OF MEDICAL PERSONNEL
OF THE STOMATOLOGIC ORGANIZATIONS OF VARIOUS FORM OF OWNERSHIP**

D.A. KANEVA*, A.V. BREUSOV*, V.V. HARCHENKO**

**Peoples Friendship University of Russia, st. Miklukho-Maclay, 6, Moscow, 117198, Russia*

***Kursk state medical university, st.K.Marks, 3, Kursk, 305041, Russia*

Abstract. Search of the effective methods of management of personnel promoting activization of human potential and to rising of motivation of work are the major tasks for organizers of health care. Assessment of degree of satisfaction with the work of doctors and average medical personnel of the stomatologic organizations of various form of ownership and the analysis of factors it defining was a research objective. Survey of personnel was conducted by means of specially developed questionnaire including the following parameters: satisfaction with various parties of work; the factors operating on labor activity; rating of characteristics of work; the motives defining professional interest; the conditions stimulating activity. Differences in satisfaction with professional activity and working conditions of medical and average medical personnel of the stomatologic organizations of various form of ownership are established. The factors defining motivation of work of personnel of the modern medical organization are taped. It allowed to approach development of actions for improvement of versatile motivation of personnel differentially. Can be the main directions in improvement of system of motivation of personnel: material and non-material stimulation; optimization of the organization of work; involvement of personnel in management of the organization and adoptions of administrative decisions; rising of professional qualities of employees, ensuring adequate encouragement and social services.

Keywords: personnel, motivation, public healthcare organizations, private healthcare organizations, management.

Введение. В настоящее время в деятельности любой *медицинской организации* (МО) основными направлениями являются: увеличение охвата населения профилактическими услугами, улучшение качества оказываемых услуг, внедрение системы мотивации, ориентированной на результат, повышение квалификации персонала, рост производительности работников и экономической эффективности [10].

Как свидетельствуют данные литературы важнейшие факторы повышения эффективности функционирования медицинской организации это готовность и желание сотрудников выполнять свою работу.

В связи с этим одной из главных задач для организаторов здравоохранения является поиск методов управления персоналом, способствующих активизации человеческого потенциала и повышению мотивации труда [1, 3].

Установлено, что большинство руководителей здравоохранения самым сильным мотивирующим фактором для своих сотрудников считают материальный стимул [3, 4, 5]. Однако, проведенные социологические исследования показали, что мотивация труда персонала в системе здравоохранения основывается в большей мере на стимулах психологического характера. Среди них отношения с начальством и стиль управления, морально-психологический климат в коллективе, информированность работников, значимость выполняемой работы, интерес к содержанию труда, возможность карьерного роста. При этом основным психологическим фактором мотивации труда медицинских работников считается осознание ими социальной значимости труда [9]. Полученные результаты послужили основанием считать, что для организации рациональной системы мотивации, ее руководителям необходимо регулярно проводить исследования, направленные на выявление метода, рационального и действенного для каждого сотрудника в организации [3].

Следует отметить, что в настоящее время стала широко изучаться мотивация деятельности персонала медицинских организаций, в том числе различной формы собственности [2, 6, 8, 11, 12]. Установлено, что удовлетворенность врачей заработной платой, условиями труда и атмосферой в коллективе по-разному влияет на вероятность того, будут ли они в целом довольны своей работой [8].

Цель исследования – оценка степени удовлетворенности своим трудом врачей и среднего медицинского персонала стоматологических организаций различной формы собственности и анализ факторов ее определяющих.

Материалы и методы исследования. Оценка степени влияния основных мотивирующих факторов на отношение сотрудников к работе была проведена по данным социологического опроса 420 медицинских работников в возрасте 22-58 лет (средний возраст $35,4 \pm 11,4$ года) стоматологических организаций государственной и частной формы собственности г. Москвы и Московской области. Отбор респондентов осуществлялся сплошным методом, критерием включения в исследования было их информированное согласие. Репрезентативность выборки определялась по таблице В.И. Паниотто [7]. Опрос персонала проводился с использованием специально разработанной анкеты, которая включала блоки, характеризующие следующие параметры: удовлетворенность различными сторонами работы; факторы, действующие на трудовую активность; рейтинг характеристик работы; мотивы, определяющие профессиональную заинтересованность; условия, стимулирующие деятельность. Все респонденты были разделены на группы. 1 группа – медицинские работники стоматологических организаций государственной формы собственности (180 чел.): врачебный персонал (134 чел.), средний медицинский персонал (46 чел.). 2 группа – медицинские работники стоматологических организаций негосударственной формы собственности (250 чел.): врачебный персонал (188 чел.), средний медицинский персонал (62 чел.). Результаты анкетирования были обработаны при помощи компьютерного программного обеспечения *IBM SPSS Statistics v. 14.0* (США). Анализ данных включал стандартные методы описательной статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента, критерия ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. При социологическом опросе были установлены различия в стаже врачебного персонала в зависимости от вида формы собственности медицинской организации, который был продолжительнее в государственных МО. Так, врачи со стажем более 15 лет в них составляли более половины (53,2%), в частных МО – 39,2%, $p < 0,05$. Еще большие различия имели место в стаже среднего медицинского персонала. В негосударственных МО подавляющее большинство работников (73,3%) данного профиля имели стаж менее 5 лет, только 26,7% – 5-10 лет и ни одного работника не было со стажем более 10 лет. Скорее всего, данная ситуация связана с более молодым возрастом указанного персонала.

Уровень квалификации врачей, как показали данные опроса, государственных медицинских организаций был значительно выше частных. Так, квалификационную категорию имели 41,8% и 23,2% врачей-стоматологов, соответственно, $p < 0,05$. Кроме этого, высшая категория была присвоена 26,9% и 8,5% врачам, соответственно, $p < 0,05$.

Определение степени удовлетворенности своим трудом проводилась по шкале 0-100%. Среднее ее значение было высоким во всех наблюдаемых группах. Так, у врачей-стоматологов государственных МО степень удовлетворенности достигала 75,6%, негосударственных МО – 78%, а у среднего медицинского персонала – 84,1% и 74,5%, соответственно.

Вместе с этим, все респонденты высказали свои желания по улучшению условий профессиональной деятельности. Врачебный и средний медицинский персонал медицинских организаций всех видов собственности в подавляющем большинстве случаев назвали такое условие труда как хороший уровень заработной платы и наличие дополнительных льгот. При этом, чаще всех такое условие отмечали средний медицинский персонал частных медицинских организаций (90,9 на 100 опрошенных), что достоверно отличало их от персонала государственных МО (67,7), $p < 0,05$ (табл. 1). На втором месте находилась возмож-

ность планирования работы по своему усмотрению, которую назвали более трети респондентов, кроме среднего медицинского персонала частных организаций (4,5). Для врачей-стоматологов государственных МО в отличие от других респондентов было значимо наличие условий, при которых могла быть замечена и оценена их профессиональная деятельность (33,3), а для среднего медицинского персонала частных МО – возможность прогрессивных перемен (32,3).

Таблица 1

Распределение медицинского персонала по желаниям по улучшению условий труда в зависимости от формы собственности медицинской организации (на 100 опрошенных)

Условия труда	Врачебный персонал		Средний медицинский персонал	
	Государственные МО	Негосударственные МО	Государственные МО	Негосударственные МО
Хороший уровень зарплаты и наличие дополнительных льгот	68,4	56,3	67,7*	90,9
Возможность планирования работы по своему усмотрению	36,8	41,4	32,3*	4,5
Наличие условий, при которых могла быть замечена и оценена профессиональная деятельность	33,3*	19,5	16,1	18,2
Возможность прогрессивных перемен	14,0	20,7	32,3*	9,1

Примечание: * – достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$

Таблица 2

Распределение врачебного персонала медицинских организаций различной формы собственности по степени удовлетворенности своим трудом (на 100 опрошенных)

Условия труда	Степень удовлетворенности					
	Государственные МО			Негосударственные МО		
	Полностью	Частично	Нет	Полностью	Частично	Нет
Размер заработка	10,5	66,7	22,8	26,4	59,8	13,8
Режим работы	50,9	39,7	9,4	51,2	39,5	9,3
Разнообразие работы	47,3	38,2	14,5	51,2	39,5	9,3
Самостоятельность в работе	60,4	28,3	11,3*	71,3	24,1	4,6
Необходимость решения новых проблем	32,0	50,0	18,0*	50,0	44,2	5,8
Соответствие работы личным способностям	61,1	27,8*	11,1*	57,6	40,0	2,4
Возможность должностного продвижения	42,8	28,6*	28,6*	30,6	56,5	12,9
Уровень организации труда	40,7	42,6	16,7	34,9	54,3	10,8
Оснащённость	31,5	51,8	16,7	36,0	51,2	12,8
Отношение с коллегами	74,6	21,8	3,6	80,5	17,2	2,3
Отношение с непосредственным руководителем	65,5	32,7	1,8*	65,1	31,4	3,5

Примечание: * – достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$

При сравнительном анализе было показано, что врачи-стоматологи государственных МО в большей степени были неудовлетворены отдельными условиями своего труда. В первую очередь это касалось возможности должностного продвижения (28,6 против 12,9 на 100 опрошенных, $p < 0,05$), размера заработной платы (22,8 против 13,8), необходимости решения новых проблем (18,0 против 5,8, $p < 0,05$), само-

стоятельности в работе (11,3 против 4,6, $p<0,05$) и соответствия работы личным способностям (11,1 против 2,6, $p<0,05$) (табл. 2). Меньше всего неудовлетворение вызывало отношение с непосредственным руководителем. Больше всего врачи-стоматологи во всех видах организаций были удовлетворены отношениями с коллегами (74,6 и 80,5 на 100 опрошенных).

При анкетировании среднего медицинского персонала была выявлена большая неудовлетворенность отдельными условиями своего труда со стороны работающих в частных медицинских организациях (табл. 3). Чаще всего это касалось разнообразия работы (23,3 против 5,0 на 100 опрошенных, $p<0,05$), оснащённости (20,0 против 5,0), самостоятельности в работе (16,7 против 5,0), отношения с непосредственным руководителем (16,7 против 0), уровня организации труда (15,0 против 5,3). Следует отметить, что персонал данного профиля во всех видах медицинских организаций почти одинаково был неудовлетворен отсутствием возможности должностного продвижения – 27,8 на 100 опрошенных в государственных МО и 20,0 – в частных МО.

Таблица 3

Распределение среднего медицинского персонала медицинских организаций различной формы собственности по степени удовлетворенности своим трудом (на 100 опрошенных)

Условия труда	Степень удовлетворенности					
	Государственные МО			Негосударственные МО		
	Полностью	Частично	Нет	Полностью	Частично	Нет
Размер заработка	19,0	71,4	9,5	13,8	79,3	6,9
Режим работы	72,7*	18,2	9,1	43,3	40,0	16,7
Разнообразие работы	65,0	30,0	5,0*	60,0	16,7	23,3
Самостоятельность в работе	75,0*	20,0	5,0*	53,3	30,0	16,7
Необходимость решения новых проблем	66,7*	27,8	5,6	43,3	43,3	13,3
Соответствие работы личным способностям	75,0*	20,0	5,0	50,0	46,7	3,3
Возможность должностного продвижения	50,0	22,2	27,8	43,3	36,7	20,0
Уровень организации труда	42,1	52,6	5,3*	35,0	50,0	15,0
Оснащённость	60,0*	35,0	5,0*	40,0	40,0	20,0
Отношение с коллегами	70,0*	30,0	0,0	90,3	6,5	3,2
Отношение с непосредственным руководителем	90,0*	10,0	0,0*	58,3	25,0	16,7

Примечание: * – достоверные межгрупповые различия, $p<0,05$

При выявлении факторов, действующих на трудовую активность респондентов, было установлено, что практически единодушное мнение независимо от специальности (врачи, средний медицинский персонал) и формы организации. В государственных МО на первом месте были такие факторы как материальное стимулирование (36,8 и 40,9 на 100 опрошенных), боязнь потерять работу (33,3 и 31,8), моральное стимулирование (26,3 и 22,7) (табл. 4). Минимальное значение имели меры административного воздействия и элементы состязательности (по 14,0). Частные МО отличались тем, что персонал придавал достоверно наибольшее значение трудовому настрою коллектива (46,0 и 64,5). Далее по убыванию располагались такие факторы как материальное (46,0 и 45,2) и моральное (48,3 и 45,2) стимулирование, боязнь потерять работу (31,8 и 22,6). Минимальное значение имели элементы состязательности.

Среди основных мотивов, определяющих работу врачей-стоматологов, обеих форм медицинских организаций были профессиональный интерес, возможность заработать на жизнь, сострадание и помощь больному, а также профессиональный рост. Однако было установлено, что для врачей государственных МО достоверно чаще был важен профессиональный интерес – 71,9 против 58,6 на 100 опрошенных, соответственно, $p<0,05$. Кроме этого, для врачей частных клиник чаще были характерны такие мотивы как возможность помочь в случае необходимости близким, друзьям в сохранении здоровья (37,9 против 28,1, $p<0,05$), расширение возможностей для общения с людьми (20,7 против 8,8, $p<0,05$).

Распределение медицинского персонала по факторам, действующим на их трудовую активность в зависимости от формы собственности медицинской организации (на 100 опрошенных)

Факторы	Врачебный персонал		Средний медицинский персонал	
	Государственные МО	Негосударственные МО	Государственные МО	Негосударственные МО
Материальное стимулирование	36,8	46,0	40,9	45,2
Моральное стимулирование	26,3	48,3*	22,7	45,2*
Меры административного воздействия	14,0	20,7	22,7	16,1
Трудовой настрой коллектива	24,6	46,0*	13,6	64,5*
Общая социально-экономическая ситуация в стране	17,5	20,7	27,3	16,1
Боязнь потерять работу	33,3	17,2*	31,8	22,6
Элементы состязательности	14,0	19,5	13,6	16,1

Примечание: * – достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$

Сравнительный анализ показал, что если для врачей-стоматологов всех организаций основными стимулами к улучшению работы были справедливая оплата труда (75,4 и 77,0 на 100 опрошенных, соответственно), создание комфортных условий труда (56,1 и 64,4), наличие хорошего, современного, медицинского оборудования (45,6 и 70,1), создание возможностей для профессионального роста (40,4 и 56,3), то для работников государственных МО достоверно чаще были важны предоставление социального пакета (33,3 против 16,1, $p < 0,05$), забота о сотрудниках и похвала со стороны руководства (29,8 против 16,1, $p < 0,05$).

Респонденты сообщили, что за последний год увеличились возможности для роста и обучения только 42,1% врачей-стоматологов государственных МО против 64,4% врачей-стоматологов частных МО, $p < 0,05$, испытывали беспокойство, связанное с перспективой потери работы – 47,4% и 25,3%, соответственно, $p < 0,05$.

Установлены достоверные различия при оценке медицинским персоналом основных причин неудовлетворения в работе в зависимости от формы собственности медицинской организации. Так, врачи государственных МО были чаще неудовлетворены оплатой труда (50,9 против 31,0 на 100 опрошенных) и необходимостью выполнения немедицинской работы (заполнение документации) (45,6 против 25,3), а негосударственных МО - системой предоставления отпусков (12,6 против 1,8) ($p < 0,05$) (табл. 5). Соответственно, средний медицинский персонал государственных МО – оплатой труда (59,1 против 29,0 на 100 опрошенных), а негосударственных МО - системой управления (12,9 и 4,4), системой предоставления отпусков (19,4 и 4,5), необходимостью выполнения немедицинской работы (заполнение документации) (25,8 и 13,6) ($p < 0,05$).

Социологическое исследование позволило установить основные проблемы в работе: по мнению врачебного персонала государственных МО, это низкое финансирование ЦО (64,9 против 27,6 на 100 опрошенных, $p < 0,05$) и сильно увеличенный аппарат ЦО (21,1 против 9,2, $p < 0,05$), а частных МО – некомпетентность руководства (29,9 против 12,3, $p < 0,05$), отсутствие самостоятельности в принятии решений (17,2 против 8,8, $p < 0,05$).

Среди основных проблем средний медицинский персонал государственных и частных стоматологических клиник называл низкое финансирование (72,7 и 35,5 на 100 опрошенных). Кроме этого, сотрудники указанного профиля в негосударственных МО к важным проблемам относили некомпетентность руководства (25,8), отсутствие самостоятельности в принятии решений (25,8), однообразии в работе (22,6).

Основными мероприятиями по повышению эффективности работы учреждения, по мнению врачебного персонала государственной МО, являются оплата по труду (47,4 на 100 опрошенных), учеба, курсы повышения квалификации, участие в семинарах (43,9), внимание к нуждам подчиненных (40,4). Врачи-стоматологи частных клиник считают, что наиболее важными в этом отношении являются учеба, курсы повышения квалификации, участие в семинарах (41,4), повышение взаимной заинтересованности сотрудников в результатах выполняемой работы (36,8) и внимание к нуждам подчиненных (33,3).

Оценка медицинским персоналом основных причин неудовлетворения в работе в зависимости от формы собственности медицинской организации (на 100 опрошенных)

Причины	Врачебный персонал		Средний медицинский персонал	
	Государственные МО	Негосударственные МО	Государственные МО	Негосударственные МО
Оплата труда	50,9*	31,0	59,1*	29,0
Организация труда, режим работы	19,3	17,2	27,3	38,7
Система управления	17,5	20,7	4,5*	12,9
Социально-психологический климат	19,3	10,3	4,5	6,5
Система предоставления отпусков	1,8*	12,6	4,5*	19,4
Медицинское обслуживание (страхование)	12,3	12,6	-	6,5
Система предоставления ссуд и других видов помощи	14,0	8,0	13,6	6,5
Незаинтересованность (бездействие) руководства	10,5	18,4	9,1	12,9
Выполнение работы по заполнению документации	45,6*	25,3	13,6*	25,8

Примечание: * – достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$

Ответы на вопросы врачей-стоматологов, определяющие отношение к ним в их медицинских организациях, показали достоверно более положительные результаты у респондентов из негосударственных МО. Прежде всего, касающиеся вопросов о том считаются ли с мнением врача (88,5 против 71,9 на 100 опрошенных, соответственно, $p < 0,05$), поддерживают ли его профессиональное развитие (75,9 против 49,1, $p < 0,05$), получает ли он положительные отзывы о своей работе (72,4 против 54,4, $p < 0,05$).

Было предложено оценить состояние отношения между администрацией и работниками в их организации, что выявило аналогичные ответы в государственных и негосударственных МО. Отношения спокойные, без внутренней напряженности были отмечены в 52,6% и 40,2% случаев, полного взаимопонимания и сотрудничества – в 15,8% и 23%, напряженные, но не доходящие до открытого конфликта - в 15,85 и 12,6%, соответственно. Следует отметить, что некоторые респонденты затруднились ответить на этот вопрос (15,8% и 25,3%).

Кроме этого, были получены суждения врачебного персонала о деятельности их руководителей (главных врачей и заведующих), которые имели достоверные различия в зависимости от места работы респондентов. У врачей-стоматологов изучаемых медицинских организаций суждение о деятельности главных врачей при принятии ими рабочих решений и об отношении с подчиненными достоверно не различалось, $p > 0,05$. По мнению врачебного персонала, при осуществлении контроля за работой главные врачи негосударственных МО чаще осуществляют незначительный (периодический) контроль (58,6 против 21,1 на 100 опрошенных, $p < 0,05$) и стараются развивать взаимный контроль в коллективе (28,7 против 15,8, $p < 0,05$).

Следует отметить некоторые различия в деятельности главных врачей при поручении заданий и побуждении подчиненных – в государственных МО чаще применялось уговаривание – 29,8 против 10,3 на 100 опрошенных, соответственно, $p < 0,05$) и при стимулировании подчиненных – реже использовались поощрение, одобрение, похвала (15,8 против 37,9, $p < 0,05$), предпочиталось не поощрять и не наказывать (24,6 против 10,3, $p < 0,05$).

По мнению врачей-стоматологов, имели место меньшие различия в деятельности заведующих государственных и не государственных МО. Это касалось вопросов осуществления контроля за работой, поручения заданий и побуждения подчиненных и отношения с ними. Заведующие государственных МО реже принимали решение единолично (3,5 против 12,6 на 100 опрошенных, $p < 0,05$), чаще учитывали мнение узкого круга сотрудников (28,1 против 13,8, $p < 0,05$), не поощряет и не наказывает при стимулировании подчиненных (15,8 против 1,1, $p < 0,05$).

При оценке денежных доходов своей семьи в среднем, в государственных МО 52,3% врачей-стоматологов и 46,9% среднего медицинского персонала считали, что денег хватает только на самое необходимое, 46,7% и 49,9% – доходы позволяют нормально питаться и одеваться, но не позволяют ку-

пить бытовую технику, автомобиль, квартиру. Денег не хватает на самое необходимое, даже на питание у 1% врачей и 3,2% среднего персонала. В медицинских организациях частной формы собственности менее обеспеченными оказался средний медицинский персонал. Так, 50,1% врачей-стоматологов и 57,7% среднего медицинского персонала считают, что денег хватает только на самое необходимое, 49,5% и 44,7% – доходы позволяют нормально питаться и одеваться, но не позволяют купить бытовую технику, автомобиль, квартиру. Денег не хватает на самое необходимое, даже на питание у 0,4% врачей и 5,4% среднего персонала.

Подробно были изучены вопросы, касающиеся оплаты труда медицинских работников различного профиля и в организациях с различными формами собственности. Врачи-стоматологи государственных МО отличались тем, что достоверно реже считали оплату своего труда справедливым (12,3 против 35,6 на 100 опрошенных, $p < 0,05$) и указывали на то, что объем выполняемой ими работы превышает физические возможности (33,3 против 6,9, $p < 0,05$), кроме этого, больше респондентов стали бы работать лучше при увеличении зарплаты (31,6 против 16,1, $p < 0,05$).

Средний медицинский персонал государственных МО также редко считал оплату своего труда справедливым (13,6 против 29,0, $p < 0,05$). В частных клиниках персонал данного профиля чаще отмечал задержки заработной платы (19,4 против 4,5, $p < 0,05$), необходимость выполнять несвойственные работы (51,6 против 22,7, $p < 0,05$), превышение объема выполняемой ими работы превышающей существующие нормативы (29,0 против 18,2, $p < 0,05$).

Значительная часть респондентов сообщили, что занимаются дополнительными подработками. Чаще всего это были врачебный и средний медицинский персонал государственных МО – 56,9% и 54,5%, соответственно, и реже медицинские работники негосударственных МО – 46% и 29%. Большинство опрошенных (41,9%) дополнительно работали в других частных МО, одна пятая часть (20,4%) – в своей медицинской организации. Следует отметить, что 9,5% врачебного и среднего медицинского персонала подрабатывали вне сферы здравоохранения, а 5,4% на дому. В других государственных МО совмещали работу только 6,5% респондентов.

Оказалось, что определенная часть медицинских работников хотели найти подработку: в государственных МО 26,3 врачей и 18,2 среднего медицинского персонала на 100 опрошенных; в частных МО – 24,1 и 35,5, соответственно. Интересно отметить, что в других негосударственных МО одинаково часто подрабатывали врачи (24,6 и 26,4), в своем учреждении – средний медицинский персонал государственных МО (36,4 против 6,5 $p < 0,05$). Выявленная высокая доля среднего персонала негосударственных МО (35,5 против 18,2, $p < 0,05$), желающего подрабатывать, возможно, объясняется недостаточным уровнем зарплаты, о чем было сообщено выше.

Большинство медицинских работников государственных и частных МО оценивали себя как имеющих достаточный уровень квалификации для работы в настоящей должности. При этом мнение врачей достоверно не различалось – 70,2 и 60,9 на 100 опрошенных, $p > 0,05$. Средний медицинский персонал частных МО значительно чаще считал достаточным свой уровень подготовки – 90,3 против 59,1, $p < 0,05$, а государственных МО – высоким (27,3 против 0, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показал, что в большинстве случаев частота применяемых и желаемых поощрений имела существенные различия в зависимости от должности респондента и формы медицинской организации. По мнению врачебного персонала, в негосударственных МО чаще применялись такие поощрения как похвала подчиненного (49,4 против 31,6 на 100 опрошенных, $p < 0,05$), предложения более перспективной работы (17,2 против 5,3, $p < 0,05$), расширение полномочий (19,3 против 7,0, $p < 0,05$), улучшение условий работы (29,9 против 17,5, $p < 0,05$), гибкий рабочий график (40,2 против 12,3, $p < 0,05$), медицинское страхование (27,6 против 14,0, $p < 0,05$). А в отношении желаемых поощрений представлены социальные льготы – страхование жизни (73,6 против 31,1, $p < 0,05$), оплата питания (73,6 против 35,1, $p < 0,05$), проезда / бензина (75,9 против 35,1, $p < 0,05$).

При анкетировании среднего медицинского персонала установлено достоверное преобладание применяемых поощрений в частных МО по большинству позиций. Наиболее значимыми из них были: похвала подчиненного (74,2 против 22,7 на 100 опрошенных, $p < 0,05$), благодарность руководителя (58,1 против 9,1, $p < 0,05$), участие в принятии решений (41,9 против 0,0, $p < 0,05$), премии (35,5 против 22,7, $p < 0,05$), гибкий рабочий график (32,3 против 4,5, $p < 0,05$). Почти по всем позициям желаемых поощрений преобладали работники частных МО. Особенно это касалось направления на учебу, повышение квалификации (54,8 против 18,2, $p < 0,05$), оплаты курсов, обучения (51,6 против 9,1, $p < 0,05$), предложения более перспективной работы (54,8 против 4,5, $p < 0,05$), улучшения условий работы (41,9 против 13,6, $p < 0,05$), гибкого рабочего графика (45,2 против 9,1, $p < 0,05$) и различных социальных льгот (медицинское страхование, оплата питания и проезда).

Заключение. Как свидетельствуют данные литературы, многие руководители медицинских организаций при разработке комплексных программ мотивации персонала не учитывают личностные особенности каждого сотрудника, его психологические качества и мотивационную структуру. Поэтому они являются недостаточно эффективными при практическом применении, снижая результаты деятельности

медицинской организации в целом и качество оказываемой пациентам медицинской помощи.

Проведенное социологическое исследование позволило установить различия в удовлетворенности профессиональной деятельностью и условиями труда врачебного и среднего медицинского персонала стоматологических организаций различной формы собственности. При этом были выявлены факторы, определяющие мотивацию труда персонала современной медицинской организации, позволяющие дифференцированно подходить к разработке мероприятий по улучшению разносторонней деятельности персонала. Так, основными направлениями в совершенствовании системы мотивации персонала могут быть: материальное и нематериальное стимулирование; оптимизация организации труда; вовлечение персонала в процесс управления организацией и принятия управленческих решений; повышение профессиональных качеств сотрудников, обеспечение адекватных поощрений и социальных услуг.

Таким образом, в новых социальных и экономических условиях реальную ценность для лечебно-профилактических учреждений представляет комплексная, четко функционирующая система разносторонней мотивации персонала, учитывающая потребности сотрудников и их особенности, способная гибко перестраиваться в связи с переходом на высокие медицинские и организационные технологии и требования рынка. Полученные результаты могут быть использованы организаторами здравоохранения и руководителями стоматологических организаций различной формы собственности.

Литература

1. Бреусов А.В., Чирков В.А., Зиновьев П.В. Практические аспекты управления процессом мотивации персонала медицинской организации // Вестник современной клинической медицины. 2016. № 9(2). С. 117–119.
2. Бутова В.Г., Олесов А.Е., Зуев М.В., Умарова К.В., Жеребцов А.Ю., Пешков В.А. Мониторинг компетентности медицинских работников стоматологических организаций в новой системе оплаты труда // Российский стоматологический журнал. 2017. № 21(4). С. 211–216.
3. Васильченко Л.В. Многообразие методов мотивации персонала в медицинских учреждениях (на примере ОГАУЗ «Санаторий «Красиво»). В сборнике материалов XI Международной научно-практической конференции: Современные образовательные технологии в мировом учебно-воспитательном пространстве / под ред. Чернова С.С. 2017. С. 46–49.
4. Калабина Е.Г. Политика стимулирующей оплаты труда в бюджетных медицинских учреждениях // Вестник Омского университета. Серия: Экономика. 2016. № (1). С. 120–128.
5. Костикова А.Ю., Черкасов С.Н. Мотивационные установки руководителей медицинских организаций // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 19(4). С. 78–80.
6. Литвишко А.В. Мотивация фармацевтического персонала // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. № 7(5). С. 714.
7. Паниотто В.И., Максименко В.С. Статистический анализ социологических данных. Киев: Издательский дом «КМ Академия», 2004.
8. Панкевич В.И., Школьников М.А., Югай М.Т. Удовлетворенность врачей своим трудом в государственных и частных медицинских организациях // Вестник Росздравнадзора. 2015. № (5). С. 69–78.
9. Панчук Е.Ю. К проблеме мотивации труда персонала медицинского учреждения // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Психология. 2017. № 20. С. 44–53.
10. Репринцева Е.В. Направления повышения эффективности деятельности медицинской организации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № (2-2). С. 254–257.
11. Тихтерекова Н.С. Проблемы профессиональной мотивации работников медицинских организаций // Научный журнал. 2016. № 6 (7). С. 138–139.
12. Цветкова С.Б., Цветанова К.Т., Христова И.Р., Петрова Д.Ю. Изучение влияния рабочей среды на мотивацию медицинских специалистов - типовой проект // Евразийский союз ученых. 2016. № 24(3-4). С. 73–77.

References

1. Breusov AV, Chirkov VA, Zinov'ev PV. Prakticheskie aspekty upravleniya processom motivacii personala medicinskoj organizacii [Practical aspects of management of the process of motivation of medical organization personnel]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2016;9(2):117-9. Russian.
2. Butova VG, Olesov AE, Zuev MV, Umarova KV, ZHerebcov AYU, Peshkov VA. Monitoring kompetentnosti medicinskih rabotnikov stomatologicheskikh organizacij v novej sisteme oplaty truda [Monitoring the competence of health workers dental organizations in the new remuneration system]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2017;21(4):211-6. Russian.
3. Vasil'chenko LV. Mnogoobrazie metodov motivacii personala v medicinskih uchrezhdeniyah (na primere OGAUZ «Sanatorij «Krasivo») [Variety of methods of motivation of the personnel in medical institutions].

V sbornike materialov XI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii: Sovremennye obrazovatel'nye tekhnologii v mirovom uchebno-vospitatel'nom prostranstve. Pod red. Chernova SS. 2017. Russian.

4. Kalabina EG. Politika stimuliruyushchej oplaty truda v byudzhetnyh medicinskih uchrezhdeniyah [policy of stimulating wages in public health institutions]. Vestnik Omskogo universiteta. Seriya: Ekonomika. 2016;(1):120-8. Russian.

5. Kostikova AYU, Cherkasov SN. Motivacionnye ustanovki rukovoditelej medicinskih organizacij [Motivational attitudes of heads of medical organizations]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2017;19(4):78-80. Russian.

6. Litvishko AV. Motivaciya farmacevticheskogo personala [Motivation of pharmaceutical personnel]. Byulleten' medicinskih in-ternet-konferencij. 2017;7(5):714. Russian.

7. Paniotto VI, Maksimenko VS. Statisticheskij analiz sociologicheskikh dannyh [Statistical analysis of sociological data]. Kiev: Izdatel'skij dom «KM Akademiya»; 2004. Russian.

8. Pankevich VI, SHkol'nikova MA, YUgaj MT. Udovletvorennost' vrachej svoim trudom v gosudarstvennyh i chastnyh medicinskih organizacijah [Satisfaction of physicians with their work in public and private health organizations]. Vestnik Roszdravnadzora. 2015;(5):69-78. Russian.

9. Panchuk EYU. K probleme motivacii truda personala medicinskogo uchrezhdeniya [the problem of motivation of labour of personnel of the medical institution]. Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psihologiya. 2017;20:44-53. Russian.

10. Reprinceva EV. Napravleniya povysheniya ehffektivnosti deyatelnosti medicinskoj organizacii [Directions of improving the efficiency of the medical organization]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2017;(2-2):254-7. Russian.

11. Tekhterekova NS. Problemy professional'noj motivacii rabotnikov medicinskih organizacij [The problem of professional motivation of employees of medical organizations]. Nauchnyj zhurnal. 2016;6 (7):138-9. Russian.

12. Cvetkova SB, Cvetanova KT, Hristova IR, Petrova DYU. Izuchenie vliyaniya rabochej sre-dy na motivaciyu medicinskih specialistov - tipovoj proekt [study of the effect of working environment on motivation of health professionals]. Evrazijskij soyuz uchenyh. 2016;24(3-4):73-7. Russian.

Библиографическая ссылка:

Канева Д.А., Бреусов А.В., Харченко В.В. Социологические аспекты деятельности медицинского персонала стоматологических организаций различной формы собственности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-7.pdf> (дата обращения: 23.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16197. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 611

ГОМЕОСТАЗ, КАК ПОСТОЯНСТВО НЕПОСТОЯННОГО
(обзор литературы)

В.В. ЕСЬКОВ*, К.А. ХАДАРЦЕВА**, О.Е. ФИЛАТОВА*, Д.В. ИВАНОВ**

*Сургутский государственный университет,

пр-т. Ленина, д. 1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, 628403, Россия

**Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 30012, Россия

Аннотация. В обзоре проведен анализ литературных источников, в которых излагаются отдельные аспекты такого состояния внутренней среды организма человека, как гомеостаз. Гомеостаз представляется как относительное постоянство внутренней среды, в которой непрерывно происходит видоизменение клеток, тканей, биологических жидкостей, гормонов, ферментов, метаболитов. А это и есть непостоянство. Все сложные системы (*complexity*) – системы третьего типа (в терминологии теории хаоса и самоорганизации систем) постоянно эволюционируют. При этом системный анализ и синтез позволяют вести поиск вариантов внешнего управления такими сложными системами. Гомеостаз в организме зависит от активности тонической и фазической моторных систем, сопряженных с вегетативной регуляцией и комплексом ГАМК-допамин. Определены экзогенные и эндогенные синтоксины и кататоксины, способствующие модуляции программ адаптации, тем самым обеспечивающие «постоянство непостоянного». Определена также роль крови и ее компонентов (эритрона и лейкона), возможности ее самоорганизации при определенных условиях, в том числе при передаче информации от слабых управляющих воздействий электромагнитных полей различной структуры. Показана важность метода спектрофотометрии аутофлуоресценции в диагностике.

Ключевые слова: гомеостаз, теория хаоса и самоорганизации, информация, управление в живых системах, системный анализ и синтез, постоянство непостоянного, фазатон мозга, третья парадигма, синтоксические и кататоксические программы адаптации, аутофлуоресценция.

HOMEOSTASIS, AS THE CONSTANCY OF THE INCONSTANCY
(literature review)

V.V. ES'KOV*, K.A. KHADARTSEVA**, O.E. FILATOVA*, D.V. IVANOV**

*Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug, 628403, Russia

**Tula State University, 92, Lenina Ave., Tula, 30012, Russia

Abstract. The review analyzes literature sources in which certain aspects of the state of the internal environment of the human body, such as homeostasis, are presented. Homeostasis is represented as a relative constancy of the internal environment, in which the cells, tissues, biological fluids, hormones, enzymes, metabolites continuously change. And this is inconstancy. All complex systems (*complexity*) – systems of the third type (in the terminology of the theory of chaos and self-organization of systems) are constantly evolving. At the same time, system analysis and synthesis allow searching for variants of external control of such complex systems. Homeostasis in the body depends on the activity of tonic and phasic motor systems, coupled with vegetative regulation and the GABA-dopamine complex. Exogenous and endogenous syntoxins and catatoxins that contribute to the modulation of adaptation programs are determined, thereby ensuring the "constancy of the inconstancy". The role of blood and its components (erythron and leucon), the possibility of its self-organization under certain conditions, including the transfer of information from weak control effects of electromagnetic fields of different structures, is also determined. The importance of the method of spectrophotometry of autofluorescence in diagnostics is shown.

Key words: homeostasis, the theory of chaos and self-organization, information, control in living systems, system analysis and synthesis, the constancy of the inconstancy, brain phasaton, the third paradigm, syntoxin and catatoxin adaptation programs, autofluorescence.

Определяя *гомеостаз*, как особое состояние внутренней среды живого организма, Клод Бернар отмечал: «Постоянство или стойкость внутренней среды, гармонический набор процессов, являются условием свободной жизни организма». При этом, акцент делался именно на «постоянстве» этой среды. Специалисты *общей теории систем* и биофизики, изучая неравновесные системы, заложили основы кибернетики и синергетики, и пришли к иному толкованию *гомеостаза* и стационарных режимов биологических систем, чем ранее. Трактовать постоянство внутренней среды, как $dx/dt=0$ (где x – вектор состоя-

ния системы), как неизменность функции распределения $f(x)$ – представлялось не корректным. Непрерывное и хаотическое движение $x(t)$ в *фазовом пространстве состояний* (ФПС) – это хаос параметров системы или неопределенность $f(x)$. У.Р. Эшби считал *гомеостаз* свойством человекомерных систем, применимым для любых сложных систем, находящихся в динамическом равновесии [6].

Понятие динамического равновесия основывается на наличии устойчивого среднего значения $\langle x \rangle$ и флуктуации параметров $x(t)$ вокруг этого среднего $\langle x \rangle$. Для сложных биологических систем (*complexity*), или *систем третьего типа* (СТТ) – это исключено из-за постоянной их эволюции. *Гомеостаз*, как условное равновесие, постоянно эволюционирует в ФПС. Традиционное (в рамках детерминизма и стохастики) понятие равновесия – не применимо для *гомеостаза*. Объективным фактором в биологических системах является «постоянство непостоянного» [7, 30, 35].

По мере развития новых взглядов на управление в живых системах, обусловленных развитием теории медицины и подтвержденных результатами современных комплексных аналитических исследований, стало необходимым осуществление системного синтеза. Системный анализ неисчерпаемой информации, получаемой от живых объектов, позволяет приблизиться к пониманию закономерностей процессов жизнедеятельности. Фрактальность структур живых организмов, иерархичность управления ими, наличие странного аттрактора, акцептора результата действия (по П.К. Анохину), самоорганизация функциональных систем при помощи слабиинтенсивных, но достаточных для осуществления управления, эндогенных и экзогенных воздействий – подтверждают необходимость целостного восприятия живого организма, человека, как системы. Поиск способов внешнего управления, возможностей влияния на скорость и направленность процессов саморегуляции, адаптации в системе – возможен только при системном аналитико-синтетическом подходе [2, 25].

Теория автоматического управления (включающая в себя теорию автоматического регулирования) разрабатывалась преимущественно для неживых объектов, хотя изначально процессы в биологических объектах служили ориентиром, объектом математического моделирования при формулировании основных положений теории. Именно поэтому работы в области физиологии, в частности, П.К. Анохина, в свое время легли в основу кибернетики, как науки об управлении. Дальнейшее использование методов системного анализа и синтеза позволило видоизменить научное мировоззрение. Начала развиваться *теория хаоса и самоорганизации* (ТХС) систем, как основа *третьей парадигмы* (*первая* – детерминистская, *вторая* – стохастическая). Предметом изучения становятся сложные системы (*complexity*), в том числе – биологические. Были определены характерные для *complexity* отличительные признаки, осуществлена разработка специальных методов математической обработки показателей жизнедеятельности для таких систем [10].

Обеспечение нейромоторного, вегетативного и нейромедиаторного гомеостаза в норме препятствует развитию и формированию патологических систем нейромоторных дискинезий. Вентролатеральный комплекс ядер таламуса (*VOA* – передняя часть и *VOP* – задняя часть) участвует в регуляции активности *фазической* и *тонической* систем. При этом *тоническая моторная система* выступает в комплексе с *парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы*, а *фазическая моторная система* образует комплекс с *симпатическим отделом вегетативной нервной системы*. Обе эти системы объединены в иерархическую систему – *фазатон мозга* (ФМ), первичную схему которого предложил В.В. Скупченко (1991). ФМ – это нейромедиаторный комплекс взаимодействия допамина и ГАМК, осуществляющий регуляцию *тонического* и *фазического* компонента комплекса. Значимость таламического регулирования подтверждается клинической практикой. Так, при нейрофизиологической операции дифференцированной таламотомии – деструкция *VOP* прекращает тремор, а *VOA* – уменьшает ригидность мышц. Дисбаланс этих комплексов приводит к развитию различного типа дискинезий и патологий нейромоторного, вегетативного и нейромедиаторного комплексов. Математическая трактовка подобных процессов сейчас рассматривается более подробно с позиций *компарментно-кластерного подхода* как одного из перспективных направлений развития современной медицинской кибернетики. Этот подход базируется на кластерной теории биосистем и является наиболее разработанной аналитической теорией.

Подобные клинко-патофизиологические обобщения, фактически, предлагают новую нейродинамическую модель структурно-функциональной организации системы моторно-вегетативной регуляции двигательных и других функций человека. Применение синтоксинов – гирудотерапии, транскраниальной электростимуляции, лазерофореза серотонина, ГАМК, фенибута или инъекции раствора *KCl*, оказывают модулирующее действие на ФМ. Существенно, что гуморальное воздействие значительно длительней и устойчивей чем нейромоторный компонент. С этих позиций можно корректировать течение любой болезни, когда пациента надо устойчиво перевести из тонической области в фазическую, или наоборот. Какие же методы использует врач – это дело индивидуальное [12, 13, 21, 22, 33, 36].

Адаптивные механизмы (*синтоксические* и *кататоксические*) тесно связаны с функцией мозга, как основные факторы прогрессивного эволюционного развития, и зависят от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации* (КПА) наблюдаемое при действии агрессивных экзо- и эндогенных факторов большой интенсивности, сопровож-

дается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином, а затем и глюкокортикоидами – через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Организм при этом активно отражает микробную агрессию, либо другую чужеродную стресс-атаку, но, при превышении интенсивности в определенных пределах, может привести его к гибели. Одновременно с активацией КПА запускаются и *синтоксические программы адаптации* (СПА) направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. При этом, вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель организм его ослабляет. Активность КПА начинает сдерживаться, поскольку угнетение антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости организма (разрушению мембранных структур, массивному тромбиногенезу, развитию коагулопатии потребления). При этом важным фактором адаптации к стрессовым ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов при действии различных раздражителей, которая тормозит выход либеринов и выделение ГАМК, дофамина, серотонина, опиоидных и других тормозных медиаторов. Эти тормозные системы ограничивают стресс-реакцию и играют важную роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям [24, 23].

В современных исследованиях учитывается роль *гипоталамо-гипофизарно-половой (репродуктивной) системы*, которая в ответ на раздражители выделяет фертильные факторы, обеспечивающие включение СПА. Фертильные факторы постоянно присутствуют в организме как синтоксины и активно вырабатываются в репродуктивных органах – *α_2 -микроглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический- β_1 -гликопротеид* (ТБГ) и др. Эта группа биологически активных веществ хорошо изучена при протекании нормального и патологического репродуктивного цикла [4, 31].

В ходе возникновения и развития реакции на экзо- или эндогенный стресс остается неясным вопрос о пусковых механизмах, активирующих и стимулирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, которой с первых работ Г. Селье придавалось особо важное значение во всех исследованиях посвященных адаптационному синдрому. Общеизвестно, что в развитии реакции организма на любое воздействие значимы две системы – симпатoadреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. Их возбуждение сопровождается накоплением во внутренней среде, включая и кровь, катехоламинов, кортикостероидов и тироксина с резким повышением энергетического потенциала, направленного на оказание активного сопротивления. Активация адренергических структур мозга и включение КПА проявляется накоплением в крови адреналина, норадреналина, кортизона и гормонов щитовидной железы. Возбуждение эфферентных звеньев адаптивного рефлекса активирует деятельность супраспинальной моторной системы и адренергических механизмов мозга. Первая из них определяет объем и характер адаптации сократительной активности скелетных мышц, вторая – субстратное обеспечение и метаболическую модуляцию окислительных процессов в мышцах и внутренних органах, а также неметаболические терморегуляционные эффекты. Согласование моторной деятельности с адренергической регуляцией является решающей в регуляции адаптации.

Выделяющиеся эндогенные фертильные факторы сдерживают активность КПА. Введение веществ, содержащих естественные синтоксины, сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать с различного рода раздражителями. Распад глюкозы или формы ее аккумуляции – гликогена – является энергетическим источником, непосредственно используемым животными клетками.

От метаболического пути цикла Кребса зависит сознательная моторная активность индивида в окружающей среде, что обусловлено энергией, освобождающейся в нервно-мышечной системе. Под влиянием НАДФ. H_2 происходит восстановительное карбоксилирование пирувата в малат, в результате чего регенерируются дикарбоновые кислоты цикла лимонной кислоты. Осуществляется синтез и гидрокселирование стероидов, гидрокселирование предшественников адреналина и тироксина. Модулятором этого процесса могут быть *синтоксины* – экзогенная ГАМК, серотонин, фертильные факторы, фитоэкдистероиды. При этом резко активируются антиоксидантные и противосвертывающие механизмы крови. Увеличение концентрации эндогенной ГАМК в гипоталамических структурах является индикатором включения СПА. Введение *синтоксинов* в течение двух недель способствует снижению активности КПА, что сопровождается нормализацией липидного, углеводного и других видов обмена с восстановлением гомеостаза.

В поддержании гомеостаза, как «постоянства непостоянного», активно участвуют *биологические жидкости* (БЖ), в частности, кровь с такими компонентами, как *эритроциты* и *лейкоциты*. Тезисографические исследования показали, что разнообразные химические и физические воздействия, влияя на весь человеческий организм, его системы, органы, ткани, клетки, изменяют характер кристаллизации БЖ. Сама кристаллизация является неравновесным процессом самоорганизации, единством постоянного и не постоянного, подтверждающим фрактальную геометрию природы на всех ее уровнях [2, 14, 15, 18-20].

Мало изучены процессы, *самоорганизации* БЖ, протекающие на субатомарном и атомарно-молекулярном уровне, при потере ими воды, включая реакции образования автоволн, вихреобразования,

кристаллизации смеси сложных биологических молекул, многие из которых несут информационную нагрузку, отражающую гомеостатические механизмы. С развитием *нанотехнологий* прогресс в этих исследованиях может быть связан с изучением сильных и слабых воздействий. При этом для биологии и физиологии важно, что даже слабые воздействия на атомы и молекулы могут быть «переданы» на уровень целостного макроорганизма опосредованно, через те или иные носители, включая информационные [32].

Информация является вместе с энергией и веществом, третьей важнейшей сущностью, как микромира, так и макромира. В общем плане под *информацией* понимаются сведения, которые хранятся в различных носителях: в радиосигналах, потоках других излучений, в рельефе ключа, позволяющего открыть «свой» замок, в сложных структурах биологических молекул, что способствует живым клеткам вырабатывать специфические белки к определенным тканям, или иммуноглобулины для уничтожения вредных микроорганизмов. Доказано, что информационные сигналы способны в короткие сроки изменять состояния клеток и жидких сред организма, влияя на поляризацию молекул и структур, способных поляризоваться с невероятными скоростями. Если самые быстрые химические реакции происходят за 10^{-6} с, то электронная поляризация диэлектриков, которыми являются биополимеры, совершается за 10^{-13} – 10^{-11} , ионная – 10^{-13} – 10^{-11} , ориентационная – 10^{-10} с [30]. Особый научный интерес вызывают процессы, связанные с информационным обменом и откликом самоорганизующихся систем на слабые воздействия физических факторов, включая во многом еще неисследованные влияния энергоинформационных матриц. Наблюдения за *самоорганизацией* тизограмм крови и ее препаратов дают основание заключить, что в этом процессе проявляется целый ряд природных паттернов оперирования информацией, скрытой в жидких, жидкокристаллических и кристаллических структурах. Это объясняет возможность коррекции гомеостаза в *complexity* при помощи различных внешних воздействий [1, 34].

Информация обладает пятью основными свойствами: ее можно собирать, хранить или запоминать, передавать, обрабатывать или преобразовывать и использовать. И вместе с тем *информация* – это первичный и неопределяемый термин, даже в информатике. Отсутствие четкого определения не мешает, однако, проводить измерения объема информации и обрабатывать его. Однако смысл и значимость информации – понятия сугубо субъективные, свойственные человеку. В физиологии считается, что регуляция процессов биологического синтеза у человека за счет микроэнергетической и микроэлементной «подкачки» сопряжена с нестабильными состояниями микроструктур и сред организма с быстро меняющимися параметрами. В случае хаотического попадания на самоорганизующуюся систему сразу нескольких потоков биологически значимой информации – отдельные организмы и их структуры реагируют по-разному, вследствие вероятностного характера изменений динамических структур биологической материи. Направленная узко ограниченная когерентная информационная биоэнергетическая «струйка», может привести к стабилизации и формированию микроструктур и сред конкретного организма. Организм человека способен вычленивать из множества неспецифических сигналов нужную компоненту, запускаящую такую же цепь восстановительных саэнгенетических реакций, как и специфическое, несущее химическую информацию, вещество (лекарственный препарат, фермент и т.п.) [11].

Возможности управляющих воздействий электромагнитных полей и излучений подтверждается рядом исследований влияния низкоэнергетического *сверхвысокочастотного* (СВЧ) излучения на функции клеток крови с достижением значимого клинического эффекта при внебольничных пневмониях [3, 8, 9, 26-29].

Наиболее гармонично устроенным природным оператором *информации*, успешно работающим с ней как с существенно энтропийным процессом, является человеческий организм в целом, и его мозг, обладающий свойством сознания. В памяти мозга имеется фильтр (код) формирующий функцию распределения смыслов, поэтому организм способен читать *информацию*, представляемую извне посредством химических сигналов малой информационной емкости, генерации импульсов – потенциалов действия (как свертков информации). Это возможно за счет жидкокристаллических конструкций, например, генов – вещества хромосом, либо за счет «био-СВЧ» – сверхвысоких электромагнитных излучений, генерируемых каждой биосистемой [5, 20].

Накопленные в научных исследованиях данные разных авторов, включая и наши, свидетельствуют о нарушениях функций самых разных клеток и систем организма людей под влиянием экзогенных факторов, которые, воздействуя на организм, его форменные элементы, автоколебательные процессы и текучесть жидкой части крови, вызывают нарушения использования организмом информации в отношении процессов клеточного дыхания. Оценка этих нарушений в целостном организме, живых и переживающих тканях, различных клетках, в том числе эритроцитах здоровых и больных людей, представляет до сих пор определенные трудности. Аутофлуоресценция эритроцитов при телевизионной микроспектрофотометрии характеризуется более узким спектром свечения, чем у покровных тканей в различных топографических участках и биологически активных точках. При исследовании эритроцитов выявляются отличия в интенсивности их флуоресценции, зависящей от их формы и изменений ультраструктуры. Усовершенствованные приборные комплексы дают хорошо воспроизводимые результаты при регистрации интенсивности свечения различных клеток и ограниченных участков покровных тканей на длинах

волн 455-700 нм. Общеизвестен факт участия в феномене флуоресценции не только ферментов из групп пиридиннуклеотидов и флавопротеидов, но и большого количества других ферментов и белков, из которых построены живые клетки или ткани. В экспериментах «в пробирке», *in situ* и в клинических наблюдениях подтверждена возможность спектрофотометрического исследования эритроцитов для оценки их участия в обеспечении клеточного дыхания покровных тканей и установлены зависимости их аутофлуоресценции от морфологических характеристик клеток. Показано также, что конфигурация эритроцитов в значительной степени влияет не только на кинетику крови, но и имеет существенные связи с уровнем обмена веществ (биологического окисления), функцией внешнего дыхания и энергии в тканях. Получены косвенные данные о том, что эритроциты больного организма приобретают в результате заболеваний структурные изменения, ведущие к искажению восприятия и переноса информации важных для межклеточных взаимодействий. Они согласуются с мнением других исследователей о том, что эхиноцитоз и пойкилоцитоз значительно ухудшают энергоинформационный обмен. Это может быть обусловлено встраиванием в мембраны холестерина, последующим снижением текучести мембран, нарушением обмена карбоксильных групп в виде CO_2 , которые играют важную роль в сборке жирных кислот в клеточных оболочках. При этом регистрируются изменения аутофлуоресцентного отклика клеток на УФ-облучение, что ведет к нарушению в предоставлении эритроцитами больного организма информации об изменениях содержания углекислого газа, кислорода, окислов азота, антигенов к рецепторам синокаротидной зоны и аорты, к ЦНС [17].

Продемонстрировано, что различные функциональные пробы за 5 минут до наступления состояния анаэробного порога приводят к увеличению интенсивности аутофлуоресценции покровных тканей и флуоресценции эритроцитов дискоидной формы. При этом нативная флуоресценция трансформированных эритроцитов либо уменьшается (у стоматоцитов на 17-18%, у части пойкилоцитов и шизоцитов – на 13-14%), либо остается на стабильно пониженном уровне (эхиноциты-III, сфероциты и клеточные тени). Характерно снижение интенсивности естественной флуоресценции в 3-5 раз у пойкилоцитов, по сравнению с дискоцитами. Это связано с известными деструктивными процессами в мембранном аппарате и цитозоле этих функционально неполноценных и необратимо измененных клеток.

Были обнаружены различия в аутофлуоресценции эритроцитов различной конфигурации: дискоциты флуоресцируют преимущественно сине-голубым светом, но некоторые зоны наружных частей их тора флуоресцируют бело-розовым цветом. Стоматоциты-III флуоресцируют неравномерно, преимущественно фиолетовым светом, а участки свечения синим и розовым светом заметно сужаются в размерах, принимая вид сектора или треугольника. При этом средние интенсивности свечения эритроцитов у больных достоверно ниже (в 1,5 раз), чем у здоровых людей. Показано, что «послойная» флуоресценция клеточных участков, ответственных за формирование в зоне пеллора дискоидных клеток и участков клеток, подвергшихся деформациям, либо деструктивным изменениям, характеризуется низкоинтенсивной аутофлуоресценцией. Закономерно то, что наружные части тора эритроцитов здорового организма светятся несколько ярче, чем центральная часть клетки. Установлена зависимость флуоресценции эритроцита от состояния инкубационной среды: при обезвоживании – в высыхающем препарате незадолго до полного высыхания внеклеточной жидкости у отдельных эритроцитов интенсивность свечения в УФ-лучах возрастало до 5 раз за счет флуоресценции наружных частей тора, тогда как центральные части этих клеток почти полностью переставали флуоресцировать. Этот феномен требует дополнительной расшифровки. Можно предположить, что это наблюдается, когда клетка начинает терять внутриклеточную воду. Возможно, подпороговое для эритроцита высыхание приводит на определенном этапе к конформационным изменениям поверхностных молекул мембран клетки, когда в биомолекулах увеличивается число химических групп с двойными связями и, соответственно, с числом способных к перемещению под влиянием УФ-излучения с орбиты на орбиту электронов [16].

Заключение. Можно констатировать, что основными свойствами сложных систем (*complexity*) являются неопределенность и непрогнозируемость. Присущий таким системам *гомеостаз*, как постоянство внутренней среды, обеспечивается за счет непостоянства инфраструктуры этой среды, которая непрерывно эволюционирует. Это постоянство непостоянного является основой самоорганизации, присущей системам третьего типа.

Литература

1. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 2. С. 39–41.
2. Гаврильчак И.Н., Игнатъев В.В., Кидалов В.Н., Рымкевич П.П., Соловьев В.Н., Хадарцев А.А. О формообразовании эритроцитов в потоке крови // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 6–9.

3. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: Изд-во ООО «Триада», 2007. 112 с.
4. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Закономерность изменения синергетических взаимоотношений в системах регуляции биологических динамических систем организма млекопитающих под действием внешних факторов (Диплом № 248) // В кн.: Потоцкий В.В. Регистрация научных открытий. Методология и практика.– М.: РАЕН, Международная академия авторов научных открытий и изобретений, 2004. 356 с.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Хаотический подход в новой интерпретации гомеостаза // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т.2, №3. С. 47–51.
7. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–8.
8. Зилов В.Г., Субботина Т.И., Яшин А.А., Хадарцев А.А., Иванов Д.В. Влияние электромагнитных полей, модулированных инфранизкими частотами, на продуцирование стволовых клеток // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 11. С. 643–645.
9. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–582.
10. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107
11. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением саногенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 2. С. 10–16.
12. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
13. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения: 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
14. Кидалов В.Н., Красильникова Н.А., Куликов В.Е., Сясин Н.Н., Якушина Г.Н. Гармония в системе гематологических субпопуляций крови. Значение вурфовых величин эритронов в оценке реакций организма на экстремальные воздействия // Проблемы гармонии, симметрии и золотого сечения в природе, науке и искусстве: Сб. науч. трудов. Вып. 15. Винница, 2003. С. 192–203.
15. Кидалов В.Н., Сясин Н.И., Хадарцев А.А., Якушина Г.А. Жидкокристаллические свойства крови и возможности их применения в нетрадиционных медицинских исследованиях // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 2. С. 25–27.
16. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики: Монография. Тула – Санкт Петербург, 2005. 108 с.
18. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритронов. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3–4. С. 5–9.
19. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Яшин А.А. Фрактальность и вурфы крови в оценках реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 3. С. 20–23.
20. Кидалов В.Н., Чечеткин А.В., Сясин Н.И. Паттерны крови и код Фибоначчи // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007. № 4 (20). С. 44.
21. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2001. 120 с.

22. Макеев Б.Л., Кидалов В.Н. Способ определения степени магниточувствительности человека // Патент Российского агентства по патентам и товарным знакам (Роспатент) № 2108581 на изобретение от 13.12.95 г.
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холододового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–105.
24. Муромцев В.А., Кидалов В.Н. Медицина в 21-ом веке. От древнейших традиций до высоких технологий. СПб: Интан, 1998. 131 с.
25. Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Субботина Т.И., Морозов В.Н. Регуляция свободнорадикальных процессов модулирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 77–79.
26. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, № 3. С. 23–28.
27. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и nod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения: 17.09.2016). DOI: 12737/21557.
28. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025
29. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.
30. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределённость и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 68–83.
31. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
32. Хадарцев А.А. Новые медицинские технологии на основе взаимодействия физических полей и излучений с биологическими объектами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6, № 1. С. 7–15.
33. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тулский полиграфист», 2013. 222 с.
34. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
35. Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Джумагалиева Л.Б., Гудкова С.А. Понятие трех глобальных парадигм в науке и социумах // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 3. С. 35–45.
36. Хадарцев А.А., Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

References

1. Adajkin VI, Braginskij MYA, Es'kov VM, Rusak SN, KHadarcev AA, Filatova OE. Novyj metod identifikacii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ehkosredy [New method of identification of chaotic and stochastic parameters of the environment]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2006(2):39-41. Russian.
2. Gavril'chak IN, Ignat'ev VV, Kidalov VN, Rymkevich PP, Solov'ev VN, KHadarcev AA. O formoobrazovanii ehritrocytov v potoke krovi [On the formation of red blood cells in the blood stream]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2006;13(1):6-9. Russian.

3. Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lucenko YUA, Subbotina TI, KHadarcev AA, YAshin AA. EHksperimental'naya magnitobiologiya: vozdejstvie polej slozhnoj struktury: Monografiya. Pod red. TI Subbotinoj i AA. YAshina [Experimental magnetobiology: the impact of field for complex structures: Monograph. Ed. by T. Subbotina and AA. Yashina.]. Moscow – Tver' – Tula: Izd-vo OOO «Triada»; 2007. Russian.
4. Darmograj VN, Karaseva YUV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EHM, KHadarcev AA. Fi-toehkdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptacii [The phytoecdysteroids and childbearing factors as activators syntaxchecker adaptation programs]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2005;2:82-4. Russian.
5. Es'kov VM, Filatova OE, Popov YUM. Zakonomernost' izmeneniya sinergeticheskikh vzaimootno-shenij v sistemakh regulyacii biologicheskikh dinamicheskikh sistem organizma mlekopitayushchikh pod dejstviem vneshnikh faktorov (Diplom № 248). V knige Potockij V.V. Registraciya nauchnykh otkrytij. Metodologiya i praktika [Regularity of changes in synergetic relationships in the systems of regulation of biological dynamic systems of mammals under the influence of external factors (Diploma № 248). In the book Pototsky V. V. Registration of scientific discoveries. Methodology and practice]. Moscow: RAEN, Mezhdunarodnaya akade-miya avtorov nauchnykh otkrytij i izobrenenij; 2004. Russian.
6. Es'kov VM, KHadarcev AA, Es'kov VV, Filatov MA. KHaoticheskij podkhod v novej interpretacii gomeostaza [A chaotic approach in a new interpretation of homeostasis]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2016;2(3):47-51. Russian.
7. Zilov VG, Es'kov VM, KHadarcev AA, Es'kov VV. EHksperimental'noe podtverzhdenie ehffekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshtejna [Experimental confirmation of the effect "Repetition without repetition" N. Ah. Bernstein.]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;1:4-8. Russian.
8. Zilov VG, Subbotina TI, YAshin AA, KHadarcev AA, Ivanov DV. Vliyanie ehlektromagnitnykh po-lej, modulirovannykh infranizkimi chastotami, na producirovaniye stvolovykh kletok [Influence of electromag-netic fields modulated by infra-low frequencies on stem cell production]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;11:643-5. Russian.
9. Zilov VG, KHadarcev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnykh lejkcitakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyykh kinaz i ikh ingibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [Interrelation of the content of whole blood mononuclear leukocytes in the postclinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin-dependent kinases and their inhibitors under the influence of 1 GHz microwaves]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;163(5):578-82. Russian.
10. Zinchenko YUP, KHadarcev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian. DOI: 10.12737/22107.
11. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, KHadarcev AA, YAshin AA. EHf-pekt donor-akceptornogo perenosa prokhodyashchim ehlektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kha-rakteristik bioob"ekta i sozdanie novykh medicinskih tekhnologij [Effect of donor-acceptor transfer by passing electromagnetic radiation of nano-and pathogenic characteristics of biological object and creation of new medi-cal technologies]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2010;2:10-6. Russian.
12. Ivanov DV, KHadarcev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine: Monografiya. Pod red. A.N. Lishchuka [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph. Ed. AN. Lishchuk]. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
13. Ivanov DV, Khadartsev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkraniyal'naya elektrostimulyatsiya v sporte [Cell technologies and transcranial electrostimulation in sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Dec 14];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>
DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
14. Kidalov VN, Krasil'nikova NA, Kulikov VE, Syasin NN, YAkushina GN. Garmoniya v sisteme ge-matologicheskikh subpopulyacij krovi. Znachenie vurfovykh velichin ehritrona v ocenke reakcij organizma na ehkstremaal'nye vozdejstviya. Problemy garmonii, simmetrii i zolotogo secheniya v prirode, nauke i iskusstve: Sb. nauch. trudov. Vyp. 15 [Harmony in the system of hematological subpopulations of blood. The value of the wurf values of erythron in the evaluation of the body's reactions to extreme effects. Problems of harmony, sym-metry and the Golden section in nature, science and art: Sat. science. labours'. Issue. 15.]. Vinnica; 2003. Russian.
15. Kidalov VN, Syasin NI, KHadarcev AA, YAkushina GA. ZHidkokristallicheskie svojstva krovi i vozmozhnosti ikh primeneniya v netraicionnykh medicinskih issledovaniyakh [Liquid crystal properties of blood and possibilities of their application in non-traditional medical researches]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2002;2:25-7. Russian.
16. Kidalov VN, KHadarcev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostej. Pod red. AA KHadarceva [Designate blood and biological liquids. AA, ed KHadarceva]. Tula: Tul'skij poligrafist; 2009. Russian.

17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики: Монография. Тула – Санкт Петербург, 2005. 108 с.

18. Kidalov VN, KHadarcev AA, YAkushina GN. Sanogenez i sanogennye reakcii ehritrona. Problemy mediciny i obshchee predstavlenie o sanogeneze [Sanogenesis and sanogenic reactions of erythron. Problems of medicine and General idea of sanogenesis]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2005;3-4:5-9. Russian.

19. Kidalov VN, KHadarcev AA, YAkushina GN YAshin AA. Fraktal'nost' i vuryfy krovi v ocenках reakcii organizma na ehkstremal'nye vozdejstviya [Fractality and worthy of blood in the estimates of the response of an organism to extreme effects]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2004;3:20-3. Russian.

20. Kidalov VN, CHEchetkin AV, Syasin NI. Patterny krovi i kod Fibonachchi [Blood patterns and Fibonacci code]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2007;4(20):44. Russian.

21. Kupeev VG, KHadarcev AA, Troickaya EA. Tekhnologiya fitolazerofoforeza [Technology phytolase-rophoresis]. Tula: Izd-vo «Tul'skij poligrafist»; 2001. Russian.

22. Makeev BL, Kidalov VN; inventors. Sposob opredeleniya stepeni magnitochuvstvitel'nosti cheloveka [Method for determining the degree of human magnetic sensitivity]. Russian Federation patent RU № 2108581; 1995. Russian.

23. Morozov VN, KHadarcev AA, Vetrova YUV, Gus'kova OV. Nespecificheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mekhanizmy adaptacii k dlitel'nomu vozdejstviyu kholodovogo razdrazhitelya [Nonspecific (intoxicative and katatonicescic) mechanisms of adaptation to prolonged exposure to cold stimuli]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2000;7(3-4):100-5. Russian.

24. Muromcev VA, Kidalov VN. Medicina v 21-om veke. Ot drevnejshikh tradicij do vysokikh tekhnologij [Medicine in the 21st century. From ancient traditions to high technology]. SPb: Intan; 1998. Russian.

25. Savin EI, KHadarcev AA, Ivanov DV, Subbotina TI, Morozov VN. Regulyaciya svobodnoradikal'nykh processov moduliruyushchim vozdejstviem ehlektromagnitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok [Regulation of free-odnorotornyj processes modulating electromagnetic radiation in combination with the introduction of stem cells]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;5:77-9. Russian.

26. Terekhov IV, Bondar' SS, KHadarcev AA. Sostoyanie receptorzavisimyykh signal'nykh putej v agranulocitakh perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [State of receptor-dependent signaling pathways in peripheral blood agranulocytes of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. 2016;93(3):23-8. Russian.

27. Terekhov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS, Voevo-din AA. Ekspressiya toll- i nod-podobnykh retseptorov, uroven' v mononuklearnykh kletkakh tsel'noy krovi regulyatornykh faktorov protivovirus-noy zashchity i produktsiya interferona pod vliya-niem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlu-cheniya chastotoy 1 GGts [Expression the toll- and nod-like receptors, the levels in mononuclear cells whole blood, regulatory factors of antiviral defense and interferon production product under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHZ]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf>. DOI: 12737/21557.

28. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkoin-tensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jun 30];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025

29. Terekhov IV, KHadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [Functional state of whole blood cells in community-acquired pneumonia and its correction by microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

30. Filatova OE, KHadarcev AA, Es'kov VV, Filatova DYU. Neopredelyonnost' i neprognoziruemost' – bazovye svojstva sistem v biomedicine [Uncertainty and unpredictability – basic properties of systems in Biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:68-83. Russian.

31. KHadarcev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [Not medicamentous techniques (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physical therapy)]. Germaniya: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

32. KHadarcev AA. Novye medicinskie tekhnologii na osnove vzaimodejstviya fizicheskikh polej i izlucheniij s biologicheskimi ob"ektami [New medical technologies based on the interaction of physical fields and radiation with biological objects]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 1999;6(1):7-15. Russian.

33. KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva YUV, KHromushin VA, Granatovich NN, Gusak YUK, CHukseeva YUV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij v akusherstve: monografiya. Pod red. KHadarcevoj KA [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: monograph. Ed KHadarceva KA]. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

34. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Gordeeva AYU. Psikhonejroimmunologicheskie programmy adaptacii, kak modeli dizadaptacii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym ciklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs as models of disadaptation in women with impaired reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2):359-65. Russian.

35. KHadarcev AA, Filatova OE, Dzhumagalieva LB, Gudkova SA. Ponyatie trekh global'nykh paradig v nauke i sociumakh [The concept of three global paradigms in science and societies]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;3:35-45. Russian.

36. KHadarcev AA, Olejnikova MM, Mikhajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psichosomaticheskie i somatoformnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekciya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Иванов Д.В. Гомеостаз, как постоянство непостоянного (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-8.pdf> (дата обращения: 23.08.2018).*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 61

ГИПОТЕРМИЯ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС У СПОРТСМЕНОК

Н.А. ФУДИН*, М.С. ТРОИЦКИЙ**, К.А. ХАДАРЦЕВА**

* *НУ Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125009, Россия*

** *ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В обзоре представлена характеристика программ адаптации, предупреждающих стресс в сочетании с интенсивными физическими нагрузками у спортсменок, занимающихся зимними видами спорта. Воздействие низких температур потенцируется физическими нагрузками, но универсальность адаптационных механизмов позволяет противостоять стрессу. Отражена значимость отдельных звеньев локомоторной системы, возможность регенерации этих звеньев. Показана зависимость состояния локомоторной системы от микроциркуляции крови и саногенных реакций эритронов, охарактеризованы ферменты, реализующие энергетическую функцию митохондрий. Дана характеристика синтоксических и кататоксических программ адаптации, коррекция которых экзогенными синтоксинами обеспечивает противострессовую защиту при низкотемпературных воздействиях на спортсменок.

Ключевые слова: саногенез, локомоторная система, митохондрии, синтоксические и кататоксические программы, гипотермия, спорт.

HYPOTHERMIA AND PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN ATHLETES

N.A. FUDIN*, M.S. TROITSKY**, K.A. KHADARTSEVA**

* *P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125009, Russia*

** *Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia*

Abstract. The review presents the characteristics of adaptation programs that prevent stress in combination with intense physical stress in sportswomen engaged in winter sports. Exposure to low temperatures is potentiated by physical stress, but the versatility of adaptive mechanisms can withstand stress. The importance of separate links of the locomotor system and the possibility of regeneration of these links are reflected. The dependence of the state of the locomotor system on blood microcirculation and erythronic sanogenic reactions is demonstrated, the enzymes that realize the energy function of the mitochondria are characterized. The authors give a characterization of syntoxic and catatoxic adaptation programs, the correction of which by exogenous syntoxins provides anti-stress protection for low-temperature influences on athletes.

Key words: sanogenesis, locomotor system, mitochondria, syntoxic and catatoxic programs, hypothermia, sports.

Приспособительные, защитные и компенсаторные реакции в организме человека включаются еще до появления повреждений и обеспечивают поддержание функционирования систем организма, подверженного действию экзогенных факторов (холод, физические нагрузки). У спортсменок, занимающихся зимними видами спорта, спазм периферических сосудов адаптирует организм к действию низких температур, и препятствует развитию гипотермии. Саногенетические механизмы тормозят прогрессирование патологического процесса. Истощение этих механизмов обуславливает развитие патологического процесса, который инициирует развитие вторичных саногенетических механизмов — защитных, компенсаторных (восстанавливающих уже нарушенный гомеостаз) и терминальных. Терминальные механизмы развиваются при экстремальных ситуациях, что является последним резервом организма [16, 25, 42].

Физиологические реакции активируют первичные саногенетические механизмы с момента действия низких температур – при общей гипотермии. С момента падения температуры тела ниже нормы (собственно гипотермии) развиваются вторичные саногенетические механизмы. Саногенетические и патогенетические механизмы сосуществуют и противостоят холодовому стрессу на всем его протяжении, что ограничивает деструктивные процессы и активирует саногенетические механизмы. В здоровом организме реализуются естественные генетические программы гармонизации функционального состояния организма. Так, гиперкапния стимулирует увеличение оксигенации тканей организма. Дополнительный кислород активизирует метаболические процессы в клетках тканей, что ведет к нормализации работы организма в целом [15, 34].

В зимних видах спорта важна деятельность *локомоторной системы*, к которой относятся мышцы, связки и фасции. Пассивными структурами являются кости, суставы, суставные хрящи, межпозвонковые

диски, надкостница. Полифункциональная костная ткань через ферментативную и гормональную системы обеспечивает распределение кальция, фосфора, магния и др. элементов, обеспечивает ее гомеостатическую функцию. В плазму крови кальций поступает из желудочно-кишечного тракта и из костной ткани, и циркулирует в ней в виде комплексов с альбумином, бикарбонатом, лактатом, цитратом, фосфатом и в виде активного ионизированного кальция [2, 38].

Костная ткань участвует в обмене соединительной ткани (90% органического матрикса кости составляет коллаген I типа). Ремоделирующая функция осуществляется с участием остеокластов, остеобластов и остеоцитов, обеспечивая формирование губчатого и кортикального слоя кости. Костная и мышечная системы являются амортизаторами и гармоническими стимуляторами функций внутренних органов, соединенных с ними связочным аппаратом [5].

Мышечная ткань способна вызывать миофасцикулярный алгический гипертонус – миогенный триггер, с патологическим укорочением мышцы, изменением координационных отношений. Фасции связаны с локальным укорочением мышц – фасциальный триггер. Связки вызывают болезненное укорочение – лигаментный триггер. Надкостница – периостальный триггер. Суставы – обеспечивают функциональные, т.е. обратимые блокады, кожа – участки укорочения. Первым барьером активных движений является возможный объем активного движения «до упора». При продолжении движения внешним усилием системы (сустава, мышцы, фасции) идет достижение второго – «упругого барьера». При дальнейшем движении и увеличении усилия пассивных движений возникает ощущение третьего барьера – «жесткого упора». Выход за пределы этой границы ведет к патогенной реакции разрушения – разрывам мышц, переломам кости. Скелетная мускулатура может находиться в состоянии нормы, укорочения, местного гипертонуса мышцы с развитием болезненного мышечного уплотнения (*миофасциального болевого синдрома*). Саногенные программы способствуют восстановлению мышечной функции и структуры. Трансформация саногенных реакций в патогенные возможна при изменении функций суставов. Ограничению объема и резерва движений в суставе способствуют структурные изменения в суставе и периартикулярных тканях, сопровождающиеся спазмами околоуставных мышц, функциональными блокадами суставов. Поэтому саногенными для суставов являются приемы ограничения их подвижности и постепенного увеличения их двигательной активности. Фасции – не являются пассивным субстратом движения, удерживающим мышцы, связки и органы в анатомических границах. Фасции и связки участвуют в реализации сократительной способности, хотя их укорочение совершается медленнее, чем в поперечнополосатой мускулатуре. Изолированное сокращение фасций и связок изменяет положения мышц и суставов, что ошибочно оценивается как результат работы мышц. Гармоничность функции локомоторной системы зависит от состояния микроциркуляции крови и саногенных реакций эритронов. Система крови обладает запасами устойчивости к природным экстремальным факторам, в том числе к низкой температуре [13, 42].

Саногенетические реакции эритроцитов включают: изменения газотранспортной функции; поддержание стабильности кислотно-щелочного состояния, водно-солевого обмена с участием буферной системы гемоглобина и мембранного аппарата клеток; изменения конфигурации клеток, взаимосвязанные с изменениями их структуры и функции. Эти реакции обеспечивает костный мозг, продуцирующий ядросодержащие форменные элементы крови и эритроциты. За сутки эритроциты в норме переносят из легких в ткани около 600 л O_2 , одновременно удаляется 480 л CO_2 . В случае травмы эритроциты вместе с тромбоцитами используются для остановки кровотечения, образуя сгусток. Их мембраны и внутриклеточное содержимое являются резервом при восстановлении пораженного участка. Форма эритроцитов в потоке крови близка к овальной, а вне сосудов эритроциты имеют округлую, дисковидную (дискотороидальную) форму [17, 18]. Они богаты ферментами, позволяющими им использовать информационный канал – работу с сигнальными молекулами окислов азота. *NO*-синтаза расположена на мембранах эритроцитов, в зонах рецепции этих молекул. В эритроцитах имеются мишени для молекул *NO* – системы металлосодержащих белков – гемоглобин, аденилатциклазы и др., кислород с неспаренными электронами (кислородные радикалы) и ферменты с *SH*-группами. При взаимодействии с ними эритроцитов *NO* может превращаться в биологически высокоактивные молекулы *ONOO* (нитрит со свойствами перекиси) и NO_2^+ . Воздействие внешних стресс-факторов, в частности – холода, могут оказывать влияние на процессы этого превращения. Мишенями воздействия факторов среды, действующих через красную кровь, могут стать процессы внутриклеточного дыхания, обеспечивающего физиологические тканевые процессы.

С внутриклеточными окислительными процессами связаны изменения конфигурации внутренней части тора клеток. Саногенный характер носят и умеренные изменения формы эритроцитов: обратимая трансформация дискоцитов в planoциты, стоматоциты I–III – при определении формы клеток по методике *квантитативной эритрограммы* [18]. Умеренный рост числа *эхиноцитов* имеет двойкий смысл: крупношиповые клетки участвуют в депонировании токсических молекул плазмы крови; третья-четвертая степени эхиноцитарной трансформации могут отражать нарушения энергоемкости самих эритроцитов и быть причиной расстройств нарушений энергообмена у клеток, снабжаемых кровью тканей,

что подтверждает снижение интенсивности флуоресценции эритроцитов по сравнению с дискоцитами и стоматоцитами. При снижении саногенного потенциала в крови растет уровень пойкилоцитов и гемолизирующихся клеточных форм. Преобладание патогенетических механизмов над саногенетическими ведет к преобладанию в крови трансформированных клеток, росту числа пойкилоцитов и гемолизирующихся форм. Снижение активности саногенных реакций крови проявляется в переходе *выстраивания краевой линии* (ВКЛ) эритроцитами с 1 типа ВКЛ к 3-5 типам [14]. Если же имеется обратная динамика этой реакции, то это свидетельство повышения саногенных возможностей.

Свечение эритроцитов – их люминесценция в ультрафиолетовых, фиолетовых и др. световых лучах носит энергоинформационный характер, отражает динамику саногенетических процессов энергообразования и энергообмена внутри клеток. Установлены факты спада интенсивности флуоресценции и ее направленности при трансформации дисковидных эритроцитов в шиповидные формы и при развитии деструктивных внутриклеточных процессов. Это одна из лабильных реакций, важная для оценки изменений крови при оздоровительных процедурах, т.к. может отражать последствия изменения в крови уровня активных радикалов [17, 39].

При действии на организм низких температур, уровень свободных радикалов — нестабильных агрессивных молекул и атомов (H_2O_2 , O^- , HO^- , $HOCl$ и др.) во внутренней среде организма резко (часто в геометрической прогрессии) повышается. Они начинают взаимодействовать с жирными кислотами клеточных мембран, что приводит к потере клетками свойственных им питательно-обменных и других функций. Нарушаются процессы *клеточного дыхания* – перенос электронов и протонов по биологическому ферментативному конвейеру, обеспечивающему выработку и накопление запасов энергии в форме макроэргических веществ. Если радикальному окислению подвергаются внутриклеточные мембраны, то нарушаются функции ядерных, микросомальных и митохондриальных оболочек. В последнем случае нарушается работа «энергетических (силовых) станций клеток» – *митохондрий (М)*, что детально показано в [34].

К реализующим энергетическую функцию *М* можно отнести – *гексокиназу (HK)*, *вольтаж-зависимый анионный канал (VDAC)*, *периферические бензодиазепиновые рецепторы (PBR)*, *карнитинпальмитоил-трансферазу I (CPT-I)*, на внутренней мембране – *цепь переноса электронов* (комплексы I–V), *транслокаторы аденин-нуклеотида (ANT)*, митохондриальные калиевые каналы, непарные протеины. Повышение содержания *HK* позитивно влияет на индуцированное глюкозой выделение инсулина, предупреждает развитие ацидоза посредством улучшения связи гликолиза и окисления глюкозы, ингибирование окисления жирных кислот [12].

HK митохондрий и креатинкиназа (CK) образуют комплексы с вольтаж-зависимыми анионными каналами, снижают гибель клеток от аноксии/гипоксии. Недавно механизм генерации потенциала внутренней и наружной мембраны *М* в анаэробных условиях, связанный с *VDAC-HK* и *ANT-CK-VDAC*. В отсутствие кислорода креатинфосфат цитозоля может напрямую использоваться контактными участками *ANT-CK-VDAC* для продукции АТФ из АДФ в матриксе *М*. АТФ используется в митохондриальном межмембранном пространстве *VDAC-HK* комплексами внутренней мембраны – для превращения глюкозы цитозоля в глюкозо-6-фосфат. Предполагается, что высокий потенциал внутренней мембраны и экструзия кальция из межмембранного пространства *М* сгенерированным положительным потенциалом внешней мембраны, предотвращает повышение ее проницаемости, сохраняет целостность и, как следствие, выживаемость клеток в отсутствие кислорода [18].

Периферические *бензодиазепиновые рецепторы* в большом количестве представлены в сердечно-сосудистой системе в тромбоцитах, эритроцитах, лимфоцитах и мононуклеарных клетках. Системы *PBR* находятся в эндотелии сосудов, в поперечнополосатых мышцах миокарда, гладких мышцах сосудов и тучных клетках. Субклеточно – *PBR* локализуются преимущественно в *М* в виде *PBR-комплекса*, включающего в себя *изохинолин-связывающий протеин, VDAC* и *ANT*. Предполагаемые функции *PBR* включают регуляцию стероидогенеза, апоптоза, пролиферации клеток, потенциала мембраны *М*, митохондриальную дыхательную цепь, *VDAC*, стрессорный ответ и активацию *микрoглии*. *Карнитинпальмитоил-трансфераза-1* на внутренней митохондриальной мембране – важный компонент карнитиновой транспортной системы, осуществляющей импорт активированных жирных кислот для процесса бета-окисления, локализованного в матриксе. *CPT-I* является критическим ферментом для митохондриального бета-окисления длинных цепочек жирных кислот. До недавнего времени идентификация мишеней инактивации окислительного стресса оставалась затруднительной из-за отсутствия соответствующих сравнительных исследований. Сейчас установлено, что среди многих метаболических изменений наиболее характерным для индикации окислительной инактивации является *CPT-I*, активность этого фермента значительно снижается перекисью водорода в некоторых клетках человека *in vitro*, и активными формами кислорода *in vivo* [15].

Важна регуляция *электронной транспортной цепи* (комплексы I-V), показатель которой определяет мишень для фармакологического воздействия. Он также является маркером оценки адаптационных функций *М*. Экспериментально установлено влияние перетренированности на митохондриальный

комплекс. У 42% крыс, в группе с нарушенной митохондриальной адаптацией, – он понизился, в то время как у 58% перетренированных крыс – этот показатель остался таким же, как в контрольной группе. У животных в группе с нарушенной митохондриальной адаптацией наблюдалось также значительное снижение уровня *цитрат-синтазы* в икроножных мышцах в сравнении с группой перетренированных крыс, но он совпадал с уровнем в контрольной группе. В группе с нарушенной митохондриальной адаптацией наблюдались также повышение активности антиоксидантных ферментов и повышение перекисного окисления липидов (в мышцах и плазме) относительно контроля и группы перетренированных крыс. В группе с нарушенной митохондриальной адаптацией был также повышен апоптоз кардиомиоцитов [2].

Митохондриальный транспорт ионов калия обуславливает постоянство объема *M*, а также отвечает за широкий спектр митохондриальных функций. Имеется ряд свидетельств, что фармакологическая активация *митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mKATP)* сердца оказывает кардиопротекторное действие. Ведётся поиск специфических агентов, эффективно регулирующих активность этих каналов. Изучается дозозависимое влияние нового синтетического аналога *бензопирана*, селективного открывателя *mKATP*, на митохондриальное дыхание и продукцию активных форм кислорода в изолированных *M* сердца крыс [13].

Непарные протеины выполняют в *M* функции переносчиков протонов, участвуют в термогенезе, метаболизме бурой жировой ткани. Так же важна их роль в предотвращении последствий окислительного стресса, и его негативного влияния на сердечнососудистую систему. Так, *непарный протеин 3 (UCP3)*, локализованный на внутренней мембране *M*, оказывает кардиопротективное действие, но его механизм остаётся неясным. Недавние исследования показали, что он может быть связан с *ANT* мембраны *M* [32, 37].

При нарушении работы *M* начинают вырабатываться активные радикалы, которые, накапливаясь, выходят в межклеточное вещество. При воздействии стресс-факторов к признакам повышенной генерации свободных радикалов в организме относят недомогание, быструю утомляемость, снижение работоспособности. Известно, что за 1 час стрессового состояния организм теряет 1 г аскорбиновой кислоты. Стресс может наносить вред работе «дыхательного клеточного конвейера» во всех тканях. Эти процессы можно нейтрализовать применением противорадикальных средств – антиоксидантов, которые быстро связывают свободные радикалы и выводят из организма. Сочетание антиоксидантов более физиологично. Саногенные реакции позволяют организму как не войти в стресс, так и благополучно выйти из него [21, 33].

Одним из серьезных последствий воздействия низких температур на организм женщин спортсменок, занимающихся зимними видами спорта – являются воспалительные заболевания женских половых органов, нарушения менструального цикла. Их предупреждение сопряжено с использованием результатов, полученных при изучении специфических и неспецифических механизмов адаптации к воздействию холодового раздражителя [20, 22, 23, 28, 35].

В работах [3, 41] – у 40 женщин с изменённым менструальным циклом, и у 40 женщин с нормальным репродуктивным циклом (в возрасте от 18 до 30 лет) изучен психонейроиммунологический статус. Параллельно исследовались концентрации биологически активных аминов, гормонов, состояния обменного, антиокислительного, противосвертывающего и иммунологического потенциалов крови, в процессе измененного репродуктивного цикла (на 1, 7, 14 и 21 день цикла). Для идентификации психофизиологического статуса использовались экспериментальные методики: личностная и реактивная тревожности по *C. Spielberger* в модификации Ю.Л. Ханина, личностная тревожность по *D. Taylor* в модификации Т.А. Немчина, *экспиретальные (проективные) методики*, символдрамы – техники *кататимного переживания образов*, техники «метафора мужского и женского начала» – проективная методика с использованием имажинаций методом эриксоновского гипноза. Общепринятыми методами определялись факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови. Содержание катехоламинов и серотонина в крови измерялось флюориметрическим методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител с *CD3+*, *CD4+*, *CD8+*, *CD16+*, *CD20+* и вычислением иммунорегуляторного индекса *CD4+/CD8+*. Состояние иммунной резистентности определяли по фагоцитозу (в %), количеству активных фагоцитов, НСТ и ЛКБ-тестам и по активности комплемента. Концентрацию иммуноглобулинов класса *G, A, и M* в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом, специфические белки и фертильные факторы – с помощью иммуноферментных, моноклональных тест-систем (ТБГтест; ХГЧ-фертитест-М; ПАМГ-1 и АМГФ-фертитест-М). Исследовали состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови [16], а также обмен биологически активных аминов по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе *FP-901* фирмы «*Labsystems*» (Финляндия) и «*Olympia*» (Япония) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*» (Германия), реактивов фирмы «*Dia Sys*» (Германия) и стандартных наборов реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Полученные данные обрабатывались при помощи компьютерного пакета прикладных программ для обработки медико-биологических исследований «*Statgraphics 2.6*».

Был обнаружен дисбаланс *синтоксических* (СПА) и *кататоксических программ адаптации*

(КПА), указывающий на дизадаптацию организма, нейродинамическую перестройку эмоционального центра, нарушение вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов организма, что может быть диагностическим критерием степени нарушения. Это проявляется в динамике *коэффициента синтоксических программ адаптации* (КАСПА). Чем ниже КАСПА, тем интенсивнее морфофункциональные нарушения в тканях, например, при плацентарной недостаточности. Понятие о СПА и КПА позволяет по-новому оценить динамику патологического процесса, системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Эти программы показывают, что изменение на организменном уровне вегетативного баланса – сопровождается одновременной нейродинамической перестройкой всего комплекса иерархически организованной адаптивной системы [37]. От активности СПА зависит *репродуктивная функция* и выживаемость организма. Основной стратегией СПА является повышение устойчивости гомеостатических показателей с понижением энергетических затрат на действие раздражителей. С этим связано доминирование СПА над КПА, запуск более эффективных и малоэнергоёмких процессов, приводящих к активации антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов, обуславливающих синергичный эффект в сохранении гомеостаза. При действии патогенного раздражителя большой силы и/или длительности доминируют КПА и наступает нарушение *гомеостаза*. Происходит включение *энантиостатических* механизмов, направленных на *поддержание функций* организма, что требует более выраженных затрат энергии в ущерб другим, например, репродуктивным. Этим и объясняется снижение репродуктивной функции при различных стрессовых состояниях [1, 12, 19, 24, 26, 27, 40].

Становится реальной разработка комплекса мероприятий, направленного на стабилизацию саногенетических программ, в частности, у спортсменов с целью предупреждения осложнений, связанных с воздействием низкотемпературного фактора. Изучение продукции цитокинов клетками цельной крови показало их существенную динамику после воздействия внешних корректирующих факторов [8, 30, 31, 34]. Развитие теории хаоса и самоорганизации сложных систем (*complexity*), как базиса третьей парадигмы, позволяет находить новые возможности управления деятельностью скелетной мускулатуры у спортсменов в условиях холодогового и психоэмоционального стресса [4, 6, 7, 9-11, 36, 37, 43, 44].

Заключение. Взаимопотенцирование холодовых и психоэмоциональных факторов усугубляют течение стресса, однако, физиологические адаптационные механизмы, при условии использования корректирующих внешних управляющих воздействий, способны оказывать саногенетический эффект. Дальнейшее установление таких воздействий на основе использования положений третьей (синергетической) парадигмы будет важным практическим моментом в реализации теории спортивной медицины.

Литература

1. Абрамова О.Н., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцева К.А. Депрессия синтоксических программ адаптации как основа развития стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15. № 2. С. 23–25.
2. Гаврильчак И.Н., Игнатъев В.В., Кидалов В.Н., Рымкевич П.П., Соловьев В.Н., Хадарцев А.А. О формообразовании эритроцитов в потоке крови // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 1. С. 6–9.
3. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкидстероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–85.
4. Еськов В.М., Зилов В.Г., Хадарцев А.А. Новые направления в клинической кибернетике с позиций теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5, № 3. С. 613–617.
5. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Часть II. Особенности саногенеза и патогенеза в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры: Монография — Самара: ООО «Офорт», 2007. 289 с.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатова Д.Ю. Гомеостаз и эволюция с позиций третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. С. 33–39.
7. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К., Еськов В.В., Миненко И.А. Экспериментальные исследования хаотической динамики биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 400–403.
8. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.
9. Иванов Д.В., Фудин Н.А. Синергетические эффекты транскраниальной электростимуляции и стволовых клеток у спортсменов. В сборнике: Медико-биологические технологии в клинике Тула, 2018. С. 5–8.
10. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине / Под редакцией Лищука А.Н. Тула, 2011. 180 с.

11. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электро-стимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения: 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
12. Избранные технологии диагностики: Монография / Еськов В.М. [и др.] / под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
13. Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Изменения конфигурации и ультраструктуры эритроцитов в экстремальных для клеток условиях // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 1. С. 5–8.
14. Кидалов В.Н., Краюхин А.С., Лушнов М.С., Сясин Н.И., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Изменения формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в пойкилоциты // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3–4. С. 26–29.
15. Кидалов В.Н., Муромцев В.А., Якушина Г.Н., Куликов В.Е. Изменение конфигурации и свечения эритроцитов, выстраивающих красную линию (ВКЛ) при воздействии энерго-информационных приборов и КВЧ-излучения на акупунктурные точки у больных хронической обструктивной болезнью легких // Межакадемический информационный бюллетень. 2001. № 16. С. 82–84.
16. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3–4. С. 5–9.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четкин А.В. Постоянство непостоянного в тизмограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С. 7–13.
18. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Куликова Л.Н., Молочко Л.Н., Игнатьев В.В., Якушина Г.Н., Каретников А.В. Гармония ритмов, динамика и фрактальность крови, как проявления саногенеза: Монография / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Санкт-Петербург, 2006. 172 с.
19. Морозов В.Н., Дармограй В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Серова Т.Г. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации при криотравмах сильной интенсивности // Запорожский медицинский журнал. 2004. Т. 2, № 1. С. 64.
20. Морозов В.Н., Субботина Т.И., Савин Е.И. Воздействие низких температур на организм: результаты исследований и профилактика осложнений (монография) // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 9. С. 6а.
21. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 15–17.
22. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холододового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–105.
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н. Возможности управления макро-и микроциклами организма при внешних температурных воздействиях для повышения качества жизни на севере // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2004. Т. 2, № 3. С. 218.
24. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гальцев А.С., Хапкина А.В. Течение отморожения на фоне алкогольной интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 211–213.
25. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Хапкина А.В. Способ лечения отморожений. Патент №2261707, Бюл. № 28 от 10.10.2005.
26. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Хапкина А.В. Диагностика адаптивных процессов у лиц, подверженных длительному холододовому воздействию // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 11. С. 45.
27. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации в патогенезе местной холододовой травмы (отморожении) // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 1. С. 27.
28. Морозов В.Н., Хапкина А.В., Карасева Ю.В., Хадарцев А.А., Краюхин А.В. Управление симптоматикой холододовой травмы через активацию синтоксических программ адаптации // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 4. С. 74–75.
29. Проблемы донозологической гигиенической диагностики: мат-лы науч. конф. / Амосов И.С. [и др.] Л.: АН СССР, 1989. С. 229–231.
30. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, № 3. С. 23–28.
31. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного свч-

облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.

32. Фудин Н.А., Белых Е.В., Троицкий А.С., Хадарцева К.А. Проблемы гипотермии у спортсменов // Клиническая медицина и фармакология. 2015. №4 С. 12–17.

33. Фудин Н.А., Гладких П.Г., Хадарцев А.А., Иванов Д.В. Вопросы спортивной медицины. роль митохондрии. хроническая гипоксия (обзор литературы по материалам 2015-2017 гг.) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 7-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-5.pdf> (дата обращения: 22.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a16e04f7ffc74.86106720.

34. Фудин Н.А., Кидалов В.Н., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г. Саногенез с клеточных позиций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2–15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5316.pdf> (дата обращения: 30.11.2015).

35. Фудин Н.А., Классина С.Я., Чернышев С.В. Реабилитация постстрессорных нарушений с использованием тепло-холодовых процедур и витаминных комплексов в спорте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 78–80.

36. Фудин Н.А., Троицкий М.С., Атлас Е.Е. Спортивный стресс, как проблема (обзор литературы). в сборнике: перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 36–48.

37. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва, 2018.

38. Фудин Н.А., Чернышев С.В. Дыхание и газообмен у лиц различного вида локомоторной деятельности и уровня тренированности (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 127–129.

39. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. № 2. С. 34–37.

40. Хадарцев А.А., Морозов В.Н. Способ лечения отморожений. Патент на изобретение RU 2195279 10.07.2001

41. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.

42. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

43. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоземotionalный стресс в спорте. физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/ 13378.

References

1. Abramova ON, Darmograj VN, Karaseva YUV, Morozov VN, Morozova VI, KHadarceva KA. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptacii kak osnova razvitiia stressa [Depression syntaxchecker adaptation programs as the basis for the development of stress]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2008;15(2):23-5. Russian.

2. Gavril'chak IN, Ignat'ev VV, Kidalov VN, Rymkevich PP, Solov'ev VN, KHadarcev AA. O formoobrazovanii ehritrocytov v potoke krovi [the formation of red blood cells in the blood stream]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2006;1:6-9. Russian.

3. Darmograj VN, Karaseva YUV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EHM, KHadarcev AA. Fi-toehkdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptacii [Phytoecdysteroids and childbearing factors as activators syntaxchecker adaptation programs]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2005;2:82-5. Russian.

4. Es'kov VM, Zilov VG, KHadarcev AA. Novye napravle-niya v klinicheskoy kibernetike s pozicij teorii khaosa i sinergetiki [New directions in clinical Cybernetics from the positions of chaos theory and synergetics]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh. 2006;5(3):613-7. Russian.

5. Es'kov VM, KHadarcev AA, Filatova OE. Sinergetika v klinicheskoy kibernetike. CHast' II. Osobennosti sanogeneza i patogeneza v usloviyakh KHanty-Mansijskogo avtonomnogo okruga – YUgry [Synergetics in clinical Cybernetics]: Monografiya — Samara: OOO «Ofort»; 2007. Russian.

6. Es'kov VM, KHadarcev AA, Filatova OE, Filatova DYU. Gomeostaz i ehvoluciya s pozicij tret'ej paradigmy [Homeostasis and evolution from the position of the third paradigm]. Vestnik novykh medicinskikh

tehnologij. 2015;3:33-9. Russian.

7. Zilov VG, KHadarcev AA, Ilyashenko LK, Es'kov VV, Minenko IA. Eksperimental'nye issledovaniya khaoticheskoy dinamiki biopotencialov myshc pri razlichnykh staticheskikh nagruzkakh [Experimental study of chaotic dynamics of biopotentials of muscles at different static stress]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(4):400-3. Russian.

8. Zilov VG, KHadarcev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnykh lejkcitakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimykh kinaz i ikh inhibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGC [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;163(5):578-81. Russian.

9. Ivanov DV, Fudin NA. Sinergeticheskie ehffekty transkranal'noj ehlektrostimulyacii i stvolovykh kletok u sportsmenov [Synergetic effects of transcranial electrical stimulation and stem cells in athletes]. V sbornike: Mediko-biologicheskie tekhnologii v klinike Tula; 2018. Russian.

10. Ivanov DV, KHadarcev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cellular technologies in regenerative medicine]. Pod redakciej Lishchuka AN. Tula; 2011. Russian.

11. Ivanov DV, KHadarcev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkranal'naya ehlektrostimulyaciya v sporte [Cellular technology and transcranial electro-stimulation in sports]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 14];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

12. Es'kov VM, et al. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya [Selected diagnostic technology]. pod red. KHadarceva AA, Zilova VG, Fudina NA. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

13. Kartashova NM, Kidalov VN, Naumova EHM, KHadarcev AA. Izmeneniya konfiguracii i ul'trastruktury ehritrocytov v ehkstremaal'nykh dlya kletok usloviyakh [changes of configuration and ultrastructure of erythrocytes in extreme conditions for cells]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2005;1:5-8. Russian.

14. Kidalov VN, Krayukhin AS, Lushnov MS, Syasin NI, KHadarcev AA, YAkushina GN. Izmeneniya formy, ul'trastruktury i fluorescencii ehritrocytov perifericheskoy krovi, transformiruyushchikhsya v pojkilocity [Changes in the shape, ultrastructure and fluorescence of red blood cells perifericheskoi blood, transformed into pojkilocytes]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2005;3–4:26-9. Russian.

15. Kidalov VN, Muromcev VA, YAkushina GN, Kulikov VE. Izmenenie konfiguracii i svecheniya ehritrocytov, vystraiyayushchikh kraevuyu liniyu (VKL) pri vozdejstvii ehnergo-informacionnykh priborov i KVCH-izlucheniya na akupunkturye tochki u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh [Changing the configuration and illumination of the red blood cells to build a boundary line (GDL) under the influence of Energo-informational devices and EHF-radiation on acupuncture points in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Mezhakademicheskij informacionnyj byulleten'. 2001;16:82-4. Russian.

16. Kidalov VN, KHadarcev AA. Sanogenez i sanogen-nye reakcii ehritrona. Problemy mediciny i obshchee predstavlenie o sanogeneze [Sanogenesis and sanogenic reactions of Eritrea. Problems of medicine and General idea of sanogenesis]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2005;3–4:5-9. Russian.

17. Kidalov VN, KHadarcev AA, Bagautdinov SHM, CHEchetkin AV. Postoyanstvo nepostoyannogo v teziogrammakh preparatov krovi (k standartizacii issledovaniy kristallizacii biologicheskikh zhidkostej) [Permanence in the impermanent asiagraph blood products (for standardization of studies of crystallization of biological fluids)]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2008;4:7-13. Russian.

18. Kidalov VN, KHadarcev AA, Kulikova LN, Molochko LN, Ignat'ev VV, YAkushina GN, Karetnikov AV. Garmoniya ritmov, dinamika i fraktal'nost' krovi, kak proyavleniya sanogeneza: Monografiya [Harmony of rhythms, dynamics and the fractality of the blood, as a manifestation of sanogenesis: Monograph]. Pod red. KHadarceva AA. Tula: OOO RIF «INFRA» – Sankt- Peterburg; 2006. Russian.

19. Morozov VN, Darmograj VN, KHadarcev AA, Karaseva YUV, Morozova VI, Serova TG. Rol' sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptacii pri kriotravmakh sil'noj intensivnosti [the Role syntax-checker and katatonicescie adaptation programs in citramax strong intense STI]. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2004;2(1):64. Russian.

20. Morozov VN, Subbotina TI, Savin EI. Vozdejstvie nizkikh temperatur na organizm: re-zul'taty issledovaniy i profilaktika oslozhnenij (monografiya) [the Influence of low temperatures on the body: research results and prevention of complications (monograph)]. Mezhdunarodnyj zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya. 2013;9:6a. Russian.

21. Morozov VN, KHadarcev AA. K sovremennoj traktovke mekhanizmov stressa [to modern interpretation of stress mechanisms]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2010;1:15-7. Russian.

22. Morozov VN, KHadarcev AA, Vetrova YUV, Gus'kova OV. Nespecificcheskie (sintoksicheskije i katatoksicheskije) mekhanizmy adaptacii k dlitel'nomu vozdejstviyu kholodovogo razdrzhitelya [Nonspecific (intoxica-cal and katatonicescie) mechanisms of adaptation to prolonged exposure to cold stimuli]. Vestnik novykh

medicinskikh tekhnologij. 2000;7(3–4):100-5. Russian.

23. Morozov VN, KHadarcev AA, Gontarev SN. Vozmozhnosti upravleniya makro-i mikro-ciklami organizma pri vnesnikh temperaturnykh vozdeystviyakh dlya povysheniya kachestva zhizni na severe [Possibilities of controlling macro-and micro-cycles of the body under external temperature influences to improve the quality of life in the North]. Sistemy analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh. 2004;2(3):218. Russian.

24. Morozov VN, KHadarcev AA, Karaseva YUV, Darmograj VN, Morozova VI, Gal'cev AS, KHapkina AV. Techenie otmorozheniya na fone alkogol'noj intoksikacii [For frostbite on the background of alcohol intoxication]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2009;16(3):211-3. Russian.

25. Morozov VN, KHadarcev AA, Karaseva YUV, Morozova VI, Darmograj VN, KHapkina AV. Sposob lecheniya otmorozhenij [the Method of treatment of frostbite]. Patent Russian Federation №2261707, Byul. № 28 ot 10.10.2005. Russian.

26. Morozov VN, KHadarcev AA, Karaseva YUV, Morozova VI, KHapkina AV. Diagnostika adaptivnykh processov u lic, podverzhennykh dlitel'nomu kholodovomu vozdeystviyu [Diagnostics of adaptive processes in persons exposed to prolonged cold exposure]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2001;11:45. Russian.

27. Morozov VN, KHadarcev AA, KHapkina AV. Rol' sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptacii v patogeneze mestnoj kholodovoj travmy (otmorozhenii) [Role syntaxchecker and katatonicscie adaptation programmes in the pathogenesis of local cold injuries (frostbite)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2001;8(1):27. Russian.

28. Morozov VN, KHapkina AV, Karaseva YUV, KHadarcev AA, Krayukhin AV. Upravlenie simptomatikoj kholodovoj travmy cherez aktivaciyu sintoksicheskikh programm adaptacii [Management SIM tematikou cold injury through the activation of syntaxchecker adaptation programs]. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2005;4:74-5. Russian.

29. Amosov IS, et al. Problemy donozologicheskoy gigenicheskoy diagnostiki [Problems of prenosological hygienic diagnostics]: mat-ly nauch. konf. Leningrad: AN SSSR; 1989. Russian.

30. Terekhov IV, Bondar' SS, KHadarcev AA. Sostoyanie receptorzavisimyykh signal'nykh putej v agranulocitakh perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [the state of receptor-dependent signaling pathways in agranulocytes of peripheral blood of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. 2016;93(3):23-8. Russian.

31. Terekhov IV, KHadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo svch-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.

32. Fudin NA, Belykh EV, Troickij AS, KHadarceva KA. Problemy gipotermii u sportsmenov [Problems of hypothermia have sportman]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2015;4:12-7. Russian.

33. Fudin NA, Gladkikh PG, KHadarcev AA, Ivanov DV. Voprosy sportivnoj mediciny. rol' mitokhondrii. khronicheskaya gipoksiya (obzor literatury po materialam 2015-2017 gg.) [the Issues of sports medicine. the role of mitochondria. chronic hypoxia (literature review based on 2015-2017)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 22];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-5.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a16e04f7ffc74.86106720.

34. Fudin NA, Kidalov VN, Naumova EHM, Valentinov BG. Sanogenez s kletochnykh pozicij [Sanogenesis cell positions]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5316.pdf>.

35. Fudin NA, Klassina SYA, CHernyshev SV. Reabilitaciya poststressornykh narushenij s ispol'zovaniem teplokhodovyykh procedur i vitaminnykh kompleksov v sporte [Rehabilitation of post-stress disorders with the use of heat and cold procedures and vitamin complexes in sports]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2012;19(2):78-80. Russian.

36. Fudin NA, Troickij MS, Atlas EE. Sportivnyj stress, kak problema (obzor literatury). v sbornike: perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [Sports stress as the problem (literature review). in the collection: prospects of University science for the 25th anniversary of University medical education and science of Tula region (proceedings)]. Tula; 2016. Russian.

37. Fudin NA, KHadarcev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v fizicheskoy kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sport]. Moscow; 2018. Russian.

38. Fudin NA, CHernyshev SV. Dykhanie i gazoobmen u lic razlichnogo vida lokomotornoj deyatel'nosti i urovnya trenirovannosti (kratkoe soobshchenie) [breathing And gas exchange in persons of different types of locomotor activity and level of training (short message)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij.

2017;24(2):127-9. Russian.

39. KHadarcev AA. Biofizikokhimicheskie processy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Biophysicochemical processes in the management of biological systems]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 1999;2:34-7. Russian.

40. KHadarcev AA, Morozov VN. Sposob lecheniya otmorozhenij [A method of treating frostbite]. Patent na izobretenie Russia Federation RUS 2195279 10.07.2001 Russian.

41. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Gordeeva AYU. Psikhonejroimmunologicheskie programmy adaptacii, kak modeli dizadaptacii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym ciklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as a model of disadaptation in women with impaired reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5 (2):359-65. Russian.

42. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, KHadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i nevrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

43. KHadarcev AA, Fudin NA. Psikhoehmocional'nyj stress v sporte. fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

Библиографическая ссылка:

Фудин Н.А., Троицкий М.С., Хадарцева К.А. Гипотермия и психоэмоциональный стресс у спортсменок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-9.pdf> (дата обращения: 28.08.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 681.51:621.391.008.05

**РЕЗОНАНСНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ
С БИОСИСТЕМАМИ.**

Ч. II. Экспериментальные исследования электромагнитных биорезонансов

Т.И. СУББОТИНА, А.А. ЯШИН

Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Во второй статье из цикла, посвященного разработке теоретических основ взаимодействия *электромагнитных излучений (полей)* с *биообъектами* с доминантой резонансных эффектов, разработана методология моделирования и экспериментальных исследований электромагнитных биорезонансов. В данном контексте построены модели гомеостаза и контуры управления в биологических объектах при воздействии полей и излучений, а также структурные схемы их воздействия через *биологически активные точки*. Исследованы коррекционные связи между нарушениями функций организма при внешних воздействиях и построена схема контура биорезонансного воздействия полей и излучений с вариациями их характеристик. Для расширения анализа воздействия исследованы биорезонансы в фрактальных биосредах – на примере растительных сред, а также стохастические биорезонансные явления в бактериальных популяциях, дополненные модельными экспериментами. Аналогично исследован стохастический биорезонанс в микрофлорной среде, включая описание процесса взаимодействия полей и излучений с кодами ДНК вирусориспускающих микроорганизмов. Важным моментом является анализ хирального биорезонанса, исследованный в опытах с воздействием право- и левовращающихся полей, а также исследован хиральный резонанс при воздействии на организм лабораторных животных излучения КВЧ-диапазона.

Ключевые слова: биорезонанс, биообъект, электромагнитное излучение, корреляция, контур управления, стохастический резонанс, хиральность.

**RESONANCE EFFECTS IN THE INTERACTION OF ELECTROMAGNETIC FIELDS
WITH BIOSYSTEMS**

Part II. Experimental Studies of Electromagnetic Bioresonances

T.I. SUBBOTINA, A.A. YASHIN

Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. In the second article from the cycle devoted to the development of theoretical bases for the interaction of *electromagnetic radiations (fields)* with *bioobjects* with the dominant resonant effects, a methodology for modeling and experimental studies of electromagnetic bioresonances was developed. In this context, homeostasis models and control loops are constructed in biological objects under the influence of fields and radiations, as well as structural schemes of their action through *biologically active points*. The authors investigated corrective links between impairments of the body functions under external influences and constructed a contour outline of the bioresonant effect of fields and radiations with variations in their characteristics. To expand the analysis of the impact, bioresonances in fractal bio-environments - using the example of plant media, as well as stochastic bioresonance phenomena in bacterial populations, supplemented by model experiments, were investigated. Stochastic bioresonance in a microflora medium was studied similarly, including a description of the process of interaction of fields and radiations with DNA codes of virus-releasing microorganisms. An important point is the analysis of chiral bioresonance, which was studied in experiments with the effect of right- and left-rotating fields. The authors also investigated chiral resonance when exposed to the organism of laboratory animals by radiation from the EHF-range.

Key words: bioresonance, bioobject, electromagnetic radiation, correlation, control loop, stochastic resonance, chirality.

Введение. Постановка экспериментов по исследованию электромагнитных биорезонансов преследует три основные цели:

а) выбор характеристик облучающего *электромагнитного излучения* (ЭМИ), соответствующего сано- или патогенному эффекту;

б) выбор (с соответствующим обоснованием) объекта исследования, а в составе объекта – органа или системы исследования;

в) имея в виду практические результаты проведенного эксперимента, при выборе по пунктам а), б) имитировать реальные условия КВЧ-терапии или магнитотерапии.

При реализации эксперимента следует учитывать общий механизм адаптации биологического объекта (БО) к эндогенным воздействиям (рис. 1):

$$\varepsilon = N \otimes U|_{OC}, \quad (1)$$

то есть воздействие ε на БО есть действие \otimes собственно внешнего воздействия N и адапционного отклика U БО при учете обратной связи (ОС).

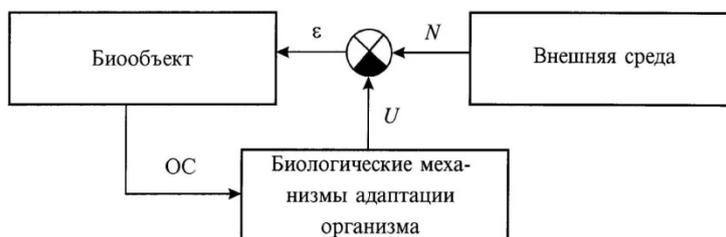


Рис. 1. Схема контура адапционного механизма биообъекта

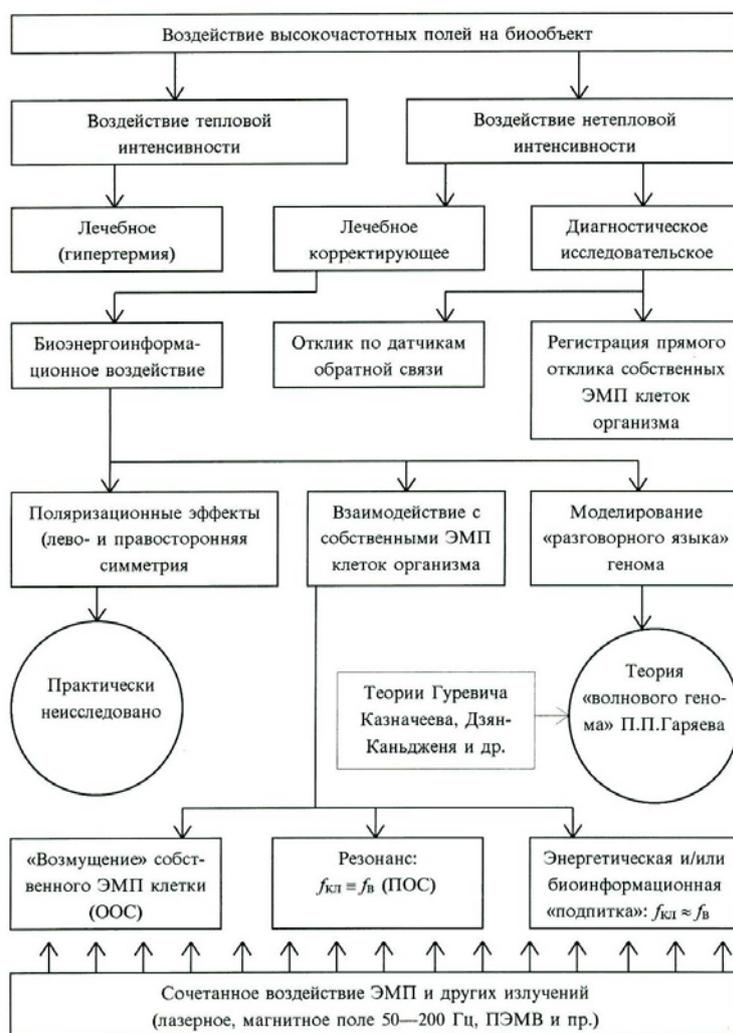


Рис. 2. Структура используемых и возможных вариантов воздействий высокочастотных ЭМП на биообъект

На рис. 2 приведена схема, поясняющая: какие (природные или технические) электромагнитные поля (ЭМП) воздействуют на БО, объясняющие их теории и наблюдаемые эффекты. Как следует из схемы, биорезонансный эффект является одним из базовых.

С биокбернетической точки зрения [5], внешние воздействия на БО включает механизм (контур) регуляции гомеостаза (рис. 3).

Исходя из схемы контура (рис. 3), локальную систему гомеостаза можно идентифицировать как *комбинированную* регулируемую систему: наличие ОС и воздействие по возмущению. Специфика комбинированного регулирования в биосистемах – наличие большого числа регулирующих органов и передача сигналов разных знаков по различным каналам.

Обычно модель системы гомеостаза представляют в следующем виде. Полагаем, что объект регулирования в системе имеет выходы y_1, y_2, \dots, y_m – регулируемые параметры, и входы x_1, x_2, \dots, x_n – регулирующие воздействия. Тогда в статике свойств БО имеем

$$y_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = \overline{1, m}. \quad (2)$$

Теперь, если обозначить через $y_1^0, y_2^0, \dots, y_m^0$ требуемые значения параметров y_i в (4.2), которые должны обеспечивать системы гомеостаза, то приходим к задаче минимизации функции [5]

$$\eta = \sum_{i=0}^m A_i (y_i - y_i^0)^2 \quad (3)$$

по переменным x_1, x_2, \dots, x_n с учетом (2).



Рис. 3. Замкнутый контур регулирования систем гомеостаза

Таким образом, управление системы должно реализовать алгоритм поиска экстремума $\min \eta$ (3).

Из рассмотрения динамики работы контура регулирования систем гомеостаза (2), (3) следует и схема контура управления в БО при эндогенном воздействии (рис. 4).

Здесь сигнал N_1 поступает на схему сравнения, которая выдает сигнал рассогласования ϵ , имеем классическую схему *системы автоматического управления* (САУ). В другом варианте сигнал ОС U_2 суммируется (положительная ОС) с некоторым «надфакторным» воздействием N_2 , влияющим на *степень* воздействия N_1 на биосистему.

Физический смысл ОС U_{2i} в данной обобщенной схеме может быть совершенно различным: от медикаментозного воздействия на организм до воздействия природных (естественных) ЭМИ и *магнитных полей* (МП).

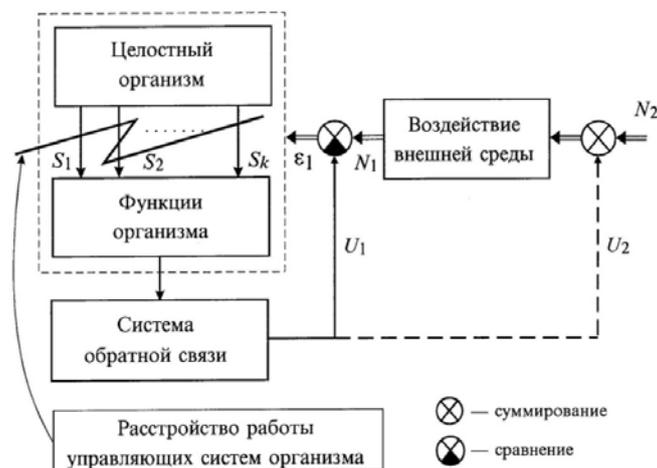


Рис. 4. Схема контура управления в организме при воздействии факторов внешней среды (воздействия ЭМИ)

По сути своей при планировании эксперимента по оценке электромагнитных биорезонансов, как и в КВЧ-терапии и магнитотерапии, применяется кластерная структура формирования ОС, что обобщенно показано на рис. 5.

Поскольку первичным биорезонатором живого организма является БАТ кожного покрова, то на данном этапе эксперимента соответствующая структурная схема имеет вид, приведенный на рис. 6.



Рис. 5. Кластерная структура формирования обратных связей в эксперименте и клинике

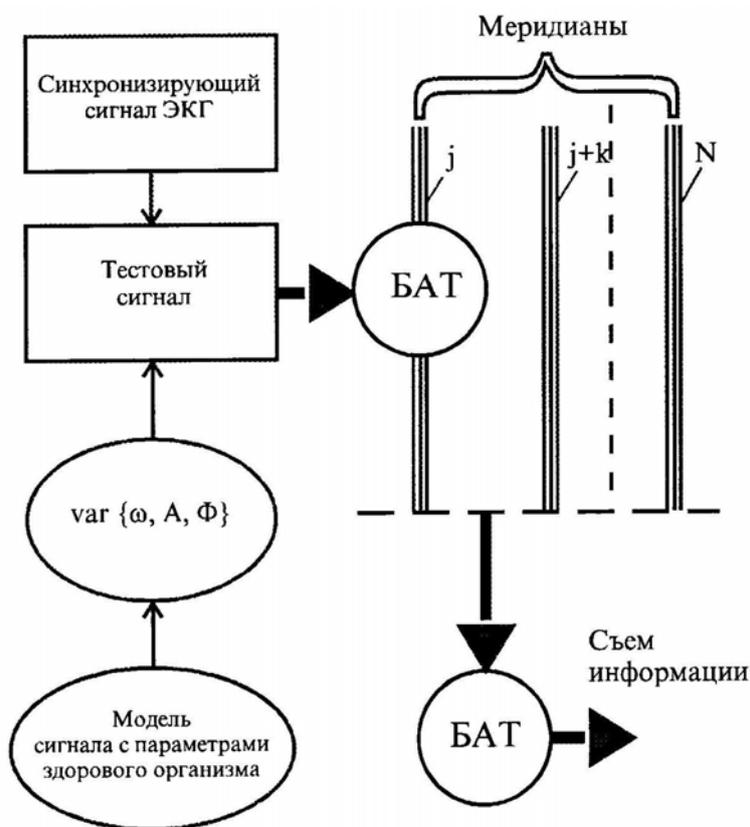


Рис. 6. Структурная схема получения информации о процессах в организме с выводом через БАТ

Использование этой схемы исследования позволяет регистрировать *эхо-сигнал* от внутренних органов в БАТ-отведениях при воздействии тестирующим током на другие точки данного меридиана, сопоставлять по совокупности параметров графики тестирующего сигнала и сигнала, вызванного растеканием тестирующего тока по тканям кожного покрова, *эхо-сигнала* от внутренних органов в различных точках данного меридиана, других сопряженных и несопряженных меридианов и коллатералей. Этим же методом исследуются зависимости характеристик *эхо-сигналов* от состояния организма, патологии внутренних органов и их первичные реакции на тестирующие воздействия, а также определяется влияние параметров синтезированных тестирующих сигналов на характеристики *эхо-сигналов*.

На рис. 7 приведен контур управления воздействием ЭМИ КВЧ на экспериментальный биообъект. В зависимости от базовых параметров излучения сигналы U_{noc} , $U_{оос}$ динамично отслеживают по физиологическим показателям эффективность / неэффективность лечебного воздействия ЭМП на организм, орган, систему. «Ручная» ОС по существу сводится к выполнению функций переключателя поддиапазонов излучения СВЧ и КВЧ или отдельных, фиксированных частот.

В данной контурной схеме собственно БО рассматривается как «черный ящик», ибо биофизические, биохимические процессы на органном, клеточном и т.д. уровнях, происходящие (интенсифицирующиеся, замедляющиеся) под воздействием высокочастотного облучения, не являются звеном замкнутого контура, а лишь опосредованно, через датчики, по цепям ОС. Говоря языком математики, эти процессы не представлены в операторном и дифференциальных уравнениях, описывающих контур.

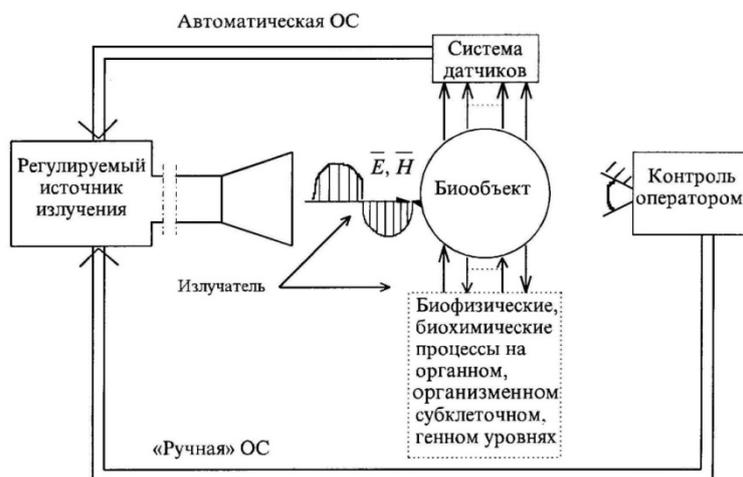


Рис. 7. Контур управления воздействием высокочастотного электромагнитного поля на биообъект

Установленным фактом является корреляция между нарушениями функций организма и патологией отдельных, составляющих его клеток, в частности клеток крови. Поэтому *любое* заболевание организма изменяет протекание метаболических процессов в клетках, инициируя тем самым процессы функциональной перестройки клеток и вариации спектров излучений собственных ЭМП клеток (рис. 8).

Например, в псевдошумовом спектре, характеризующем суммарное ЭМП собственных излучений клеток, наличие патологии проявляется изменением участка спектра в окрестности некоторой частоты $\omega_{пат}$ (рис. 8, б).

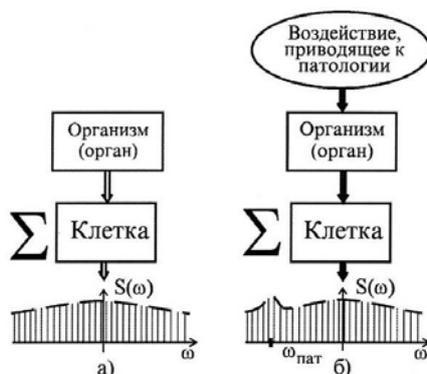


Рис. 8. К корреляционной связи между нарушениями функций организма и патологией составляющих его клеток: спектры излучений собственных ЭМП клеток в норме (а) и при патологии (б)

На рис. 9 приведена схема контура, в котором реализуется саногенное воздействие биорезонансного ЭМИ КВЧ на БО с патологией, что зачастую практически реализуется в экспериментах.

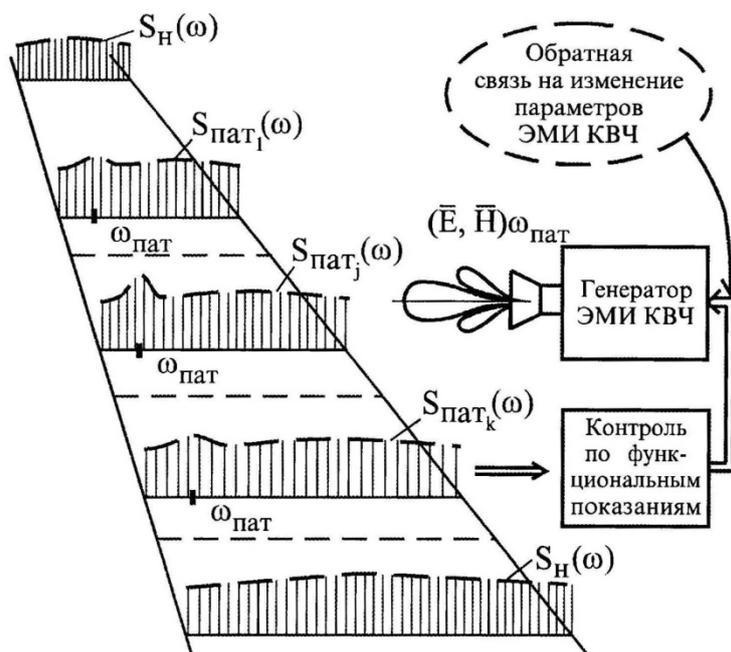


Рис. 9. Схема контура биорезонансного воздействия ЭМИ КВЧ, приводящего к ликвидации патологии

Для анализа биорезонансного воздействия ЭМИ КВЧ следует исследовать спектры излучения клеток по физическим эффектам их взаимодействия с внешним ЭМИ КВЧ, а контроль воздействия осуществляется по основным функциональным параметрам клеточной суспензии.

В частности для образцов крови функциональными параметрами могут быть вязкость, фибринолитическая активность, механическая резистивность эритроцитов, а также ее диэлектрическая проницаемость в КВЧ-диапазоне.

Однако следует отметить, что в реализации схемы, приведенной на рис. 9, присутствуют достаточные технические, методологические и эксплуатационные сложности. В предложенном методе контроля физиологического состояния организма затруднена оценка корреляции между установленным эффектом изменения, например, механической резистивности эритроцитов после воздействия ЭМИ КВЧ и характером патологии.

То есть ряд факторов изменений в органах и системах регистрируются достаточно субъективно оператором эксперимента. К таким показателям, например, относится ряд откликов нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Ко второй группе относятся многочисленные показатели, относящиеся к пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной, кроветворной и пр. системам, фиксация изменений которых после облучения ЭМИ КВЧ производится лабораторным методом и, в том числе, что особенно важно для предмета наших исследований, *экспресс-методами*.

Наиболее оптимальной – с точки зрения информативности получаемых результатов – является схема эксперимента, приведенная на рис. 10.



Рис. 10. Обобщенная схема эксперимента по выявлению эффектов электромагнитного биорезонанса с вариацией характеристик облучающего ЭМИ КВЧ

Здесь предусмотрены: автоматическая перестройка частоты ЭМИ КВЧ (локация – поиск оптимальной, с точки зрения биорезонанса, частоты облучения БО), общее управление в процессе эксперимента, имитация сигнала ЭМИ КВЧ, соответствующего нормальным показателям функционирования (жизнедеятельности). Наконец, используется компьютерный банк данных физиологических показателей в норме и формирование сигналов, адекватных показателям отклика организма в состоянии (конкретной) патологии.

Рассмотренные в параграфе схемы постановки эксперимента (общие и конкретизированные) были использованы в исследованиях, содержание и результаты которых приводятся ниже.

Исследование биорезонансов в фрактальных растительных средах. Заметим, что технические (биотехнические) аспекты данного вопроса в настоящее время наиболее активно исследуются в радиолокации [1 и др.]. Так в работе [5] исследовалось ослабление (затухание) мощности ЭМИ (диапазон ультракоротких волн) в лесном массиве. На рис. 11 приведена общая схема эксперимента, а на рис. 12 полученные результаты.

Модель данного эксперимента строится для случая дискретной случайно-неоднородной среды [1], где электрическое поле \vec{E} изменяется в зависимости от расстояния распространения ЭМВ как

$$\vec{E}(\vec{R}) = \vec{E}_0(\vec{R}) + \sum_{i=1}^N k_0^2 \int_v [\varepsilon(\vec{R}_i) - 1] \cdot \vec{E}_i(\vec{R}_i) \cdot \psi(\vec{R}, \vec{R}_i) d\vec{R}_i \quad (4)$$

где индекс i означает, что данная величина относится к i -му рассеивателю; N – общее число рассеивателей; $\vec{E}_0(\vec{R})$ – падающее поле; k_0 – волновое число в свободном пространстве, $\varepsilon(\vec{R}_i)$ – случайная диэлектрическая проницаемость; $\psi(\vec{R}, \vec{R}_i)$ – функция Грина свободного пространства.

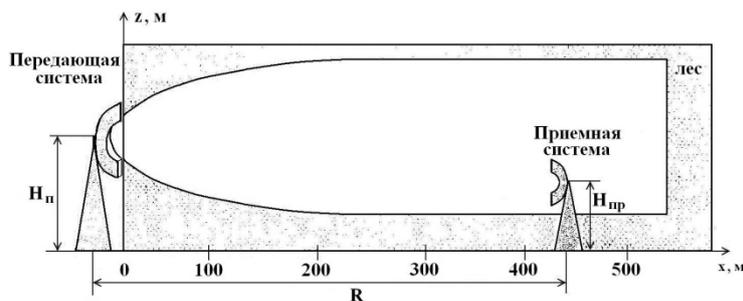


Рис. 11. Общая схема эксперимента по определению величины затухания – потери энергии при распространении ЭМВ в сплошном лесном массиве (Z – высота излучателя ЭМИ (H_n); $H_{пр}$ – высота приемника ЭМИ; R – расстояние распространения ЭМВ)

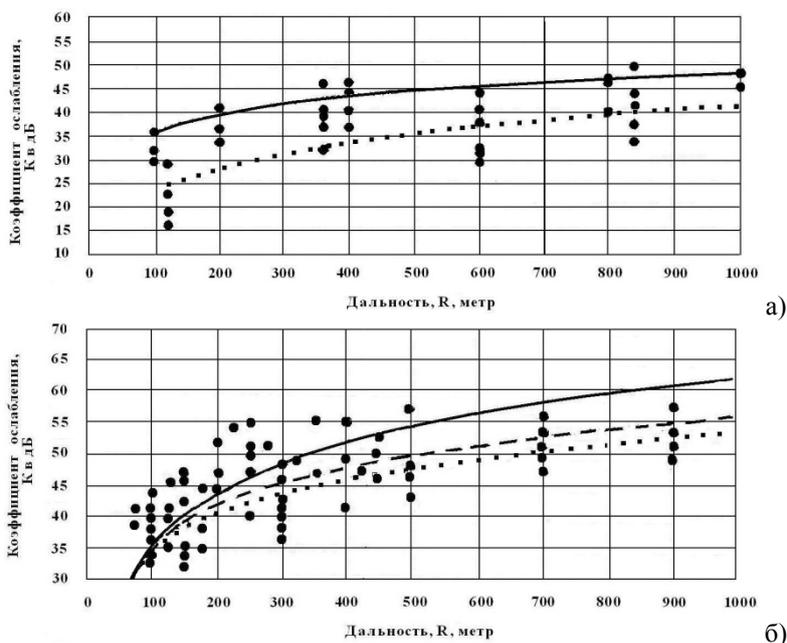


Рис. 12. Экспериментальное исследование ослабления ЭМИ в растительном массиве: с различными видами растений (а) и с различными частотами ЭМИ (б) (--- №1, 150МГц ——— №2, 235МГц — №3, 440 МГц)

Условие же применения модели сплошной среды к реально дискретной среде есть

$$k_0 d |\varepsilon_S - 1| \ll 1. \quad (5)$$

Для листьев $d \approx 0.2$ мм (толщина листьев большинства сельскохозяйственных культур и деревьев), $\varepsilon_S \sim 20$

$$\lambda_{изл} \gg 0.0239 м, \quad (6)$$

где $\lambda_{изл}$ – оптимальная длина волны ЭМИ. Модель (4)–(6) является общей, поэтому более объективные результаты, совпадающие с приведенными выше (рис. 12), были получены авторами в экспериментах, по схеме адекватных схеме рис. 11, но в диапазоне мобильной телефонной связи (частота 1 ГГц-диапазона) (рис. 13).

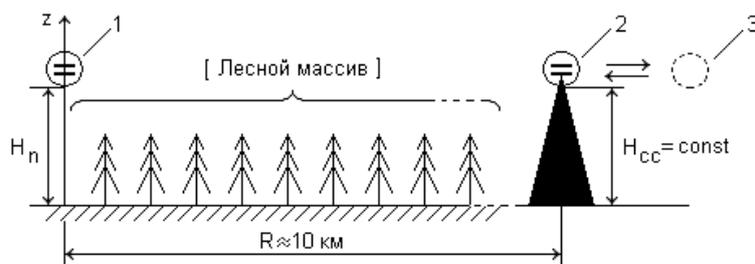


Рис. 13. Схема эксперимента в диапазоне мобильной связи ($f \leq 1ГГц$) по выявлению биорезонансных электромагнитных свойств фрактальных растительных сред (1 – сотовый телефон; 2 – ближайшая станция сотовой связи; 3 – мобильный телефон абонента, участвующего в эксперименте)

Пояснения к схеме эксперимента: высота (по понятным техническим причинам) антенны станции сотовой связи $H_{CC} = const$; однако, ввиду $R \gg H_{CC}$, величина H_{CC} на результатах эксперимента не сказывается. Изменение же высоты H_n положения сотового телефона над подстилающей поверхностью лесного массива производилось перемещением оператора эксперимента в окрестности $R^{+200...500 м}$ с подъемом на высокое место (+50...100 м над поверхностью ближнего лесного массива) и опусканием в ложбины (-10...20 м под поверхностью ближнего лесного массива).

В результате проведения эксперимента были получены следующие результаты, относящиеся к фрактальной специфике биорезонансов.

1. Ослабление сигнала (затухание ЭМВ в растительной среде) существенно зависит от преобладающего вида растений (рис. 12, а): наибольшее затухание для хвойного леса, наименьшее – для лиственного леса. Данный факт можно объяснить тем, что крона лиственного дерева имеет более высокий показатель дробной размерности D чем хвойный: $D_{листв} > D_{хв}$.

Действительно, строение листа, с позиций фрактальности, более сложное, нежели хвойной иглы или даже хвойной ветки, крона лиственного дерева также более «фрактально разупорядоченна».

2. Ослабление тем меньше, чем более разрежен лесной массив; наименьшее затухание наблюдается в искусственных лесопосадках, где деревья высажены (и выросли) с равномерными интервалами.

3. Обнаружен ранее четко не сформулированный эффект: уменьшение ослабления при переносе сотового телефона с безлесного места в лесное, даже если последнее имеет меньшую высоту H_n (рис. 13), хотя, по логике рассуждений, результат должен быть обратным.

Примечание: ослабление (затухание) оценивалось по уровню громкости получаемого и ответного (абоненту эксперимента; рис. 13) звукового сигнала – вплоть до невозможности установления связи, поскольку эксперимент проводился в сельской местности в зоне неуверенного приема сотовой связи.

Из полученных экспериментальных данных можно сделать следующие выводы.

Фрактальная структура растительности обеспечивает множественное распределение биорезонансов; это видно из сравнения экспериментов по схеме рис. 11 и по схеме рис. 13, где используются частоты ЭМИ, различающиеся на порядок, а в фрактальной радиолокации [11] используются ЭМИ СВЧ- и КВЧ-диапазонов.

В растительных средах следует выделить три группы биорезонансов: «большой» (рис. 14), «средний» (рис. 15) и «малый», соответствующие большим, средним и малым фракталам.

В первой группе (рис. 14) с излучаемой ЭМВ с полем

$${}^P \langle \vec{E}, \vec{H} \rangle = \frac{I_m l_0}{4\pi\epsilon\omega} \cdot \frac{e^{-ikR}}{R} \vec{l}_0 e^{i\omega t}, \quad (7)$$

то есть полем электрического диполя (антенны) в неограниченном пространстве (входящие в (7) параметры – обычные в электродинамике), наблюдаем резонанс $\langle R \rangle$ с последовательной цепочкой резонаторов P_1, P_2, \dots, P_n . Частота резонанса $\omega_{рез}$ определяется обобщенными геометрическими размерами ($d_i H_i$, где H_i – высота растения) и диэлектрической проницаемостью ϵ_{cp} зеленой массы и ствола растения (дерева), то есть

$$\omega_{рез}^i \sim \langle R \rangle \{d_i, H_i, \epsilon_{cp}\} \quad (8)$$

Соответственно, затухание энергии сигнала $\gamma_j \sim \{l_{i,j}, d_i, \epsilon_{cp}\}$ после прохождения ЭМВ очередного резонатора. Исходя из (7), (8) и схемы на рис. 14 имеем противоборствующую ситуацию (рис. 16): с одной стороны, затухание γ увеличивается по мере распространения ЭМВ, а с другой – сигнал усиливается на каждом резонаторе P_i .

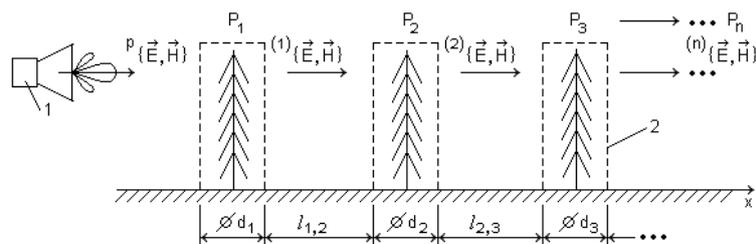


Рис. 14. Резонаторная модель («большой фрактал») распространения ЭМВ в лесном массиве ($\{E, H\}$ – источник ЭМИ; 1 – генератор ЭМИ; 2 – условный резонатор)

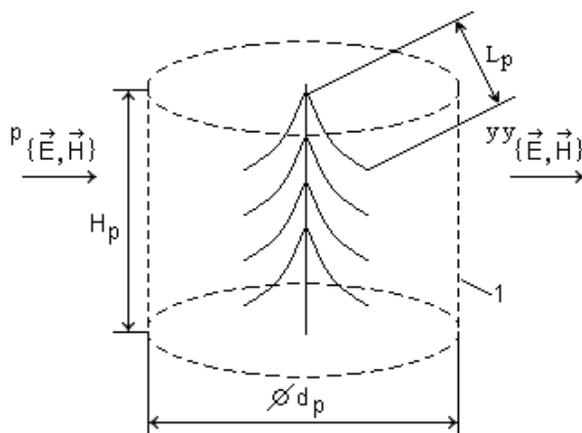


Рис. 15. Резонаторная модель («средний фрактал») одиночного растения (L_p – резонансный размер ветви; $P\{E, H\}$ – падающая ЭМВ; $yy\{E, H\}$ – условно усиленная ЭМВ; 1 – условный резонатор)

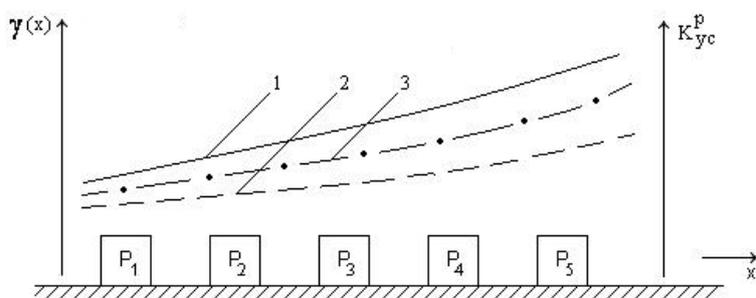


Рис. 16. К эффекту относительного усиления сигнала ЭМИ при прохождении через лесной массив (— зависимость $\gamma(x)$ без учета резонаторного эффекта; - - - зависимость $K_{yc}^p(x)$; - · - · - реальная зависимость $\gamma(x)$)

В итоге, понятно, имеем ослабление сигнала, но не в той степени, как если бы отсутствовал резонаторный эффект. Сказанное и объясняет эффект, который каждый может проверить, находясь в сельской местности: с открытого пространства, даже с холма, мобильная связь не работает или работает неудовлетворительно, но стоит войти в лес, даже спустившись с холма, как связь улучшается. То есть по схеме на рис. 14 деревья здесь суть хорошо известная в электродинамике [1] линия передачи ЭМВ в форме последовательной цепочки резонаторов.

Средний резонатор есть компонент растения, например, его отдельная ветвь (рис. 15). Здесь ЭМВ резонирует по ее длине L_p .

Таким образом, выполненные эксперименты показали:

– фрактальные биоструктуры на макроуровне (растения) обеспечивают множественный биорезонанс;

– на фрактальных структурах на макроуровне происходит усиление ЭМП; так называемый резонансный эффект.

Все сказанное характерно и для БО из среды фауны.

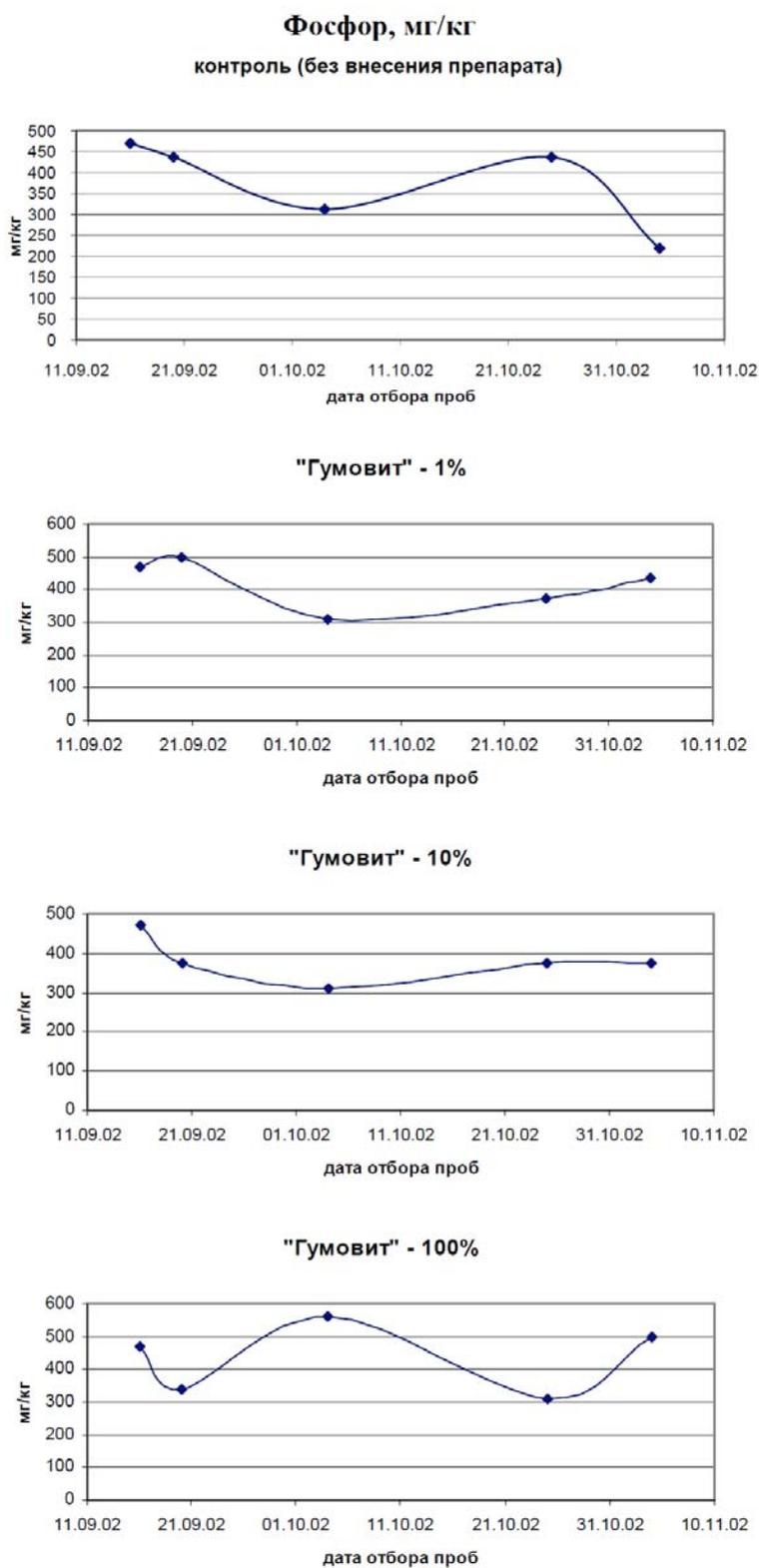


Рис. 17. Динамика изменения усредненных биохимических характеристик (сравнение гумовита с фосфорными удобрениями)

Стохастические биорезонансные явления в бактериальных популяциях. Ниже экспериментально исследуется стохастический биорезонанс на примере синхронизации популяционных почво-ризосферных процессов управления почвенным плодородием и питанием растений. Исследования проведены совместно с лабораторией биотехнологий (руководитель проф. В.Г. Александров) *Киргизско-Российского славянского университета (КРСУ)*. Нами обработаны полученные в КРСУ результаты и обоснована применимость модели стохастического биорезонанса в объяснении эффекта биогенной почвостимуляции. То есть речь идет о взаимодействии ЭМИ с почвенной микрофлорой.

При экспериментальных исследованиях популяционных почво-ризосферных процессов в лаборатории биотехнологий КРСУ был выявлен эффект, не объяснимый с позиций классической микробиологии, биохимии и биофизики. Суть его заключается в следующем. Исследовалось бактериальное воздействие на узкую область почво-ризосферы при посеве сельхозкультур с плотностью микрофлоры 0,1-0,2% от плотности микрофлоры в почве. При этом в почве отмечалось резкое изменение почвенной активности, которая заключалась в скачкообразном увеличении плотности почвенной микрофлоры и количества подвижных форм элементов корневого питания растений. Так прирост микрофлоры за 4...6 дней наблюдался в 200...700 и более раз превышающим количество внесенной микрофлоры, а общая плотность микрофлоры в почве возрастала в несколько раз по сравнению с начальной плотностью микрофлоры в почве.

Необходимо отметить, что при инфицировании почвы в нее не вносилось никакого дополнительного питания для микрофлоры.

Бактериальное инфицирование почвы проводилось рабочим раствором в объеме 300 л/га при посеве в рядки. Прибавка урожая на такой почве превышает соответствующую прибавку на почве, обработанной стандартной дозой минеральных удобрений (но без бактериального инфицирования).

Для количественной оценки полученного эффекта в лаборатории биотехнологий был выполнен модельный эксперимент. На модельной почвенной установке поддерживались основные почвенные характеристики: температура и влажность. Инфицирование проводилось бактериальным препаратом с плотностью $2,5 \times 10^9$ клеток на 1 мл из расчета 250 л/га, в борозду на глубину 3 см от открытой поверхности почвы, путем равномерного налива одной струей с последующим закрытием борозды. Объем почвы в модельной установке составлял 60 литров. Почва взята полевая и является типичным сероземом. Отбор почвенных образцов производился в 5-ти точках (по почвенному профилю) каждого варианта. Из 5-и образцов готовилась усредненная проба по каждому варианту, а из нее производился посев на твердые элективные среды и бралась навеска для агрохимического анализа. Таким образом, приводимые ниже графики (рис. 17) описывают динамику изменения усредненных биохимических характеристик по почвенному профилю (от 0 до 30 см). Влажность поддерживалась на уровне 60% от полной полевой влагоемкости, а температура на уровне 25-28 градусов. Корпус модельной установки металлический, без заземления. Эксперимент проводился на почве без растений в лаборатории биотехнологий КРСУ.

Стохастический биорезонанс в микрофлорной среде. Рост популяции почвенных микроорганизмов под воздействием внесенной микрофлоры препарата (пока без учета факторов эндогенного воздействия) происходит по схеме, приведенной на рис. 18. Здесь центры 1 (рис. 18, а) и 6 (рис. 18, б) мы ассоциируем с начальными очагами внесенной микрофлоры гумовита, образующиеся коацерваты (рис. 18, б) есть устойчивые колонии размножившихся микроорганизмов.

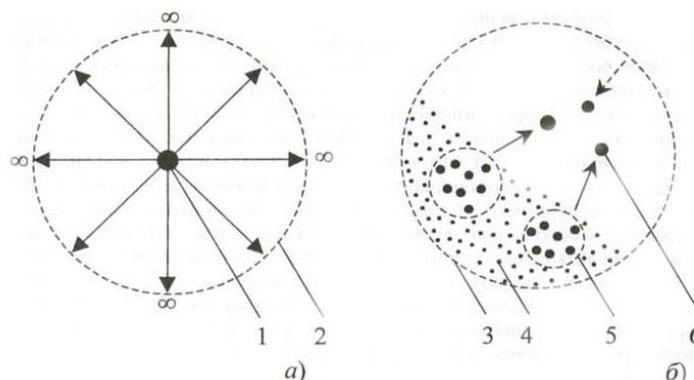


Рис. 18. Рост колонии микрофлоры (а) и коацервация (б): 1 – инициация процесса; 2 – граница роста популяции; 3 – граница устойчивой популяции; 4 – колония микрофлоры; 5 – коацерваты; 6 – зародыши коацерватов

Процесс коацервации и сопутствующая ему хемотаксия в общих чертах описывает внешний рост (размножение) популяции. Однако надо определить «внутренний» механизм, объясняющий феномен

сверхбыстрого роста популяции (см. выше и графики рис. 17). С нашей точки зрения это есть стохастический биорезонанс, где инициатором является природное ЭМП-солнечное излучение, поскольку на территории опытов не находилось технических источников ЭМИ, а ПРФ не превышал нормы для естественных радионуклидных излучений.

Понятно, что в самый первый момент времени после инфицирования почвы возможно наблюдалось и уменьшение популяций аборигенной микрофлоры, то есть действовал эффект, объясняемый теорией Веселовского-Яшина [7], то есть генерация бактериями вирусов: взаимная «вирусная атака» аборигенных и внесенных в почву микроорганизмов [7]. Однако по прошествии некоторого времени, «борьба всех против всех» методом вирусной атаки прекращается, а именно под воздействием естественного (солнечного) ЭМИ, в спектре которого заложен (т.е. эволюция соотносила код ДНК микроорганизмов с соответствующими участками спектра солнечного ЭМИ) и сигнал тушения вирусной активности (см. рис. 19):

$$I_{\text{муш}}\{\hbar\nu\} = C\{f_{\text{нс}}; F_{\text{мод.с}}; S_c(\omega); Pol_c; \chi_c; \dots\}^{var} \quad (9)$$

В (9) обозначены: $f_{\text{нс}}$ – несущая частота ЭМИ; $F_{\text{мод.с}}$ – модулирующая частота; $S_c(\omega)$ – спектр ЭМИ; Pol_c – вид поляризации; χ_c – характеристика хиральности; индекс «с» означает, что параметры функции C в (9), точнее их подбор, в пределах вариации var совпадает с характеристиками «тушащего» сигнала $I_{\text{муш}}$.

Данный процесс подробно проиллюстрирован на рис. 19.

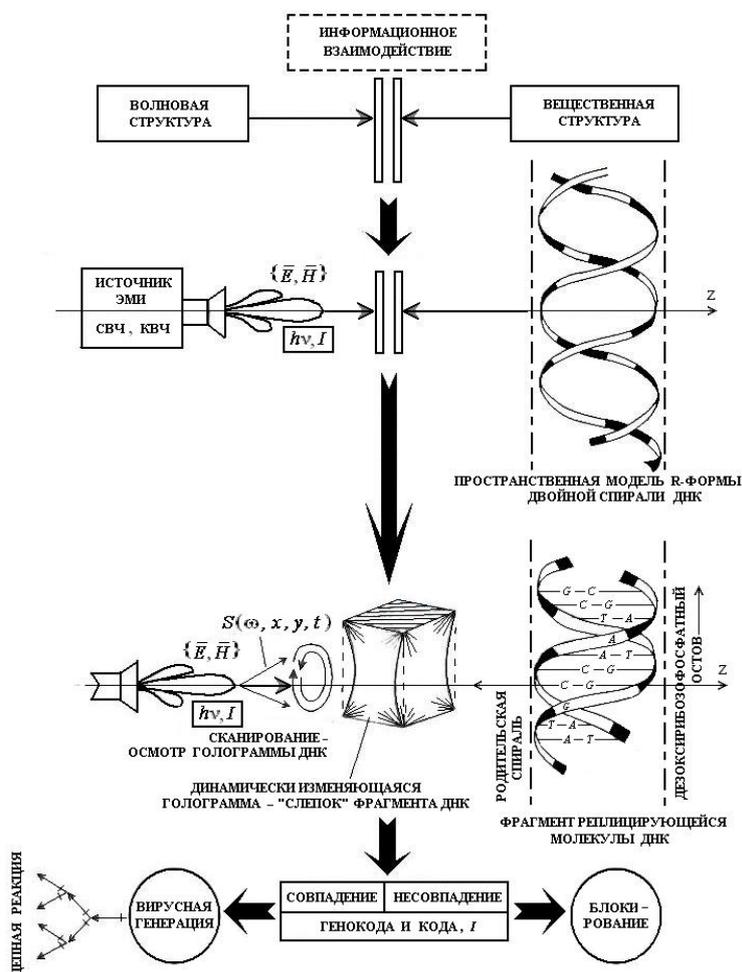


Рис. 19. Процесс взаимодействия сигнала ЭМИ с кодом ДНК микроорганизмов, испускающих вирусы

После окончания этапа «вирусной атаки» начинается интенсивное размножение популяции почвенных (аборигенных) микроорганизмов, которое может единственно быть объяснено действием механизма стохастического электромагнитного биорезонанса. Качество стохастичности вытекает из размеров

популяции (числа особей микроорганизмов), а биорезонанс – с инициацией от солнечного ЭМП – возникает в результате «настройки» микроорганизмов на сигнал $I_{\text{мыш}} \{ \hbar \nu \}$ (см. (9) и рис. 19).

Хиральный биорезонанс: исследование в опытах с воздействием на организм право- и лево-вращающихся полей. Экспериментальные исследования, результаты которых приведены ниже, были выполнены в авторской постановке экспериментов. Эксперименты выполнены под руководством проф. Т.И. Субботиной и проф. А.А. Яшина. Хиральный (хирально-частотный) есть совпадение хиральности биоструктур (*D*- или *L*-формы вращательной асимметрии) и хиральности воздействующих полей, то есть *D*- или *L*-формы вращения плоскости поляризации ЭМИ или соответствующего вращения ВК магнитного поля (*D* – правое, *L* – левое вращение).

Наиболее действенным является хирально-частотный резонанс (рис. 20). В случае несовпадения частот ω_1 и ω_2 , соответствующего, воздействующего ЭМИ и собственной частоты «настройки» биоструктуры, их амплитуды A_1 и A_2 не возрастают, кривая резонанса имеет вид *R* – график с провалом на частоте $\omega_i \in (\omega_1; \omega_2)$ (рис. 20, а). В случае же совпадения частот $\omega_1 = \omega_2$, график R_p имеет вид четко выраженной кривой со сложением амплитуд $A_p = A_1 + A_2$ (рис. 20, б).

Исследования производились по двум факторам внешнего воздействия: хиральные МП и ЭМИ КВЧ.

Объектом исследований явилось изучение изменения протеолитической активности пепсина при воздействии *переменного МП* (ПМП) с правым и левым (*D*- и *L*-формы хиральности) направлением вращения вихря. Данный предмет исследования имеет важное значение как в плане теоретико-биологическом, так и для клинической практики – с позиций создания новых методов немедикаментозного лечения столь распространенных гастроэнтерологических заболеваний.

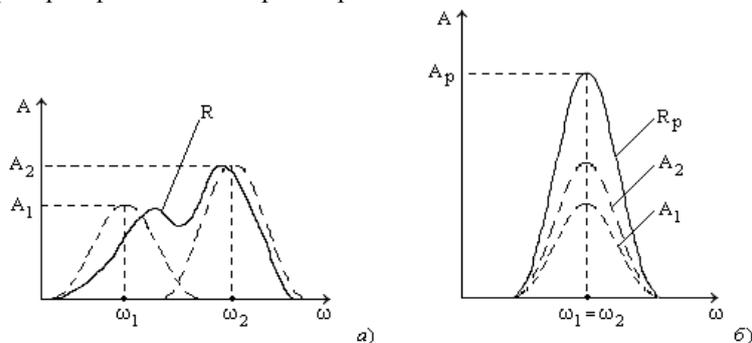


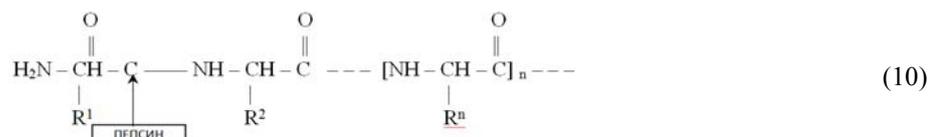
Рис. 20. К обоснованию частотно-хирального биорезонанса

Хиральность всего живого мира, в особенности – составляющих его биомолекул, позволяет полагать, что эффективность воздействия на живой организм ЭМП во многом определяется их собственной поляризацией (хиральностью); для молекулярной структуры пепсина характерна *D*-форма (правая) пространственной симметрии.

Можно предполагать в первом приближении, что воздействие ПМП активирует следующие механизмы усиления секреции пепсиногена:

- увеличение переноса Ca^{2+} в клетки и стимуляция Na^+/K^+ -АТФазы;
- стимуляция внутриклеточного перемещения гранул зимогена;
- усиление активности мембранной фосфолитазы и выхода гранул зимогена из клеток;
- активация системы цГМФ и цАМФ.

С позиций биохимической специфичности, пепсин гидролизует только пептидные связи и специфичен в отношении оптической конфигурации аминокислотных остатков по обе стороны от гидролизуемой связи:



Эффективность пепсина наиболее высока по отношению к дикарбоновым кислотам и ароматическим аминокислотам. Считается [3], что решающим фактором активности пепсина служит наличие или отсутствие определенных заряженных групп в определенном положении по отношению к гидролизуемой связи. Однако, следует учитывать, что пепсин активен и в отношении ароматических незаряженных и неполярных группировок, например, тирозина и фенилаланина.

Таким образом, рассмотренные механизмы регуляции активности пепсина дают достаточное число степеней свободы при оценке эффекта воздействия ПМП. Уточнить же эти механизмы дает возможность экспериментальное исследование, рассматриваемое ниже.

Эксперименты проводились на половозрелых крысах – самцах линии *Wistar* в возрасте 6...8 месяцев. Для создания ПМП использовались установки разработки, лаборатории биофизики полей и излучений и биоинформатики.

За 48 часов до начала эксперимента крысы были прооперированы: выполнена гастростомия для создания условий прямого забора желудочного сока. Операция выполнялась под внутримышечным кетаминным наркозом из расчета 0,1 мл / 10 г веса животного. Для гастростомической трубки использовался катетер для внутривенного вливания типа «бабочка» в специальной модификации введения. Чтобы исключить возможность самостоятельного удаления крысой катетера, проксимальный конец его подкожно выводился на заднюю поверхность шеи, что, одновременно, является оптимальным для забора желудочного сока.

При выполнении гастростомии в качестве доступа использовалась верхне-срединная лапаротомия. В области дна желудка, на его передней поверхности накладывался кисетный серозно-мышечный шов, в центре которого выполнялся разрез, через который конец гастростомической трубки вводился в полость желудка. Кисетный шов затягивали и дополнительно – с целью фиксации трубки – накладывали перитонизирующий серозно-мышечный шов.

Были выполнены две серии экспериментов, по пять проб в каждой серии. В первой серии на крыс воздействовали *D*-ПМП (правовращающимся), во второй – *L*-ПМП (левовращающимся). Во всех случаях переваривающая активность пепсина исследовалась натощак. В качестве контроля использовали порцию желудочного сока, взятую у подопытной крысы непосредственно перед началом эксперимента. Далее крысу помещали в рабочую камеру установки и подвергали воздействию ПМП в течение 15 минут. Непосредственно после сеанса осуществляли забор порции желудочного сока.

Исследование ферментообразующей функции проводилось параллельно двумя методами: унифицированным методом *Туголукова*, основанным на определении протеолитической активности пепсина по количеству расщепленного белка плазмы, и унифицированным методом *Анисона-Мирского* в модификации *Черникова*, основанного на способности пепсина расщеплять молекулу гемоглобина.

Контрольное исследование протеолитической активности желудочного сока в первой серии эксперимента позволило установить, что переваривающая активность пепсина по отношению к белкам плазмы крови составляет от 0,027 мг до 0,04 мг, средняя активность – 0,032 мг. После воздействия *D*-ПМП переваривающая активность возросла и составила 0,04... 0,08 мг, средняя – 0,053 мг. Соотношение средних показателей протеолитической активности пепсина по отношению к белкам плазмы в контроле приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Показатели протеолитической активности пепсина (*D*-ПМП)

№ п/п пробы	Метод Туголукова		Метод Анисона-Мирского в модификации Черникова		
	Контроль	Опыт	Холостая проба	Контроль	Опыт
1	0,045	0,05	0,2	0,8	0,9
2	0,027	0,04	0,2	0,6	0,85
3	0,04	0,08	0,2	0,1	1,3
4	0,03	0,04	0,25	0,6	1,5
5	0,03	0,05	0,2	1,2	1,9
Среднее значение	0,032	0,053	0,21	0,66	1,29

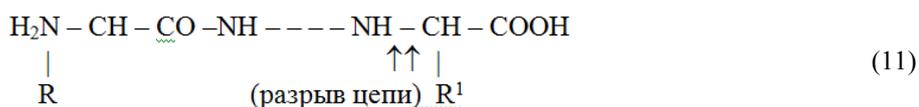
Таблица 2

Показатели протеолитической активности пепсина (*L*-ПМП)

№ п/п пробы	Метод Туголукова		Метод Анисона-Мирского в модификации Черникова		
	Контроль	Опыт	Холостая проба	Контроль	Опыт
1	0,06	0,05	0,2	0,8	0,7
2	0,045	0,04	0,2	0,85	0,5
3	0,045	0,04	0,18	0,58	0,52
4	0,05	0,045	0,2	0,75	0,7
5	0,05	0,045	0,21	0,8	0,75
Среднее значение	0,05	0,044	0,19	0,75	0,63

Выявленные *in vivo* биологические эффекты, формирующиеся как следствие воздействия на живой организм ПМП с *D*- и *L*-формами хиральности, свидетельствуют о решающем значении формы хиральности в формировании ответной физиологической или патологической реакции. Изменение протеолитической активности ферментов желудочного сока подтверждает данные о возможности непосредственного воздействия ВМП на субклеточные, в том числе молекулярные, структуры. Зависимость активности пепсина от формы хиральности свидетельствует о возникновении ответных реакций не только на организменном или тканевом уровнях, но и на молекулярном уровне регуляции процессов метаболизма, поскольку затрагивает каталитическую активность ферментов.

Не лишено смысла и такое соображение: активное, не зависящее от концентрации H^+ , а соответственно и значения *pH*, превращение пепсиногена в пепсин под действием ПМП может быть следствием разрыва молекулярной цепи:



Разрыв же связей в (11) с позиций физико-химических может ассоциироваться с еще большим правосторонним закручиванием биомолекул.

Что же касается варианта стимуляции синтеза гастрина по цепи: гастрин → пепсиноген → пепсин, то такой механизм маловероятен, поскольку для запуска и осуществления этого процесса, ввиду его биохимической инерции, требуется достаточно длительное время экспозиции, во всяком случае, намного больше 15 минут настоящего эксперимента.

Таким образом, экспериментально доказано при морфологических исследованиях наличие эффекта хирального резонанса при воздействии вращающихся МП на живой организм.

Целью другого исследования явилось изучение взаимосвязи протеолитической активности пепсина и морфологических изменений слизистой желудка при воздействии ЭМП нетепловой интенсивности с правым и левым направлением вращения вектора поляризации (*D*- и *L*-формы хиральности).

Эксперимент выполнялся на крысах линии *Wistar* в возрасте от 6 до 8 месяцев. В ходе эксперимента были задействованы 3 группы крыс: по 10 лабораторных животных в каждой группе. Первая группа являлась контрольной и не подвергалась каким-либо воздействиям ЭМИ КВЧ, равно как и любых других излучений. Во второй группе крысы подвергались воздействию *D*-ЭМИ КВЧ частотой 37 ГГц. В третьей группе крысы подвергались воздействию *L*-ЭМИ КВЧ той же частоты. Оценка результатов в каждой группе осуществлялась в динамике с 1 по 6 сутки. Ежедневная экспозиция равнялась 15 минутам; суммарное время воздействия ЭМИ КВЧ за 6 сутки составило 1 час 30 минут.

Протеолитическую активность пепсина с целью достоверности определяли двумя методами: по методу Туголукова, основанного на способности пепсина расщеплять белки плазмы крови, и методу Адиссона-Мирского в модификации Черникова, основанного на способности пепсина расщеплять молекулу гемоглобина. Параллельно выполнялись морфологические исследования слизистой желудка. Материал для исследования брали из антрального отдела желудка. Фиксация материала осуществлялась в 10% формалине с последующей заливкой в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином с целью дифференцировки гистологических структур; выполнена PAS-реакция.

Результаты исследований. Контрольное исследование позволило установить, что переваривающая способность пепсина по отношению к белкам плазмы крови составляет 0,032-0,05 мг, а по отношению к гемоглобину – 0,66-0,75 мг.

Контрольные морфологические исследования слизистой желудка не выявили как патологических отклонений от нормы, так и признаков, свидетельствующих о функциональной напряженности секреторных клеток желез.

После воздействия *D*-формой ЭМИ переваривающая активность возросла и составила в среднем по отношению к белкам плазмы 0,053 мг, а по отношению к гемоглобину 1,29 мг.

Проведенные морфологические исследования позволили установить, что под воздействием *D*-ЭМИ с 1 по 6 сутки наблюдается прогрессирующая гипертрофия желез, сопровождающаяся гипертрофией главных и обкладочных клеток, что свидетельствует о стимуляции секреции пепсина и *HCl*, при участии которой происходит превращение неактивного пепсиногена в пепсин. Одновременно наблюдается изменение функциональной активности бокаловидных клеток снижение выработки муцина (рис. 21).

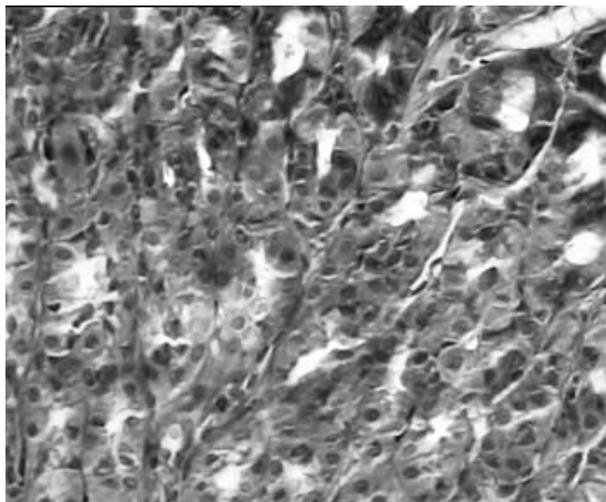


Рис. 21. Гипертрофия главных и обкладочных клеток желез антрального отдела желудка; увеличение $\times 300$

При облучении крыс *L*-формой ЭМИ в контроле были получены следующие результаты: средняя переваривающая активность пепсина по отношению к плазме составила 0,05 мг, по отношению к гемоглобину 0,75 мг. После воздействия *L*-ЭМИ средняя переваривающая активность пепсина по отношению к плазме составила 0,044 мг, по отношению к гемоглобину – 0,63 мг.

Морфологические изменения в слизистой желудка под воздействием *L*-ЭМИ характеризуются нарастанием некробиотических изменений, о чем свидетельствует прогрессирующее увеличение бокаловидных клеток, что ведет к мукоидизации желез, поверхность слизистой обильно покрыта слизью, поверхностный эпителий слущивается. Секреторная активность желез подавлена.

На шестые сутки эксперимента в слизистой выявлены тяжелые некротические изменения, которые характеризуются и во многом обусловлены микроциркуляторными нарушениями. В слизистой видны множественные кровоизлияния, в том числе субэпителиальные; капилляры расширены, железы некротизированы. Эпителий слущивается, формируется морфологическая картина «лысых» микро ворсинок (рис. 22).

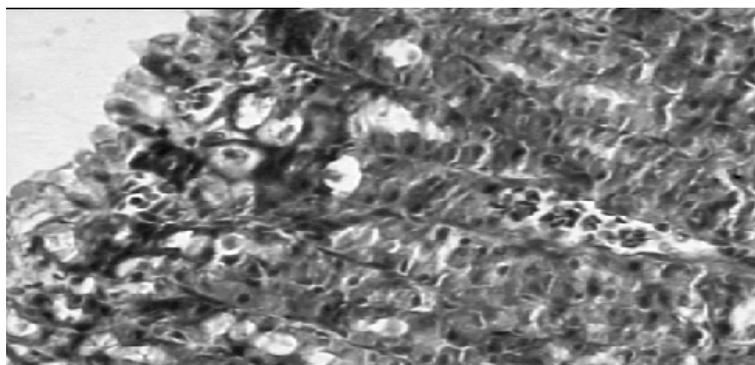


Рис. 22. Венозный стаз и множественные кровоизлияния в слизистой желудка; увеличение $\times 300$

Полученные морфологические результаты согласуются с данными биохимических исследований и свидетельствуют о непосредственном стимулирующем влиянии *D*-ЭМИ на главные и обкладочные клетки слизистой желудка. Одновременно, ранее полученные данные подтверждают и наличие прямого активизирующего действия *D*-ЭМИ на молекулу пепсиногена-пепсина, что не противоречит выявленным в настоящем исследовании морфо-функциональным взаимодействиям. Патоморфологические изменения, выявленные в слизистой желудка при воздействии *L*-ЭМИ, объясняют низкую переваривающую активность пепсина, но также не исключают возможности прямого ингибирующего влияния *L*-ЭМИ на молекулы фермента.

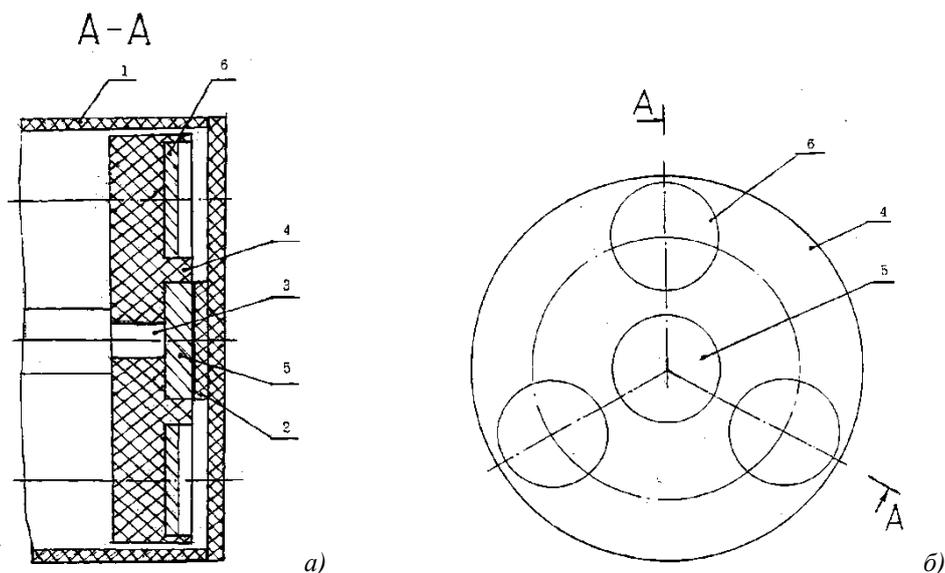


Рис. 23. Устройство для генерирования вихревых магнитных полей: общий вид (а); размещение подвижных и неподвижных магнитов (б)

Таким образом, принципиальное совпадение морфологических и биохимических ответных реакций организма на воздействие низкоинтенсивных электромагнитных и магнитных полей с *D*- и *L*-формами хиральности (с учетом специфической активности пепсина) позволяет утверждать, что присутствующая всему живому миру хиральная асимметрия вызывает его адекватную реакцию на внешнее полевое воздействие. Более того, подбирая характеристики хиральности воздействующих ЭМП, возможно создание высокоэффективной медицинской аппаратуры волновой терапии по широкой номенклатуре заболеваний.

На рис. 23 показано устройство для генерирования вращающихся ПМП с ВК, использованное в экспериментах.

Таким образом, в настоящем разделе статьи экспериментально доказано наличие эффекта хирального (частотно-хирального) биорезонанса при воздействии на биообъект вращающихся ЭМИ и МП.

Заключение. Разработаны известные теории, объясняющие механизмы взаимосвязи электромагнитных полей с живыми организмами в свете биорезонансной концепции. На основе анализа использования электромагнитных полей низкой интенсивности показан биоинформационный характер соответствующих взаимодействий. Предложена и обоснована классификация типов электромагнитных биорезонансов. Разработаны физико-биологические модели используемых электромагнитных биорезонансов, а также комбинированных видов биорезонансов, что наиболее имманентно реальным (природным) процессам жизнедеятельности. Исследована фрактальная структура биообъектов, на основании чего выдвинута и обоснована концепция о множественном распределении биорезонансов в структуре биообъекта («фрактальные биорезонансы»). Теоретически обоснована имманентность биорезонансных эффектов, инициируемых электромагнитными полями эндогенного воздействия, процессам жизнедеятельности, начиная со стадии эволюционного биопоза. Выполнены базовые эксперименты по доказательству естественной (эволюционной) природы электромагнитных биорезонансов. Выполнены комплексные экспериментальные исследования по основным видам электромагнитного биорезонанса в растительных средах, популяциях микроорганизмов и в организмах млекопитающих.

Таким образом, на основе анализа отечественных и зарубежных источников, а также выдвинутых авторами, теоретически и экспериментально доказанных положений, разработана непротиворечивая концепция об имманентности природных низкоинтенсивных электромагнитных (и магнитных) полей процессам жизнедеятельности биообъектов живой природы, как фауны, так и флоры.

На основе полученных результатов определены эффекты воздействия на живые организмы искусственных (технических) электромагнитных полей. В данном аспекте выработаны практические рекомендации для КВЧ-терапии и магнитотерапии, столь широко используемых в настоящее время в клинике.

По теме статьи имеются публикации [2, 4, 6, 8, 9, 12].

Литература

1. Адякин Ю. Н. Метод расчета энергетических характеристик информационно-измерительных систем, работающих в растительных сферах: Дис. ... канд. техн. наук. Тула: Тульск. гос. ун-т, 2004. 120 с.

2. Амрофеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. О возможном корреляционном механизме активации собственных электромагнитных полей клеток организма при внешнем облучении // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 1997. № 9-10. С. 28.
3. Архипов М. Е., Субботина Т. И., Яшин А. А. Киральная асимметрия биоорганического мира: Теория, эксперимент / Под ред. Яшина А.А. Тула: ПАНИ, НИИ НМТ. Изд-во «Тульский полиграфист», 2002. 242 с.
4. Архипов М.Е., Субботина Т.И., Яшин А.А. Киральная асимметрия биоорганического мира: теория, эксперимент. Тула, 2002.
5. Афромеев В. И., Хадарцев А. А., Яшин А. А. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Ч. III. Основы физико-биологической и технической реализации управляющих воздействий высокочастотными электромагнитными полями в медицине / Под ред. Яшина А.А. Тула: Изд-во Тульск. гос. ун-та, 1999. 508 с.
6. Афромеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Корреляционный подход и роль физиологических ритмов в объяснении эффектов взаимодействия электромагнитных полей с живым организмом // Вестник новых медицинских технологий. 1997. Т. 4, № 3. С. 31.
7. Веселовский В. Н., Яшин А. А. Введение в информационную теорию вирусов / Под ред. Яшина А.А. Тула: ПАНИ. Изд-во «Тульский полиграфист», 2000. 149 с.
8. Грызлова О.Ю., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Яшин С.А. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперимент. Москва, 2007.
9. Исаева Н.М., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Биоинформационный анализ последствий воздействия магнитных полей на процессы жизнедеятельности млекопитающих // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 1-2. С. 284–286.
10. Москвин С.В., Новиков А.С., Плаксин С.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизические исследования собственных электромагнитных полей биообъектов. Москва, 2007.
11. Потапов А.А. Фракталы в радиофизике и радиолокации. М.: Логос, 2002. 664 с.
12. Яшин А.А. Информационная виртуальная реальность. Монография. Т. 4 / Под ред. Яшина А.А. Тула, 2003.

References

1. Adyakin YU N. Metod rascheta ehnergeticheskikh harakteristik informacionno-izmeritel'nyh sistem, rabotayushchih v rastitel'nyh sferah [method of calculation of power characteristics of information-measuring systems operating in the vegetable fields] [dissertation]. Tula Tula region: Tul'sk. gos. un-t; 2004. Russian.
2. Amrofeev VI, Subbotina TI, YAshin AA. O vozmozhnom korrelyacionnom mekhanizme aktivacii sobstvennyh ehlektromagnitnyh polej kletok organizma pri vneshnem obluchenii [the correlation Of a possible mechanism of activation of own electromagnetic fields of the cells of the body external irradiation]. Millimetrovye volny v biologii i medicine. 1997;9-10:28. Russian.
3. Arhipov ME, Subbotina TI, YAshin AA. Kiral'naya asimmetriya bioorganicheskogo mira: Teoriya, ehksperiment [Chiral asymmetry of the Bioorganic world: Theory, experiment]. Pod red. YAshina AA. Tula: PANI, NII NMT. Izd-vo «Tul'skij poligrafist»; 2002. Russian.
4. Arhipov ME, Subbotina TI, YAshin AA. Kiral'naya asimmetriya bioorganicheskogo mira [Chiral asymmetry of the Bioorganic world]: teoriya, ehksperiment. Tula; 2002. Russian.
5. Afromeev VI, Hadarcev AA, YAshin AA. Biofizika polej i izluchenij i bioinformatika. CH. III. Osnovy fiziko-biologicheskoy i tekhnicheskoy realizacii upravlyayushchih vozdeystvij vyso-kochastotnymi ehlektromagnitnymi polyami v medicine [Biophysics fields and radiation and bioinformatic on. Part III. Fundamentals of the physical-biological and the technical implementation of control actions high cachestate electromagnetic fields in medicine]. Pod red. YAshina AA. Tula: Izd-vo Tul'sk. gos. un-ta; 1999. Russian.
6. Afromeev VI, Subbotina TI, YAshin AA. Korrelyacionnyj podhod i rol' fiziologi-cheskih ritmov v ob"yasnenii ehffektov vzaimodejstviya ehlektromagnitnyh polej s zhivym organizmom [the Correlation approach and the role of psychologists-ical rhythms in explaining the effects of the interaction of electromagnetic fields with the living body]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 1997;4(3):31. Russian.
7. Veselovskij VN, YAshin AA. Vvedenie v informacionnyu teoriyu virusov [Introduction to information theory viruses]. Pod red. YAshina AA. Tula: PANI. Izd-vo «Tul'skij poligrafist»; 2000. Russian.
8. Gryzlova OYU, Subbotina TI, Hadarcev AA, YAshin AA, YAshin SA. Biorezonansnye ehf-fekty pri vozdeystvii ehlektromagnitnyh polej: fizicheskie modeli i ehksperiment [Bioresonance EF-fects under the influence of electromagnetic fields: physical models and experiment]. Moscow; 2007. Russian.
9. Isaeva NM, Savin EI, Subbotina TI, YAshin AA. Bioinformacionnyj analiz posledst-vij vozdeystviya magnitnyh polej na processy zhiznedeyatel'nosti mlekopitayushchih [Bioinformatic analysis of the after-effects of magnetic fields on the processes of mammalian life]. Mezhduna-rodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2014;1-2:284-6. Russian.

10. Moskvina SV, Novikov AS, Plaksin SV, Subbotina TI, Hadarcev AA, Yashin AA. Bio-fizicheskie issledovaniya sobstvennykh ehlektromagnitnykh polej bioob"ektov [Bio-physical studies of natural electromagnetic fields biological objects]. Moscow; 2007. Russian.

11. Potapov AA. Fraktaly v radiofizike i radiolokacii [Fractals in Radiophysics and radar]. Moscow: Logos; 2002. Russian.

12. Yashin AA. Informacionnaya virtual'naya real'nost'. Monografiya [information virtual reality. Monograph]. T. 4. Pod red. Yashi-na AA. Tula; 2003. Russian.

Библиографическая ссылка:

Субботина Т.И., Яшин А.А. Резонансные эффекты во взаимодействии электромагнитных полей с биосистемами. Ч. II. Экспериментальные исследования электромагнитных биорезонансов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-1.pdf> (дата обращения: 02.07.2018).*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

СОСТОЯНИЕ МИТОГЕН-AКТИВИРУЕМОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц

И.В. ТЕРЕХОВ, С.С. БОНДАРЬ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. В мононуклеарных лейкоцитах цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии исследован уровень регуляторов внутриклеточных метаболических процессов, пролиферации и дифференцировки: протеинов *p53*, *p21*, β -катенина, *BCL-2*, циклооксигеназы-2, супероксиддисмутазы (*Cu/Zn*), белка теплового шока *MM 60* кДа, ядерного фактора транскрипции *NF- κ B* и его ингибитора (*I κ B*), протеинкиназы *JNK* и *p38*, а также концентрации цАМФ на фоне воздействия на клетки низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц и митогена, в состав которого входит липополисахарид, фитогемагглютинин и конканавалин.

Показано, что у реконвалесцентов пневмонии под влиянием митогенной стимуляции уже спустя 24 часа имеет место повышение в МНК концентрации ЦОГ-2 в 2,3 раза ($p < 0,0001$), *p53* в 3,4 раза ($p < 0,0001$), *NF- κ B* в 4,6 раза ($p < 0,0001$), *JNK* в 5,5 раза ($p < 0,0001$), *I κ B* в 6,1 раза ($p < 0,0001$), *p21* в 6,4 раза ($p < 0,0001$), β -катенина в 7,0 раз ($p < 0,0001$), *p38* в 14 раз ($p < 0,0001$), *BCL-2* в 62,8 раза ($p < 0,0001$). Вместе с тем, выявлено, что комплексный митоген не влияет на содержание цАМФ, БТШ-60 и СОД.

В условиях спонтанной активности, под влиянием микроволн отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 59,9% ($p < 0,0001$), *p53* на 27,6% ($p = 0,009$), *p38* на 19,2% ($p = 0,0004$), *I κ B* на 17,7% ($p = 0,0004$), *BCL-2* на 13,4% ($p = 0,02$), *NF- κ B* на 12,5% ($p = 0,016$), β -катенина на 9,4% ($p = 0,09$), цАМФ на 9,0% ($p = 0,057$), ЦОГ-2 на 4,1% ($p = 0,06$). В МНК подвергшихся стимуляции, отмечено повышение содержания протеина *p21* в среднем на 13,9% ($p = 0,003$), цАМФ на 13,4% ($p = 0,013$), *p53* на 6,5% ($p = 0,03$), БТШ-60 на 1,2% ($p = 0,05$), β -катенина на 1,1% ($p = 0,03$), СОД на 1,0% ($p = 0,019$).

Заключение. Микроволны характеризуются значимым влиянием на внутриклеточные молекулярные процессы, характер которого определяется функциональным состоянием клеток. При этом низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц стимулирует аденилатциклазную систему и *p53*-сигнальный путь. В митоген-стимулированных культурах, микроволны дополнительно активируют антиоксидантную систему, повышая также экспрессию гена БТШ, что проявляется статистически значимым повышением содержания в МНК БТШ-60, не оказывая дополнительного стимулирующего влияния на *MAPK/SAPK* сигнальный путь и ядерный фактор транскрипции *NF- κ B*.

Ключевые слова: *MAPK*, *p38*, цАМФ, СОД, БТШ-60, *NF- κ B*, *p53*, микроволны, пневмония.

THE STATE OF MITOGEN-ACTIVE SIGNAL WAY IN MONONUCLEAR CELLS OF THE WHOLE BLOOD IN THE POST-CLINICAL PHASE OF PULMONARY PNEUMONIA ON THE INFLUENCE OF MICROWAVE FREQUENCY 1 GHz

I.V. TEREKHOV, S.S. BONDAR

Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. In mononuclear leukocytes of whole blood of convalescents of community-acquired pneumonia, the authors studied the level of regulators of intracellular metabolic processes, proliferation and differentiation: proteins *p53*, *p21*, β -catenin, *BCL-2*, cyclooxygenase-2, superoxide dismutase (*Cu / Zn*), heat shock protein *MM 60* kDa, nuclear transcription factor *NF- κ B* and its inhibitor (*I κ B*), protein kinase *JNK* and *p38*, as well as the concentration of cAMP against the background of exposure to cells of low-intensity electromagnetic radiation of 1 GHz frequency and a mitogen that includes polysaccharide, phytohemagglutinin and concanavalin.

It was shown that in convalescents of pneumonia under the influence of mitogenic stimulation after 24 hours there is an increase in the MNC of COX-2 concentration by 2.3 times ($p < 0.0001$), *p53* by 3.4 times ($p < 0.0001$), *NF- κ B* 4.6 times ($p < 0.0001$), *JNK* 5.5-fold ($p < 0.0001$), *I κ B* 6.1-fold ($p < 0.0001$), *p21* 6.4-fold ($p < 0.0001$), β -catenin 7.0 times ($p < 0.0001$), *p38* 14 times ($p < 0.0001$), *BCL-2* 62.8 times ($p < 0.0001$). At the same time, it was revealed that the complex mitogen does not affect the content of cAMP, HTS-60 and SOD.

Under conditions of spontaneous activity, under the influence of microwaves, the authors noted an increase in the content of the *p21* protein by an average of 59.9% ($p < 0.0001$), *p53* by 27.6% ($p = 0.009$), *p38* by 19.2% ($p = 0.0004$), *I κ B* by 17.7% ($p = 0.0004$), *BCL-2* by 13.4% ($p = 0.02$), *NF- κ B* by 12.5% ($p = 0.016$), β -catenin by 9.4% ($p = 0.09$), cAMP by 9.0% ($p = 0.057$), COX-2 by 4.1% ($p = 0.06$). In the OLS of the stimula-

tion, an increase in the p21 protein content was observed on average by 13.9% ($p = 0.003$), cAMP by 13.4% ($p = 0.013$), p53 by 6.5% ($p = 0.03$), HSP -60 by 1.2% ($p = 0.05$), β -catenin by 1.1% ($p = 0.03$), SOD by 1.0% ($p = 0.019$).

Conclusion. Microwaves are characterized by a significant effect on intracellular molecular processes, the nature of which is determined by the functional state of the cells. At the same time, low-intensity radiation with a frequency of 1 GHz stimulates the adenylate cyclase system and the p53-signal pathway. In mitogen-stimulated cultures, microwaves additionally activate the antioxidant system, also increasing the expression of the HSP gene, which is manifested by a statistically significant increase in the content of the OLSH-60, without exerting an additional stimulating effect on the MAPK / SAPK signaling pathway and nuclear transcription factor NF- κ B.

Key words: MAPK, p38, SOD, cAMP, HSP, NF- κ B, p53, microwaves, pneumonia.

Формирование инфекционно-воспалительного ответа сопровождается пролиферацией и дифференцировкой клеток адаптивного иммунного ответа, в том числе *T* и *B* лимфоцитов. При этом сигналы, регулирующие активность иммунокомпетентных клеток, в том числе, опосредуемые цитокинами и факторами роста, передаются к исполнительному аппарату клетки через митоген-активируемый и стресс активируемый сигнальный путь, завершающийся активацией ядерного фактора транскрипции *NF- κ B*, контролирующего, в том числе, экспрессию генов эффекторных факторов, включая антимикробные белки, компоненты антиоксидантной системы. Кроме того процессы дифференцировки и пролиферации, а так же контроль клеточного цикла находятся под контролем циклинов, циклин-зависимых киназ, их ингибиторов, а также протеина *p53* [2, 13]. Не смотря на многоуровневый контроль процессов дифференцировки и пролиферации, возникающие в отдельных случаях нарушения, обусловленные, воздействием патогенов или неблагоприятных экологических факторов, приводят к дисрегуляции процессов саногенеза, в том числе, торможению репаративных и регенеративных процессов, хронизации инфекционных заболеваний и т.п. Кроме того возникающие нарушения регуляции пролиферации и апоптоза, могут приводить к развитию самостоятельных патологических процессов, в том числе, опухолевой трансформации [2, 10]. Указанное обстоятельство определяет данные молекулярные механизмы мишенями терапевтических воздействий при развитии соответствующей патологии [3, 4, 6].

В настоящее время известно, что микроволновое излучение частотой 1 ГГц, оказывает значимое влияние на состояние внутриклеточных сигнальных путей, в том числе вовлеченных в регуляцию ООФ, а также контролирующих реактивность мононуклеарных клеток, их пролиферацию, дифференцировку, процессы апоптоза и аутофагии [1, 3, 5, 7, 8, 12]. В этой связи учитывая высокую актуальность дальнейшего изучения механизмов биологических эффектов низкоинтенсивных электромагнитных излучений, целью настоящего исследования являлась оценка влияния микроволн частотой 1 ГГц на спонтанное и митоген-стимулированное содержание в МНК реконвалесцентов внебольничной пневмонии компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути, регуляторов пролиферации и апоптоза, а также ПОЛ.

Методика исследования. В соответствии с целью исследования, обследовано 30 пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией на 17-21 сутки заболевания. Материалом исследования служила венозная кровь (10 мл), забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены и разделявшаяся на 2 группы, в зависимости от использования митогенной стимуляции. Контрольную группу составили образцы, не подвергавшиеся воздействию митогена, тогда как образцы основной группы подвергали воздействию комплексного митогена. В каждой группе выделяли две подгруппы, образцы второй подгруппы подвергали воздействию микроволн, первой – нет.

При проведении исследования использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). Для исследования спонтанной продукции указанных медиаторов, 1 мл цельной крови контрольной группы в стерильных условиях вносили во флаконы, содержащие 4 мл поддерживающей среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл).

Для исследования митоген-стимулированной продукции медиаторов, из флаконов контрольной группы забирали по 1 мл крови разбавленной средой *DMEM* переносили во флаконы с комплексным митогеном в составе 2 мкг липополисахарида, 4 мкг конканавалина А и 4 мкг фитогемагглютинаина Р. В соответствии с целью исследования, образцы крови второй подгруппы контрольной и основной групп подвергали воздействию микроволн частотой 1 ГГц плотностью потока мощности 0,05 мкВт/см² в течение 40 мин., затем все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч.

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фиколл-верографина ($\rho=1,077$, МедБиоСпектр, Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (*Sigma-Aldrich*, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный, 0,3 М раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1% коктейля ингибитора протеаз (*Sig-*

ma-Aldrich, США), выдерживали на льду (при $t=+4-5^{\circ}\text{C}$) в течение 15 мин., аликвотировали и замораживали при -76°C .

В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание протеинкиназ *p38*, *JNK* 1 и 2 изоформ, ядерного фактора транскрипции *NF-κB* (в форме димера *p50/p65*) и его ингибитора (*IκB*), протеинов *p53*, *p21*, *BCL-2*, β -катенина, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), *Cu/Zn супероксиддисмутазы* (СОД), белков теплового шока ММ 60 кДа (БТШ-60), циклического аденозин-монофосфата (цАМФ). Иммуноферментный анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*: разрешение фотометрирования не хуже 0,001 ед. оптической плотности (0,03%) и точность измерения не меньше 0,5%.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (x), медианы (Me), 25 и 75 перцентили выборки (25; 75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с использованием W -критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Содержание исследованных факторов в группах, представлено в табл.

Таблица

Уровень исследованных факторов в группах

Фактор	Контрольная группа (подгруппа 1)				Основная группа (подгруппа 1)			
	x	Q_{25}	Me	Q_{75}	x	Q_{25}	Me	Q_{75}
<i>p53</i> , ед/мл	2,12	1,87	2,07	2,65	7,22	6,49	7,28	7,64
β -катенин, нг/мл	7,7	7,13	7,29	8,39	53,6	45,9	54,7	59,6
<i>BCL-2</i> , нг/мл	6,07	5,16	5,48	6,15	381,1	257,0	304,0	469,0
<i>NF-κB</i> , нг/мл	5,62	5,12	5,56	6,14	25,8	23,2	26,1	28,9
<i>IκB</i> , нг/мл	3,91	3,61	3,84	4,18	23,8	19,9	24,4	27,6
<i>JNK</i> , нг/мл	5,11	4,16	5,04	5,93	28,1	24,0	26,5	29,6
<i>p38</i> , нг/мл	3,31	3,06	3,18	3,72	46,4	27,7	41,8	56,2
ЦОГ-2, нг/мл	12,2	10,4	11,2	12,5	27,5	24,9	25,8	29,4
цАМФ, пмоль/мл	5,35	4,61	5,02	5,63	5,43	4,69	5,07	5,69
<i>p21</i> , пг/мл	1,66	1,44	1,55	1,98	10,6	10,1	10,8	11,3
БТШ-60, нг/мл	137,6	129,4	138,5	146,6	137,7	129,4	138,6	146,7
СОД, пг/мл	145,1	118,7	127,5	161,3	145,1	118,7	127,5	161,4

Проведенный анализ свидетельствует о том, что под воздействием митогенной стимуляции уровень ЦОГ-2 в МНК возрастал в 2,3 раза ($p<0,0001$), *p53* в 3,4 раза ($p<0,0001$), *NF-κB* в 4,6 раза ($p<0,0001$), *JNK* в 5,5 раза ($p<0,0001$), *IκB* в 6,1 раза ($p<0,0001$), *p21* в 6,4 раза ($p<0,0001$), β -катенина в 7,0 раз ($p<0,0001$), *p38* в 14 раз ($p<0,0001$), *BCL-2* в 62,8 раза ($p<0,0001$). На этом фоне концентрация цАМФ увеличивалась на 1,5% ($p=0,85$), содержание БТШ-60 на 0,7% ($p=0,99$), тогда как уровень СОД оставался неизменным.

Таким образом, воздействие на МНК митогенов и ЛПС сопровождается активацией митоген-активируемого сигнального пути в большей степени, чем стресс-активируемого, не затрагивая при этом сигнальный путь G-белков, что отражается в повышении содержания в клетке соответствующих терминальных протеинкиназ на фоне минимальной динамики уровня цАМФ. Так же обращает на себя внимание значительное повышение содержания в МНК протеина *BCL-2*, обладающего антиапоптозным влиянием, причем эффекты митогена в отношении протеинов *p21* и *p53*, определяющих остановку клеточного цикла, на порядок ниже, свидетельствуя о стимуляции пролиферативной активности МНК, а также о возможном нарушении баланса пролиферации и клеточной гибели.

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание в МНК исследованных факторов представлено на рис.1.

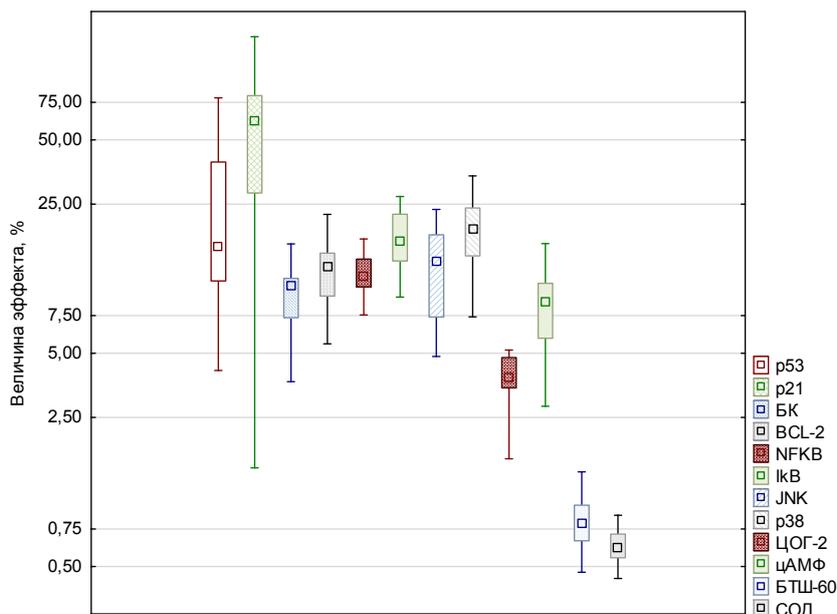


Рис. 1. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях спонтанной активности клеток цельной крови

Примечание: \top – максимальное значение, \perp – минимальное значение 25%, \square – медиана, \square – 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Проведенный анализ влияния микроволн на биохимические процессы в МНК показал, что под влиянием облучения отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 59,9% ($p < 0,0001$), *p53* на 27,6% ($p = 0,009$), *p38* на 19,2% ($p = 0,0004$), *IκB* на 17,7% ($p = 0,0004$), *BCL-2* на 13,4% ($p = 0,02$), *JNK* на 13,0% ($p = 0,16$), *NF-κB* на 12,5% ($p = 0,016$), β -катенина на 9,4% ($p = 0,09$), цАМФ на 9,0% ($p = 0,057$), ЦОГ-2 на 4,1% ($p = 0,06$), БТШ-60 на 0,9% ($p = 0,11$), а СОД на 0,7% ($p = 0,07$).

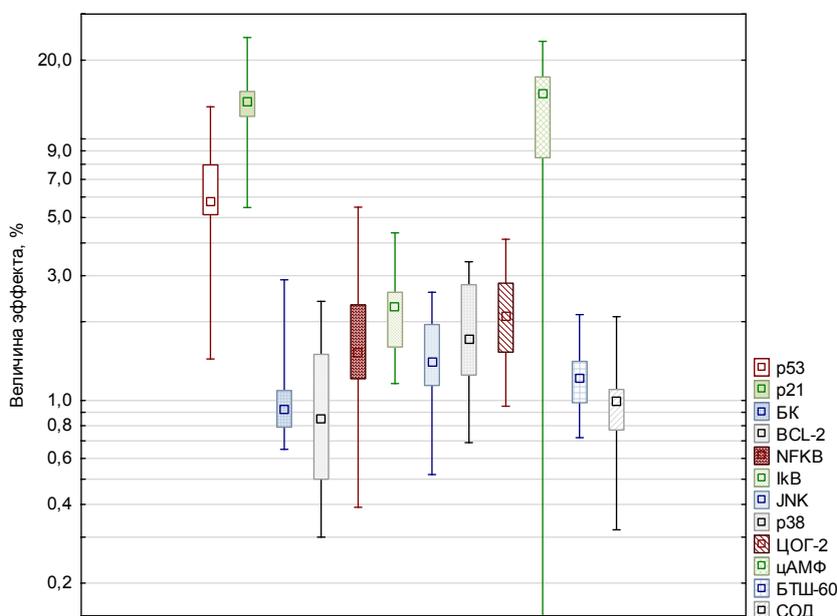


Рис. 2. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях митогенной стимуляции клеток цельной крови

Примечание: \top – максимальное значение, \perp – минимальное значение 25%, \square – медиана, \square – 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Таким образом, микроволны в наибольшей степени стимулируют повышение содержания в МНК молекул регулирующих клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз, в наименьшей степени – содержание белков теплового шока, СОД и ЦОГ-2. При этом способствуя повышению уровня *IκB*, микроволны ограничивают стимулирующее влияние терминальных компонентов *MAPK/SAPK*-зависимых сигнальных путей, активирующих фактор транскрипции *NF-κB* [11]. Вместе с тем, стимулируя накопление в клетке цАМФ, микроволны, очевидно, так же оказывают активирующее влияние на аденилатциклазу, что может являться независимым от *MAPK/SAPK*-сигнального пути механизмом регуляции внутриклеточной активности.

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на содержание исследованных факторов в МНК в условиях митогенной стимуляции клеток цельной крови представлено на рис. 2.

Проведенный анализ полученных результатов оценки влияния микроволн на биохимические процессы в МНК показал, что под влиянием облучения в МНК, подвергнутых митогенной стимуляции отмечается повышение содержания протеина *p21* в среднем на 13,9% ($p=0,003$), цАМФ на 13,4% ($p=0,013$), *p53* на 6,5% ($p=0,03$), *IκB* на 2,3% ($p=0,47$), ЦОГ-2 на 2,2% ($p=0,23$), *p38* на 1,9% ($p=0,24$), *NF-κB* на 1,9% ($p=0,63$), *JNK* на 1,5% ($p=0,21$), БТШ-60 на 1,2% ($p=0,05$), β-катенина на 1,1% ($p=0,03$), *BCL-2* на 1,0% ($p=0,46$), СОД на 1,0% ($p=0,019$).

Таким образом, в условиях воздействия на клетки цельной крови митогенов, в том числе, ЛПС, микроволны проявляют значимое тормозящее влияние на пролиферативный потенциал, повышая уровень протеинов *p21* и *p53*. Кроме этого под влиянием облучения имеет место активация АОЗ, проявляющаяся повышением содержания в клетках СОД, а также БТШ-60. Повышение накопления в облученных клетках, подвергшихся стимуляции митогеном, цАМФ при минимальном изменении содержания компонентов *MAPK/SAPK*-сигнального пути и ядерного фактора транскрипции *NF-κB* позволяет говорить о том, что физиологические эффекты микроволн в данном случае реализуются преимущественно за счет активации аденилатциклазной сигнальной системы. Указанное обстоятельство определяет возможность активации процессов саногенеза реализующихся с участием цАМФ/*CREB*-сигнального пути [9].

Заключение. Микроволны характеризуются значимым влиянием на внутриклеточные молекулярные процессы в МНК, характер которого определяется функциональным состоянием клеток. В условиях спонтанной активности МНК, активируя *MAPK/SAPK* и *NF-κB* сигнальные пути, микроволны повышают чувствительность клеток к цитокинам и факторам роста, продукция которых так же усиливается под воздействием микроволн [4]. При воздействии на клетки митогенов, стимулирующих функциональную активность макрофагов, *T* и *B*-лимфоцитов, микроволны дополнительно активируют антиоксидантную систему, повышая также экспрессию гена БТШ, что проявляется статистически значимым повышением содержания БТШ-60, не оказывая при этом дополнительного стимулирующего влияния на *MAPK/SAPK*-сигнальный путь и ядерный фактор транскрипции *NF-κB*. При этом низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц вне зависимости от активации клеток митогенами, стимулирует аденилатциклазную систему и *p53*-сигнальный путь, способствуя сохранению баланса пролиферации и клеточной гибели, повышению антибактериальной и противовирусной защиты [9].

Литература

1. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.
2. Петросян В.И., Чесноков Б.П., Бриль Г.Е. Онко-радиоволны биосферы: аква-фазоволновая модель развития злокачественных новообразований Ч.1. Радиофизические основы модели // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 1. С. 3–13.
3. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. №61(6). С. 380–384.
4. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. №93(3). С. 23–28.
5. Хадарцев А.А. Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
6. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. URL: cmp.esrae.ru/17-145 (дата обращения: 06.02.2017).

7. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул при артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2017. № 12.
8. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).
9. Chakraborty K., Maity P.C., Sil A.K., Takeda Y., Das S. cAMP stringently regulates human cathelicidin antimicrobial peptide expression in the mucosal epithelial cells by activating cAMP-response element-binding protein, AP-1, and inducible cAMP early repressor // *J Biol Chem*. 2009. №284(33). P. 21810–21827. doi: 10.1074/jbc.M109.001180.
10. Chellappan S.P., Giordano A., Fisher P.B. Role of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in cellular differentiation and development // *Curr Top Microbiol Immunol*. 1998. № 227. P. 57–103.
11. Hay R.T., Vuillard L., Desterro J.M., Rodriguez M.S. Control of NF-kappa B transcriptional activation by signal induced proteolysis of I kappa B alpha // *Philosophical Transactions of the Royal Society In: Biological Sciences*. 1999. №354(1389). P. 1601–1609.
12. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011. № 30 (2). P. 80–85.
13. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation // *Gene*. 2013. V. 513(1). P. 1–13.

References

1. Zilov VG, Hadarcev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' soderzhaniya v mononuklearnih lejkocitah cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyh kinaz i ih inhibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):578-81. Russian.
2. Petrosyan VI, Chesnokov BP, Brill' GE. Onko-radiovolny biosfery: akva-fazovolnovaya model' razvitiya zlokachestvennyh novoobrazovaniy CH.1. Radiofizicheskie osnovy modeli [Cancer-radio-waves of the biosphere: Aqua fasovannoy model for the development of malignant tumors Part 1. Radiophysical basis of the model]. *Biomedicinskaya radioehlektronika*. 2014;1:3-13. Russian.
3. Terekhov IV, Bondar' SS, Hadarcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke ehffektov nizkointen-sivnogo SVCH-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular factors of antiviral protection in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low-level microwave radiation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(6):380-4. Russian.
4. Terekhov IV, Hadarcev AA, Bondar' SS. Sostoyanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2016;93(3):23-8. Russian.
5. Hadarcev AA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine: Monografiya [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. AN. Lishchuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
6. Hadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2016;3. Available from: cmp.esrae.ru/17-145. Russian.
7. Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar' SS. Vliyanie ingibitora angio-tenzin-prevrashchayushchego fermenta na koncentraciyu v plazme krovi citokinov i vazoaktivnyh molekul pri arterial'noj gipertenzii [Effect of angiotensin-converting enzyme concentration in plasma cytokines and vasoactive molecules in arterial hypertension]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;12. Russian.
8. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkciya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.
9. Chakraborty K, Maity PC, Sil AK, Takeda Y, Das S. cAMP stringently regulates human cathelicidin antimicrobial peptide expression in the mucosal epithelial cells by activating cAMP-response element-binding

protein, AP-1, and inducible cAMP early repressor. *J Biol Chem.* 2009;284(33):21810-27. doi: 10.1074/jbc.M109.001180.

10. Chellappan SP, Giordano A, Fisher PB. Role of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in cellular differentiation and development. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1998;227:57-103.

11. Hay RT, Vuillard L, Desterro JM, Rodriguez MS. Control of NF-kappa B transcriptional activation by signal induced proteolysis of I kappa B alpha. *Philosophical Transactions of the Royal Society In: Biological Sciences.* 1999;354(1389):1601-9.

12. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. *Electromagnetic Biology and Medicine.* 2011;30 (2):80-5.

13. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene.* 2013;513(1):1-13.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В., Бондарь С.С. Состояние митоген-активируемого сигнального пути в мононуклеарных клетках цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-2.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16102. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

ВЛИЯНИЕ ДНК МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 3А И ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ
НА СОДЕРЖАНИЕ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ
ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ФОСФАТАЗ *PTP1B* И *PP2CA*, А ТАКЖЕ ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ

И.В. ТЕРЕХОВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. Эпигенетические молекулярные механизмы играют важную роль в формировании адаптивных реакций на внутриклеточном уровне, обеспечивая тонкую настройку адаптивных реакций позволяя организму реализовывать стратегии пластичности и гибкости в отношении внешних факторов. Активность транскрипции находится под контролем эпигенетических механизмов, к которым относятся метилирование ДНК и различные модификации гистонов, включая ацетилирование лизинов гистонов *H3* и *H4*. Указанные механизмы модификации молекулярной структуры оказывают значимое влияние на экспрессию генов, определяя вариабельность фенотипических проявлений, регулируя дифференцировку стволовых клеток.

Вместе с тем, также эпигенетические механизмы также играют важную роль в регуляции дифференцировки иммунокомпетентных клеток при формировании адаптивного иммунного ответа. При этом активация генов интерлейкинов, определяющая продукцию соответствующих молекул (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН γ и др.), а также молекул, регулирующих активность сигнальных путей данных цитокинов (таких как фосфатазы *PP2CA* и *PTP1B*) способствует формированию одной из популяций *T*-лимфоцитов, что позволяет говорить о важности упомянутых молекулярных процессов в поддержании адекватного иммунного ответа. Указанное обстоятельство позволяет считать эпигенетические механизмы на ряду с системой регуляции продукции цитокинов и чувствительности к ним клеток потенциальными терапевтическими мишенями при различных иммунодефицитных состояниях.

Вместе с тем, несмотря на важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма, взаимосвязи эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов с механизмами, определяющими функциональную активность иммунокомпетентных клеток исследованы недостаточно полно. При этом взаимосвязи между различными компонентами упомянутой системы оценены еще менее детально.

Цель исследования – изучение влияния ДНК метилтрансферазы 3А и гистондеацетилазы на продукцию цитокинов и содержание в мононуклеарных клетках цельной крови фосфатаз *PTP1B* и *PP2CA*.

Методом иммуноферментного анализа оценивали содержание в МНК *DNMT3A*, *HD*, *PP2CA*, *PTP1B*, а также концентрацию в клеточном супернатанте ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А, *TGF β 1*, ИФН γ .

Установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* в отношении продукции клетками крови ИЛ-4, ИЛ-17А и ИФН γ , наблюдающееся на фоне снижения продукции ИЛ-10 и *TGF β 1*. В свою очередь, повышение содержания в клетке *HD* ассоциируется со статистически значимым повышением уровня *TGF β 1* и снижением продукции ИЛ-17А. Интегральные эффекты совместного влияния на цитокиновую продукцию *DNMT3A* и *HD*, заключаются в статистически значимом повышении в супернатанте концентрации ИЛ-4, *TGF β 1* и ИФН γ , на фоне снижения уровня ИЛ-17А и ИЛ-10 при повышении в клетке исследованных регуляторов. В отношении содержания в МНК фосфатаз, установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на *PPM1B*, и противоположное влияние *HD* на содержание в клетке *PP2CA*. Взаимовлияние указанных факторов сопровождается статистически значимым повышением уровня в МНК фосфатазы *PPM1B* и снижением *PP2CA*.

Ключевые слова: *DNMT3A*, *HD*, *PTP1B*, *PP2CA*, эпигенетика, интерлейкины.

INFLUENCE OF METHYLTRANSFERASE DNA 3A AND HISTONE DEACETYLASE ON THE
CONTENT IN THE MONONUCLEAR CELLS OF THE WHOLE BLOOD IN PRACTICALLY
HEALTHY PERSONS PHOSPHATES *PTP1B* AND *PP2CA*, AND ALSO PRODUCTION
OF CYTOKINES

I. V. TEREKHOV

Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. Epigenetic molecular mechanisms play an important role in the formation of adaptive responses at the intracellular level, providing fine-tuning of adaptive responses allowing the body to implement plasticity and flexibility strategies against external factors. Transcription activity is controlled by epigenetic mechanisms, which include DNA methylation and various modifications of histones, including the acetylation of

lysine histones H3 and H4. These mechanisms of modification of the molecular structure have a significant impact on gene expression, determining the variability of phenotypic manifestations, regulating the differentiation of stem cells.

At the same time, epigenetic mechanisms also play an important role in regulating the differentiation of immune competent cells in the formation of an adaptive immune response. Activation genes of interleukin (IL) defining the products of the respective molecules (IL-4, IL-10, IL-17, IFN- γ , etc.), as well as of molecules that regulate the activity of signaling pathways of cytokines data (such as phosphatases PP2CA and PTP1B) contributes to the formation of one population of T lymphocytes that allows to speak about the importance of the mentioned molecular processes in the maintenance of an adequate immune response.

Despite the important role in ensuring the life of the body, the relationship of epigenetic mechanisms of regulation of gene expression with mechanisms that determine the functional activity of immune competent cells is not fully investigated. At the same time, the interrelations between the various components of the mentioned system are evaluated in even less detail.

The purpose of this work was to study the effect of DNA methyltransferase 3A and histone deacetylase on the production of cytokines and the content of whole blood of phosphatases PTP1B and PP2CA in mononuclear cells.

The content of DNMT3A, HD, PP2CA, PTP1B in MNC and the concentration in the cell supernatant IL-4, IL-10, IL-17A, TGF β 1, IFN γ were estimated by the enzyme immunoassay.

The stimulating effect of DNMT3A on the production of blood cells IL-4, IL-17A and IFN γ , observed against the background of reduced production of IL-10 and TGF β 1. In turn, the increase in HD content in the cell is associated with a statistically significant increase in the level of TGF β 1 and a decrease in IL-17A production. The integral effects of the combined effect on the cytokine production of DNMT3A and HD consist in a statistically significant increase in the concentration of IL-4, TGF β 1 and IFN, against the background of a decrease in the level of IL-17A and IL-10 with an increase in the studied regulators in the cell. With respect to the content of phosphatase in MNC, the stimulating effect of DNMT3A on PPM1B and the opposite effect of HD on the content in PP2CA cell was established. The interaction of these factors is accompanied by a significant increase level in MNCs phosphatase PPM1B and decrease PP2CA.

Key words: DNMT3A, HD, PTP1B, PP2CA, epigenetics, interleukins.

Введение. Эпигенетические молекулярные механизмы играют важную роль в формировании адаптивных реакций, обеспечивая тонкую настройку внутриклеточных метаболических механизмов позволяя организму реализовывать стратегии пластичности и гибкости в отношении внешних возмущений. Активность транскрипции находится под контролем эпигенетических механизмов, к которым относятся метилирование ДНК и различные модификации гистонов, включая их ацетилирование, фосфорилирование [1, 2]. Модификация ДНК за счет ее метилирования, осуществляемого ДНК метилтрансферазами, приводящая к изменению свойств хроматина позволяет регулировать активность транскрипционных факторов и внутриклеточных сигнальных путей. В данном процессе у млекопитающих принимают участие 4 фермента (*DNMT1*, *DNMT2*, *DNMT3a*, *DNMT3b*). При этом, ДНК-метилтрансферазы *DNMT3a* и *DNMT3b*, экспрессия которых максимальна в недифференцированных клетках, осуществляют преимущественно метилирование полуметилированных и неметилированных сайтов *CpG*, менее активно модифицируя последовательности *CpA*, *CpT* и *CpC*. Другим классом молекул, обеспечивающим модификацию посттрансляционной структуры молекул, являются деацетилазы гистонов, обеспечивающие репрессию генов, за счет удаления ацетильной группы гистонов *H3* и *H4* [1]. Указанные механизмы модификации молекулярной структуры оказывают значимое влияние на экспрессию генов, определяя вариабельность фенотипических проявлений, регулируя дифференцировку стволовых клеток.

Вместе с тем, эпигенетические механизмы также играют важную роль в регуляции дифференцировки иммунокомпетентных клеток при формировании адаптивного иммунного ответа [3, 4]. При этом активация генов *интерлейкинов* (ИЛ), определяющая продукцию соответствующих молекул (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН γ и др.), а также регуляторов их сигнальных путей (таких как фосфатазы *PP2CA* и *PTP1B*) способствует формированию одной из популяций Т-лимфоцитов, что позволяет говорить о важности упомянутых молекулярных процессов в поддержании адекватного иммунного ответа [5-9]. Указанное обстоятельство позволяет считать эпигенетические механизмы потенциальными терапевтическими мишенями при различных иммунодефицитных состояниях [10, 11].

Вместе с тем, несмотря на важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма, взаимосвязи эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов с механизмами, определяющими функциональную активность иммунокомпетентных клеток, исследованы недостаточно полно.

Цель исследования – изучение влияния ДНК метилтрансферазы 3А и гистондеацетилазы на продукцию интерлейкинов и содержание в мононуклеарных клетках цельной крови фосфатаз *PTP1B* и *PP2CA*.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служила венозная кровь, за-

бывавшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. В исследовании включено 120 практически здоровых молодых мужчин (средний возраст – 27±6 лет.) являвшихся донорами крови. Проведение клинического исследования было одобрено Ученым советом и Локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (Протокол №2 от 01.09.2014 г.).

В работе использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). 1 мл цельной крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл), затем образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч [12].

После инкубации из флаконов с образцами крови забирали 1 мл супернатанта для определения концентрации *интерлейкинов* (ИЛ) 4, 10, 17А, *TGFβ1* и *интерферона гамма* (ИФНγ) *методом иммуноферментного анализа* (ИФА).

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фикоλλ-верографина (ρ=1,077, МедБиоСпектр, Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10⁶ клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (*Sigma-Aldrich*, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в *DMSO*). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1% коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при t=+4-5°C) в течение 15 мин., аликвотировали и замораживали при -76°C. В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание ДНК метилтрансферазы 3А (*DNMT3A*), гистондеацетилазы (*HD*), фосфатаз *PP2CA* и *PTP1B*.

Имуноферментный анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*: разрешение фотометрирования не меньше 0,001 ед. оптической плотности (0,03%) и точность измерения оптической плотности не меньше 0,5%.

Для определения исследуемых факторов в лизатах МНК использовали наборы реактивов *CSB-E13526H, CSB-E08503H, CSB-EL018489HU, CSB-EL018490HU*; в клеточных супернатантах: *CSB-E04593H (Cusabio Biotech, Китай), BMS228HS, BMS2017 (Bender Medsystems, Австрия), SEA111HU (Cloud-Clone, США), ELH-IL17-001 (RayBiotech, США)*. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности выполняли на счетчике клеток *TC20 (Bio-Rad, США)*. Жизнеспособность выделенных МНК превышала 90%.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы *Statistica 8.0*. Статистическую значимость (*p*) различий исследуемых показателей в зависимости от содержания в клетке *DNMT3A* и *HD*, влияние которых рассматривалось с позиции фиксированных эффектов, оценивали методом дисперсионного анализа (*VEPAC*). Результаты исследования представлены в виде: медиана выборки; 25 и 75 процентиля (25%, 75%).

Результаты и обсуждение. Уровень исследованных факторов в МНК и клеточных супернатантах в представлен в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация исследованных цитокинов в супернатантах

Цитокин	<i>x</i>	25%	<i>Me</i>	75%
ИЛ-4, пг/мл	2,49	2,12	2,51	2,87
ИЛ-10, пг/мл	14,4	12,9	13,8	16,0
ИЛ-17А, пг/мл	2,28	2,13	2,33	2,54
ИФНγ, пг/мл	3,14	2,74	3,04	3,29
ТФРβ1, нг/мл	50,7	46,3	47,7	51,8

Содержание в МНК исследованных регуляторных протеинов представлено в табл.2.

Результаты исследования содержания в МНК практически здоровых лиц *DNMT3A* позволили разделить обследуемую популяцию на две группы, в зависимости от значения медианы концентрации фермента в образцах МНК. В первую группу включены образцы с содержанием фермента менее 0,35 пг/мл (*n*=58), во вторую – с уровнем 0,35 пг/мл и более (*n*=62). Условно, в соответствии с концентрацией фактора в подгруппах полагали, что уровень 0,35 и менее соответствует низкому содержанию фактора в МНК (обозначен индексом «0»), уровень более 0,35 – высокому (обозначен индексом «2»). Аналогично предыдущему фактору, по отношению к деацетилазе гистонов, так же были сформированы две подгруппы, в одну из которых были включены образцы с концентрацией исследуемого фактора менее 0,64 нг/мл (*n*=60), в другую – 0,58 пг/мл и более (*n*=58). Таким образом, в соответствии с содержанием в клетке

DNMT3A и *HD*, каждый образец мог быть отнесен к одному из четырех подгрупп: с высоким и низким уровнем *DNMT3A* и *HD* высоким уровнем *DNMT3A* и низким уровнем *HD*, низким уровнем *DNMT3A* и высоким уровнем *HD*. В соответствии с целью исследования, в каждой из подгрупп в супернатанте исследовали концентрацию цитокинов, а в МНК содержание фосфатаз *PP2CA* и *PTP1B*.

Таблица 2

Внутриклеточное содержание исследованных факторов

Фактор	<i>x</i>	25%	<i>Me</i>	75%
<i>DNMT3A</i> , пг/мл	0,39	0,32	0,35	0,44
<i>HD</i> , пг/мл	0,63	0,58	0,64	0,72
<i>PPM1B</i> , пг/мл	1,24	0,95	1,2	1,58
<i>PP2CA</i> , пг/мл	0,84	0,66	0,76	0,98

Концентрация в супернатанте ИЛ-4 в зависимости от уровня в МНК деацетилазы гистонов и ДНК метилтрансферазы 3А представлена на рис.1.

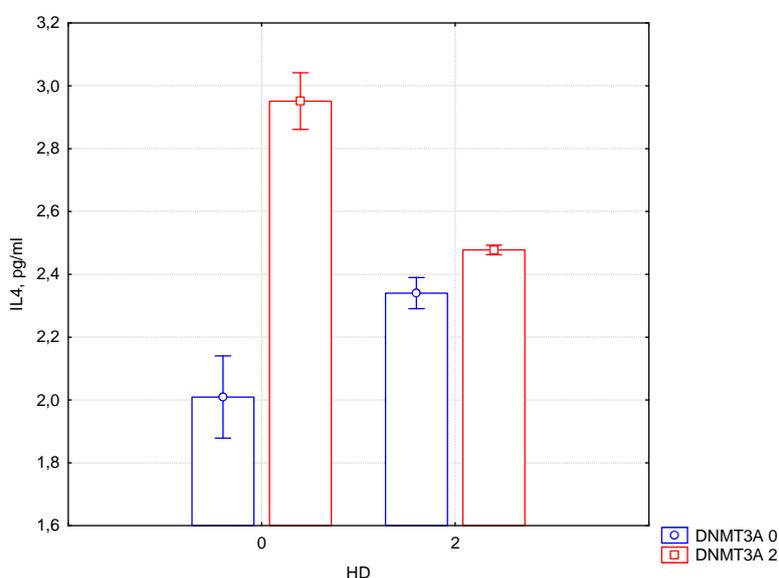


Рис.1. Влияние *DNMT3A* и *HD* на продукцию ИЛ-4

Проведенный анализ показал, что продукция ИЛ-4 находилась в зависимости от содержания в МНК исследуемых факторов. При этом, результаты анализа указывают о том что повышение содержания *HD* в условиях низкого уровня в клетке *DNMT3A* не оказывает статистически значимого влияния на концентрацию в супернатанте ИЛ-4 ($F=0,71$; $p=0,4$), тогда как увеличение содержания *DNMT3A* при условии высокого уровня *HD* сопровождается снижением продукции ИЛ-4 ($F=40,5$; $p<0,0001$). Таким образом, совместное влияние рассматриваемых факторов, при повышении их уровня в МНК, отличаясь статистически значимым характером ($F=22,5$; $p<0,0001$) определяет снижение продукции ИЛ-4.

Проведенный анализ особенностей продукции функционального антагониста ИЛ-4 – ИФН γ свидетельствует о том, что повышение содержания *DNMT3A* способствует повышению уровня в супернатанте ИФН γ ($F=3,9$; $p=0,05$), тогда как изолированное увеличение содержания *HD* не оказывает статистически значимого влияния на уровень ИФН ($F=1,3$; $p=0,25$). На этом фоне сочетание двух исследуемых факторов оказывает значимое влияние на продукцию ИФН ($F=36,7$; $p<0,0001$) проявляющееся в уравнивании продукции ИФН, таким образом, что повышение содержания в *HD* на фоне низкого уровня *DNMT3A* сопровождается повышением, а на фоне высокого – снижением уровня ИФН. При этом снижение продукции носит более выраженный характер, чем ее наблюдаемый рост.

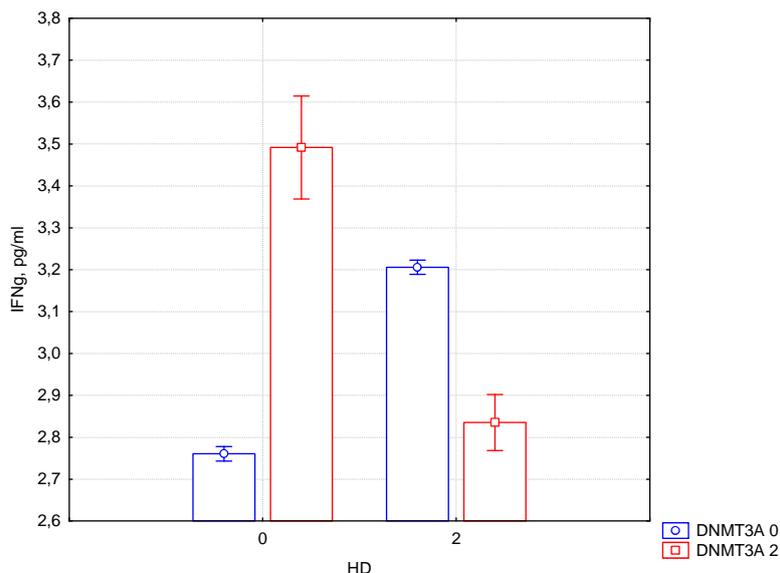


Рис. 2. Влияние DNMT3A и HD на продукцию ИФН γ

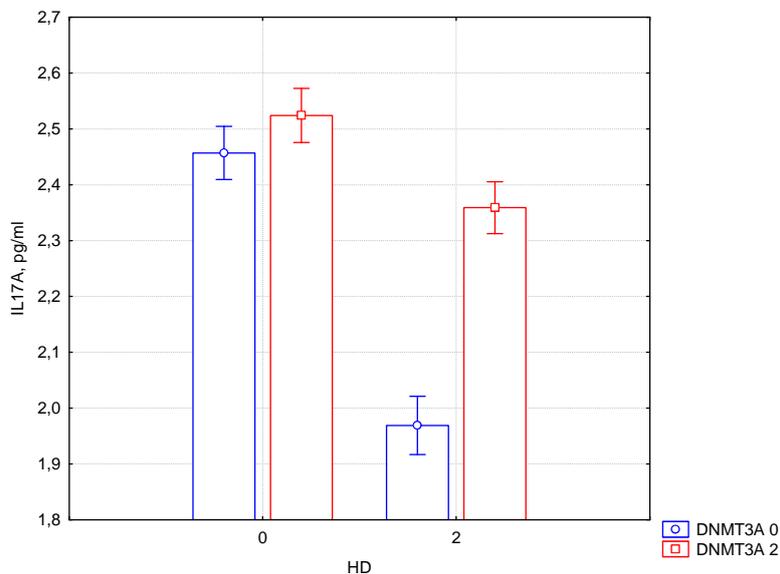


Рис. 3. Влияние DNMT3A и HD на продукцию ИЛ-17А

Результаты исследования эффектов эпигенетических регуляторов на продукцию ключевого фактора *T-x17*, свидетельствуют о значимом ($F=36,0$; $p<0,0001$) влиянии HD на уровень ИЛ-17, проявляющимся в снижении уровня данного цитокина при повышении содержания в клетке HD. Менее выраженное стимулирующее влияние на продукцию ИЛ-17, оказывает DNMT3A ($F=17,7$; $p=0,0005$). Эффекты сочетанного влияния рассматриваемых факторов на уровень ИЛ-17 проявляются угнетающим влиянием на продукцию исследуемого цитокина HD ($F=8,8$; $p=0,004$).

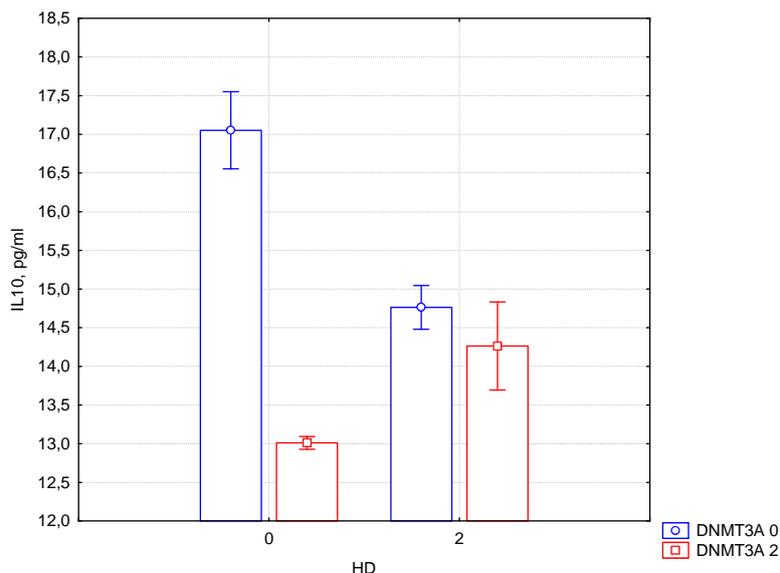


Рис. 4. Влияние DNMT3A и HD на продукцию ИЛ-10

Проведенный анализ влияния исследуемых факторов в отношении продукции ИЛ-10 свидетельствует о том, что DNMT3A оказывает значимое негативное влияние на его уровень в супернатанте ($F=44,4$; $p<0,0001$), при этом в сочетании с HD выявленная тенденция к снижению продукции сохраняется. Однако роль HD можно рассматривать в качестве фактора способствующего не столь сильному снижению ($F=26,9$; $p<0,0001$), т.к. самостоятельного влияния на продукцию данного цитокина HD не оказывает ($F=2,3$; $p=0,13$).

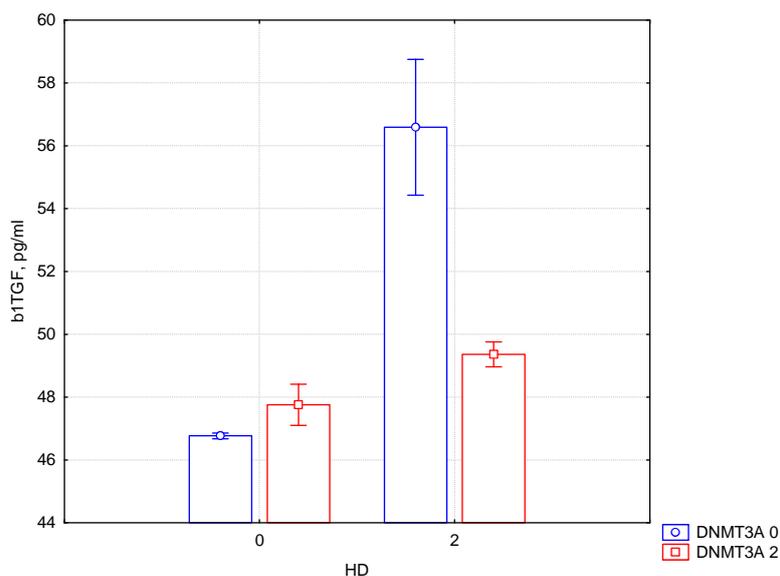


Рис. 5. Влияние DNMT3A и HD на продукцию TGFβ1

Проведенный анализ влияния исследуемых факторов в отношении TGFβ1 свидетельствует о том, что HD определяет значимую ($F=14,1$; $p=0,0003$) стимуляцию его продукции, при существенно меньшем вкладе DNMT3A ($F=4,2$; $p=0,043$), так же стимулирующей продукцию TGFβ1. При этом следует отметить, что в отношении продукции данного цитокина, стимулируемую HD, DNMT3A действует как сдерживающий фактор, препятствуя росту концентрации фактора в супернатанте ($F=7,3$; $p=0,008$).

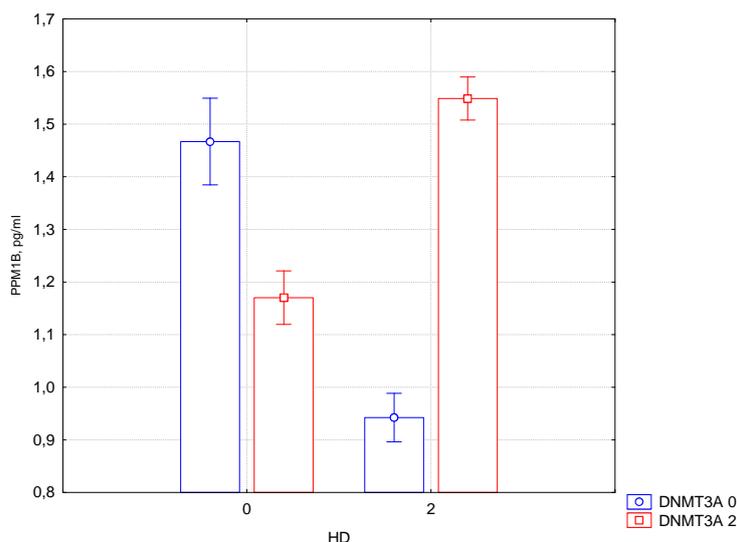


Рис.6. Влияние DNMT3A и HD на содержание PTP1B

Результаты оценки эффектов эпигенетических регуляторов на внутриклеточный уровень негативного регулятора активности сигнальных путей цитокинов – фосфатазы PTP1B свидетельствуют о том, что каждый из факторов в отдельности, в целом приводит к снижению содержания в МНК исследуемой фосфатазы. При этом уровень DNMT3A обеспечивает статистически значимый эффект ($F=7,3$; $p=0,008$), тогда как HD – тенденцию к снижению его уровня ($F=1,6$; $p=0,2$). Вместе с тем их совместное влияние характеризуется повышением содержания PTP1B в клетке ($F=62,1$; $p<0,0001$).

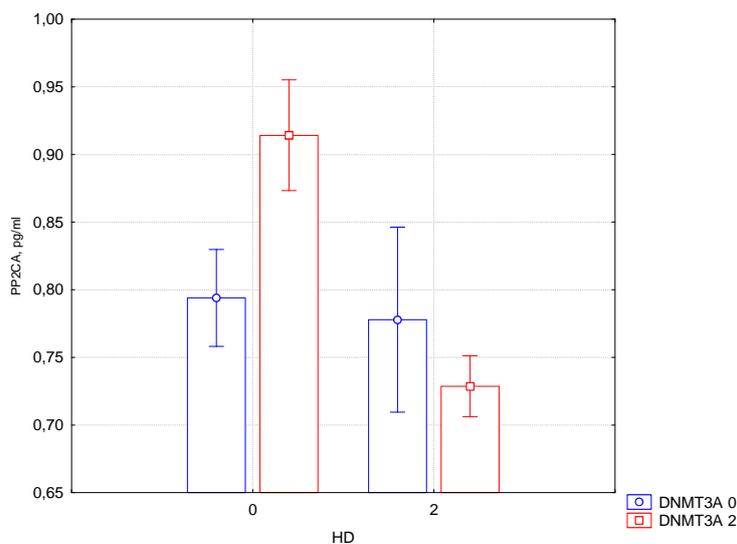


Рис.7. Влияние DNMT3A и HD на содержание PP2CA

Влияние исследованных факторов на содержание в МНК фосфатазы PP2CA не достигало статистической значимости. При этом, влияние HD проявлялось снижением ее уровня в клетке ($F=3,2$; $p=0,07$), тогда как DNMT3A – повышением ($F=0,4$; $p=0,52$). При совместном влиянии отмечалось тенденция к снижению содержания PP2CA, т.е. усиление отрицательного эффекта HD.

Результаты и их обсуждение. Цитокины относятся к важнейшим регуляторным молекулам, определяющим характер иммунного ответа. Их биологические эффекты зависят при этом от состояния внутриклеточных сигнальных путей, из которых наиболее важен JAK/STAT-сигнальный путь, определяющий чувствительность T-лимфоцитов к ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, интерферонам, проводящий внутрь клетки сигналы дифференцировки и активации T-хелперов-1, -2, -17. В формировании адаптивного иммунного ответа, а также регуляции интенсивности воспалительной реакции так же важна роль ИЛ-10 и TGFβ, обеспечивающих негативную регуляцию воспаления, за счет подавления активности T-хелперов 1 типа и макрофагов, активируя репаративные процессы в тканях. Негативная регуляция внутриклеточных сигнальных путей осуществляется супрессорами, дефосфорилирующими компоненты JAK/STAT пути, в

числе которых *SOCS*-белки, а также фосфатазы *PP2CA* и *PTP1B* [13]. При этом уровень продукции цитокинов определяется активностью экспрессии генов, в регуляцию которой вовлечены эпигенетические механизмы, контролируемые различными факторами, в том числе *DNMT* и *HD* [14, 15].

Таким образом, эпигенетические механизмы способны контролировать как продукцию цитокинов, так и чувствительность к ним иммунокомпетентных клеток, оказывая модулирующее влияние на формирование адаптивного иммунитета и активность воспалительного ответа [2-5, 16].

Анализ результатов проведенного исследования позволяют говорить о том, что эпигенетические регуляторы оказывают значимое влияние на продукцию клетками крови. При этом установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на продукцию ИЛ-4, ИЛ-17А, а также *ИФН γ* , однако уровень ИЛ-4 при этом изменяется более существенно. В отношении продукции ИЛ-10 и *TGF β 1*, повышение содержания в клетке *DNMT3A* сопровождается снижением их концентрации в супернатанте. В свою очередь, повышение содержания в клетке *HD* ассоциируется со статистически значимым повышением уровня *TGF β 1* и снижением продукции ИЛ-17А. Таким образом, проведенный анализ показал, что исследованные эпигенетические регуляторы оказывают противоположное влияние на продукцию исследованных цитокинов.

Анализ показал, что интегральные эффекты исследуемых эпигенетических факторов проявляются статистически значимым повышением уровня ИЛ-4, *TGF β 1* и *ИФН γ* , на фоне снижения продукции ИЛ-17А и ИЛ-10. При этом следует отметить антагонистический характер взаимосвязи влияния исследуемых факторов на продукцию цитокинов. Таким образом, можно полагать, что повышение метилирования ДНК стимулирует экспрессию генов, в первую очередь ИЛ-4 и ИЛ-17, и ослабляет ИЛ-10 и *TGF β 1*. При этом деацетилирование гистонов стимулирует экспрессию гена *TGF*, подавляя экспрессию гена ИЛ-17.

В отношении содержания в МНК фосфатаз, установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на *PPM1B*, при том что *HD* способствует снижению содержания в клетке *PP2CA*. Взаимовлияние указанных факторов сопровождается статистически значимым повышением содержания в МНК фосфатазы *PPM1B* и снижением уровня *PP2CA*. Соответствующие эффекты определяют участие эпигенетических механизмов в регуляции реактивности МНК в отношении цитокинов, за счет регуляции фосфорилирования *STAT* белков. При этом повышение содержания в МНК определяет регуляцию чувствительности *T*-хелперов и *B*-лимфоцитов, в связи с модулирующим влиянием на фосфорилирование *JAK2*, *TYK2*, *STAT5*, *STAT6* играющим важную роль в дифференцировке лимфоцитов [17].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют говорить о том, что у практически здоровых лиц, процессы дифференцировки отдельных субпопуляций *T*-хелперов, в частности, *T*-хелперов 2 типа, *T*-хелперов 17 и *T*-рег, очевидно, находится под контролем эпигенетических механизмов [5, 6]. Кроме этого, так же очевидно, что под эпигенетическим контролем, реализующимся с участием ДНК-метилтрансфераз и деацетилаз гистонов находится и процесс поляризации макрофагов [8, 9]. При этом в каждом конкретном случае влияние исследованных факторов определяется их сочетанием, что требует комплексного подхода в изучении влияния эпигенетических механизмов на процессы формирования адаптивного иммунного ответа.

Выводы:

1. Результаты исследования выявили стимулирующее влияние *DNMT3A* в отношении продукции клетками крови ИЛ-4, ИЛ-17А и *ИФН γ* , наблюдающееся на фоне снижения продукции ИЛ-10 и *TGF β 1*. В свою очередь, повышение содержания в клетке *HD* ассоциируется со статистически значимым повышением уровня *TGF β 1* и снижением продукции ИЛ-17А.

2. Интегральные эффекты совместного влияния на цитокиновую продукцию *DNMT3A* и *HD*, заключаются в статистически значимом повышении в супернатанте концентрации ИЛ-4, *TGF β 1* и *ИФН γ* , на фоне снижения уровня ИЛ-17А и ИЛ-10 при повышении в клетке исследованных регуляторов.

3. В отношении содержания в МНК фосфатаз, установлено стимулирующее влияние *DNMT3A* на *PPM1B*, и противоположное влияние *HD* на содержание в клетке *PP2CA*. Взаимовлияние указанных факторов сопровождается статистически значимым повышением уровня в МНК фосфатазы *PPM1B* и снижением *PP2CA*.

4. У практически здоровых лиц продукция цитокинов, определяющих формирование адаптивных иммунных реакций, в том числе за счет поляризации *T*-хелперов и макрофагов, отличается нелинейным характером взаимосвязи с уровнем *DNMT3A* и *HD*, реализуясь за счет изменения экспрессии соответствующих генов.

Литература

1. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 61(6). С. 380–384.

2. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. URL:

<http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).

3. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклинзависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.
4. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул при артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2017. № 12.
5. Bierre H., Hamon M., Cossart P. Epigenetics and Bacterial Infections // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012. №2(12). P. a010272. doi:10.1101/cshperspect.a010272.
6. Castro-Sánchez P., Ramirez-Munoz R., Roda-Navarro P. Gene Expression Profiles of Human Phosphotyrosine Phosphatases Consequent to Th1 Polarisation and Effector Function // Journal of Immunology Research. 2017. №2017. P. 8701042. doi:10.1155/2017/8701042.
7. Comer B.S., Ba M., Singer C.A., Gerthoffer W.T. Epigenetic targets for novel therapies of lung diseases // Pharmacology & therapeutics. 2015. №0. P. 91–110. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.006.
8. Du J., Johnson L.M., Jacobsen S.E., Patel D.J. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation // Nature reviews Molecular cell biology. 2015. №16(9). P. 519–532. doi:10.1038/nrm4043.
9. Kapellos T.S., Iqbal A.J. Epigenetic Control of Macrophage Polarisation and Soluble Mediator Gene Expression during Inflammation // Mediators of Inflammation. 2016. №2016. P. 6591703. doi:10.1155/2016/6591703.
10. Koh H.B., Scruggs A.M., Huang S.K. Transforming Growth Factor- β 1 Increases DNA Methyltransferase 1 and 3a Expression through Distinct Post-transcriptional Mechanisms in Lung Fibroblasts // The Journal of Biological Chemistry. 2016. №291(37). P. 19287–19298. doi:10.1074/jbc.M116.723080.
11. Ladle B.H., Li K-P, Phillips M.J. De novo DNA methylation by DNA methyltransferase 3a controls early effector CD8⁺ T-cell fate decisions following activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016. №113(38). P. 10631–10636. doi:10.1073/pnas.1524490113.
12. Leoni C., Montagner S., Rinaldi A. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017. №114(8). E1490-E1499. doi:10.1073/pnas.1616420114.
13. Lu X., Malumbres R., Shields B. PTP1B is a negative regulator of interleukin 4-induced STAT6 signaling // Blood. 2008. №112(10). P. 4098–4108. doi: 10.1182/blood-2008-03-148726.
14. Mehta S., Jeffrey K.L. Beyond receptors and signaling: epigenetic factors in the regulation of innate immunity // Immunology and cell biology. 2015. №93(3). P. 233–244. doi:10.1038/icb.2014.101.
15. Mukherjee S., Vipat V.C., Chakrabarti A.K. Infection with influenza A viruses causes changes in promoter DNA methylation of inflammatory genes // Influenza and Other Respiratory Viruses. 2013. №7(6). P. 979–986. doi:10.1111/irv.12127.
16. Patel U., Rajasingh S., Samanta S., Cao T., Dawn B., Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation // Drug discovery today. 2017. №22(1). P. 186–193. doi:10.1016/j.drudis.2016.08.006.
17. Pham D., Yu Q., Walline C.C., Muthukrishnan R., Blum J.S., Kaplan M.H. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation // Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950). 2013. №191(2). P. 902–911. doi:10.4049/jimmunol.1203229.
18. Samanta S., Rajasingh S., Cao T., Dawn B., Rajasingh J. Epigenetic Dysfunctional Diseases and Therapy for Infection and Inflammation // Biochimica et biophysica acta. 2017. №1863(2). P. 518–528. doi:10.1016/j.bbdis.2016.11.030.
19. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. Cell Communication and Signaling: CCS. 2017;15:23. doi:10.1186/s12964-017-0177-y.
20. Yu Q., Thieu V.T., Kaplan M.H. Stat4 limits DNA methyltransferase recruitment and DNA methylation of the IL-18R α gene during Th1 differentiation // The EMBO Journal. 2007. №26(8). P. 2052–2060. doi:10.1038/sj.emboj.7601653.

References

1. Terekhov IV, Bondar' SS, Hadarcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke ehffektov nizkointensivnogo SVCH-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low intensity microwave radiation]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016;61(6):380-4. Russian.
2. Hadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
3. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktiya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Rus-

sian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.

4. Hadarcev AA, Zilov VG, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnih lejko-citah cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyh kinaz i ih inhibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;163(5):578-81. Russian.

5. Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar' SS. Vliyanie ingibitora angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta na koncentraciyu v plazme krovi citokinov i vazoaktivnyh molekul pri arterial'noj gipertenzii [Effect of angiotensin-converting enzyme concentration in plasma cytokines and vasoactive molecules in arterial hypertension]. Terapevticheskij arhiv. 2017;12. Russian.

6. Bierne H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and Bacterial Infections. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2(12):a010272. doi:10.1101/cshperspect.a010272.

7. Castro-Sánchez P, Ramirez-Munoz R, Roda-Navarro P. Gene Expression Profiles of Human Phosphotyrosine Phosphatases Consequent to Th1 Polarisation and Effector Function. Journal of Immunology Research. 2017;2017:8701042. doi:10.1155/2017/8701042.

8. Comer BS, Ba M, Singer CA, Gerthoffer WT. Epigenetic targets for novel therapies of lung diseases. Pharmacology & therapeutics. 2015;0:91-110. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.006.

9. Du J, Johnson LM, Jacobsen SE, Patel DJ. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. Nature reviews Molecular cell biology. 2015;16(9):519-32. doi:10.1038/nrm4043.

10. Kapellos TS, Iqbal AJ. Epigenetic Control of Macrophage Polarisation and Soluble Mediator Gene Expression during Inflammation. Mediators of Inflammation. 2016;2016:6591703. doi:10.1155/2016/6591703.

11. Koh HB, Scruggs AM, Huang SK. Transforming Growth Factor- β 1 Increases DNA Methyltransferase 1 and 3a Expression through Distinct Post-transcriptional Mechanisms in Lung Fibroblasts. The Journal of Biological Chemistry. 2016;291(37):19287-98. doi:10.1074/jbc.M116.723080.

12. Ladle BH, Li K-P, Phillips MJ, et al. De novo DNA methylation by DNA methyltransferase 3a controls early effector CD8⁺ T-cell fate decisions following activation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(38):10631-6. doi:10.1073/pnas.1524490113.

13. Leoni C, Montagner S, Rinaldi A, et al. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017;114(8):E1490-E1499. doi:10.1073/pnas.1616420114.

14. Lu X., Malumbres R., Shields B., et al. PTP1B is a negative regulator of interleukin 4-induced STAT6 signaling. Blood. 2008;112(10):4098-108. doi: 10.1182/blood-2008-03-148726.

15. Mehta S, Jeffrey KL. Beyond receptors and signaling: epigenetic factors in the regulation of innate immunity. Immunology and cell biology. 2015;93(3):233-44. doi:10.1038/icb.2014.101.

16. Mukherjee S, Vipat VC, Chakrabarti AK. Infection with influenza A viruses causes changes in promoter DNA methylation of inflammatory genes. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2013;7(6):979-86. doi:10.1111/irv.12127.

17. Patel U, Rajasingh S, Samanta S, Cao T, Dawn B, Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation. Drug discovery today. 2017;22(1):186-93. doi:10.1016/j.drudis.2016.08.006.

18. Pham D, Yu Q, Walline CC, Muthukrishnan R, Blum JS, Kaplan MH. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2013;191(2):902-11. doi:10.4049/jimmunol.1203229.

19. Samanta S, Rajasingh S, Cao T, Dawn B, Rajasingh J. Epigenetic Dysfunctional Diseases and Therapy for Infection and Inflammation. Biochimica et biophysica acta. 2017;1863(2):518-28. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.030.

20. Seif F, Khoshmirisafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. Cell Communication and Signaling. CCS. 2017;15:23. doi:10.1186/s12964-017-0177-y.

21. Yu Q, Thieu VT, Kaplan MH. Stat4 limits DNA methyltransferase recruitment and DNA methylation of the IL-18R α gene during Th1 differentiation. The EMBO Journal. 2007;26(8):2052-60. doi:10.1038/sj.emboj.7601653.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В. Влияние ДНК метилтрансферазы 3a и гистондеацетилазы на содержание в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц фосфатаз *PTP1B* и *PP2CA*, а также продукцию цитокинов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-3.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16103.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**СОСТОЯНИЕ СПОНТАННОЙ И МИТОГЕН-СТИМУЛИРУЕМОЙ ПРОДУКЦИИ
ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ
В ПОСТКЛИНИЧЕСКУЮ ФАЗУ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ
ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОВОЛН ЧАСТОТОЙ 1 ГГц**

И.В. ТЕРЕХОВ, С.С. БОНДАРЬ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. Исследована спонтанная и митоген-стимулируемая продукция липополисахарид-связывающего протеина, лактоферрина, липокалина-2, кателицидина, бактерицидного белка увеличивающего проницаемость мембран, интерферона-альфа, ингибитора секреторной эластазы нейтрофилов, брадикинина, матриксной металлопротеиназы-1 и концентрации антиоксидантов на фоне облучения цельной крови низкоинтенсивным электромагнитным излучением частотой 1 ГГц.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что однократное облучение клеток крови низкоинтенсивным СВЧ-излучением частотой 1 ГГц спустя 24 часа после воздействия повышает как спонтанную, так и митоген-стимулируемую продукцию эндогенных антимикробных и брадикинина, способствуя при этом повышению антиоксидантного статуса облученных культур. При этом антиоксидантное влияние микроволн в полном объеме сохраняется при воздействии на клетки крови митогенов, вызывающих изменения, аналогичные таковым, наблюдающимся при развитии септических состояний. Повышение концентрации антиоксидантов в облученных культурах, подвергнутых митогенной стимуляции, может являться одним из механизмов противовоспалительного действия излучения.

Ключевые слова: эндогенные антимикробные пептиды, микроволны, пневмония, антиоксиданты, брадикинин.

**THE STATE OF SPONTANEOUS AND MITOGEN-STIMULATED PRODUCTION
OF ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL AND VASOACTIVE MOLECULES IN THE POSTCLINICAL
PHASE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DUE TO EXPOSURE TO MICROWAVE
FREQUENCY OF 1 GHZ**

I.V. TEREKHOV, S.S. BONDAR

Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The authors investigated the spontaneous and mitogen-stimulated production of lipopolysaccharide-binding protein, lactoferrin, lipocalin-2, cathelicidin, bactericidal protein increases the permeability of membranes, interferon-alpha, inhibitor of secretory elastase of neutrophils, bradykinin, matrix metalloproteinase-1 and concentrations of antioxidants on the background irradiation of the whole blood low-intensity electromagnetic radiation of a frequency of 1 GHz.

The results of the study indicate that a single exposure of blood cells to low-intensity microwave radiation at a frequency of 1 GHz 24 hours after exposure increases both spontaneous and mitogen-stimulated production of endogenous antimicrobial and bradykinin, while contributing to an increase in the antioxidant status of irradiated cultures. At the same time, the antioxidant effect of microwaves is fully preserved when the blood cells are exposed to mitogens, causing changes similar to those observed in the development of septic conditions, accompanied by SIRS. Increasing the concentration of antioxidants in irradiated cultures exposed to mitogenic stimulation can be one of the mechanisms of anti-inflammatory action of radiation.

Key words: LBP, microwaves, pneumonia, antioxidants, bradykinin.

Формирование инфекционно-воспалительного ответа сопровождается стимуляцией митоген-активируемых / стресс-активируемых сигнальных путей, инициирующих ответ острой фазы (ОФФ), проявляющийся в том числе, продукцией *эндогенных антимикробных пептидов* (ЭАП), обеспечивающих повышение неспецифической резистентности организма к инфекции. Вместе с тем, так же показано, что инфекционный процесс зачастую сопровождается угнетением иммунной защиты, что приводит к возникновению повторных случаев заболеваний и развитию суперинфекции [1, 10]. Кроме этого, высокая патогенность или массивное проникновение патогена во внутренние среды определяет развитие гиперэргических вариантов инфекционной патологии, проявляющихся, в том числе, инфекционно-токсическим шоком, респираторным дистресс-синдромом и другими осложнениями, в развитии которых принимают участие реактивные формы кислорода, ЭАП, в том числе, липополисахарид-связывающий белок, бради-

кинин, липокалин и др. факторы [11]. В этих условиях исследование патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития указанных осложнений, а также поиск методов активации процессов саногенеза является актуальной научно-практической задачей.

В настоящее время известно, что микроволновое излучение частотой 1 ГГц, оказывает значимое влияние на состояние внутриклеточных сигнальных путей, в том числе вовлеченных в регуляцию ООФ, а также контролирующих реактивность мононуклеарных клеток, их пролиферацию и дифференцировку [2, 5-8, 12]. В этой связи учитывая высокую актуальность дальнейшего изучения механизмов биологических эффектов низкоинтенсивных электромагнитных излучений в отношении реактивности и резистентности клеток цельной крови, целью настоящего исследования являлась оценка влияния микроволн частотой 1 ГГц на спонтанную и стимулированную митогеном продукцию ЭАП, брадикинина, антиоксидантов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью, обследовано 30 пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией на 17-21 сутки заболевания. Материалом исследования служила венозная кровь (10 мл), забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены и разделявшаяся на 2 группы, в зависимости от использования митогенной стимуляции. Контрольную группу составили образцы, не подвергавшиеся воздействию митогена, тогда как образцы основной группы подвергали воздействию комплексного митогена. В каждой группе выделяли две подгруппы, образцы второй подгруппы подвергали воздействию микроволн, первой – нет.

При проведении исследования использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). Для исследования спонтанной продукции указанных медиаторов, 1 мл цельной крови контрольной группы в стерильных условиях вносили во флаконы, содержащие 4 мл поддерживающей среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл).

Для исследования митоген-стимулированной продукции медиаторов, из флаконов контрольной группы забирали по 1 мл крови разбавленной средой *DMEM* переносили во флаконы с комплексным митогеном в составе 2 мкг липополисахарида, 4 мкг конканавалина А и 4 мкг фитогемагглютинина Р.

Образцы крови 2-й подгруппы контрольной и основной групп подвергали воздействию микроволн частотой 1 ГГц плотностью потока мощности 0,05 мкВт/см² в течение 40 мин., затем все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч.

После инкубации из флаконов с образцами крови забирали 1 мл супернатанта для определения концентрации *липополисахарид-связывающего протеина* (ЛПСБ), *лактоферрина* (ЛФ), *липокалина-2* (ЛК), *кателицидина (LL-37)*, *брадикинина* (БК), *бактерицидного белка увеличивающего проницаемость мембран (BPI)*, *ингибитора секреторной эластазы нейтрофилов (SLPI)*, *интерферона-альфа (ИФНа)*, *матриксной металлопротеиназы-1*, а также концентрации *антиоксидантов* (АОС) с помощью *иммуноферментного анализа* (ИФА) с использованием наборов реактивов *Cusabio Biotech* (КНР).

Имуноферментный анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*: разрешение фотометрирования не хуже 0,001 ед. оптической плотности (0,03%) и точность измерения не меньше 0,5%.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (\bar{x}), медианы (Me), 25 и 75 перцентили выборки (25; 75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в зависимых – с использованием *W*-критерия Уилкоксона. Взаимосвязь исследованных показателей оценивали методом линейного корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Содержание исследованных факторов в группах, представлено в табл. 1.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что под воздействием митогенной стимуляции уровень ЛПСБ возрастал в 2,3 раза ($p=0,0005$), ЛК в 2,5 раза ($p<0,0001$), ИФНа в 8,0 раз ($p<0,0001$), ЛФ в 8,3 раза ($p<0,0001$), ММП-1 в 11,5 раза ($p<0,0001$), что, очевидно, обусловлено активацией моноцитов. При этом продукция *LL-37* возрастала всего на 10,0 % ($p=0,02$), а *BPI* на 26,1% ($p<0,06$). В то же самое время концентрация ингибитора воспалительного ответа – *SLPI* повышалась всего на 5,1% ($p=0,43$), а уровень антиоксидантов на 4,5% ($p=0,38$). На этом фоне максимальный прирост отмечен в отношении брадикинина, уровень которого на фоне митогенной стимуляции возрос в 27,6 раза ($p<0,0001$). Выявленные изменения соответствуют таковым, наблюдающимся при развитии острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, нередко осложняющего течение граммотрицательной инфекции [6]. Полученные результаты позволяют говорить о самостоятельной роли клеток цельной крови, в том числе МНК и нейтрофилов в продукции ЛПСБ, синтез которого, как предполагалось ранее, не осуществляется клетками крови, а так же о способности стимулированных митогеном клеток крови, изолированных от эндотелия, стимулировать активность калликреин-кининовой системы [7].

Уровень исследованных факторов в группах

Фактор	Контрольная группа (подгруппа 1)				Основная группа (подгруппа 1)			
	<i>x</i>	25%	<i>Me</i>	75%	<i>x</i>	25%	<i>Me</i>	75%
<i>SLPI</i> , пг/мл	113,1	105,0	119,0	128,0	118,9	114,0	126,0	131,0
<i>BPI</i> , нг/мл	29,51	19,6	29,1	35,8	37,4	26,3	36,9	46,3
ЛПСБ, нг/мл	10,6	5,8	7,4	9,4	24,78	14,7	19,6	31,3
БК, нг/мл	0,61	0,4	0,6	0,9	16,85	12,3	14,2	17,0
ЛК, нг/мл	5,37	4,7	5,2	5,8	13,16	11,3	13,1	15,8
ИФН α , пг/мл	78,8	64,0	72,5	93,5	634,3	575,0	608,0	693,5
ЛФ, нг/мл	165,62	125,0	133,0	169,0	1381,1	1257,0	1304,0	1469,0
ММП-1, нг/мл	4,76	4,02	4,25	4,94	54,6	45,9	52,7	63,1
LL-37, нг/мл	5,68	5,23	5,37	6,26	6,25	5,74	6,1	6,83
АОС, ммоль/л	1,34	1,19	1,31	1,43	1,4	1,23	1,38	1,48

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на спонтанную продукцию исследованных факторов представлено на рис.1.

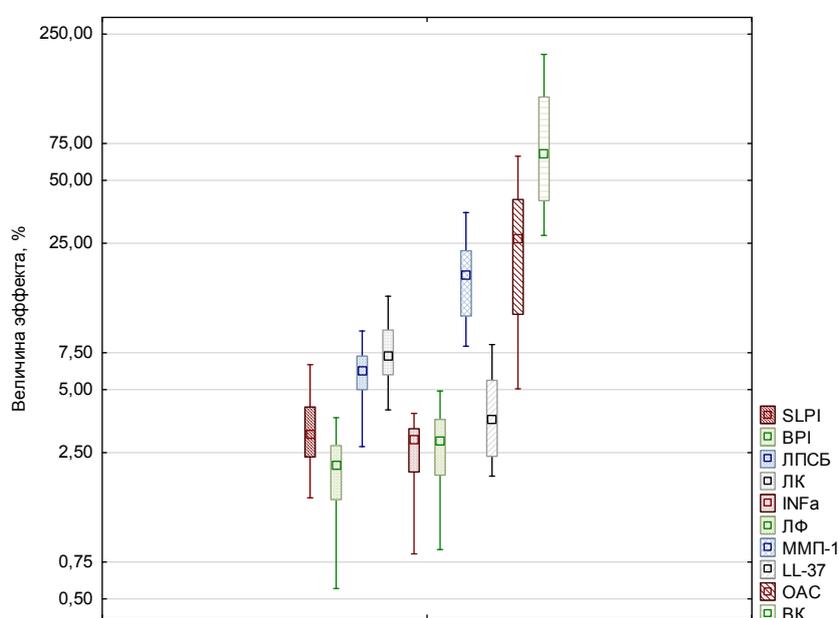


Рис. 1. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на спонтанную продукцию исследованных факторов

Примечание: \top - максимальное значение, \perp - минимальное значение 25%, \square - медиана, \square - 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Проведенный анализ биологических эффектов однократного облучения крови в условиях спонтанной активности клеток цельной крови свидетельствует о том, что концентрация брадикинина наиболее чувствительна к влиянию микроволн, уровень которого в облученных образцах в среднем возрастал на 109,0% ($p < 0,0001$). Результаты анализа также свидетельствуют о чувствительности к облучению уровня антиоксидантов и ММП-1, при этом их уровень повышался на 28,7% ($p = 0,005$) и 17,8% ($p = 0,008$) соответственно. Также под влиянием однократного воздействия низкоинтенсивных микроволн отмечено повышение продукции ЭАП, в частности, уровня ЛК на 7,8% ($p = 0,012$), ЛПСБ на 6,3 % ($p = 0,018$), *SLPI* на 3,7% ($p = 0,028$), ИФН α на 3,3% ($p = 0,037$), ЛФ на 2,8% ($p = 0,044$), *BPI* на 2,3% ($p = 0,06$).

Влияние микроволн частотой 1 ГГц на митоген-стимулируемую продукцию исследованных факторов представлено на рис. 2.

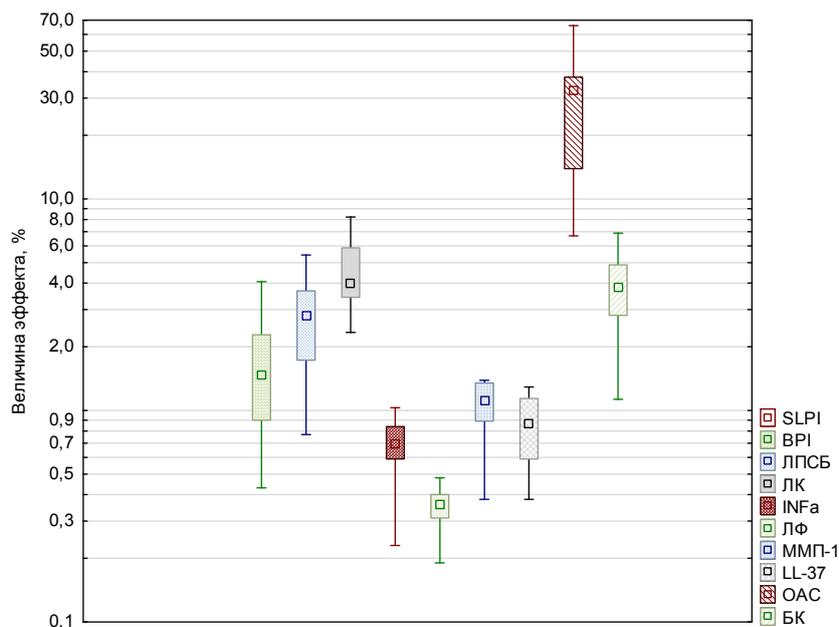


Рис. 2. Влияние микроволн частотой 1 ГГц на митоген-стимулируемую продукцию исследуемых факторов

Примечание: T - максимальное значение, L - минимальное значение 25%, □ - медиана, □ - 25%-75% выборки. Данные представлены в логарифмическом масштабе

Проведенный анализ биологических эффектов однократного облучения крови в условиях воздействия на клетки цельной крови комплексного митогена показал, что микроволны статистически значимо стимулируют повышение антиоксидантного статуса, за счет повышения концентрации в супернатанте антиоксидантов на 29,4% ($p < 0,0001$). Кроме того, в облученных образцах отмечено статистически значимое повышение продукции ЛК на 4,9% ($p = 0,012$), брадикинина на 4,0% ($p = 0,026$), а ЛПСБ на 3,2% ($p = 0,036$)

Таким образом, однократное облучение клеток крови низкоинтенсивным СВЧ-излучением частотой 1 ГГц повышает как спонтанную, так и митоген-стимулируемую продукцию эндогенных антимикробных и вазоактивных молекул, в том числе, ЛПСБ, способствующего ограничению стимулирующего действия ЛПС на МНК и повышению клиренса грамотрицательных микроорганизмов [2]. Выявленное антиоксидантное влияние микроволн, сохраняющееся в полном объеме в случае митогенной стимуляции, так же может рассматриваться как противовоспалительное, учитывая способность антиоксидантов подавлять активность брадикинина [13].

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффекты микроволн находятся в зависимости от функционального состояния облучаемых клеток. Полученные результаты указывают на способность микроволн модулировать состояние внутриклеточных молекулярных процессов, определяющих реактивность клеток к внешним стимулам, а также оказывать влияние на экспрессию генов, регулирующих воспаление, включая вазоактивные молекулы и ЭАП. При этом внутриклеточными мишенями микроволн могут являться компоненты сигнальных путей, а также регуляторов метаболитов, в том числе, аденилатциклаза, синтаза оксида азота и другие ферменты [4, 15]. Указанное обстоятельство свидетельствует о целесообразности более глубокого исследования механизмов биологических эффектов низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц на биохимические процессы в клетках крови, в том числе с точки зрения повышения продукции ими эндогенных бактерицидных и противовирусных факторов, как важнейшего компонента системы врожденной иммунной защиты [3, 8].

Литература

1. Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву // Военно-медицинский журнал. 2009. № 330(7). С. 24–28.
2. Солодунин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 6. С. 541–544.

3. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 61 (6). С. 380–384.

4. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012. Т.11, №4. С. 67–72.

5. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.

6. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул при артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2017. № 12.

7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).

8. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.

9. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 17–19.

10. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics // Front Microbiol. 2017. №8. P. 1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041. eCollection 2017.

11. Broadley K.J., Blair A.E., Kidd E.J., Bugert J.J., Ford W.R. Bradykinin-induced lung inflammation and bronchoconstriction: role in parainfluenza-3 virus-induced inflammation and airway hyperreactivity // J Pharmacol Exp Ther. 2010. №335(3). P. 681–692. doi: 10.1124/jpet.110.171876.

12. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // Electromagnetic Biology and Medicine. 2011. № 30 (2). P. 80–85.

13. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A., Garcia-Vidal C., Gabarrus A., Ceccato A., Puig de La Bellacasa J., Blasi F., Torres A. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia // Eur Respir J. 2018. №51(3). pii: 1702215. doi: 10.1183/13993003.02215-2017.

14. Taddonio M.A., Dolgachev V., Bosmann M., Ward P.A., Su G., Wang S.C., Hemmila M.R. Influence of lipopolysaccharide-binding protein on pulmonary inflammation in gram-negative pneumonia // Shock. 2015. №43(6). P. 612–619. doi: 10.1097/SHK.0000000000000349.

15. Wang X.F., Song S.D., Li Y.J., Hu Z.Q., Zhang Z.W., Yan C.G., Li Z.G., Tang H.F. Protective Effect of Quercetin in LPS-Induced Murine Acute Lung Injury Mediated by cAMP-Epac Pathway // Inflammation. 2018. doi: 10.1007/s10753-018-0761-3.

References

1. Lebedeva MN, Grishchenko AV. Osobennosti techeniya povtornyh vnebol'nichnyh pnevmonij u voennosluzhashchih po prizyvu [features of the course of repeated community-acquired pneumonia in conscripts]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2009;330(7):24-8. Russian.

2. Soloduhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS. Vliyanie nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya na vnutrikletochnye processy v mononuklearah pri pnevmonii [Effect of low-intensity microwave radiation on intracellular processes in mononuclear cells in pneumonia]. Medicinskaya immunologiya. 2012;14(6):541-4. Russian.

3. Terekhov IV, Bondar' SS, Hadarcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke ehffektov nizkointensivnogo SVCH-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low intensity microwave radiation]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016;61 (6);380-4. Russian.

4. Terekhov IV, Soloduhin KA, Ickovich VO. Osobennosti biologicheskogo dejstviya nizkointensivnogo SVCH-izlucheniya na produkciju citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii [Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia]. Citokiny i vospalenie. 2012;11(4):67-72. Russian.

5. Hadarcev AA, Zilov VG, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' soderzhaniya v mononuklearnih lejkcitah cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyh kinaz i ih ingibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent ki-

nases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;163(5):578-81. Russian.

6. Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar' SS. Vliyanie ingibitora angio-tenzin-prevrashchayushchego fermenta na koncentraciyu v plazme krovi citokinov i vazoaktivnyh molekul pri arteri- all'noj gipertenzii [Effect of angiotensin-converting enzyme concentration in plasma cytokines and vasoactive molecules in arterial hypertension]. Terapevticheskij arhiv. 2017;12. Russian.

7. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcziya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.

8. Hadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.

9. Hadarcev AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuacii i ehvolucii biosistem – ih bazovye svojstva i harakteristiki pri opisanii v ramkah sinergeticheskoy paradigmi [Fluctuations and evolution of biological systems: their basic properties and characteristics with the description in the framework of the synergetic paradigm]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2010;1:17-9. Russian.

10. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. Front Microbiol. 2017;8:1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041. eCollection 2017.

11. Broadley KJ, Blair AE, Kidd EJ, Bugert JJ, Ford WR. Bradykinin-induced lung inflammation and bronchoconstriction: role in parainfluenza-3 virus-induced inflammation and airway hyperreactivity. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(3):681-92. doi: 10.1124/jpet.110.171876.

12. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. Electromagnetic Biology and Medicine. 2011;30 (2):80-5.

13. Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal, Gabarrus A, Ceccato A, Puig de La Bella-casa J, Blasi F, Torres A. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2018;51(3). pii: 1702215. doi: 10.1183/13993003.02215-2017.

14. Taddonio MA, Dolgachev V, Bosmann M, Ward PA, Su G, Wang SC, Hemmila MR. Influence of lipopolysaccharide-binding protein on pulmonary inflammation in gram-negative pneumonia. Shock. 2015;3(6):612-9. doi: 10.1097/SHK.0000000000000349.

15. Wang XF, Song SD, Li YJ, Hu ZQ, Zhang ZW, Yan CG, Li ZG, Tang HF. Protective Effect of Quercetin in LPS-Induced Murine Acute Lung Injury Mediated by cAMP-Epac Pathway. Inflammation. 2018. doi: 10.1007/s10753-018-0761-3.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В., Бондарь С.С. Состояние спонтанной и митоген-стимулируемой продукции эндогенных антимикробных и вазоактивных молекул в постклиническую фазу внебольничной пневмонии на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-4.pdf> (дата обращения: 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16104.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3, РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА
И АУТОФАГИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛИЦ ПОД ВЛИЯНИЕМ
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ЧАСТОТОЙ 1 ГГц**

С.С. БОНДАРЬ, И.В. ТЕРЕХОВ

ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В исследовании обсуждается взаимосвязь активности каспазы-3 и молекулярных регуляторов дифференцировки и запрограммированной гибели и аутофагии мононуклеарных клеток цельной крови при воздействии на них низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Методом иммуноферментного анализа в МНК исследована активность каспазы-3, содержание протеинов *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, и *ATG12*. Исследование влияния регуляторных протеинов на активность каспазы-3 проведено методом линейного регрессионного анализа.

Результаты исследования. В ходе исследования установлено, что активность каспазы-3 находится в прямой зависимости от уровня в МНК протеина *ASK1* и *MDM2* и отрицательной от уровня белка *DAXX*. При этом так же выявлено значимое влияние на активность каспазы-3 протеинов *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *ATG12* и антиоксидантов. Установлено, что наиболее сильное положительное влияние на активность каспазы-3 оказывает протеин *MDM2*, тогда как отрицательное – *RASSF5*. Вместе с тем, по результатам проведенного исследования было установлено, что протеинкиназа *HIPK2* не оказывает статистически значимого влияния на активность каспазы-3. Низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц ассоциировано со снижением активности каспазы-3, на фоне повышения в МНК уровня *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, и *ATG12*, из которых уровень *ATG12* повышался наиболее существенно, тогда как содержание *MDM2* и *ASK1* изменялось в наименьшей степени.

Закключение. Низкоинтенсивное облучение МНК микроволнами частотой 1 ГГц, в целом, ассоциировано с торможением активности каспазы-3, что позволяет предполагать ограничение процессов апоптоза, стимуляцию выживания МНК, а также ускорение обновления клеточных структур, за счет повышения в клетках протеина *ATG12*. Результаты свидетельствуют о возможной антионкогенной активности микроволн частотой 1 ГГц, объясняя ранее выявленные эффекты торможения роста и регресс злокачественных новообразований под влиянием микроволн.

Ключевые слова: *RASSF5*, *ATG12*, *DAXX*, *RNF125*, каспаза-3, мононуклеарные клетки цельной крови, микроволны.

**INTERRELATION OF CASPASE-3 ACTIVITY, APOPTOSIS REGULATORS AND AUTOPHAGIA
IN PRACTICALLY HEALTHY YOUNG PEOPLES UNDER THE INFLUENCE OF LOW-INTENSIVE
RADIATION OF FREQUENCY 1 GHz**

I.V. TEREKHOV, S.S. BONDAR

Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The study discusses the relationship between the activity of caspase - 3 and molecular regulators of differentiation and programmed death and autophagia of mononuclear cells of whole blood at the exposure of low-intensity microwave radiation at frequency of 1 GHz. By enzyme immunoassay in MNCs the authors investigated caspase-3 activity, the protein *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, and *ATG12*. A study of the effect of regulatory proteins on caspase-3 activity was carried out by linear regression analysis.

Result. The study found that the activity of caspase - 3 is directly dependent on the level of protein *ASK1* and *MDM2* and negative on the level of *DAXX*. At the same time, it was found a significant effect on the activity of caspase-3 protein *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *ATG12* and antioxidants. The authors revealed that the strongest positive effect on the activity of caspase-3 renders the protein *MDM2*, whereas a negative – *RASSF5*. At the same time, according to the results of the study, it was found that the protein kinase *HIPK2* does not have a statistically significant effect on the activity of caspase-3. Low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz is associated with a decrease in activity of caspase-3, against the background of an increase in the level of *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, and *ATG12*, of which the level of *ATG12* increased most significantly, whereas the content of *MDM2* and *ASK1* changed to the smallest extent.

Conclusion. Low-intensity irradiation MNC microwave frequency of 1 GHz generally associated with the inhibition of caspase-3, suggesting that the limitation of apoptosis, stimulation of MNC survival and acceleration

of updates of cellular structures, due to the increase in cell protein ATG12. The results indicate possible antioncogenic activity of microwaves with a frequency of 1 GHz, explaining the previously identified effects of growth inhibition and regression of malignant tumors under the influence of microwaves.

Key words: ATG12, DAXX, RASSF5, RNF125, caspase-3, MNCs, microwaves.

Реактивность иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих ответ на разнообразные внешние раздражители, в значительной мере определяется состоянием внутриклеточных молекулярных механизмов, из которых *JAK/STAT/SOCS*-сигнальный путь наиболее важен для обеспечения клеточной реактивности в ответ на информационные сигналы – цитокины и факторы роста. Обеспечивая активацию программ саногенеза, *JAK/STAT/SOCS*-сигнальный путь играет ключевую роль в развитии и поддержании адаптивного иммунного ответа [1, 2, 10].

В регуляции программ воспаления, апоптоза и аутофагии ключевую роль играет протеин *p53*, функциональное состояние которого определяется характером посттрансляционной модификации [3]. Повышение устойчивости белка *p53* к деградации, за счет стабилизации его структуры при взаимодействии с протеинами *OTUD5* и *HIPK2*, является одним из механизмов поддержания баланса пролиферации и клеточной гибели [3, 4]. В настоящее время установлено, что в регуляции макроаутофагии, ключевая роль отводится белкам семейства *ATG*, в частности, *ATG12* и *ATG5*, продукция которых находится под контролем *MAPK/SAPK*-сигнального пути [5]. При этом, как известно, в процессе апоптоза ключевую роль играют каспазы, активация которых так же может быть инициирована через *MAPK/SAPK*-сигнальный путь, путем посттрансляционной модификации протеина *p53* [6].

Показано, что в физиологических условиях *MAPK/SAPK*-сигнальный путь принимает непосредственное участие в регуляции активности процессов клеточной пролиферации, аутофагии и апоптоза в ответ на управляющие сигналы цитокинов и митогенов, в первую очередь за счет модуляции активности протеина *p53* [11, 12]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что указанные процессы контролируются негативными регуляторами, в том числе фосфатазой *PP2CA* [8].

Таким образом, в иммунокомпетентных клетках *JAK/STAT/SOCS* и *MAPK/SAPK*-сигнальный путь являясь регуляторами реактивности в отношении внешних сигналов, осуществляют совместный контроль ключевых внутриклеточных процессов [9, 10]. При этом негативные регуляторы сигнальных путей, возможно, обладают модулирующим влиянием на физиологические процессы в клетках, в том числе их пролиферативную и метаболическую активность. Вместе с тем, не смотря на многочисленные публикации, в настоящее время взаимосвязи между негативными регуляторами *MAPK/SAPK*-сигнального пути и *JAK/STAT*, а также роль супрессоров цитокиновой сигнализации в модуляции процессов пролиферации и клеточной гибели изучены недостаточно полно, в связи с чем, целью настоящего исследования явилось изучение корреляции содержания в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц протеинов *ATG12*, *HIPK2*, *PP2CA*, активности каспазы-3, фосфорилирования белка *p53*, протеинкиназ *p38* и *ERK* в зависимости от уровня супрессора цитокиновой сигнализации *SOCs4* [7-9].

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 практически здоровых молодых лиц мужского пола из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет.

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватор-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте $1,0 \pm 0,03$ ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см^2) [11].

После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат при 37°C , после чего на градиенте фиколл-верографина ($\rho=1,077$) выделяли МНК с приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащей 5×10^6 МНК. Выделенные клетки дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя буфер следующего состава: 10 *mM* *Tris*, *pH* 7,4; 100 *mM* *NaCl*, 1 *mM* *EDTA*, 1 *mM* *EGTA*, 1 *mM* *NaF*, 20 *mM* $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 2 *mM* Na_3VO_4 , 1% *Triton X-100*, 10 % глицерола, 0,1 % *SDS*, 0,5% деоксихолата, 1 *mM* *PMSF* (матричный 0,3 *M* раствор в *DMSO*). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1 % коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при $t = +4-5^\circ\text{C}$) в течение 15 минут. Ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76°C . Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20* (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность клеток подготовленных культур составляла не менее 90%.

Облучение образцов крови проводили с использованием генератора сигналов *HP8664A* с использованием излучающей антенны магнитного типа в дальней зоне облучателя, непосредственно перед их помещением в термостат [12, 13].

В лизатах МНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали содержание протеинов *ATG12*, *RNF125*, *RASSF5*, *MDM2*, *DAXX*, протеинкиназ *HIPK2* и *ASK1*, уровень активной формы каспазы-3 (*K-3*). В межклеточной жидкости оценивали общее содержание (концентрацию) антиоксидантов (*АОХ*). При проведении ИФА использовали наборы реактивов *Cusabio Biotech* (КНР). Исследование концентрации указанных факторов проводили на автоматическом ИФА анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (\bar{x}), выборочного среднеквадратичного отклонения (s), медианы (Me), 25 и 75 перцентили выборки (25; 75 %). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона. Взаимосвязь исследованных показателей оценивали методом линейного корреляционного анализа, влияние исследованных молекул на активность каспазы-3 оценивали методом множественного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в модель.

Результаты и их обсуждение. Результаты оценки содержания исследованных факторов у практически здоровых лиц, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень исследованных факторов

Фактор	Показатели			
	\bar{x}	25%	Me	75%
<i>АОХ</i> , ммоль/л	1,48	1,43	1,47	1,54
<i>K-3</i> , ед/нг	1,11	0,74	0,87	1,61
<i>ATG12</i> , нг/мл	0,136	0,118	0,128	0,162
<i>RNF125</i> , нг/мл	0,694	0,58	0,76	0,875
<i>RASSF5</i> , нг/мл	0,666	0,51	0,65	0,795
<i>HIPK2</i> , нг/мл	0,672	0,53	0,73	0,78
<i>DAXX</i> , нг/мл	0,565	0,375	0,59	0,75
<i>ASK1</i> , нг/мл	0,577	0,507	0,591	0,704
<i>MDM2</i> , нг/мл	0,427	0,25	0,421	0,6

Результаты линейного корреляционного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляции исследованных факторов

	<i>АОС</i>	<i>K-3</i>	<i>ATG12</i>	<i>RNF125</i>	<i>RASSF5</i>	<i>HIPK2</i>	<i>DAXX</i>	<i>ASK1</i>	<i>MDM2</i>
<i>АОС</i>	-	-0,15	0,49	0,33	-0,7	0,44	0,58	0,05	0,07
<i>K-3</i>	-0,15	-	0,12	-0,14	0,18	-0,08	-0,54	0,39	0,6
<i>ATG12</i>	0,49	0,12	-	0,07	-0,2	0,21	0,2	0,16	0,05
<i>RNF125</i>	0,33	-0,14	0,07	-	-0,39	0,3	0,16	0,17	-0,03
<i>RASSF5</i>	-0,7	0,18	-0,2	-0,39	-	-0,6	-0,76	-0,43	0,31
<i>HIPK2</i>	0,44	-0,08	0,21	0,3	-0,6	-	0,32	0,48	-0,3
<i>DAXX</i>	0,58	-0,54	0,2	0,16	-0,76	0,32	-	0,16	-0,28
<i>ASK1</i>	0,05	0,39	0,16	0,17	-0,43	0,48	0,16	-	-0,05
<i>MDM2</i>	0,07	0,6	0,05	-0,03	0,31	-0,3	-0,28	-0,05	-

Примечание: жирным шрифтом отмечены коэффициенты корреляции с уровнем значимости менее 0,05

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о сильной отрицательной взаимосвязи содержания в МНК протеинов *RASSF5* и *DAXX*, а также концентрации антиоксидантов. Умеренная положительная взаимосвязь отмечалась между содержанием в МНК белка *MDM2* и активностью каспазы-3. Так же умеренная положительная корреляция имела место между концентрацией антиоксидантов и уровнем белка *DAXX*, уровнем антиоксидантов и убиквитин-лигазы *RNF125*. Уровень белка *ATG12* так же отличался умеренной положительной взаимосвязью с концентрацией антиоксидантов.

Умеренная отрицательная взаимосвязь имела место между протеинкиназой *HIPK2* и *MDM2*, отражая характер модулирующей активности *HIPK2* в отношении *p53*-зависимых механизмов апоптоза. При

этом положительно коррелируя с уровнем антиоксидантов, содержанием в МНК протеинов *RNF125*, *DAXX* и *ASK1*, и отрицательно с уровнем *RASSF5*, протеинкиназа *HIPK2* выступает в роли интегрального регулятора p53-независимых механизмов контроля апоптоза.

Проведенный анализ так же показал, что уровень проапоптотической протеинкиназы *ASK1* находится в умеренной положительной взаимосвязи с активностью каспазы-3 и содержанием в МНК протеинкиназы *HIPK2*, отрицательно коррелируя при этом с уровнем *RASSF5*.

С целью исследования взаимосвязи активности каспазы-3 с уровнем молекулярных регуляторов внутриклеточных сигнальных путей, проведен множественный линейный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных в модуль, результаты которого представлены табл. 3.

Таблица 3

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа

Факторы	<i>Beta</i>	m_{Beta}	<i>B</i>	m_B	<i>t</i>	<i>p</i>
Свободный член	-	-	5,83	1,17	5,0	0,00003
<i>MDM2</i>	0,66	0,073	1,64	0,181	9,1	0,0000001
<i>ASK1</i>	0,19	0,085	0,58	0,256	2,3	0,03
<i>DAXX</i>	-0,93	0,098	-2,32	0,244	-9,5	0,0000001
<i>RASSF5</i>	-0,99	0,163	-2,4	0,396	-6,1	0,000002
<i>RNF125</i>	-0,29	0,066	-0,63	0,142	-4,4	0,0001
<i>ATG12</i>	0,25	0,076	2,35	0,72	3,3	0,003
<i>AOX</i>	-0,38	0,127	-1,85	0,621	-3,0	0,006

Примечание: *Beta* – стандартизированные коэффициенты регрессионного уравнения, *B* – коэффициенты регрессионного уравнения, m_B , m_{Beta} – стандартная ошибка оценки коэффициентов регрессии, *t* – значение критерия Стьюдента соответствующего регрессионного коэффициента, *p* – уровень значимости оценки коэффициента регрессии, свободный член – свободный член (коэффициент) регрессионного уравнения

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что уровень протеинкиназы *HIPK2* не является фактором, значимо влияющим на активность каспазы-3, в связи с чем, данный фактор не включен в регрессионную модель.

Анализ стандартизированных коэффициентов регрессии, характеризующих вклад соответствующего предиктора в вариабельность зависимой переменной, показал, что наиболее значимыми факторами, влияющими на активность каспазы-3, являются протеины *RASSF5*, *DAXX* и *MDM2*. При этом первые два предиктора, вошедших в регрессионное уравнение, отличаются отрицательным влиянием на ее активность, в то время как *MDM2* – положительным. Положительно влияют на активность каспазы-3 так же уровень протеинкиназы *ASK1* и протеина *ATG12*, отрицательно – *RNF125* и уровень антиоксидантов.

Результаты регрессионного анализа показали, что коэффициент линейной корреляции (*R*) математической модели исследуемой зависимости составил 0,953, коэффициент детерминации (R^2)=0,91, исправленный коэффициент детерминации $R^2=0,884$ (значение F-критерия – 38,0; стандартная ошибка оценки (*m*) – 0,16; $p<0,0001$). Таким образом, полученная регрессионная модель, характеризующаяся высокой статистической значимостью, объясняет 88,4% наблюдаемой в настоящем исследовании изменчивости активности каспазы-3 в МНК периферической крови.

Проведенный анализ свидетельствует о низкой корреляции остатков, указывая на удовлетворительное качество модели (значение статистики Дарбина-Уотсона – 2,4; коэффициент корреляции остатков = – 0,22). Результаты графического анализа остатков, т.е. разности между предсказанным моделью и измеренным значением активности каспазы-3 свидетельствуя о распределении близком к нормальному, так же указывают на ее удовлетворительное качество (рис. 1).

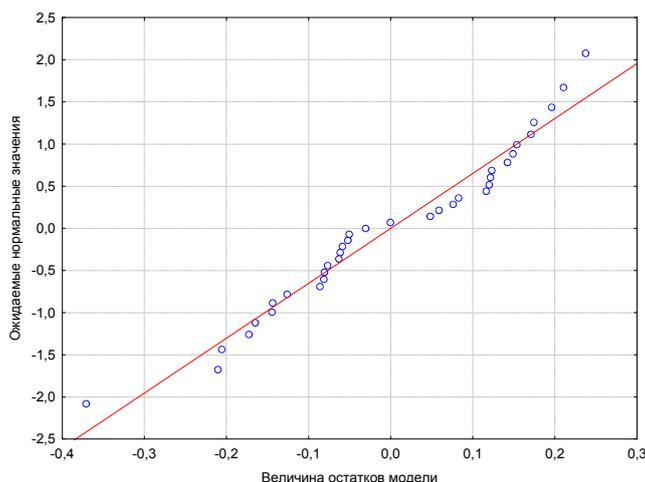


Рис .1. Распределение остатков регрессионной модели

Значения частных и получастных корреляций представлены в табл. 4.

Таблица 4

Значения частных корреляций исследованных предикторов и активности каспазы-3

Предиктор	Частная корреляция (r)	Получастная корреляция (r)
<i>MDM2</i>	0,87	0,53
<i>ASK1</i>	0,4	0,13
<i>DAXX</i>	-0,88	-0,55
<i>RASSF5</i>	-0,76	-0,35
<i>RNF125</i>	-0,65	-0,26
<i>ATG12</i>	0,53	0,19
<i>AOX</i>	-0,5	-0,17

Анализ частных и получастных корреляций, отражающих индивидуальное влияние исследуемых факторов на активность каспазы-3, при условии фиксированного влияния остальных факторов, свидетельствует о сильной взаимосвязи *MDM2*, *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125* и активности каспазы-3. При этом влияние остальных факторов на активность каспазы-3 носит умеренный характер.

Таким образом, по результатам проеденного исследования, связь активности каспазы-3 и уровня исследованных показателей, выглядит следующим образом: активность каспазы-3 (ед/нг) = $5,83 + 1,64xMDM2 + 0,58xASK1 + 2,35xATG12 - 2,32xDAXX - 2,4xRASSF5 - 0,63xRNF125 - 1,85xAOX$.

Влияние резонансных микроволн частотой 1 ГГц на уровень исследованных показателей, представлено на рис. 2.

Проведенный анализ эффектов низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц свидетельствует о минимальной чувствительности содержания в МНК протеинкиназы *ASK1* и протеина *MDM2* к их воздействию. Наиболее чувствительным к микроволнам является содержание в клетке белка *ATG12*, участвующего в регуляции процесса аутофагии, принимающего участие в образовании аутофагосомы, разрушении поврежденных внутриклеточных органелл и стареющих белковых комплексов, способствующего активации каспазы-3. Кроме этого, микроволны способствуют повышению содержания протеина *DAXX*, обладающего, как было установлено выше, отрицательным влиянием на активность каспазы-3, а также концентрации антиоксидантов, также способствующих ограничению ее активности. Проведенный анализ свидетельствует о положительном влиянии микроволн на уровень *E3*-убиквитин лигазы *RNF125*, а также *Ras*-ассоциированного протеина *RASSF5*. Кроме того отмечено положительное влияние излучения на содержание протеинкиназы *HIPK2*. В то же время уровень проапоптотических факторов *MDM2* и *ASK1* после облучения возрастал в минимальном размере в сравнении с другими исследованными молекулами.

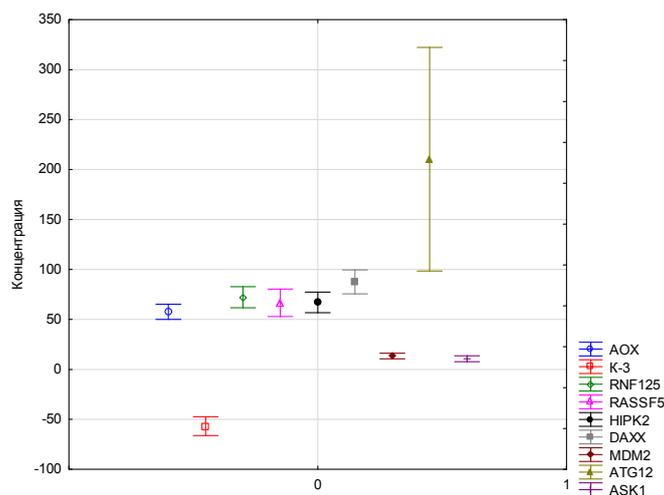


Рис. 2. Влияние облучения на уровень исследованных факторов

Примечание: символом ◻ отмечены максимальное значение эффекта облучения. Эффекты облучения (различия между облученными и необлученными культурами), представлены в абсолютных величинах (‰)

Результаты и их обсуждение. В настоящее время показано, что устойчивое течение физиологических процессов в организме определяется, в том числе балансом про- и антиапоптотических стимулов. При этом баланс соответствующих клеточных реакций определяет нормальное течение таких процессов как репарация и регенерация тканей и органов, играя так же определенную роль в процессе старения. Нормальная активность данных процессов также необходима для регуляции клеточного состава тканей, своевременного прекращения жизненного цикла трансформированных клеток и предупреждения развития опухолей [14].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют что в регуляции апоптоза МНК у практических здоровых лиц принимают участие различные белки, обладающие онкосупрессивными свойствами, в числе которых *RASSF5 (NORE1A)* и *RNF125*. Кроме этого в исследовании выявлено отрицательное влияние протеина *DAXX* на активность каспазы-3, что позволяет говорить о его участие в процессах апоптоза в качестве негативного регулятора, тогда как в большинстве своем, данный протеин отличается противоположным влиянием на изучаемый процесс [15-17]. Возможным механизмом такого влияния является подавлением активности протеина *p53* при его взаимодействии с *DAXX* [19]. Результаты проведенного исследования показали, что активность каспазы-3 взаимосвязана с антиоксидантным статусом, определяющимся концентрацией в клеточном окружении антиоксидантов. При этом очевидно, что подавление процессов ПОЛ и снижение уровня активных форм кислорода в клетках, ограничивает активность *MAPK/SAPK*-сигнального пути, препятствуя активации терминальной протеинкиназы *JNK*, тем самым предупреждая фосфорилирование протеинкиназы *ASK1*, что, в свою очередь, тормозит апоптоз. Очевидно, что в данном случае важна роль *Keap1-Nrf2-ARE*-сигнального пути [20].

Проведенный анализ показал, что протеины *MDM2*, *ASK1*, *ATG12* могут рассматриваться в качестве положительных регуляторов апоптоза, определяющих повышение активности каспазы-3 в МНК. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют говорить о многофакторном контроле активности апоптоза у практически здоровых лиц, осуществляющемся, очевидно, за счет посттранскрипционной модификации структуры ключевого регулятора данного процесса – протеина *p53*, а также модуляции активности редокс-чувствительных внутриклеточных сигнальных путей [20, 21]. Антиоксидантный статус, а также содержание в МНК молекул, обеспечивающих регуляцию функции белка *p53* могут рассматриваться в качестве терапевтических мишеней в аспекте осуществления коррекции дисрегуляторных нарушений при воздействии на клетки цитотоксических агентов, например активных форм кислорода и токсинов, сопровождающихся активацией апоптоза [22].

Стимулируя повышение содержания в МНК практически здоровых лиц протеинов *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125* и антиоксидантов, низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц, в целом, способствуют снижению уровня каспазы-3, а, следовательно, ограничению апоптоза и стимуляции регенеративных и пролиферативных процессов. Вместе с тем, повышающееся на этом фоне содержание в МНК протеинов *MDM2*, *ASK1* и *ATG12*, определяет сбалансированность формирующегося биологического эффекта, достигающуюся за счет активации механизмов контроля пролиферативной активности облученных клеток, предупреждающих вступление клетки в *G1*-фазу клеточного цикла без получения соответствующих

внешних управляющих сигналов, например, от гормонов, факторов роста и интерлейкинов [7, 23, 24]. При этом повышение содержания протеинов, запускающих процессы апоптоза и аутофагии, в случае если клетка утратила или ослабила чувствительность к внешним управляющим клеточным циклом сигналам, будет способствовать остановке клеточного цикла в одной из сверхточных точек, либо инициации апоптоза. Реализация данного механизма, очевидно, обеспечивает реализацию биологических эффектов микроволн, выявленных в результате ранее проведенных исследований [25-27].

Проведенный анализ показал, что снижение активности каспазы-3 у практически здоровых лиц под воздействием низкоинтенсивных резонансных микроволн частотой 1 ГГц в большей мере обусловлено повышением содержания в МНК протеина *DAXX*, тогда как увеличение активности каспазы-3 определяется содержанием *MDM2*, что позволяет рассматривать низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц в качестве возможного физиотерапевтического фактора, способного проявлять антионкогенную активность. Очевидно, что данные процессы могут формироваться путем модуляции активности протеина *p53*, проапоптотическая функция которого стимулируется белком *MDM2*, стабилизирующего структуру, предупреждая его разрушение, тогда как убиквитинирование с последующим протеосомной деградацией данных факторов, а также протеинкиназы *HIPK* под влиянием убиквитин-лигазы *RNF125*, в свою очередь, будет способствовать подавлению активности каспазы-3 [28, 29].

Таким образом, результаты проведенного анализа указывают на то, что микроволны частотой 1 ГГц, в целом, способствуют торможению активации каспазы-3 и ограничению процессов апоптоза, тем самым стимулируя выживание иммунокомпетентных клеток [30]. В то же время, микроволны способствуют ускорению обновления клеточных структур, за счет стимуляции процессов аутофагии, повышая в клетках содержание одного из регуляторов данного механизма – протеина *ATG12*.

Выводы:

1. Активность каспазы-3 находится в прямой зависимости от уровня в МНК протеина *ASK1* и *MDM2* и отрицательной от уровня белка *DAXX*. При этом выявлено значимое влияние на активность каспазы-3 протеинов *MDM2*, *ASK1*, *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *ATG12*, а так же концентрации антиоксидантов. При этом наиболее сильное положительное влияние на активность каспазы-3 оказывает протеин *MDM2*, тогда как отрицательное – *RASSF5*. Вместе с тем, по результатам проведенного исследования было установлено, что протеинкиназа *HIPK2* не оказывает влияния на активность каспазы-3.

2. Низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц сопровождается снижением активности каспазы-3, на фоне повышения в МНК содержания *DAXX*, *RASSF5*, *RNF125*, *HIPK2*, *MDM2*, *ASK1*, и *ATG12*, из которых уровень *ATG12* повышался наиболее существенно, тогда как содержание *MDM2* и *ASK1* в наименьшей степени.

3. Таким образом, микроволны частотой 1 ГГц, в целом, оказывают угнетающее влияние на активность каспазы-3 и процесс апоптоза, обладая активирующим потенциалом в отношении процессов аутофагии.

Литература

1. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: Патент Российской Федерации RU 2445134. 2006. 23 с.
2. Петросян В.И., Чесноков Б.П., Бриль Г.Е. Онко-радиоволны биосферы: аква-фазоволновая модель развития злокачественных новообразований. Ч.1. Радиофизические основы модели // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 1. С. 3-13.
3. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 61 (6). С. 380–384.
4. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF-kB в мононуклеарных клеток цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц // Гены и клетки. 2017. №12 (2). С. 90–96.
5. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т.14, №6. С. 541–544.
6. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. № 93(3). С. 23–28. doi. 10.17116/kurort2016323-28.
7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-

облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).

8. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.

9. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.

10. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.

11. Avdi N.J., Malcolm K.C., Nick J.A., Worthen G.S. A role for protein phosphatase-2A in p38 mitogen-activated protein kinase-mediated regulation of the c-Jun NH(2)-terminal kinase pathway in human neutrophils // J Biol Chem. 2002. № 277(43). P. 40687–40696.

12. Daks A.A., Melino D., Barlev N.A. The role of different E3 ubiquitin ligases in regulation of the P53 tumor suppressor protein // Tsitologija. 2013. № 55(10). P. 673–687.

13. Fujino G., Noguchi T., Matsuzawa A. Thioredoxin and TRAF Family Proteins Regulate Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of ASK1 through Reciprocal Modulation of the N-Terminal Homophilic Interaction of ASK1 // Molecular and Cellular Biology. 2007. №27(23). P. 8152–8163. doi:10.1128/MCB.00227-07.

14. Giannini A.L., Gao Y., Bijlmakers M.J. T-cell regulator RNF125/TRAC-1 belongs to a novel family of ubiquitin ligases with zinc fingers and a ubiquitin-binding domain // mBiochem J. 2008. № 410(1). P. 101–111.

15. Ishiguro K., Avruch J., Landry A., Qin S., Ando T., Goto H. NORE1B Regulates TCR signaling via Ras and Carma1 // Cellular Signalling. 2006. № 18 (10). P. 1647–1654. doi:10.1016/j.cellsig.2006.01.015.

16. Kumari G., Singhal P.K., Suryaraja R., Mahalingam S. Functional Interaction of the Ras Effector RASSF5 with the Tyrosine Kinase Lck: Critical Role in Nucleocytoplasmic Transport and Cell Cycle Regulation // Journal of Molecular Biology. 2010. № 397 (1). P. 89–109.

17. Macheiner D., Heller G., Kappel S., Bichler C., Stättner S., Ziegler B., Kandioler D., Wrba F., Schulte-Hermann R., Zöchbauer-Müller S., Grasl-Kraupp B. NORE1B, a candidate tumor suppressor, is epigenetically silenced in human hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. 2006. № 45 (1). P. 81–99. doi:10.1016/j.jhep.2005.12.017.

18. Martinez-Lopez N., Athonvarangkul D., Mishall P., Sahu S., Singh R. Autophagy proteins regulate ERK phosphorylation // Nature Communications. 2013. №4. P. 2799. DOI:10.1038/ncomms3799.

19. Nick J.A., Young S.K., Brown K.K., Avdi N.J., Arndt P.G., Suratt B.T., Janes M.S., Henson P.M., Worthen G.S. (2000) Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation // J Immunol. №164(4). P. 2151–2159.

20. Nishitoh H., Saitoh M., Mochida Y., Takeda K., Nakano H., Rothe M., Miyazono K., Ichijo H. ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2 // Mol Cell. 1998. № 2(3). P. 389–395.

21. Puca R., Nardinocchi L., Givol D., D'Orazi G. Regulation of p53 activity by HIPK2: molecular mechanisms and therapeutical implications in human cancer cells // Oncogene. 2010. № 29(31). P. 4378–4387.

22. Quercetin ameliorates ischemia/reperfusion-induced cognitive deficits by inhibiting ASK1/JNK3/caspase-3 by enhancing the Akt signaling pathway // Biochem Biophys Res Commun. 2016. №478(1). P. 199–205. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.068.

23. Ratovitski E.A. Tumor Protein (TP)-p53 Members as Regulators of Autophagy in Tumor Cells upon Marine Drug Exposure // Mar Drugs. 2016. №14(8). P. 154.

24. Rinaldo C., Prodosmo A., Mancini F., Iacovelli S., Sacchi A., Moretti F., Soddu S. MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis // Mol Cell. 2007. № 25(5). P. 739–750.

25. Romanov J., Walczak M., Ibiricu I. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation // The EMBO journal. 2012. №31(22). P. 4304–4317. DOI:10.1038/emboj.2012.278.

26. Shoji-Kawata S., Zhong Q., Kameoka M., Iwabu Y., Sapsutthipas S., Luftig R.B., Ikuta K. The RING finger ubiquitin ligase RNF125/TRAC-1 down-modulates HIV-1 replication in primary human peripheral blood mononuclear cells // Virology. 2007. № 368(1). P. 191–204.

27. Singh S., Vrishni S., Singh B.K., Rahman I., Kakkar P. Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases // Free Radic Res. 2010. №44(11). P. 1267–1288. doi: 10.3109/10715762.2010.507670.

28. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // Electromagnetic Biology and Medicine. 2011. № 30 (2). P. 80–85.

29. TGF-beta-induced apoptosis is mediated by the adapter protein Daxx that facilitates JNK activation //

Nat. Cell Biol. 2001. № 3 (8). P. 708–714. doi:10.1038/35087019.

30. Withers D.R. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity // *Immunology*. 2016. №149(2). P. 123–130. doi:10.1111/imm.12639.

31. Zeng T., Peng L., Chao H., Xi H., Fu B., Wang Y., Zhu Z., Wang G. IRE1 α -TRAF2-ASK1 complex-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction contribute to CXC195-induced apoptosis in human bladder carcinoma T24 cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. № 460(3). P. 530–566.

32. Zhao H., Li C.C., Pardo J., Chu P.C., Liao C.X., Huang J., Dong J.G., Zhou X., Huang Q., Huang B., A novel E3 ubiquitin ligase TRAC-1 positively regulates T cell activation // *J Immunol*. 2005. № 174(9). P. 5288–5897.

References

1. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI. Sposob terapevticheskogo vozdejstviya na biologicheskie ob"ekty ehlektromagnitnymi volnami i ustrojstvo dlya ego osushchestvleniya [method of therapeutic influence on biological objects by electromagnetic waves and device for its implementation]: Patent Russian Federation RU 2445134. 2006. Russian.

2. Petrosyan VI, Chesnokov BP, Brill' GE. Onko-radiovolny biosfery: akva-fazovolnovaya model' razvitiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Onko-radio waves of biosphere: Aqua-phase-wave model of malignant neoplasms development. Part 1. Radiophysical basis of the model]. CH.1. Radiofizicheskie osnovy modeli. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2014;1:3-13. Russian.

3. Terekhov IV, Bondar' SS, KHadarcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnykh faktorov protivovirusnoj zashchity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke ehffektov nizkointensivnogo SVCH-izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low intensity microwave radiation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61 (6):380-4. Russian.

4. Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Bondar' NV, Voevodin AA. Izmenenie sodержaniya komponentov IL/TOLL-signal'nogo puti i NF-kB v mononuklearnykh kletok cel'noj krovi pod vliyaniem nizkointensivnogo ehlektromagnitnogo izlucheniya chastotoj 1 GGc [Changes in the content of the components IL/TOLL-signaling pathway and NF-kB in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation with a frequency of 1 GHz]. *Geny i kletki*. 2017;12 (2):90-6. Russian.

5. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Vliyanie nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya na vnutrikletochnye processy v mononuklearakh pri pnevmonii [the Effect of low intensity microwave radiation on intracellular processes in mononuclear cells in pneumonia]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.

6. Terekhov IV, KHadarcev AA, Bondar' SS. Sostoyanie receptorzavisimykh signal'nykh putej v agranulocitakh perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2016;93(3):23-8. doi. 10.17116/kurort2016323-28. Russian.

7. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.

8. KHadarcev AA, Ivanov DV Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine: Monografiya [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.

9. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [the Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10 (4):737-41. Russian.

10. KHadarcev AA, Zilov VG, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnykh lejkocitakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimykh kinaz i ikh inhibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):578-81. Russian.

11. Avdi NJ, Malcolm KC, Nick JA, Worthen GS. A role for protein phosphatase-2A in p38 mitogen-activated protein kinase-mediated regulation of the c-Jun NH(2)-terminal kinase pathway in human neutrophils. *J Biol Chem*. 2002; 277(43), 40687-96.

12. Daks AA, Melino D, Barlev NA. The role of different E3 ubiquitin ligases in regulation of the P53 tumor suppressor protein. *Tsitologiya*. 2013; 55(10):673-87.

13. Fujino G, Noguchi T, Matsuzawa A, et al. Thioredoxin and TRAF Family Proteins Regulate Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of ASK1 through Reciprocal Modulation of the N-Terminal Homophilic

- Interaction of ASK1. *Molecular and Cellular Biology*. 2007;27(23):8152-8163. doi:10.1128/MCB.00227-07.
14. Giannini AL, Gao Y, Bijlmakers MJ. T-cell regulator RNF125/TRAC-1 belongs to a novel family of ubiquitin ligases with zinc fingers and a ubiquitin-binding domain. *Biochem J*. 2008; 410(1):101-11.
15. Ishiguro K, Avruch J, Landry A, Qin S, Ando T, Goto H. NORE1B Regulates TCR signaling via Ras and Carma1. *Cellular Signalling*. 2006; 18 (10): 1647-54. doi:10.1016/j.cellsig.2006.01.015.
16. Kumari G, Singhal PK, Suryaraja R, Mahalingam S. Functional Interaction of the Ras Effector RASSF5 with the Tyrosine Kinase Lck: Critical Role in Nucleocytoplasmic Transport and Cell Cycle Regulation. *Journal of Molecular Biology*. 2010; 397 (1): 89–109.
17. Macheiner D, Heller G, Kappel S, Bichler C, Stättner S, Ziegler B, Kandioler D, Wrba F, Schulte-Hermann R, Zöchbauer-Müller S, Grasl-Kraupp B. NORE1B, a candidate tumor suppressor, is epigenetically silenced in human hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2006; 45 (1): 81-9. doi:10.1016/j.jhep.2005.12.017.
18. Martinez-Lopez N., Athonvarangkul D., Mishall P., Sahu S., Singh R. Autophagy proteins regulate ERK phosphorylation. *Nature Communications*. 2013;4, 2799. DOI:10.1038/ncomms3799.
19. Nick JA, Young SK, Brown KK, Avdi NJ, Arndt PG, Suratt BT, Janes MS, Henson PM, Worthen GS. (2000) Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation. *J Immunol*. 164(4), 2151-9.
20. Nishitoh H, Saitoh M, Mochida Y, Takeda K, Nakano H, Rothe M, Miyazono K, Ichijo H. ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2. *Mol Cell*. 1998; 2(3):389-95.
21. Puca R, Nardinocchi L, Givol D, D'Orazi G. Regulation of p53 activity by HIPK2: molecular mechanisms and therapeutical implications in human cancer cells. *Oncogene*. 2010; 29(31):4378-87.
22. Quercetin ameliorates ischemia/reperfusion-induced cognitive deficits by inhibiting ASK1/JNK3/caspase-3 by enhancing the Akt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(1):199-205. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.068.
23. Ratovitski EA. Tumor Protein (TP)-p53 Members as Regulators of Autophagy in Tumor Cells upon Marine Drug Exposure. *Mar Drugs*. 2016;14(8), 154.
24. Rinaldo C, Prodosmo A, Mancini F, Iacovelli S, Sacchi A, Moretti F, Soddu S. MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis. *Mol Cell*. 2007; 25(5):739-50.
25. Romanov J, Walczak M, Ibricic I. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation. *The EMBO journal*. 2012;31(22), 4304-17. DOI:10.1038/emboj.2012.278.
26. Shoji-Kawata S, Zhong Q, Kameoka M, Iwabu Y, Sapsutthipas S, Luftig RB, Ikuta K. The RING finger ubiquitin ligase RNF125/TRAC-1 down-modulates HIV-1 replication in primary human peripheral blood mononuclear cells. *Virology*. 2007; 368(1):191-204.
27. Singh S, Vrishni S, Singh BK, Rahman I, Kakkar P. Nrf2-ARE stress response mechanism: a control point in oxidative stress-mediated dysfunctions and chronic inflammatory diseases. *Free Radic Res*. 2010;44(11):1267-88. doi: 10.3109/10715762.2010.507670.
28. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011; 30 (2): 80-5.
29. TGF-beta-induced apoptosis is mediated by the adapter protein Daxx that facilitates JNK activation. *Nat. Cell Biol*. 2001; 3 (8): 708-14. doi:10.1038/35087019.
30. Withers DR. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology*. 2016;149(2):123-130. doi:10.1111/imm.12639.
31. Zeng T, Peng L, Chao H, Xi H, Fu B, Wang Y, Zhu Z, Wang G. IRE1 α -TRAF2-ASK1 complex-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction contribute to CXC195-induced apoptosis in human bladder carcinoma T24 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 460(3):530-6.
32. Zhao H, Li CC, Pardo J, Chu PC, Liao CX, Huang J, Dong JG, Zhou X, Huang Q, Huang B, et al. A novel E3 ubiquitin ligase TRAC-1 positively regulates T cell activation. *J Immunol*. 2005; 174(9):5288-97.

Библиографическая ссылка:

Бондарь С.С., Терехов И.В. Взаимосвязь активности каспазы-3, регуляторов апоптоза и аутофагии у практически здоровых молодых лиц под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-5.pdf> (дата обращения: 05.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16105.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РЕПАРАЦИИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ДНК И ГИСТОНОВ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ

С.С. БОНДАРЬ, И.В. ТЕРЕХОВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В исследовании обсуждается содержание в мононуклеарных лейкоцитах отдельных компонентов, принимающих участие в эпигенетической регуляции, а так же репарации ДНК. В работе исследовано содержание в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии протеина *RAD50*, *DNMT3A*, деацетилазы гистонов, *GADD45A*, ацетилазы гистонов, а так же особенности влияния на их уровень низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц.

У пациентов в постклиническую фазу инфекционно-воспалительного процесса, а так же у здоровых лиц, выявлена чувствительность уровня исследованных факторов к воздействию низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц. Показана потенциальная способность микроволн модулировать разнообразные процессы в клетках, путем эпигенетической модификации ДНК и гистонов. Кроме того, микроволны способствуют репарации повреждений ДНК, стимулируя повышение в клетке белка *RAD50* и *GADD45A*.

Ключевые слова: *DNMT3A*, *RAD50*, *GADD45A*, *Polycomb*, *Trithorax*, пневмония, мононуклеарные клетки цельной крови, микроволны.

THE LEVEL OF FACTORS OF REPARATION AND EPIGENETIC MODIFICATION OF DNA AND HISTONES IN MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSIVE MICROWAVE IRRADIATION OF THE WHOLE BLOOD

S.S. BONDAR, I.V. TEREKHOV

Tula State University, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The study discusses the content in mononuclear leukocytes (MNCs) of the individual components involved in epigenetic regulation and DNA repair. The article presents tcontent in the MNCs of healthy individuals and convalescent pneumonia protein *RAD50*, *DNMT3A*, deacetylase histones, *GADD45A*, acetylase of histones, and particularly of the influence on their level of low-intensity electromagnetic radiation with a frequency of 1 GHz. Patients in the post-clinical phase of infectious-inflammatory process, as well as in healthy individuals, demonstrate the sensitivity of the content of the investigated factors to the effects of low intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz. It was shown potential ability of microwaves to modulate a variety of processes through epigenetic modification of DNA and histones.

Keywords: *DNMT3A*, *RAD50*, *GADD45A*, *Polycomb*, *Trithorax*, microwaves, pneumonia, mononuclear cells of whole blood.

Поддержание стабильности ДНК и эффективное восстановление повреждений возникающих в процессе жизнедеятельности организма является необходимым условием сохранения активного индивидуального долголетия организма. Вместе с тем, адаптивность к изменяющимся условиям среды требует изменений и модификации наследственной информации, модуляции процессов ее реализации для прецизионной адаптации к конкретным условиям жизнедеятельности. При этом воздействие на организм различных физических и химических факторов, зачастую сопровождается модификацией генетической информации, в том числе, за счет мутаций. Важное место в адаптивных механизмах играют молекулярные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, позволяющие с одной стороны изменить экспрессию отдельных генов, а с другой, передать соответствующие изменения последующим поколениям клеток [2]. В этих механизмах определяющую роль играют ферменты, изменяющие степень метилирования ДНК и гистонов, в частности ДНК-метилтрансферазы, гистонацетилазы, деацетилазы и метилтрансферазы. Группа белков, именуемая *Trithorax*, включающая в себя, в том числе протеин *ASHL2*, обеспечивает контроль экспрессии генов за счет ремоделирования хроматина, усиливая метилирование гистонов *H3* и *H4* [10, 11]. Ацетилирование гистонов, определяющее изменение заряда молекулы, за счет которого так же осуществляется изменение структуры хроматина, осуществляется, в том числе, ацетилтрансферазами, к которым относится протеин *EP300* [12].

Деацетилазы гистонов (HD), а так же белки семейства *Polycomb*, напротив, подавляя посттрансляционные эпигенетические модификации гистонов, обеспечивают снижение экспрессии генов, определяя сбалансированность процессов транскрипции на эпигенетическом уровне [13, 14]. Поддержание соответствующего соотношения необходимо для нормального функционирования клетки в изменяющихся условиях среды, в том числе для успешного преодоления патологических процессов, таких как, например, ишемия-реперфузия. Невозможность по какой-либо причине обеспечить перестройку хроматина и активировать соответствующие гены, приводит к развитию разнообразной патологии [3].

Процессы репарации повреждений генетического материала, определяющие стабильность генома, включают в себя механизмы распознавания повреждений, остановки клеточного цикла и восстановления структуры генетического материала. В виду сложности, такие процессы зачастую протекают с участием мультимолекулярных комплексов, в которые в частности входят такие белки как *GADD45A* и *p53*, обеспечивающие идентификацию соответствующих угроз и остановку клеточного цикла, *RAD50*, *BRCA1*, обеспечивающие устранение повреждений ДНК и т.д. [15-18]. В ходе репарации возможно устранение одно и двуцепочечных разрывов ДНК, удаление ошибочно спаренных и поврежденных азотистых оснований [17, 19]. Нарушение процессов репарации является предпосылкой для развития злокачественных образований, сокращает продолжительность клеточной жизни, ускоряет процессы старения. Высокий уровень генотоксических факторов, таких как химические канцерогены, в том числе содержащиеся в продуктах питания, ультрафиолет, ионизирующее излучение рентгеновского диапазона, активные формы кислорода и т.п. способствуют истощению репаративных возможностей клеток, приводя к накоплению повреждений и клеточной гибели. Состояние водных сред, в которых протекают внутриклеточные биохимические процессы, в том числе репарация ДНК, так же оказывают влияние на их эффективность, за счет изменения активности биохимических реакций [2, 20, 21].

Патологические процессы, в частности, вызванные инфекциями, а так же метаболическими нарушениями, так же способствуют снижению и истощению репаративного потенциала клеточной системы, ускоряя их старение, стимулируя апоптоз и аутофагию. В таких условиях с целью предупреждения последствий негативного влияния факторов внешней среды необходимо усиление экспрессии генов, отвечающих за продукцию факторов репарации, а так же антиоксидантов. Активация генов, экспрессия которых может быть подавлена либо ослаблена по различным причинам, способна обеспечить стабильность ДНК, замедлить процессы старения, продлить и сохранить функциональную активность нормальных клеток, восстановить чувствительность опухолевых клеток к управляющему воздействию, активировать цитотоксические реакции в отношении трансформированных клеток [15, 17].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц, обладающие способностью восстанавливать биофизические параметры водных сред, оказывают значимое биологическое влияние на процессы дифференцировки нормальных клеток, пролиферации опухолевых клеток, способствуют нормализации клеточного цикла, регулируя процессы апоптоза и аутофагии [3, 5, 22]. При этом в нормальных клетках микроволны частотой 1 ГГц способствуют повышению уровня факторов, контролирующих клеточный цикл, в частности белков *p53*, *p21*, *Bcl2*, факторов транскрипции, а так же повышению содержания в межклеточной жидкости антиоксидантов [6-8, 11].

Учитывая актуальность дальнейшего исследования состояния систем репарации ДНК и эпигенетической модификации ДНК и гистонов, у пациентов, перенесших инфекционно-воспалительный процесс, а так же поиск методов коррекции и повышения активности состояния репарации генетического материала и предупреждения генотоксического действия эндо и экзоэкологических факторов, целью настоящего исследования являлось изучение содержания в мононуклеарных клетках цельной крови в постклиническом периоде внебольничной пневмонии и у здоровых лиц отдельных факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов на фоне воздействия на клетки цельной крови низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц [10, 12, 14].

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью настоящей работы были обследованы 30 пациентов мужского пола с бактериальной *внебольничной пневмонией* (ВП) нетяжелого течения на 15–17-е сутки заболевания в возрасте от 20 до 35 лет, составившие основную группу. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых человек из числа доноров крови в возрасте от 20 до 33 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены.

Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте $1,0 \pm 0,03$ ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см²) [8, 22].

После облучения флаконы помещались на 3, 6 и 24 часа в термостат при 37 °С, после чего, а так же непосредственно после облучения, на градиенте фиколл-верографина ($\rho=1,077$) выделяли *мононуклеарные лейкоциты* (МНК) с последующим приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточ-

ной суспензии содержащей 5×10^6 МНК. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя буфер следующего состава: 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10 % глицерола, 0,1 % SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex temporo*) 1 % коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при $t = + 4-5$ °C) в течение 15 минут. Полученные ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76 °C. Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика TC20 (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность подготовленных клеточных культур составляла не менее 90%. Облучение образцов крови проводили с использованием генератора сигналов HP8664A с использованием излучающей антенны магнитного типа в дальней зоне облучателя, непосредственно перед их помещением в термостат [4].

В ядерно-цитоплазматических лизатах МНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали концентрацию следующих протеинов: *RAD50*, *GADD45A*, *DNMT3A*, *EP300*, *HD*, *ASH2L*. При проведении ИФА использовали наборы реактивов *Cusabio Biotech* (КНР). Исследование содержания указанных факторов проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*.

Статистическую обработку проводили в программе *Statistica 7.0*. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение признака (x), выборочного среднеквадратичного отклонения (s), медианы (Me), 25 и 75 перцентили выборки (25%; 75%). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Результаты оценки содержания исследованных факторов в МНК в группах исследования представлены в табл.

Таблица

Содержание исследованных факторов в группах

Фактор	Группы исследования							
	Контрольная группа				Основная группа			
	x	25%	Me	75%	x	25%	Me	75%
<i>RAD50</i> , нг/мл	0,762	0,707	0,794	0,818	0,636	0,57	0,643	0,719
<i>GADD45A</i> , нг/мл	0,464	0,448	0,471	0,48	0,351	0,317	0,339	0,39
<i>DNMT3A</i> , нг/мл	0,484	0,31	0,458	0,659	0,38	0,313	0,391	0,443
<i>EP300</i> , нг/мл	0,369	0,304	0,35	0,434	0,667	0,59	0,662	0,766
<i>HD</i> , нг/мл	0,567	0,475	0,628	0,659	0,495	0,426	0,487	0,534
<i>ASH2L</i> , нг/мл	0,49	0,45	0,471	0,53	0,498	0,452	0,53	0,546

Результаты анализа содержания в МНК факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов показали снижение у реконвалесцентов уровня *RAD50* на 15,8% ($p < 0,001$), *DNMT3A* на 27,1% ($p < 0,05$). На этом фоне в основной группе, в сравнении с группой контроля, отмечалось повышение содержания в клетках протеина *GADD45A* на 8,7% ($p < 0,005$), *HD* на 17,5% ($p < 0,05$), *ASH2L* на 2,0% ($p > 0,1$), *EP300* на 2,7% ($p > 0,1$).

Указанные изменения свидетельствуют о формировании дефицита факторов репарации у реконвалесцентов, и, очевидно, связанным с этим компенсационным повышением уровня деацетилазы гистонов и белка *GADD45A*, негативных регуляторов клеточной пролиферации и экспрессии генов. Полученные в настоящем исследовании данные, указывающие на дизрегуляцию молекулярных механизмов в МНК у пациентов, перенесших ВП, позволяют говорить об общем угнетении функциональной активности клеток цельной крови, что, очевидно, является проявлением клеточного стресса, связанного, в том числе, с проводимым лечением.

Динамика содержания в клетках, подвергнутых облучению, исследованных факторов представлена на рис.

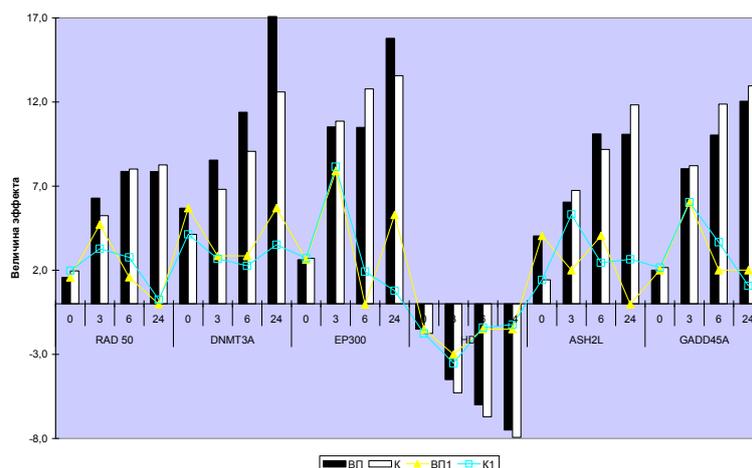


Рис. Динамика эффектов облучения в группах

Примечание: эффект облучения – различие средних значений исследованных факторов в облученных культурах, в сравнении с необлученными образцами (%); 0, 3, 6, 24 – оценки исследованных показателей непосредственно после облучения, через 3, 6 и 24 часа после воздействия. Столбцы – величина различий исследованных показателей до облучения и спустя определенное время после воздействия; линии – величина различий исследованных показателей в сравнении с предыдущим периодом наблюдения. ВП, ВП1 – основная группа, К, К1 – группа контроля.

Результаты проведенного анализа динамики эффектов микроволнового облучения цельной крови показали, что содержание в МНК белков *RAD50*, *EP300*, *GADD45A* повышалось наиболее значительно уже спустя три часа после прекращения воздействия. Содержание ацетилазы гистонов – белка *EP300* отличалось вторым подъемом содержания в клетке к исходу первых суток после однократного облучения. Уровень *DNMT3A* наиболее интенсивно повышался сразу после облучения, а так же спустя 24 часа, позволяя говорить о двухфазовом характере СВЧ-стимулированной динамики его изменений в облученных МНК. Наиболее выраженное снижение уровня гистондеацетилазы отмечалось спустя 3 часа после облучения. Выявленные изменения носили сходный характер в основной группе и группе контроля. При этом у практически здоровых лиц, в целом, по величине изменений, влияние микроволн отличалось меньшим эффектом.

Влияние микроволн на содержание в МНК белка *ASH2L*, принимающего участие в регуляции структуры хроматина и поддержании экспрессии генов, в основной группе отличается двухфазовым характером с максимумами прироста его содержания в клетке спустя 6 часов, а так же непосредственно после облучения. В группе контроля, максимум прироста концентрации отмечается спустя 3 часа после воздействия. При этом влияние микроволн частотой 1 ГГц на его уровень в клетках контрольной группы, в целом, больше, чем в основной группе. Анализ динамики изменений уровня *ASH2L* и *EP300* показал, что подъему *EP300* предшествует увеличение *ASH2L*. Таким образом, ацетилированию гистоновых белков стимулируемому резонансными микроволнами частотой 1 ГГц, может предшествовать их метилирование, что способствует повышению экспрессии соответствующих генов, ответственных, в частности, за репарацию и регенерацию тканей. Наблюдаемое снижение в облученных МНК содержания деацетилазы гистонов способствует сохранению эпигенетической модификации, вызванной влиянием микроволн и поддержанию активности процессов транскрипции. Таким образом, процессы эпигенетической регуляции реализации генетической информации в МНК являются чувствительными к воздействию микроволн, что определяет формирование разнообразных эффектов облучения, в частности, изменение пролиферативной активности клеточных культур и степени их дифференцировки [9, 22].

Выявленные изменения содержания в МНК факторов эпигенетической модификации ДНК и гистонов, сопровождаются так же повышением содержания белков *RAD50*, *GADD45A* и *DNMT3A*, что позволяет говорить о том, что экспрессия соответствующих генов регулируется посредством изменения структуры хроматина, влияние на которое оказывают низкоинтенсивные микроволны. При этом повышение в облученных культурах содержания белка *GADD45A* так же может являться следствием активации под влиянием микроволн ядерного фактора транскрипции *NF-κB*, контролирующего, в том числе, экспрессию гена *Gadd45*, а так же генов, обеспечивающих антиоксидантную защиту, в частности, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы [18, 19]. Наблюдаемое под влиянием микроволн повышение уровня протеина *GADD45A*, может сочетаться с повышением его активности, учитывая, что активирующее влияние на данный белок имеет протеин *p53* и терминальные протеинкиназы семейства *MAPK* (*p38* и *JNK*), уровень фосфорилированных форм которых повышается под влиянием облучения [15, 17, 18].

Таким образом, через эпигенетические механизмы, низкоинтенсивное резонансное микроволновое излучение оказывает влияние на внутриклеточные процессы, стимулируя, в том числе, репарацию ДНК. Кроме того, защитное действие низкоинтенсивных микроволн так же реализуется за счет активируемой транскрипции генов соответствующих факторов, определяющих повышение в облученных культурах уровня антиоксидантов, обеспечивающих защитное действие на клетки за счет снижения генотоксических эффектов активных радикалов кислорода [2, 9]. При этом однократное воздействие на клетки цельной крови низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц способствует у пациентов, перенесших острый инфекционно-воспалительный процесс нижних отделов респираторного тракта частичной нормализации содержания в клетке факторов эпигенетической модификации ДНК и гистонов, а так же репарации повреждений ДНК. Указанные свойства низкоинтенсивных микроволн могут быть использованы в профилактических целях для повышения устойчивости внутриклеточных молекулярных систем к разнообразным стрессорам. Кроме того, возможность изменения активности эпигенетических механизмов может быть использована для репрограммирования трансформированных опухолевых клеток. Особенности влияния микроволн на *JAK/STAT*-сигнальный путь, а так же уровень в клетке ДНК-метилтрансфераз, является одним из возможных молекулярных механизмов модификации активности фибробластов и Т-лимфоцитов цельной крови, подвергнутых облучению [6, 22, 23, 24]. Вместе с тем, очевидно, что рассмотренный вопрос нуждается в более детальном изучении [13].

Выводы:

1. Реконвалесценция острого инфекционно-воспалительного процесса сопровождается статистически значимым снижением содержания в МНК белка *RAD50* на 15,8% и *DNMT3A* на 27,1%. Указанные изменения сопровождались повышением уровня *GADD45A* на 8,7% и *HD* на 17,5%, а так же тенденцией к повышению концентрации *ASH2L* и *EP300*.

2. Воздействие низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на клетки цельной крови спустя 24 часа после облучения сопровождалось статистически значимым повышением содержания в МНК практически здоровых лиц белка *RAD50* на 7,8%, *GADD45A* на 12,8%, *DNMT3A* на 12,2%, *EP300* на 13,4%, *ASH2L* на 12,1 %, а так же снижением уровня *HD* на 7,1%.

3. У реконвалесцентоВВП микроволны способствовали повышению содержания белка *RAD50* на 7,8%, *GADD45A* на 16,8%, *DNMT3A* на 15,5%, *EP300* на 10,0%, *ASH2L* на 11,9%, при снижении содержания *HD* на 6,0%. Величина эффекта облучения в основной группе, в отношении содержания в клетке *GADD45A* и *DNMT3A* в 1,3 раза превышала соответствующие значения группы контроля. Влияние микроволн на уровень в МНК белка *EP300* в основной группе составило лишь 70% от такового, наблюдавшегося в группе контроля.

4. Полученные результаты позволяют говорить о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц способствуют модификации структуры нуклеосом и транскрипции генов, а так же повышению интенсивности процессов репарации ДНК. Биологические эффекты микроволн могут реализовываться за счет эпигенетической модификации экспрессии генов, что позволяет рассматривать данный физический фактор в качестве возможного средства тонкой регуляции активности различных типов клеток, благодаря универсальному механизму формирующихся молекулярных изменений.

Литература

1. Бриль Г.Е., Петросян В.И., Сеницын Н.И. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. № 2. С. 29–31.
2. Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: Патент Российской Федерации RU 2445134. 2011.
3. Глазко Т.Т. Эпигенетическая и мутационная изменчивость эмбриональных стволовых клеток // Гены и клетки. 2010. № 3. С. 22–23.
4. Демидова И.А. Эпигенетические нарушения при острых лейкозах // Клиническая онкогематология. 2008. №1. С. 16–20.
5. Петросян В.И., Чесноков Б.П., Бриль Г.Е. Онко-радиоволны биосферы: аква-фазоволновая модель развития злокачественных новообразований. Ч.1. Радиофизические основы модели // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 1. С. 3–13.
6. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 61 (6). С. 380–384.
7. Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О., Никифоров В.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии // Цитокины и воспаление. 2012. № 11. С. 67–72.

8. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. № 93(3). С. 23–28. doi: 10.17116/kurort2016323-28.
9. Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Борисова О.Н., Атлас Е.Е. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/13371.
10. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.
11. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).
12. Хадарцев А.А. Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
13. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Терехов И.В., Бондарь С.С. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 578–581.
14. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.
15. Challen G.A., Sun D., Jeong M. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation // Nature genetics. 2011. №44(1). P. 23–31. doi:10.1038/ng.1009.
16. Gamper C.J., Agoston A.T., Nelson W.G., Powell J.D. Identification of DNA Methyltransferase 3a as a T cell Receptor-induced regulator of Th1 and Th2 differentiation // Journal of immunology (Baltimore, Md): 1950). 2009. №183(4). P. 2267. doi:10.4049/jimmunol.0802960.
17. Gatei M., Jakob B., Chen P. ATM Protein-dependent Phosphorylation of Rad50 Protein Regulates DNA Repair and Cell Cycle Control // The Journal of Biological Chemistry. 2011. № 286(36). P. 31542–31556. doi:10.1074/jbc.M111.258152.
18. Lehmann L.H., Worst B.C., Stanmore D.A., Bacs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection // Cellular and Molecular Life Sciences. 2014. № 71(9). P. 1673–1690. doi:10.1007/s00018-013-1516-9.
19. Meyer N.J., Huang Y., Singleton P.A. GADD45a is a novel candidate gene in inflammatory lung injury via influences on Akt signaling // The FASEB Journal. 2009. № 23(5). C. 1325–1337. doi:10.1096/fj.08-119073.
20. Petrosyan V.I. Resonance RF Emission from Water // Technical Physics Letters. 2005. № 31 (12). C. 1007–1008.
21. Pham D., Yu Q., Walline C.C., Muthukrishnan R., Blum J.S., Kaplan M.H. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation // Journal of immunology (Baltimore, Md): 1950). 2013. №191(2). P. 902–911. doi:10.4049/jimmunol.1203229.
22. Sinitsyn N.I., Yolkin V.A., Gulyaev Yu.V. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature // Critical Reviews in Biomedical Engineering. 2000. № 28 (1-2). P. 269–305.
23. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // Electromagnetic Biology and Medicine. 2011. № 30 (2). P. 80–85.
24. Ullius A., Lüscher-Firzlaff J., Costa I.G. The interaction of MYC with the trithorax protein ASH2L promotes gene transcription by regulating H3K27 modification // Nucleic Acids Research. 2014. №42(11). P. 6901–6920. doi:10.1093/nar/gku312.
25. Yang F., Zhang W., Li D., Zhan Q. Gadd45a Suppresses Tumor Angiogenesis via Inhibition of the mTOR/STAT3 Protein Pathway // The Journal of Biological Chemistry. 2013. № 288(9). P. 6552–3560. doi:10.1074/jbc.M112.418335.
26. Yu Q., Zhou B., Zhang Y. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. № 109(2). P. 541–546. doi:10.1073/pnas.1103803109.
27. Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage // Mutat Res. 2005. № 569(1-2). P. 133–143.
28. Zhang B., Day D.S., Ho J.W. A dynamic H3K27ac signature identifies VEGFA-stimulated endothelial enhancers and requires EP300 activity // Genome Research. 2013. №23(6). P. 917–927. doi:10.1101/gr.149674.112.
29. Zhang J., Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death // Cellular and molecular life sciences: CMLS. 2014. № 71(20). P. 3885–38901. doi:10.1007/s00018-014-1656-6.

References

1. Brill' GE, Petrosjan VI, Sinicyan NI. Podderzhanie struktury vodnogo matriksa – vazhnejshij mehanizm gomeostateskoj reguljacji v zhivyh sistemah (konceptual'naja model' i ee bazovoe jeksperimental'noe obosnovanie) [Maintaining the structure of the water matrix is the most important mechanism of homeostatic regulation in living systems (conceptual model and its basic experimental justification)]. Biomedicinskaja radiojelektronika. 2000; 2: 29-31. Russian
2. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosjan VI. Sposob terapevticheskogo vozdejstvija na biologicheskie ob'ekty jelektromagnitnymi volnami i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija [method of therapeutic influence on biological objects by electromagnetic waves and device for its implementation]: Patent Russian Federation RU 2445134. 2011. Russian
3. Glazko TT. Jepigeneticheskaja i mutacionnaja izmenchivost' jembrional'nyh stvolovyh kletok [Epigenetic and mutational variability of embryonic stem cells]. Geny i kletki. 2010; 3: 22-23. Russian
4. Demidova IA. Jepigeneticheskie narushenija pri ostryh lejkozah [Epigenetic disorders in acute leukaemia]. Klinicheskaja onkologematologija. 2008;1: 16-20. Russian
5. Petrosjan VI, Chesnokov BP, Brill' GE. Onko-radiovolny biosfery: akva-fazovolnovaja model' razvitiya zlokachestvennyh novoobrazovanij. Ch.1. Radiofizicheskie osnovy modeli [Onko-radio waves of biosphere: Aqua-phase-wave model of malignant neoplasms development. Part 1. Radiophysical basis of the model]. Biomedicinskaja radiojelektronika. 2014; 1: 3-13. Russian
6. Terekhov IV, Khadartcev AA, Bondar' SS. Sostojanie receptorzavisimyh signal'nyh putej v agranulocitah perifericheskoj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem mikrovolnovogo izlucheniya [Laboratory determination of intracellular antiviral defense factors in community-acquired pneumonia in the evaluation of the effects of low intensity microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kultury. 2016; 93(3): 23-8. doi. 10.17116/kurort2016323-28. Russian
7. Terekhov IV, Bondar' SS, Khadartcev AA. Laboratornoe opredelenie vnutrikletochnyh faktorov protivovirusnoj zashhity pri vnebol'nichnoj pnevmonii v ocenke jeffektov low-intensity EHF [Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia]. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2016; 61 (6): 380-4. Russian
8. Terekhov IV, Solodukhin KA, Ickovich VO, Nikiforov VS. Osobnosti biologicheskogo dejstvija nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na produkciju citokinov kletkami cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii [State of recuperability signaling pathways in agranulocytes peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Citokiny i vospalenie. 2012; 11: 67-72. Russian
9. Khadartceva KA, Beljaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. Vozmozhnosti vneshnego upravlenija fiziologicheskimi i patologicheskimi processami v organizme cheloveka (kratkij obzor literatury) [the possibility of external control of physiological and pathological processes in the human body (brief review of the literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij (Jelektronnyj zhurnal). 2015 [2015 Sep 28]; 3:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. doi. 10.12737/ 13371.
10. KHadarcev AA, Zinchenko YUP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostateskich sistem (complexity) [Introduction to the Biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
11. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyanijam nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novyx medicinskih tehnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (data obrashcheniya 30.06.2014).
12. KHadarcev AA, Ivanov DV. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]: Monografiya.Pod red. AN. Lishchuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
13. KHadarcev AA, Zilov VG, Terekhov IV, Bondar' SS. Vzaimosvyaz' sodержaniya v mononuklearnykh lejkokocitakh cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklinzavisimyx kinaz i ikh ingibitorov pod vliyanijem mikrovoln chastotoj 1 GGc [the interrelation between the content in mononuclear leukocytes of whole blood post-clinical phase of community-acquired pneumonia of cyclins, cyclin dependent kinases and their inhibitors under the influence of microwaves 1 GHz]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2017;163(5):578-81. Russian.
14. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCh-izluchenijem [Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10 (4):737-41. Russian.

15. Challen GA, Sun D, Jeong M et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nature genetics*. 2011;44(1):23-31. doi:10.1038/ng.1009.
16. Gamper CJ, Agoston AT, Nelson WG, Powell JD. Identification of DNA Methyltransferase 3a as a T cell Receptor-induced regulator of Th1 and Th2 differentiation. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2009;183(4):2267. doi:10.4049/jimmunol.0802960.
17. Gatei M, Jakob B, Chen P et al. ATM Protein-dependent Phosphorylation of Rad50 Protein Regulates DNA Repair and Cell Cycle Control. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(36):31542-56. doi:10.1074/jbc.M111.258152.
18. Lehmann LH, Worst BC, Stanmore DA, Backs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014; 71(9):1673-90. doi:10.1007/s00018-013-1516-9.
19. Meyer NJ, Huang Y, Singleton PA et al. GADD45a is a novel candidate gene in inflammatory lung injury via influences on Akt signaling. *The FASEB Journal*. 2009; 23(5):1325-37. doi:10.1096/fj.08-119073.
20. Petrosyan VI. Resonance RF Emission from Water. *Technical Physics Letters*. 2005; 31 (12): 1007-8.
21. Pham D, Yu Q, Walline CC, Muthukrishnan R, Blum JS, Kaplan MH. Opposing roles of STAT4 and Dnmt3a in Th1 gene regulation. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2013; 191(2):902-11. doi:10.4049/jimmunol.1203229.
22. Sinitsyn NI, Yolkin VA, Gulyaev YuV et al. Special function of the "millimeter wavelength waves - aqueous medium" system in nature. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 2000; 28 (1-2): 269-305.
23. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011; 30 (2): 80-5.
24. Ullius A, Lüscher-Firzlaff J, Costa IG et al. The interaction of MYC with the trithorax protein ASH2L promotes gene transcription by regulating H3K27 modification. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(11):6901-20. doi:10.1093/nar/gku312.
25. Yang F, Zhang W, Li D, Zhan Q. Gadd45a Suppresses Tumor Angiogenesis via Inhibition of the mTOR/STAT3 Protein Pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288(9):6552-60. doi:10.1074/jbc.M112.418335.
26. Yu Q, Zhou B, Zhang Y et al. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(2):541-6. doi:10.1073/pnas.1103803109.
27. Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage. *Mutat Res*. 2005; 569(1-2):133-43.
28. Zhang B, Day DS, Ho JW et al. A dynamic H3K27ac signature identifies VEGFA-stimulated endothelial enhancers and requires EP300 activity. *Genome Research*. 2013;23(6):917-27. doi:10.1101/gr.149674.112.
29. Zhang J, Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death. *Cellular and molecular life sciences*: CMLS. 2014; 71(20):3885-901. doi:10.1007/s00018-014-1656-6.

Библиографическая ссылка:

Бондарь С.С., Терехов И.В. Уровень факторов репарации и эпигенетической модификации ДНК и гистонов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови на фоне низкоинтенсивного микроволнового облучения цельной крови // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-6.pdf> (дата обращения: 06.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16106. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В НЕЙРОНАХ ИНТРАМУРАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ВАГОТОМИИ

Л.С. АГАДЖАНОВА, Т.А. РУМЯНЦЕВА

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Революционная ул., д. 5, Ярославль, 150000, Россия, e-mail: lili2573@mail.ru*

Аннотация. Работа посвящена изучению влияния ваготомии на активность холинэстеразы в нейронах интрамуральных ганглиев разных отделов желудка крысы. Исследование выполнено на 80 самцах крыс Вистар. Активность неспецифической холинэстеразы выявлялась в интрамуральных ганглиях желудка крысы в разные сроки после поддиафрагмальной ваготомии на криостатных срезах методом с тиюксусной кислотой. Для оценки топологических различий реакции отдельно оценивали активность фермента в ганглиях большой и малой кривизны, вентральной и дорсальной стенок желудка в участках, соответствующих пищеводному, кардиальному, пилорическому и фундальному (тело) отделам. Установлено, что при ваготомии изменения активности фермента имеют региональные особенности. Максимальное снижение активности фермента наблюдается в ранние сроки на 3-7 сутки. Затем происходит постепенное восстановление уровня холинэстеразы до контрольного. Особая реакция наблюдается в пилорическом отделе, где ваготомия приводит к устойчивому повышению уровня фермента. Анализ изменений по отделам желудка показал, что в целом реакция вентральной и дорсальной стенок во всех отделах была однотипной, т.е. каждый отдел желудка реагировал на ваготомию, как единый сегмент, несмотря на то, что был поврежден вагальный ствол, который содержит преимущественно преганглионарные волокна, связанные с ганглиями вентральной стенки желудка.

Ключевые слова: желудок, крыса, ваготомия, холинэстераза, интрамуральные ганглии.

**CHOLINESTERASE ACTIVITY IN NEURONS OF INTRAMURAL GANGLIA
IN DIFFERENT PARTS OF RATS' STOMACH UNDER THE VAGOTOMY**

L.S. AGADZHANOVA, T.A. RUMYANCEVA

Yaroslavl State Medical University, Revolutionary Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia, e-mail: lili2573@mail.ru

Abstract. The work is devoted to the study of the effects of the vagotomy on the activity of cholinesterase in neurons of intramural ganglia of different parts of the rats' stomach. The study was performed on 80 male Wistar rats. Activity of nonspecific cholinesterase (ChE) was detected in the intramural ganglia of the rat stomach at different times after subdiaphragmatic vagotomy on cryostat sections using the method with thioacetic acid. To evaluate the topological differences in the reaction, the activity of the enzyme in the ganglia of the large and small curvatures, the ventral and dorsal walls of the stomach in the areas corresponding to the esophageal, cardiac, pyloric and fundal (body) divisions was evaluated separately. It was found that at the vagotomy, the changes in the activity of the enzyme have regional features. The maximum decrease in the activity of the enzyme is observed in the early periods on the 3-7th day after the operation. There is a gradual recovery of the level of ChE to the control. A special reaction is observed in the pyloric department, where the vagotomy leads to a steady increase in the level of the enzyme. Analysis of changes in the stomach sections showed that, in general, a reaction of the ventral and dorsal walls in all sections was of the same type, i.e. each section of the stomach reacted to vagotomy as a single segment, despite the fact that the vagal trunc, which contains predominantly pre-ganglionic fibers associated with the ganglion of the ventral wall of the stomach, was damaged.

Key words: stomach, rat, vagotomy, cholinesterase, intramural ganglia

Введение. Вегетативная денервация в настоящее время используется у пациентов для лечения различных заболеваний. Денервация по парасимпатическому компоненту используется для лечения язв желудка [10] и может возникать при хирургическом шунтировании желудка. Симпатэктомия [9] используется для лечения гипергидроза [3], гиперемии лица [5] и множества других состояний [6]. Новые методы лечения, включающие вегетативную денервацию, также могут быть реализованы в будущем для других заболеваний, включающих вегетативный дисбаланс, такой как ревматоидный артрит [7] или хроническая боль [13]. Но денервация влияет на разные компоненты стенки трубчатого органа. Установлено, что при денервации разрушается кишечная регенерация, изменения приводят к аберрантной тканевой функции. Хроническое снижение пролиферации может привести к атрофии слизистой оболочки, мальабсорбции и диарее [11]. В противоположность этому, хроническое увеличение пролиферации может при-

водить к увеличению числа эпителиальных клеток, чрезмерное поглощение питательных веществ [4, 12] и развитие опухолей [8]. К механизмам, вызывающим повреждение стенки органа, несомненно, относятся и разрушение внутриорганных энтеральных рефлекторных дуг в условиях нарушения парасимпатических влияний. Вагальные стволы имеют зоны преимущественной иннервации, что особенно выражено в асимметричных органах, особенно в желудке. Поэтому, при оценке последствий поддиафрагмальной ваготомии и хирургических вмешательств на желудке в целом, необходимо учитывать возможность мозаичности поражения. Это обосновывает актуальность проводимого исследования.

Цель исследования – изучить влияние ваготомии на активность холинэстеразы в нейронах интрамуральных ганглиев разных отделов желудка крысы.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 80 белых крысах-самцах линии Вистар массой 250 граммов (90 суточного возраста). Ваготомию производили под тиопенталовым наркозом при помощи коагулятора, которым пережигали левый блуждающий нерв на передней стенке брюшного отдела пищевода. После этого мышцы и кожу сшивали послойно. В последующем на 7, 14, 30, 60 сутки после ваготомии животных выводили из опыта согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных. Контролем служили ложнооперированные животные (5 крыс-самцов). Все этапы исследования были выполнены с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (*Directive 2010/63/EU*).

Материалом служили различные отделы желудка: большая и малая кривизна, вентральная и дорсальная стенки желудка разделялись на участки, соответствующие пищеводному, кардиальному, пилорическому и фундальному (тело) отделам желудка. Выбор участков определялся по анатомическому описанию желудка крысы [2].

Для выявления активности неспецифической *холинэстеразы* (ХЭ) использовали реакцию с тиоуксусной кислотой (метод с тиоуксусной кислотой в модификации Николаева Г.М. и Шилкина В.В., 1983) на криостатных срезах толщиной 40 мкм.

Активность ХЭ в нейронах интрамуральных ганглиев оценивали по оптической плотности фермента с помощью программы *ImageJ*. Для обработки цифровых данных использовали программу *Microsoft Office Excel*. Оценку значимости результатов проводили по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В интрамуральных ганглиях желудка обнаружено значительное количество ХЭ-позитивных нейронов $19 \pm 1,1$. Конечный продукт реакции равномерно распределяется в цитоплазме, плотность его распределения варьирует: встречаются клетки от желтого до темно-коричневого цвета (рис.), оптической плотностью от 1484,7 до 1934,8 ед.

Средний уровень активности ХЭ имеет топологические особенности. Активность фермента в цитоплазме нейронов разных отделов составляет от $51,3 \pm 0,45$ до $67,5 \pm 1,23$ опт.ед. (табл.). Наименьшая активность фермента определялась в пилорическом отделе и составляла $51,3 \pm 0,45$ опт.ед в его вентральной стенке и $52,7 \pm 0,09$ опт.ед в дорсальной. Наибольшей средней активностью отличались ХЭ-позитивные клетки кардиального отдела и области большой и малой кривизны.

В пищеводном отделе желудка после ваготомии отмечается уменьшение активности ХЭ – на 3 сутки в вентральной стенке на 31%, в дорсальной стенке – 40%, на 7 сутки – 9 и 20%, на 14 сутки – 9 и 43%, на 30 сутки – 8 и 17% и на 60 сутки 5 и 15% соответственно. Активность фермента в цитоплазме нейронов снижается на 3 сутки после ваготомии и восстанавливается в целом до уровня интактной группы на 30 сутки. В этом отделе отмечаются более выраженные и устойчивые изменения в дорсальной стенке, что объясняется тем, что волокна, иннервирующие вентральную стенку пищевого отдела, входят в стенку выше зоны оперативного вмешательства.

В кардиальном отделе активность ХЭ уменьшается на 3 сутки после ваготомии в вентральной стенке на 32%, в дорсальной стенке – на 33%, на 7 сутки – на 24 и 35%, на 14 сутки – на 14 и 28%, на 30 сутки – на 16 и 14% и на 60 сутки на 17% и 14% соответственно. Активность ХЭ в нейронах ганглиев стенки кардиального отдела с 3 по 60 сутки значимо отличалась от контроля.

После ваготомии в теле желудка (вентральная стенка) на 3 сутки активность ХЭ снижается на 36%, а в дорсальной стенке на 32%. На 7 сутки – 17 и 25%, на 14 сутки – 49 и 50%, на 30 и 60 сутки восстанавливается до контрольного уровня.

В области большой и малой кривизны активность ХЭ достоверно снижается на 3 сутки после ваготомии, на 7 сутки восстанавливается до уровня контрольной группы и не изменяется до конца наблюдения (60 сутки).

В пилорическом отделе после ваготомии отмечается уменьшение активности ХЭ – на 3 сутки в вентральной стенке 18%, в дорсальной стенке – 17%, на 7 сутки активность фермента в цитоплазме нейронов поднимается выше уровня интактной группы и сохраняется на повышенном уровне до конца периода наблюдения.

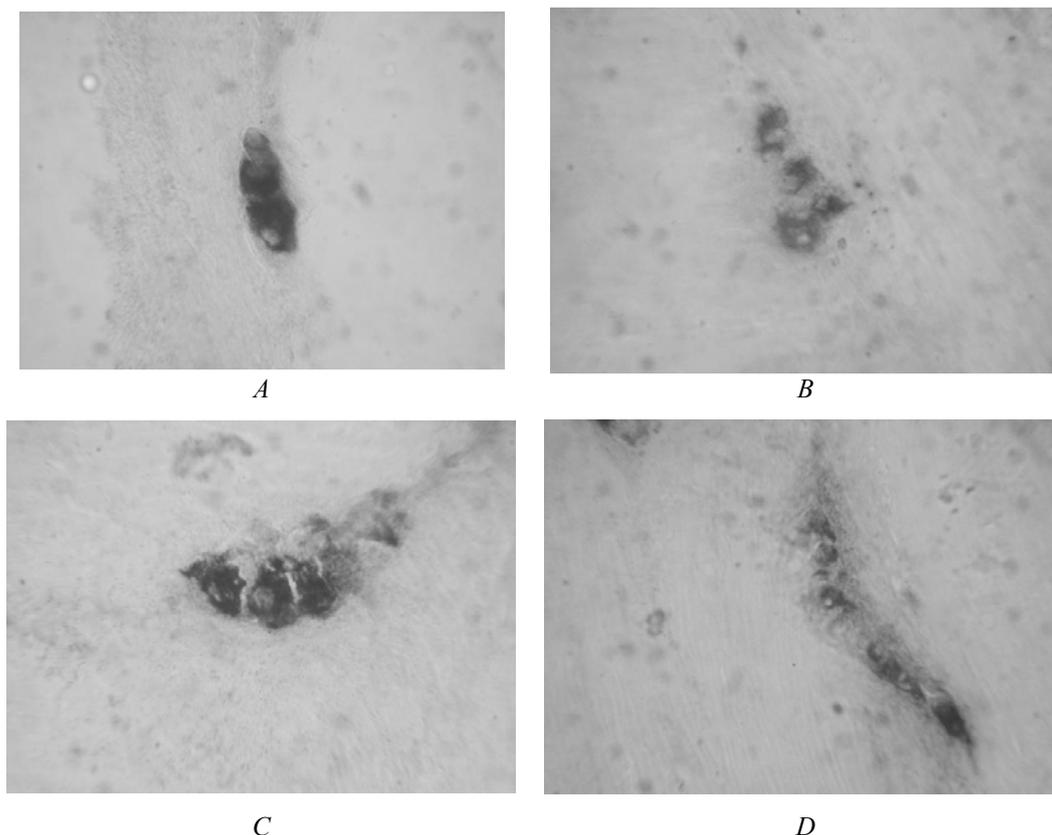


Рис. ХЭ-позитивные нейроны в интрамуральных ганглиях желудка крысы. А. Пищеводный отдел желудка, вентральная стенка, контрольная крыса, 7 сутки после ложной операции. В. Пищеводный отдел желудка, вентральная стенка, 7 сутки после ваготомии. Низкая активность ХЭ. С. Пилорический отдел желудка, вентральная стенка 30 сутки после ваготомии. Высокая активность ХЭ. D. Тело желудка, вентральная стенка, 30 сутки после ваготомии. Низкая активность ХЭ. Микрофото, об. 40, метод с тиюксусной кислотой

Таблица

Активность ХЭ в нейрочитах интрамуральных ганглиев желудка крыс в норме и при ваготомии

	норма	сутки после ваготомии				
		3	7	14	30	60
Пищеводный отдел вентральная стенка	58,1±0,51	40,3±0,35	53,7±0,71	53,2±1,85 ^a	57,1±1,45 ^a	55,1±2,34
Пищеводный отдел дорсальная стенка	60,34±1,49	36,9±1,54*	48,5±2,09	34,9±2,45 ^a	50,1±2,28	51,1±3,52
Кардиальный отдел вентральная стенка	66,1±2,48*	45,2±1,26*	50,1±2,56*	57,1±0,85 ^a	56,8±1,45*	55,2±0,05*
Кардиальный отдел дорсальная стенка	66,45±0,59*	44,6±1,29	43,1±1,97 ^a	48,8±0,45 ^a	57,3±1,01*	57,2±1,89*
Тело вентральная стенка	59,3±2,62*	38,7±1,34*	49,7±2,56 ^a	30,7±1,75 ^a	56,2±2,33 ^{a*}	63,2±2,06 ^a
Тело дорсальная стенка	60,7±1,35	41,2±2,05	45,8±1,86*	50,1±2,35 ^a	57,4±2,74 ^{a*}	62,3±3,06*
Малая кривизна	67,5±1,23	45,6±2,13	62,5±1,97*	63,4±1,545 ^a	62,5±1,6 ^{a*}	67,7±1,91*
Большая кривизна	65,4±2,33	39,1±1,24	44,9±2,83 ^a	58,2±1,43 ^a	61,7±1,49*	65,6±1,49 ^{a*}
Пилорический отдел вентральная стенка	51,3±0,45	42,4±1,46*	59,6±1,83 ^{a*}	60,4±1,85 ^a	57,4±2,59 ^a	59,4±1,97
Пилорический отдел дорсальная стенка	52,7±0,09	43,5±1,83*	54,3±3,30 ^a	65,7±2,45 ^a	67,5±0,26 ^{a*}	67,4±2,348*

Примечание: * – различия достоверны по отношению к другим отделам, $p < 0,05$; ^a – различия достоверны по отношению к предыдущим срокам, $p < 0,05$

В результате выполненного исследования установлено, что при ваготомии изменения активности фермента имеют региональные особенности [1]. Максимальное снижение активности фермента наблюдается в ранние сроки на 3-7 сутки. Затем происходит постепенное восстановление уровня ХЭ до контрольного. Особая реакция наблюдается в пилорическом отделе, где ваготомия приводит к устойчивому повышению уровня фермента. Анализ изменений по отделам желудка показал, что в целом реакция ventральной и дорсальной стенок во всех отделах была однотипной, т.е. каждый отдел желудка реагировал на ваготомию, как единый сегмент, несмотря на то, что был поврежден вагальный ствол, который содержит преимущественно преганглионарные волокна, связанные с ганглиями ventральной стенки желудка.

Литература

1. Агаджанова Л.С., Румянцева Т.А. Реакция холинэстеразопозитивных нейронов интрамуральных ганглиев при различных моделях денервации // Морфология. 2016. №3. С. 9.
2. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2001. 464 с.
3. Dumont P., Denoyer A., Robin P. Long-term results of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis // Ann Thorac Surg. 2004. №78. P. 1801–1807.
4. Ferraris R.P., Vinnakota R.R. Intestinal nutrient transport in genetically obese mice // Am J Clin Nutr. 1995. № 62. P. 540–546.
5. Girish G., D'Souza R.E., D'Souza P., Lewis M.G., Baker D.M. Role of surgical thoracic sympathetic interruption in treatment of facial blushing: a systematic review // Postgrad Med. 2017. № 129. P. 267–275.
6. Hashmonai M., Cameron A.E.P., Licht P.B., Hensman C., Schick C.H. Thoracic sympathectomy: a review of current indications // Surg Endosc. 2016. № 30. P. 1255–1269.
7. Koopman F.A., Stoof S.P., Straub R.H., Van Maanen M.A., Vervoordeldonk M.J., Tak P.P. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis // Mol Med. 2011. № 17. P. 937–948.
8. Krausova M., Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer // Cell Signal. 2014. №26. P. 570–579.
9. Okafor P.N., Lien C., Bairdain S., Simonson D.C., Halperin F., Vernon A.H., Linden B.C., Lautz D.B. Effect of vagotomy during Roux-en-Y gastric bypass surgery on weight loss outcomes // Obesity Res Clin Pract. 2015. № 9. P. 274–280.
10. Olbe L. Therapeutic applications of vagotomy // Yale J BiolMed. 1994. № 67. P. 153–157.
11. Shaw D., Gohil K., Basson M.D. Intestinal mucosal atrophy and adaptation // World J Gastroenterol. 2012. № 18. P. 6357–6375.
12. Singh A., Balint J.A., Edmonds R.H., Rodgers J.B. Adaptive changes of the rat small intestine in response to a high fat diet // Biochim Biophys Acta. 1972. № 260. P. 708–715.
13. Xie W., Chen S., Strong J.A., Li A.L., Lewkowich I.P., Zhang J.M. Localized sympathectomy reduces mechanical hypersensitivity by restoring normal immune homeostasis in rat models of inflammatory pain // J Neurosci. 2016. № 36. P. 8712–8125.

References

1. Agadzhanova LS, Rumyancheva TA. Reakciya holinehsterazapozitivnyh neyronov intramural'nyh ganglijev pri razlichnyh modelyah denervacii [Reaction of neurons to cholinesterases intramu-RAL ganglia in different models of denervation]. Morfologiya. 2016;3:9. Russian.
2. Nozdrachev AD, Polyakov EL. Anatomiya krysy [Anatomy of the rat]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo «Lan'»; 2001. Russian.
3. Dumont P, Denoyer A, Robin P. Long-term results of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. Ann Thorac Surg 2004;78:1801-7.
4. Ferraris RP, Vinnakota RR. Intestinal nutrient transport in genetically obese mice. Am J Clin Nutr 1995;62:540-6.
5. Girish G, D'Souza RE, D'Souza P, Lewis MG, Baker DM. Role of surgical thoracic sympathetic interruption in treatment of facial blushing: a systematic review. Postgrad Med. 2017;129:267-75.
6. Hashmonai M, Cameron AEP, Licht PB, Hensman C, Schick CH. Thoracic sympathectomy: a review of current indications. Surg Endosc. 2016;30:1255-69.
7. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. Mol Med. 2011;17:937-48.
8. Krausova M, Korinek V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. Cell Signal. 2014;26:570-9.

9. Okafor PN, Lien C, Bairdain S, Simonson DC, Halperin F, Vernon AH, Linden BC, Lautz DB. Effect of vagotomy during Roux-en-Y gastric bypass surgery on weight loss outcomes. *Obesity Res Clin Pract.* 2015;9:274-80.

10. Olbe L. Therapeutic applications of vagotomy. *Yale J BiolMed.* 1994;67:153-7.

11. Shaw D, Gohil K, Basson MD. Intestinal mucosal atrophy and adaptation. *World J Gastroenterol* 2012;18:6357-75.

12. Singh A, Balint JA, Edmonds RH, Rodgers JB. Adaptive changes of the rat small intestine in response to a high fat diet. *Biochim Biophys Acta.* 1972;260:708-15.

13. Xie W, Chen S, Strong JA, Li AL, Lewkowich IP, Zhang JM. Localized sympathectomy reduces mechanical hypersensitivity by restoring normal immune homeostasis in rat models of inflammatory pain. *J Neurosci.* 2016;36:8712-25.

Библиографическая ссылка:

Агаджанова Л.С., Румянцев Т.А. Активность холинэстеразы в нейронах интрамуральных ганглиев разных отделов желудка крыс при ваготомии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-7.pdf> (дата обращения: 09.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16113.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК КРОВИ
ПРИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ И ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТОКИСЛОРОДНОГО
И ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ**

Т.Г. БАРХИНА*, М.Ю. ГУЩИН*, Ю.В. АЛЕКСЕЕВ**, А.В. ИВАНОВ****, Е.В. ДАВЫДОВ****,
Е.Б. ЮДИНА*

*ФГБНУ «НИИ морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия,
e-mail: tbarkhina@mail.ru

**ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Студенческая ул., 40, Москва, 121165, Россия

***ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., 23 Москва, 115201, Россия

****Ветеринарный центр «РосВет», ФГБОУ ВПО МГУПП, ул. Талалихина, 33 Москва, 109316, Россия

Аннотация. В работе были изучены образцы периферической крови при помощи сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии при аллергопатологии и при воздействии светокислородного и фотодинамического эффектов. При аллергическом рините и бронхиальной астме наибольшие изменения наблюдаются у пациентов с увеличением процента патологических форм эритроцитов и тромбоцитов, зависящих от степени тяжести основного заболевания. В основной группе пациентов наблюдалась постоянная агрегация эритроцитов с преобладанием их патологических форм: макроцитов, микроцитов, эхиноцитов, стоматоцитов и др. Увеличение количества микроцитов обусловлено усилением гипоксических явлений, а преобладание макроцитарных форм свидетельствует о повышенном гемолизе. Появление различных патологических форм эритроцитов связано с нарушениями гемодинамики как в периферической крови, так и в органах, обеспечивающих дыхательные функции. При изучении тромбоцитов наблюдалась их агрегация и скопление их в группы, наиболее выраженные изменения наблюдались также при осложнениях основного заболевания.

Особое внимание нами было уделено субмикроскопическим изменениям лейкоцитов. Это обусловлено тем обстоятельством, что гранулоциты играют ключевую роль в этиопатогенезе аллергического ринита и бронхиальной астмы, а в эксперименте на лейкоцитах, выделенных из донорской крови оба изучаемых эффекта могут оказывать специфическое воздействие на их субпопуляции. Характерные изменения выявляются на ультраструктурном уровне и имеют дозозависимый эффект. Различия связаны с локализацией генерируемого синглетного кислорода в микроструктуре биологических объектов. Важной в нашем исследовании была корреляция ультраструктурного анализа изучения эритроцитов, тромбоцитов и субпопуляций лейкоцитов при аллергическом рините и бронхиальной астме и светокислородном эффекте и фотодинамическом эффекте.

Ключевые слова: светокислородный эффект, фотодинамический эффект, синглетный кислород, аллергический ринит, бронхиальная астма, электронная микроскопия, клетки крови.

**ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF DIFFERENT POPULATIONS OF BLOOD CELLS DURING
ALLERGIC DISEASES AND EFFECTS OF LIGHT-OXYGEN AND PHOTODYNAMIC EFFECTS**

T.G. BARKHINA*, M.Y. GUSHCHIN*, Y.V. ALEKSEEV**, A.V. IVANOV****, E.V. DAVYDOV****,
E.B. YUDINA*

*Scientific Research Institute of Human Morphology, Tsyurupy Str., 3, Moscow, 117418, Russia,
e-mail: tbarkhina@mail.ru

**State Scientific Center for Laser Medicine. OK. Skobelkin of the Federal Medical Biological Agency, Studencheskaya Str., 40, Moscow, 121165, Russia

***N.N. Blokhin Russian Cancer Center of the Ministry of Health of Russia, Kashirskoe Sh., 23 Moscow, 115201, Russia

****Veterinary center "Rosvet", Talalikhin Str., 33, Moscow, 109316, Russia

Abstract. In the work, peripheral blood samples were studied using scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) in allergic pathology and under the influence of light-oxygen and photodynamic effects (PDE). In allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA), the greatest changes are observed in patients with an increase in the percentage of pathological forms of red blood cells and platelets, depending on the severity of the underlying disease. In the main group of patients there was a constant aggregation of red blood cells with a predominance of their pathological forms: macrocytes, microcytes, echinocytes, stomatocytes, etc. The increase in the number of microcytes due to increased hypoxic phenomena, and the prevalence of macrocytic

forms indicates increased hemolysis. The appearance of various pathological forms of red blood cells is associated with hemodynamic disorders in the peripheral blood and in the organs providing respiratory functions. In the study of platelets, their aggregation and accumulation in groups were observed, the most pronounced changes were also observed in complications of the underlying disease.

Special attention was paid to submicroscopic changes of leukocytes. This is due to the fact that granulocytes play a key role in the etiopathogenesis of AR and BA, and in the experiment on leukocytes isolated from donor blood, both studied effects can have a specific effect on their subpopulations. Characteristic changes are detected at the ultrastructural level and have dose-dependent effect. The differences are related to the localization of generated singlet oxygen in the microstructure of biological objects. Important in our study was the correlation of ultrastructural analysis of the study of red blood cells, platelets and leukocyte subpopulations in AR and BA and SCE and PDE.

Key words: light-oxygen effect, photodynamic effect (PDE), singlet oxygen, allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), electron microscopy, blood cells.

Введение. В настоящее время метод *фотодинамической терапии* (ФДТ) активно применяется в различных областях медицины при лечении ряда заболеваний. Как известно, *фотодинамический эффект* (ФДЭ) возникает при переносе энергии от возбужденных молекул *фотосенсибилизатора* (ФС) на молекулы кислорода с образованием ее синглетного состояния. В дальнейшем в клетках развивается цепь более или менее однотипных реакций. В клинической практике применяется целый ряд ФС как природного происхождения, так и синтезированных (фталоцианины). В основном это производные гематопорфирина («животные порфирины»), хлорины (производные хлорофилла «растительные порфирины»), бактериохлорины (производные «пурпуринов»), веществ, являющихся аналогами хлорофилла у почвенных бактерий). Последние поглощают световое излучение и в инфракрасном диапазоне в отличие от предыдущих соединений, «работающих» в основном в видимом диапазоне спектра. По химической структуре все они относятся к тетрапирролам и имеют несколько полос поглощения.

Активно ФДЭ оказывает антимикробное, противовирусное, иммуномодулирующее действие, стимулирует неоваскуляризацию тканей, что наблюдается и при так называемом «*светокислородном эффекте*» (СКЭ), и за счет обратимого нарушения целостности клеточных мембран способствует проникновению в клетки лекарственных препаратов [1, 3-7].

При ФДТ используются три компонента: ФС; свет с длиной волны в полосе поглощения ФС и молекулярный кислород, присутствующий во всех тканях и органах.

В цикле исследований на *эритроцитах* (ЭЦ) человека и растворах альбумина [2] были сняты «спектры действия», которые были идентифицированы как кислородные полосы поглощения с максимумами при 587, 639, 762, 1264 нм. Из сравнения этих спектров следует, что биологические эффекты (изменение упругости мембраны ЭЦ) обусловлены прямой фотогенерацией синглетного кислорода, причём наиболее эффективным является излучение в полосе 1264-1270 нм. Последующие измерения спектров действия в экспериментально-клинических исследованиях *in vivo* в полосах поглощения 587 нм и 639 нм подтвердили правильность полученных *in vitro* результатов [3, 8-10, 11, 12].

Присутствия во всех живых биосистемах, кислород является неспецифическим первичным фотоакцептором, чем можно объяснить удивительную широту терапевтических эффектов низкоэнергетического лазерного излучения. Явление, названное светокислородным эффектом, представляет собой один из основных однозначно установленных механизмов *низкоинтенсивной лазерной терапии* (НЛТ).

Таким образом, СКЭ – управляемое воздействие на биологические структуры в основном на клеточном уровне за счёт генерации синглетного кислорода при действии излучения внутри полос поглощения молекулярного кислорода.

Основанные на СКЭ методы лечения составляют новое направление – *светокислородную терапию* (СКТ). Сравнение СКЭ (двухкомпонентного) и ФДЭ (трёхкомпонентного) показывает, что в обоих эффектах первичным биологически активным агентом является синглетный кислород.

Очевидная аналогия в протекании ФДЭ и СКЭ – с общим биологически активным агентом является синглетный кислород – предполагает зависимость этих эффектов от его концентрации в среде, что и было продемонстрировано в серии экспериментов. Сравнивая эти воздействия с действием различных аллергенов, мы пришли к выводу, что необходимо показать сходство и различие этих структурных явлений на клетки крови в субмикроскопическом режиме.

Цель исследования – выявление субмикроскопических различий в клетках крови при действии лазерного излучения в полосе поглощения кислорода, при фотодинамическом эффекте и при аллергопатологии.

Материалы и методы исследования. Из забранной крови по стандартной методике выделили лимфо-лейкоцитарную массу с использованием фикола с помощью центрифугирования. Количество отмытых клеток подсчитывали в камере Горяева. Эпиквоты лимфо-лейкоцитарной массы по 0,5 мл подвергали облучению в кварцевой кювете излучением лазера 1264 нм плотностью мощности 0,25 Вт/см² с экс-

позиционной дозой от 90 до 15 Дж/см² (6 мин – 1 мин) (для исключения возможного термического эффекта производился контроль температуры – изменения не более 1,5°C). Вторую серию образцов облучали излучением 405 нм (полоса Core) плотностью мощности 0,3 Вт/см² в стеклянных пробирках в присутствии *фотосенсибилизатора* (ФС) хлорина Е6 с концентрацией 0,3 мкг/мл и экспозиционной дозой 100 Дж/см². Суспензию лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов проводили по стандартной методике для *электронной микроскопии* (ТЭМ): префиксировали в смеси 2,5% глутарового альдегида и 4% формальдегида на фосфатном буфере, промывали и дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия, проводку делали в ацетонах возрастающей крепости и заливали в смесь эпона с аралдитом. *Полутонкие* (ПТС) и ультратонкие срезы готовили на ультратоме *LKB* (Швеция) и просматривали в световом микроскопе *DLMB* с цифровой камерой и анализатором изображения фирмы *Leica* и электронном микроскопе *Libra 120* фирмы *Karl Zeiss*.

Результаты и их обсуждение. В работе были изучены образцы периферической крови при помощи СЭМ и ТЭМ при аллергопатологии и при воздействии светокислородного и фотодинамического эффектов. При *аллергическом рините* (АР) и *бронхиальной астме* (БА) обнаружено, что наибольшие изменения наблюдаются у пациентов с четким увеличением процента патологических форм эритроцитов и тромбоцитов, пропорционально зависящих от степени тяжести основного заболевания. В основной группе пациентов, особенно у лиц старшего возраста наблюдалась постоянная агрегация эритроцитов с преобладанием их патологических форм: макроцитов, микроцитов, эхиоцитов, стоматоцитов и др. Следует заметить, что увеличение количества микроцитов обусловлено усилением гипоксических явлений, а преобладание макроцитарных форм свидетельствует о повышенном гемолизе и, по всей вероятности, слиянии нескольких эритроцитов. Особое внимание было уделено субпопуляциям лейкоцитов. При разных режимах эксперимента наблюдаются морфологические изменения гранулоцитов и агранулоцитов. При лазерном воздействии 1264, 90 Дж/см² на *полутонких срезах* (ПТС) выявлены наиболее заметные изменения в гранулоцитах. Особенно это заметно при изучении мембран нейтрофилов, которые имеют значительные повреждения целостности некоторых клеток, а в отдельных – отслоение пограничной мембраны с пузыреобразованием в основной части цитоплазмы (рис. 1 А-Г). Лимфоциты и моноциты подобных изменений не имеют, однако можно констатировать, что их доля в общей картине препаратов наблюдается в меньшем объеме. При ТЭМ регистрируются ультраструктурные изменения не только в пограничных мембранах, но и в органеллах цитоплазмы и отеке гиалоплазмы; везикуляция цитоплазмы встречается не только в пограничных участках, но и по всей цитоплазме (рис. 1 Б, В стрелки). Лимфоциты и моноциты характеризуются малой структурированностью цитоплазмы: крупные ядра занимают большую площадь цитоплазмы; органеллы скудны, из них выделяются гиперосмированные митохондрии и отдельные спавшиеся цистерны *гранулярной эндоплазматической сети* (ГЭПС), но много свободных моно- и полисом (1В стрелки).

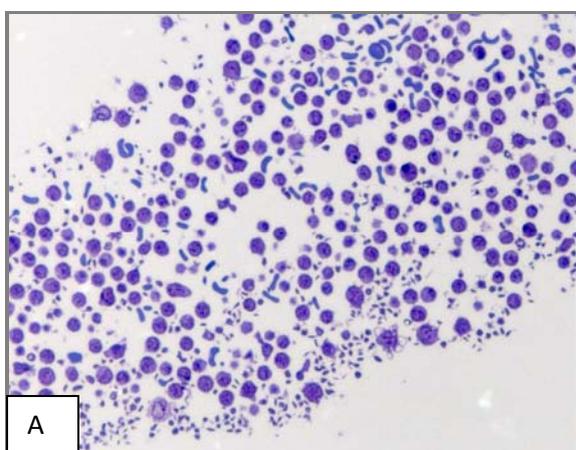
В гранулоцитах имеются участки цитоплазмы, лишенные органелл, что свидетельствует о воздействии на перераспределение ядер и остальных компонентов цитоплазмы гранулоцитов (рис. 1 Г). Везикуляция и вакуолизация цитоплазмы отдельных клеток, в основном нейтрофилов и отдельных базофилов и эозинофилов связаны с изменениями в системе эндоплазматической сети с ее дегрануляцией. В образцах с дозой 45 Дж/см² и 15 Дж/см² – изменений наблюдается значительно меньше, что свидетельствует об их дозовой зависимости. При электронномикроскопическом исследовании в различных клеточных популяциях лейкоцитов наблюдаются изменения, свидетельствующие о разных изменениях ядерно-цитоплазматических взаимоотношений при альтернативных параметрах облучения, что является предпосылкой для продолжения исследований в данном направлении.

При лазерном воздействии 1264, 90 Дж/см² (6 мин.) с ФС препараты ПТС выявили изменения характерные для предыдущего эксперимента, но в меньшем объеме, но также имеющие и другие параметры изменений метаболических функций клеток, в основном гранулоцитов (рис. 2 А, Б, В, Г). Лимфоциты и моноциты подобных изменений не имеют, однако в них встречаются фагосомы, цитофагосомы и цитолизофагосомы.

Гранулоциты разнятся по своей ультраструктуре: наиболее уязвимыми из них являются базофилы (рис. 2 Б, Г); в них наблюдаются значительные изменения в ядрах; везикуляция и вакуолизация цитоплазмы, полиморфизм гранул; редукция ГЭПС и элементов *комплекса Гольджи* (кГ), а также наличие элементов фагоцитоза. В нейтрофильных лейкоцитах наблюдается везикуляция цитоплазмы и полиморфизм гранул, фрагментация ГЭПС и готовность к апоптозу.

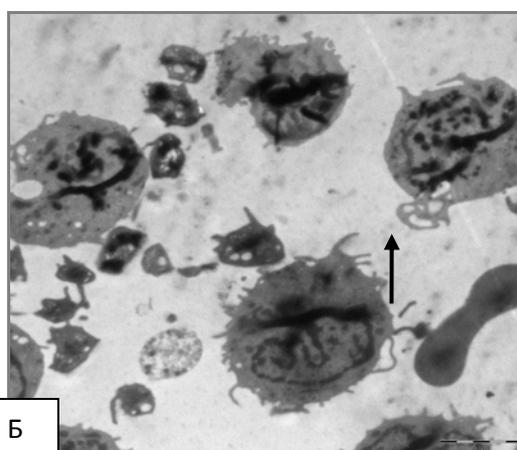
Во всех гранулоцитах наблюдается фрагментация ядер, изменение их конфигураций, склонность к апоптозу и выбросу ядрышек из ядер. Количество эозинофилов резко уменьшено. Таким образом, можно констатировать, что при данном лазерном воздействии наблюдаются ультраструктурные изменения, свидетельствующие о метаболических перестройках в системе белой крови со значительными нарушениями проницаемости мембран как агранулоцитов, так и гранулоцитов. Наиболее серьезные субмикроскопические изменения касаются базофилов и нейтрофилов, в меньшей – лимфоцитов и моноцитов. Однако, наблюдаемое в данном эксперименте явление сближения лейкоцитов при помощи цитоплазматических

отростков характерно как для гранулоцитов, так и агранулоцитов (рис. 2 В, Г). О нарушении проницаемости мембран можно судить по везикуляции и вакуолизации цитоплазмы клеток в различных локусах околопограничных участках и в парануклеарной зоне, а также по всей цитоплазме лейкоцитов. Метаболические перестройки характеризуются редукцией ГЭПС и элементов кГ и одновременно усиление белковой готовности поддержания клетки в виде большого количества моно- и полисом, вырабатывающих достаточного количества новых молекул протеинов. При облучении в полосе Соре с ФС наблюдаются значительно менее выраженные изменения, которые характеризуются в гранулоцитах везикуляцией цитоплазмы, а в агранулоцитах – клетки имеют больший объем, что свидетельствует о повреждении клеточной мембраны и начале осмотического набухания. молекул протеинов. Эта готовность поддерживается и полиморфизмом гранул гранулоцитов. Изменения ядерно-цитоплазматических взаимоотношений и ультраструктуры самих ядер и парануклеарной зоны свидетельствуют о небезразличии генетической направленности повреждений, в особенности при готовности ядер к апоптотическим модификациям. Эти изменения характерны для 6-ти минутной экспозиции, хотя в образцах с 1-х и 3-х минутными экспозициями могут наблюдаться такие же ультраструктурные изменения, но с меньшей интенсивностью. Следует отметить, что при всех трех экспозициях остается тенденция гиперосмированности митохондрий, что свидетельствует об активности этих органелл и в гранулоцитах и в агранулоцитах. Это может свидетельствовать об энергетической активизации в лейкоцитах при лазерном воздействии.



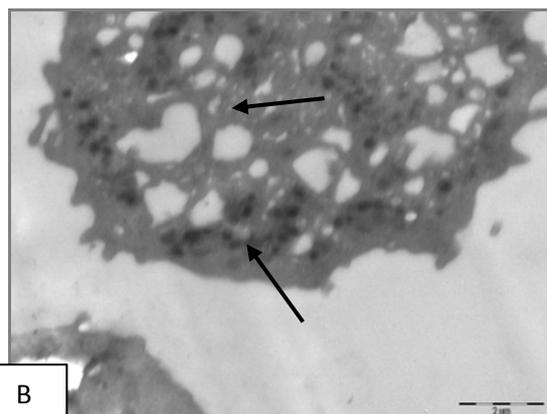
А

Агранулоциты и гранулоциты. Участки гранулоцитов с изменениями в мембранах нейтрофилов



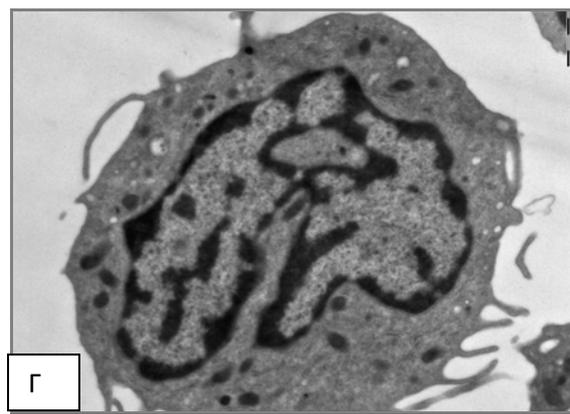
Б

Группа гранулоцитов. Выпячивание пограничной мембраны с элементами «пузыреобразования»



В

Везикуляция цитоплазмы и контакт мелких везикул с гранулами и моно- и полисомами в нейтрофиле



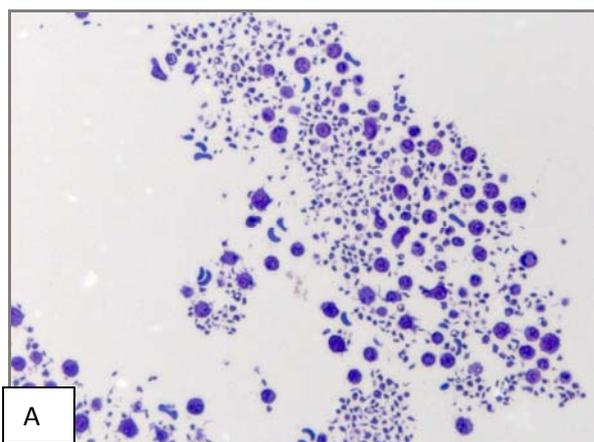
Г

Наблюдаются значительные изменения в ядрах, изменение их конфигурации с признаками фрагментации, перераспределения эу- и гетерохроматина; полиморфизм гранул в нейтрофиле

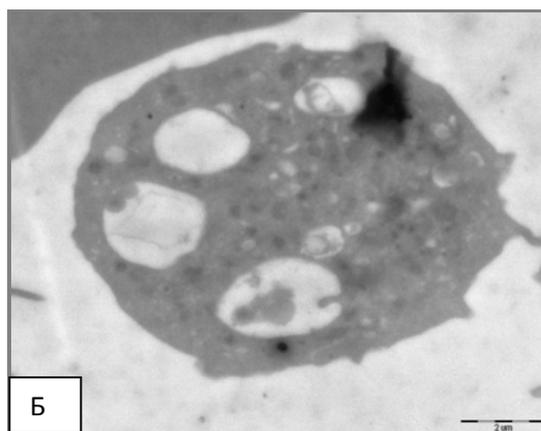
Рис. 1. Суспензия лейкоцитов. Лазерное воздействие 1264 нм. Ув. 700 (А), 7000 (Б), 20000 (В), 10000 (Г)

Полутонкие срезы при лазерном облучении в полосе Соре с фотосенсибилизацией характеризуются большей стабильностью мембран, чем в предыдущих сериях. Прерывистости мембран ни у одной из

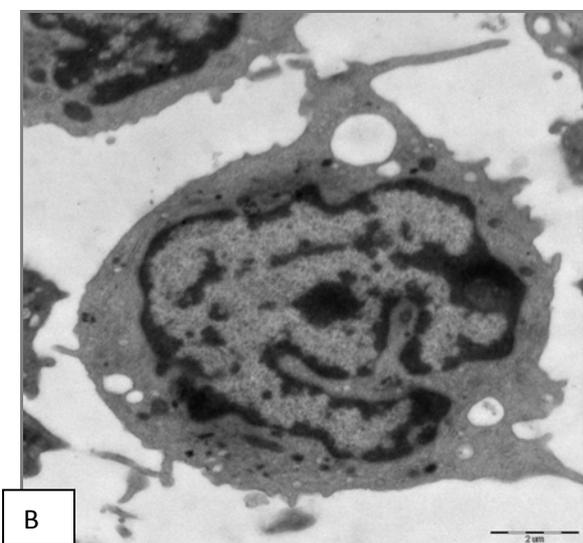
популяций лейкоцитов не наблюдалось. Однако, в популяции агранулоцитов иногда встречались участки цитоплазмы чередующиеся со светлыми и темными участками, которые свидетельствуют о нестабильности водно-солевого баланса. Электронномикроскопические особенности субпопуляций лейкоцитов при ФДЭ заключались в следующем: 1) отличительным признаком данного воздействия является тесный контакт лимфоцитов посредством внутриклеточных отростков или мембранно-мембранным «перетеканием»; 2) несмотря на заметное пузыреобразование в гранулоцитах их пограничная мембрана сохранна; 3) образование в вакуолизированных полостях фагосом и цитолизофагосом. Эти данные свидетельствуют о том, что патологические субмикроскопические изменения при данном воздействии под влиянием фотосенсибилизации в некоторой степени приобретают свойства стабилизации и адаптации мембран как агранулоцитов, так и гранулоцитов; а наличие фагосомальной составляющей может навести нас на уверенность в том, что данный эффект является важным моментом в коррекции нежелательных субмикроскопических изменений при лазерном воздействии.



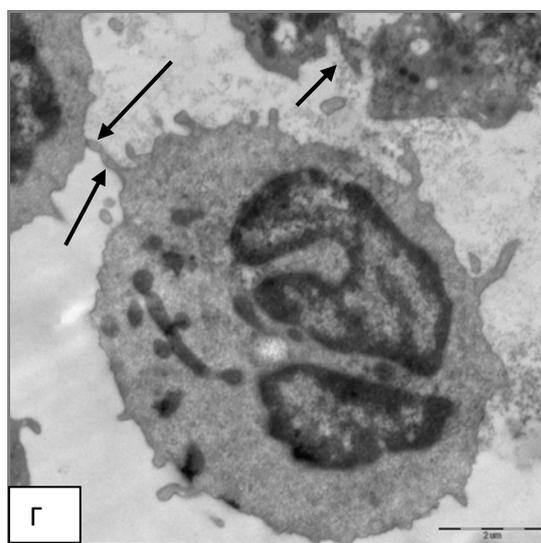
А
Гранулоциты и агранулоциты с незначительными повреждениями мембран



Б
Стадии образования фагосом, цитофагосом и лизоцитофагосом в базофиле



В
Контакт базофила и лимфоцита, гиперосмированные митохондрии в базофиле



Г
Тесный контакт лимфоцитов посредством внутриклеточных отростков. Гиперосмированные митохондрии

Рис. 2. Суспензия лейкоцитов. Лазерное воздействие с длиной волны 1264 нм и дальнейшей фотосенсибилизацией. Ув. 700 (А), 10000 (Б, В, Г).

Заключение. Таким образом, нами впервые показано, что СКЭ и ФДЭ оказывают специфическое воздействие на клетки белой крови. Общность механизмов ФДЭ и СКЭ создает основу для разработки методик беспрепаратной фототерапии ряда заболеваний – светокислородной терапии и является основой для разработки медико-технических требований на новые образцы лазерной медицинской аппаратуры.

Варьируя параметры лазерного излучения можно добиться как цитостатического, цитотоксического эффектов, так и эффектов ускорения репаративных процессов.

В комплексе физико-химических и медико-биологических исследований, выполненных за последние два десятилетия, установлен единый механизм биостимулирующего и фотодеструктивного действия ФДЭ и СКЭ.

Эти различия обуславливают преимущественные области практического использования этих эффектов. В настоящее время ФДЭ активно применяется при ФДТ в онкологии и при неонкологических заболеваниях. В то же время СКЭ, который в основном определяет эффективность НЛТ, при некоторых длинах волн может иметь значительно более широкий спектр применения, в том числе при аллергических заболеваниях. Несомненно, полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении для целенаправленного применения в медицинской практике.

Выводы. Приведенные результаты позволяют сделать вывод о существовании единого молекулярно-мембранного механизма стимулирующего и деструктивного действия оптического излучения посредством генерации в биологических системах молекулярного синглетного кислорода, что не исключает других возможных механизмов биологического действия света. Большой интерес с точки зрения перспектив практического применения представляют исследования воздействия СКЭ и ФДЭ на различные ткани организма (клеточный и субклеточный уровни), как в отдельности, так и в сочетании, а также при аллергопатологии. Во всяком случае, основываясь на имеющихся данных, дополненных нашими экспериментами, можно сделать вывод о намечающихся подходах по управлению метаболическими процессами на клеточном уровне.

Литература

1. Алексеев Ю.В., Захаров С.Д., Иванов А.В. Фотодинамический и светокислородный эффекты: общность и различия // *Лазерная медицина*. 2012. № 16(4). С. 4.
2. Букин Г.В., Вольф Е.Б., Данилов В.П., Захаров С.Д., Иванов А.В., Мурина Т.М., Новиков Е.Г., Панасенко Н.А., Перов С.Н., Прохоров А.М. Структурные переходы межклеточного раствора, вызванные прямой фотогенерацией синглетного кислорода в суспензии эритроцитов // *Краткие сообщения по физике ФИАН*. 1991. №1. С.18–24.
3. Захаров С.Д., Иванов А.В., Корочкин И.М., Данилов В.П. Прямое возбуждение фотонами эндогенного молекулярного кислорода – фотофизический акт терапевтического действия лазерного излучения // *Лазерная медицина*. 2006. Т. 10, вып. 1. С. 4–9.
4. Лихачева Е.В., Алексеев Ю.В., Мазур Е.М., Пономарев Г.В. Изучение эффективности сочетанного применения лекарственных композиций фотосенсибилизаторов с антибактериальными, антигистаминными и заживляющими препаратами при разных формах хронических ринитов и риносинусопатий // *Лазерная медицина*. 2011. № 15(2). С. 66–67.
5. Николаева Е.В. Низкоинтенсивное лазерное и некогерентное излучение в лечении стрептостафилодермий и псориаза: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 51–52.
6. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Фурлатова Н.М. Исследование антибактериальной активности фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте *in vitro* // *Лазерная медицина*. 2002. № 6(1). С. 44–47.
7. Фиалкина С.В., Бондаренко В.М., Алексеев Ю.В., Армичев А.В. Подавляющее действие лазерного облучения длиной волны 1270 нм на репликацию вирионов бактериофага // *Лазерная медицина*. 2011. № 15(2). С. 113.
8. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
9. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Сясин Н.И., Якушина Г.А. Жидкокристаллические свойства крови и возможности их применения в нетрадиционных медицинских исследованиях // *Вестник новых медицинских технологий*. 2002. № 2. С. 25–27.
10. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики: Монография. Тула–Санкт-Петербург, 2005. 108 с.
11. Armichev A.V., Ivanov A.V., Panasenko N.A., Perov S.N., Zakharov S.D. Spectral Dependence of Erythrocyte Response of Low-Intensity Irradiation at 570-590 nm // *Journal of Russian Laser Research*. 1995. vol.16. P. 186–188.
12. Zakharov S.D., Soldatov A.N., Korochkin I.M. e.a. Copper-vapor laser application for the identification of primary photoreceptor by low level laser therapy of patients // *Journal of Russian Laser Research*. 1995. №16. P. 181–185.

References

1. Alekseev YUV, Zaharov SD, Ivanov AV. Fotodinamicheskiy i svetokislorodnyy ehffekty: obshchnost' i razlichiya [Photodynamic effects: commonalities and differences]. *Lazernaya medicina*. 2012;16(4): 4. Russian.
2. Bukin GV, Vol'f EB, Danilov VP, Zaharov SD, Ivanov AV, Murina TM, Novikov EG, Panasenko NA, Perov SN, Prohorov AM. Strukturnye perekhody mezhkletchnogo rastvora, vyzvannye pryamoj fotogeneraciej singletnogo kisloroda v suspenzii ehritroцитов [Structural transitions of the extracellular solution caused by direct fotogaleria of singlet oxygen in suspensions of erythrocytes]. *Kratkie soobshcheniya po fizike FIAN*. 1991;1:18-24. Russian.
3. Zaharov SD, Ivanov AV, Korochkin IM, Danilov VP. Pryamoe возбуждение fotonami ehndogenno-go molekulyarnogo kisloroda – fotofizicheskiy akt terapevticheskogo dejstviya lazernogo izlucheniya [the Direct excitation of photons by endogenous molecular oxygen – photophysical act of therapeutic action of laser radiation]. *Lazernaya medicina*. 2006;10(1):4-9. Russian.
4. Lihacheva EV, Alekseev YUV, Mazur EM, Ponomarev GV. Izuchenie ehffektivnosti sochetannogo primeneniya lekarstvennyh kompozicij fotosensibilizatorov s antibakterial'nymi, antigistaminnymi i zazhivlyayushchimi preparatami pri raznyh formah hronicheskikh rinitov i rinosinusopatiy [Study of efficiency of combined application of medicinal compositions of photosensitizers with antimicrobial, antihistamine and healing drugs in different forms of chronic rhinitis and rhinosinusopathy]. *Lazernaya medicina*. 2011;15(2):66-7. Russian.
5. Nikolaeva EV. Nizkointensivnoe lazernoe i nekogerentnoe izluchenie v lechenii streptostafilodermii i psoriaza [low-intensity laser and noncoherent radiation in the treatment of streptostafilodermii and psoriasis][dissertation]. Moscow; 2009. Russian.
6. Stranadko EF, Ryabov MV, Furlatova NM. Issledovanie antibakterial'noj aktivnosti fotodinamicheskoj terapii s novym fotosensibilizatorom hlorinovogo ryada v ehksperimente in vi-tro [The study of antibacterial activity of photodynamic therapy with new photosensitizer chlorine number in the experiment in vitro]. *Lazernaya medicina*. 2002;6(1):44-7. Russian.
7. Fialkina SV, Bondarenko VM, Alekseev YUV, Arnichev AV. Podavlyayushchee dejstvie lazernogo oblucheniya dlinoj volny 1270 nm na replikaciyu virionov bakteriofaga [Overwhelming effect of laser irradiation with a wavelength of 1270 nm in the replication of bacteriophage virions]. *Lazernaya medicina*. 2011;15(2):113. Russian.
8. Hadarcev AA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]: Monografiya. Pod red. AN. Lishchuka. Tula: Tul'skij poligrafist; 2011. Russian.
9. Hadarcev AA, Kidalov VN, Syasin NI, YAkushina GA. ZHidkokristallicheskie svojstva krovi i vozmozhnosti ih primeneniya v netraicionnyh medicinskih issledovaniyah [crystalline properties of blood and their application in netradicionnyh medical research]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2002;2:25-7. Russian.
10. Hadarcev AA, Kidalov VN, Syasin NI, YAkushina GN, Krayuhin AV. Autofluorencenciya nativnyh tkanej i kletok krovi i ee znachenie dlya medicinskoj praktiki: Monografiya [Autofluorescence of native tissues and blood cells and its importance for medical practice: a Monograph]. Tula–Sankt- Peterburg; 2005. Russian.
11. Arnichev AV, Ivanov AV, Panasenko NA, Perov SN, Zakharov SD. Spectral Dependence of Erythrocyte Response of Low-Intensity Irradiation at 570-590 nm. *Journal of Russian Laser Research*. 1995;16:186-8.
12. Zakharov SD, Soldatov AN, Korochkin IM. Copper-vapor laser application for the identification of primary photoreceptor by low level laser therapy of patients. *Journal of Russian Laser Research*. 1995;16:181-5.

Библиографическая ссылка:

Бархина Т.Г., Гушин М.Ю., Алексеев Ю.В., Иванов А.В., Давыдов Е.В., Юдина Е.Б. Ультроструктурный анализ различных популяций клеток крови при аллергопатологии и воздействии светокислородного и фотодинамического эффектов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-8.pdf> (дата обращения: 10.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16114. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ЭФФЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЕ КРАСНОГО СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА БИОАМИНСОДЕРЖАЩИЕ СТРУКТУРЫ КОЖИ**

О.А. ЕФРЕМОВА, Л.А. ЛЮБОВЦЕВА, Е.Н. ИГНАТЬЕВА, Ш.Я. ГАМЗАЛИЕВА, М.В. БУРМИСТРОВА

*Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
Московский пр-т, д. 15 Чебоксары, 428015, Россия, e-mail: oefremova13@rambler.ru*

Аннотация. Монохромный красный светодиодный свет ежедневно оказывает воздействие на человека, так как красные монохромные светодиодные лампы являются популярным элементом оформления интерьеров жилищных и развлекательных помещений. Влияние монохромного излучения исследовано недостаточно, в связи с недавним началом их производства в промышленных масштабах. В связи с чем, настоящая работа посвящена выявлению структурных изменений в коже экспериментальных мышей после облучения их светодиодным светом длиной волны 690 нм (красный свет). Нами при люминесцентно-гистохимическом исследовании кожи мышей контрольной группы обнаружены биогенные амины в гранулярных люминесцирующих и тучных клетках дермы, а также в эпидермисе, гиподерме и в волосных фолликулах. Выявлено, что облучение мышей красным светодиодным светом снизило содержание гистамина, серотонина и катехоламинов в изученных структурах. В межклеточном окружении гранулярных люминесцирующих и тучных клетках также выявлено снижение биогенных аминов. Наибольшее снижение нейрамина после воздействия красным светом наблюдалось в эпидермисе и волосных фолликулах. Выявлено, что серотониновый индекс у мышей опытной группы не изменился по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: светодиодное излучение, кожа, гранулярные люминесцирующие клетки, тучные клетки, гистамин, серотонин, катехоламины.

EFFECT OF RED LED RADIATION ON BIOAMINSINFLOWING SKIN STRUCTURES

O.A. EFREMOVA, L.A. LUBOVITSEVA, E.N. IGNATYEVA, S.Y. GAMZALIEVA, M.V. BURMISTROVA

*Chuvash State I.N. Ulyanov University, Moscow Avenue, 15, Cheboksary, 428015, Russia,
e-mail: oefremova13@rambler.ru*

Abstract. Monochrome red LED light daily affects the person, as red monochrome LED lamps are a popular element of interior design of living and entertainment spaces. The influence of monochromatic radiation has not been studied sufficiently, in connection with the recent commencement of their production on an industrial scale. This work is devoted to revealing structural changes in the skin of experimental mice after irradiation with their LED light at a wavelength of 690 nm (red light). The authors detected biogenic amines in the granular luminescent (GLC) and mast cells (MC) of the dermis, as well as in the epidermis, hypodermis, and in the hair follicles during a luminescence-histochemical study of the skin of the control group mice. It was revealed that irradiation of mice with red LED light reduced the content of histamine, serotonin (ST) and catecholamines (CA) in the studied structures. In the intercellular environment of GLC and MC, a decrease in biogenic amines was also detected. The greatest decrease in neuroamines after exposure to red light was observed in the epidermis and hair follicles. It was revealed that the serotonin index in the mice of the experimental group did not change in comparison with the control group.

Key words: led radiation, skin, granular luminescent cells, mast cells, histamine, serotonin, catecholamines.

Введение. Красные монохромные светодиодные лампы в современном мире получили очень широкое распространение. Они являются популярным элементом оформления интерьеров жилищных и развлекательных помещений, офисов, витрин, рекламных конструкций. Светодиодные прожекторы используются для освещения больших строительных объектов, на площадях, для декоративного освещения зданий и сооружений. Они считаются биологически индифферентными, безопасными и широко используются в быту. Таким образом, монохромный красный светодиодный свет ежедневно оказывает воздействие на человека. Но влияние такого света на различные ткани человеческого организма, генерируемого узкополосными светодиодами, в настоящее время исследовано недостаточно, в связи с недавним началом их производства в промышленных масштабах.

Цель исследования – выявить содержание нейрамина в биоаминсодержащих структурах кожи при облучении мышей монохромным светодиодным излучением длиной волны 690 нм (красный цвет).

Задачи исследования:

1. выявить морфологические и количественные изменения в биоаминсодержащих структурах кожи при облучении мышей красными лучами спектра.

2. определить изменения серотонинового индекса (ведущий медиатор) в биоаминсодержащих структурах кожи после воздействия красными лучами спектра.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования была кожа 40 мышей – самцов массой 18 гр. Животные были разделены на 2 группы:

1. интактная группа (20) – животные содержались при естественном освещении.

2. опытная группа (20) – животные содержались в течение 7 дней с 7:30 до 17 ч при облучении их лампочкой с монохромным светодиодным излучением с длиной волны 690 нм (красный свет). Расстояние от излучателя до опытных животных составило 30 см, что исключает воздействие теплового эффекта и обеспечивает равномерность светового потока.

Все процедуры по уходу за мышами осуществлялись согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267).

Органы изымались после гильотинирования. Криостатные срезы свежемороженых органов толщиной 15 мкм исследовались люминесцентно-гистохимическими методами:

1. метод Фалька-Хилларпа (1962) в модификации Е.М. Крохиной (1969) применялся для выявления моноаминов: *катехоламинов* (КА) и *серотонина* (СТ) в содержащих их структурах. Метод основан на реакции конденсации катехоламинов и серотонина с формальдегидом, которые в результате дегидратации превращаются в интенсивно люминесцирующие структуры;

2. метод Кросса с соавт. (1971) применялся для идентификации гистаминсодержащих структур. Метод основан на реакции паров ортофталевого альдегида с гистамином, в ходе которой образуется флуоресцирующее соединение.

3. метод спектрофлуориметрии использовался для идентификации и количественного выражения уровней СТ, КА и гистамина в тканевых структурах селезенки. Для этого на люминесцентный микроскоп Лейка ДМ 1000 была установлена дополнительная насадка ФМЭЛ-1А. Замер интенсивности свечения производился в единицах флуоресценции (условные единицы (у.е.) по шкале регистрирующего прибора-усилителя).

4. с целью определения влияния ведущего нейромедиатора на общий физиологический процесс определяли *серотониновый индекс* (I_s), являющийся средней от суммы частных соотношений содержания C/KA . Его расчёт проводили по формуле: $I_s = \sum \frac{[C]}{[KA]} / N$, где C – концентрация серотонина в одной клетке; KA – концентрация катехоламинов в одной клетке; n – число обследованных клеток; I_s – серотониновый индекс.

4. статистическая обработка полученных цифровых данных проведена с помощью пакета программ *Microsoft office*. Достоверность результатов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Нами при люминесцентно-гистохимическом исследовании кожи мышей контрольной группы обнаружены биогенные амины в ГЛК и ТК дермы, а также в эпидермисе, гиподерме и в волосяных фолликулах (табл. 1).

ГЛК в коже интактной группы мышей располагались в основном на границе сетчатого слоя дермы и гиподермы (рис. 1). Встречались места, где ГЛК образовывали скопления клеток с различным числом крупных разнокалиберных гранул, люминесцировавших ярким желтоватым или лимонным свечением. По литературным данным именно ГЛК имеют значение регуляторов автономных функций различных органов на клеточном уровне [4, 6]. ТК в коже интактной группы мышей располагались в сосочковом и сетчатом слоях дермы рядом с сосудами и волосяными фолликулами по 5-6 клеток в поле зрения. Они содержали мелкие одинаковой величины гранулы и люминесцировали более тусклым по сравнению с ГЛК желтоватым свечением (рис. 3).

После семидневного облучения мышей красным светодиодным светом при исследовании на гистамин наибольшие изменения были выявлены в эпидермисе и волосяных фолликулах. По сравнению с интактной группой, содержание гистамина в эпидермисе снизилось в 2,3 раза, в волосяных фолликулах – в 3,6 раз (табл. 1).

ГЛК выявлялись в сетчатом и сосочковом слоях дермы рядом с кровеносными сосудами и волосяными фолликулами. Чаще всего ГЛК были мелкими и люминесцировали более тусклым желтоватым свечением по сравнению с ГЛК интактной группы мышей. Содержание в них гистамина после облучения мышей красным светом снизилось в 2 раза по сравнению с контролем. При этом в межклеточном окружении ГЛК содержание гистамина также снизилось (табл. 1).

Интенсивность люминесценции биогенных аминов в цитоструктурах кожи (у.е.)

Контрольная группа						
Цитоструктуры	Клеточные структуры			Микроокружение клеток		
	КА	СТ	Г	КА	СТ	Г
ГЛК дермы	198,6±0,05	146,8±0,04	235±0,02	138±0,02	94±0,04	150±0,01
Тучные клетки	105,3±0,001	75,3±0,6	153,1±0,05	79,3±0,04	55,3±0,04	118,3±0,005
Эпидермис	204,7±0,001	118,8±0,03	246,2±0,001	-	-	-
Волосяные фолликулы	554,3±0,002	327±0,01	556,4±0,004	-	-	-
Гиподерма	304,2±0,008	189,7±0,04	326,7±0,05	-	-	-
Опытная группа (красный свет)						
Цитоструктуры	Клеточные структуры			Микроокружение клеток		
	КА	СТ	Г	КА	СТ	Г
ГЛК дермы	93,3±0,04*	64,1±0,03*	112±0,04*	61±0,05*	42,5±0,01*	71±0,01*
Тучные клетки	58±0,05*	38,1±0,05**	71,7±0,02**	50,6±0,02*	31,8±0,01*	59,3±0,01*
Эпидермис	80,2±0,04*	46,8±0,05**	106,1±0,02*	-	-	-
Волосяные фолликулы	217±0,009**	126,2±0,005*	298,1±0,001*	-	-	-
Гиподерма	128,2±0,01*	75,7±0,01*	298,1±0,02*	-	-	-

Примечание: Г – гистамин, СТ – серотонин, КА – катехоламины; ГЛК – гранулярные люминесцирующие клетки, $P \leq 0,05^*$ – по сравнению с контрольной группой, $P \leq 0,001^{**}$ – по сравнению с контрольной группой

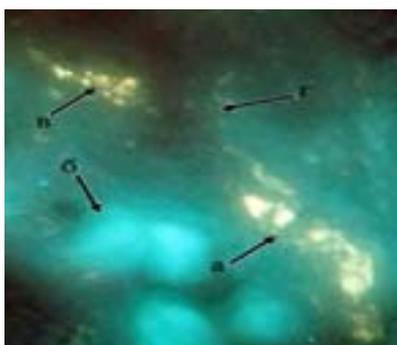


Рис. 1. Локализация КА и серотонина в цитоструктурах кожи контрольной группы мышей. а. гранулярные люминесцирующие клетки. б. гиподерма. в. тучные клетки. Метод Фалька. Лейка ДМ 1000. Об. 40. Гомаль 1,7

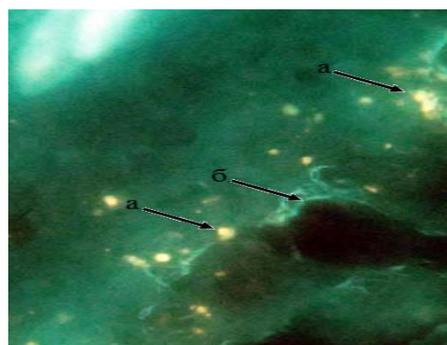


Рис. 2. Локализация КА и серотонина в цитоструктурах кожи мышей, облучавшихся светодиодным красным светом. а. гранулярная люминесцирующая клетка б. кровеносный сосуд. Метод Фалька. Лейка ДМ 1000. Об. 40. Гомаль 1,7

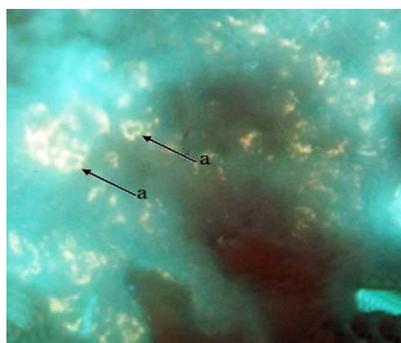


Рис. 3. Локализация гистамина в цитоструктурах кожи контрольной группы мышей. а. тучные клетки. Метод Кросса. Лейка ДМ 1000. Об. 40. Гомаль 1,7



Рис. 4. Локализация гистамина в цитоструктурах кожи мышей, облучавшихся светодиодным красным светом. а. тучные клетки. б. кровеносный сосуд. в. гиподерма. Метод Кросса. Лейка ДМ 1000. Об.40. Гомаль 1,7

ТК выявлялись в дерме рядом с сосудами и волосяными фолликулами по 1-2 клетки в поле зрения, реже по 4-5 (рис. 4). Многие из них были частично или полностью дегранулированными. Гранулы тучных клеток после воздействия красным светодиодным излучением люминесцировали тусклым желтоватым свечением. Содержание гистамина в них снизилось в 2 раза по сравнению с интактной группой (табл. 1).

Наименьшим изменениям подверглась гиподерма. Содержание гистамина в ней снизилось в 1,8 раз (табл. 1).

При исследовании на КА и СТ наибольшие изменения были выявлены в эпидермисе, в волосяных фолликулах и гиподерме. По сравнению с интактной группой содержание КА и СТ в эпидермисе, волосяных фолликулах и гиподерме у мышей, облучавшихся красным светом снизилось в среднем в 2,5 раза (табл. 1).

Выявленные в дерме ГЛК были в основном мелкими и люминесцировали более тусклым желтоватым свечением по сравнению с ГЛК контрольной группы (рис. 2). Содержание КА в ГЛК у мышей, облучавшихся красным светом снизилось в 2,1 раза, а содержание СТ – в 2,2 раза по сравнению с интактной группой (табл. 1).

ТК выявлялись по 2-3 клетки в поле зрения, реже по 4-5 и, многие из которых были дегранулированными. Содержание КА в ТК после облучения мышей красным светом снизилось в 1,8 раз, а СТ - в 1,9 раз по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Из этого можно заключить, что облучение кожи красным монохромным светом вызывает выход нейрамина в межклеточное пространство. Однако по данным количественных подсчетов содержание нейрамина в межклеточном пространстве также снизилось. Вполне возможно, что красное облучение вызывает синтез каких-то веществ, которые связывают выделяющиеся нейрамина. Снижение нейрамина в межклеточном пространстве по данным литературы [1, 2, 3, 5] изменяет направление дифференцировки клеток, что может повлиять на общее образование соединительной ткани дермы, роста волос и восстановления эпителия кожи.

Установлено, что у мышей контрольной группы и у мышей, облучённых красным светом серотониновый индекс в исследуемых цитоструктурах кожи был ниже единицы (табл. 2), а это значит, что в цитоструктурах кожи у мышей контрольной и опытной групп преобладали КА над СТ, что, по условиям метода, говорит о контроле дифференцировки клеток, синтезе коллагеновых волокон и других процессов со стороны адренергической нервной системы (табл. 2).

Таблица 2

Серотониновый индекс в биоаминсодержащих структурах селезёнки (у.е.)

Биоаминсодержащие структуры	Контрольная группа	Опытная группа (красный свет)
ГЛК дермы	0,7±0,05	0,7±0,003**
Тучные клетки	0,7±0,001	0,6±0,04*
Эпидермис	0,6±0,03	0,6±0,05*
Волосяные фолликулы	0,6±0,01	0,6±0,05*
Гиподерма	0,6±0,04	0,6±0,01*

Примечание: ГЛК – гранулярные люминесцирующие клетки. $P \leq 0,05^*$ – по сравнению с контрольной группой. $P \leq 0,001^{**}$ – по сравнению с контрольной группой

Выводы:

1. Облучение мышей красным светодиодным светом снижает содержание биогенных аминов в гранулярных люминесцирующих и тучных клетках в 2 раза, вызывает дегрануляцию тучных клеток и гашение нейрамина в части гранул ГЛК.
2. Облучение мышей красным светодиодным светом снижает содержание биогенных аминов в межклеточном пространстве.
3. У мышей опытной группы серотониновый индекс не изменился по сравнению с контрольной группой.

Литература

1. Адаптационные реакции макрофагов лимфоидных органов лабораторных животных на введение иммуномодуляторов / Гордова В.С., Шатских О.А., Лузикова Е.М. [и др.] // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16, № 3. С. 312–313.
2. Ефремова О.А., Любовцева Л.А., Шептухина А.И., Бычкова И.А. Влияние синего светодиодного излучения на содержание биогенных аминов в цитоструктурах селезёнки. Морфологические науки и

клиническая медицина: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения доцента Бриллиантовой Анны Николаевны. Чебоксары, 2015. С. 69–71.

3. Гималдинова Н.Е., Любовцева Л.А., Тихонова Н.Н. Влияние аутогенной пересадки костного мозга на биоаминный состав вилочковой железы. Морфология в теории и практике: материалы всероссийской конференции с международным участием посвященной 85-летию со дня рождения Д.С. Гордон. Чебоксары, 2008. С. 62.

4. Любовцева Л.А., Любовцева Е.В., Воробьева О.В. Возрастные и видовые различия нейроаминных структур тимуса крыс, кошек и человека. Актуальные вопросы клинической медицины: сб. материалов региональной научно-практической конференции (к 65-летию бюджетного учреждения Чувашской Республики «Вторая городская больница»). Чебоксары, 2017. С. 177–184.

5. Лузикова Е.М., Московский А.В., Московская О.И., Ефремова О.А. Влияние мелатонина на макрофаги и клетки дисперсной эндокринной системы селезенки // Морфологические ведомости. 2016. Т. 24, № 1. С. 107–111.

6. Любовцева Л.А., Аронина Е.Е., Любовцев В.Б., Любовцева Е.В. Локализация биологически активных веществ в структурных образованиях кожи в точке акупунктуры TR-20 в утреннее и вечернее время суток // Морфологические ведомости. 2016. № 4. С. 71–76.

References

1. Gordova VS, SHatskikh OA, Luzikova EM, et al. Adaptacionnyye reakcii makrofagov limfoidnykh organov laboratornykh zhivotnykh na vvedenie immunomodulyatorov [Adaptive reactions of macrophages of lymphoid organs of laboratory animals to the introduction of immunomodulators]. Allergologiya i immunologiya. 2015;16(3):312-3. Russian.

2. Efremova OA, Lyubovceva LA, SHEptukhina AI, Bychkova IA. Vliyanie sinogo svetodiodnogo izlucheniya na sodержanie biogenykh aminov v citostrukturakh selezyonki [Effect of blue light radiation on the content of biogenic amines in sitestructure spleen. Morphological Sciences and clinical medicine]. Morfologicheskie nauki i klinicheskaya medicina: materialy vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 100-letiyu so dnya rozhdeniya docenta Brilliantovoy Anny Nikolaevny. Cheboksary; 2015. Russian.

3. Gimaldinova NE, Lyubovceva LA, Tikhonova NN. Vliyanie autogennoj peresadki kostnogo mozga na bioaminyj sostav vilochkovoj zhelezyu Morfologiya v teorii i praktike [Influence of autogenous bone marrow transplantation on the bioamine composition of the thymus gland Morphology in theory and practice]: materialy vserossiyskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem posvyashchennoj 85-letiyu so dnya rozhdeniya DS. Gordon. Cheboksary; 2008. Russian.

4. Lyubovceva LA, Lyubovceva EV, Vorob'eva OV. Vozrastnye i vidovye razlichiya nejroaminykh struktur timusa krysa, koshek i chelovekayu Aktual'nye voprosy klinicheskoy mediciny [the Age and species differences neuroamine structures of the thymus of rats, cats and cheloveka Topical issues of clinical medicine]: sb. materialov regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii (k 65-letiyu byudzhethnogo uchrezhdeniya CHuvashskoy Respubliki «Vtoraya gorodskaya bol'nica»). Cheboksary; 2017. Russian.

5. Luzikova EM, Moskovskij AV, Moskovskaya OI, Efremova OA. Vliyanie melatoninina na makrofagi i kletki dispersnoj ehndokrinnoj sistemy selezyonki [the Effect of melatonin on macrophages and cells of the dispersed endocrine system of the spleen]. Morfologicheskie vedomosti. 2016;24(1):107-11. Russian.

6. Lyubovceva LA, Aronina EE, Lyubovcev VB, Lyubovceva EV. Lokalizaciya biologicheskii aktivnykh veshchestv v strukturnykh obrazovaniyakh kozhi v tochke akupunktury TR-20 v utrennee i vechernee vremya sutok [Localization of biologically active substances in the structural formations of the skin at the point of acupuncture TR-20 in the morning and evening]. Morfologicheskie vedomosti. 2016;4:71-6. Russian.

Библиографическая ссылка:

Ефремова О.А., Любовцева Л.А., Игнатъева Е.Н., Гамзалиева Ш.Я., Бурмистрова М.В. Эффект воздействия красного светодиодного излучения на биоаминсодержащие структуры кожи // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-9.pdf> (дата обращения: 10.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16126. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ВЛИЯНИЕ ГОРНОЙ ГИПОКСИИ НА ОРГАНЫ ЭНДОКРИННОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКА
И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Н.Н. ЗАРЕЧНОВА, Т.Н. СЛЫНЬКО

Кыргызско-Российский Славянский Университет, ул. Киевская 44, Бишкек, 720000, Кыргызстан,

Аннотация. Наше исследование показало, что основное воздействие гипоксии характеризуется усилением кортикотропной функции аденогипофиза, вызывающей активацию коркового слоя надпочечника, увеличением площади островков Лангерганса и увеличением секреции В-клеток, синтезирующих инсулин. Адреналэктомия и связанный с ней недостаток кортикостероидов в период адаптации приводит к выраженным изменениям в эндо- и экзокринной части поджелудочной железы. Увеличивается площадь эндокриноцитов, в экзокринных панкреатоцитах выявляются изменения, сопровождающиеся подавлением секреторной функции, т.е. адреналэктомия вызывает противоположный эффект в эндокриноцитах и экзокриноцитах. В условиях высокогорья функциональная значимость поджелудочной железы проявляется при дополнительной на нее нагрузке (резекция 1/2 части) или при недостаточности гормонов надпочечника (частичная резекция). Нарушение гормонального равновесия организма крыс выявило резервы желез внутренней секреции в реакциях приспособления. Адреналэктомия и связанная с ней недостаточность кортикостероидов в период приспособления к гипоксии подчеркивает значимость роли инсулина, как гормона адаптации. Помимо приспособительных реакций в период адаптации появляются разной степени выраженности патологические процессы: очаги некрозов в паренхиме органов, с последующей их организацией соединительной тканью, дистрофия клеток, круглоклеточная инфильтрация по ходу сосудов и развитие соединительной ткани в строме органов. Несмотря на выраженные изменения в изученных органах обнаружена выносливость организма к нагрузкам, проявившие свойства организма, как очень надежной биологической системы с прочной структурной основой. Несмотря на многообразие ответов, при воздействии множества факторов они в своей сути строятся по одной стандартной основе, имеющей четкий структурный след.

Ключевые слова. Гипоксия, аденогипофиз, надпочечник, поджелудочная железа, гормональная недостаточность.

**MOUNTAIN HYPOXIA EFFECT ON THE ENDOCRINE SYSTEM
INSUFFICIENCY OF HORMONES OF THE ADRENAL GLAND AND THE PANCREAS**

N.N. ZARECHNOVA, T.N. SLYINGO

Kyrgyz-Russian Slavic University, Kiyevskaya Str, 44, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

Abstract. The main effects of hypoxia are characterized by an increase in the corticotropic function of the adenohypophysis, which causes activation of the cortical layer of the adrenal gland, an increase in the area of the islets of Langerhans, and an increase in the secretion of B cells that synthesize insulin. Adrenalectomy and the associated deficiency of corticosteroids during the adaptation period lead to marked changes in the endo- and exocrine parts of the pancreas. The area of endocrinocytes increases, exocrine pancreatocytes reveal changes accompanied by inhibition of the secretion function, that is, adrenalectomy causes the opposite effect in endocrinocytes and exocrines. In the highlands, the functional significance of the pancreas is manifested with the additional load on it (resection of the part) or with adrenal hormone deficiency (partial resection). The disturbance of hormonal balance in the body of rats revealed reserves of endocrine glands in adaptation reactions. Adrenalectomy and the associated deficiency of corticosteroids during the period of adaptation to hypoxia underline the importance of the role of insulin as an adaptation hormone. In addition to adaptive reactions, pathological processes appear in different stages of adaptation: foci of necrosis in the parenchyma of organs, followed by their organization with connective tissue, cell degeneration, cell-cell infiltration along the vessels and the development of connective tissue in the stroma of organs. Despite the pronounced changes in the studied organs, the endurance of the organism to the loads was revealed, which showed the properties of the organism as a very reliable biological system. Despite the variety of answers, under the influence of many factors, they are in essence built on one standard basis, with a clear structural footprint.

Key words: hypoxia, adenohypophysis, adrenal gland, pancreas, hormonal insufficiency.

Введение. Миграция населения при освоении горных районов ставит вопросы изучения адаптации организма человека на меняющиеся условия обитания. Выяснение механизмов обеспечения адаптации к гипоксии высокогорья имеет большое практическое значение [1-3, 5, 7]. Большинство авторов считают, что процессы адаптации надо рассматривать с позиций «борьбы за кислород». Целостная адаптационная реакция всего организма проявляется морфофункциональными сдвигами различных систем на клеточном, тканевом, органном и системном уровне. Ведущими гормонально-гуморальными механизмами адаптации принято считать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. В то же время известно влияние глюкокортикоидов на структуру и функцию поджелудочной железы [4, 6], однако механизм действия гормонов остается дискуссионным. Очень мало литературных данных, касающихся морфологических проявлений приспособления эндокринных органов к гипоксии при недостаточности гормонов.

Цель исследования – выявить в эндокринных органах морфологические критерии приспособительных проявлений, при недостаточности гормонов в условиях гипоксии высокогорья.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 226 белых беспородных половозрелых крысах самцах. Эксперименты проводились в низкогорье -760 метров над уровнем моря (город Бишкек) и на высоте – 3200 метров над уровнем моря (перевал Туя-Ашу). Дефицит гормонов достигали операционным удалением органов (надпочечник правый полностью, левый половина). Поджелудочная железа – удалялась часть органа между желудком и селезенкой. Животных забивали декапитацией. На 7, 14, 30 сутки исследовали гипофиз, оставшуюся часть надпочечника и поджелудочную железу. После парафиновой проводки срезы окрашивали: гематоксилином-эозином, по Ван-Гизон, альдегид-фуксином по Гомори-Хальми в модификации Дыбана. Проводилась морфометрия органов: гипофиз – вычислялась процентное отношение хромофилов и хромофобов, в надпочечнике – измерялась толщина зон и диаметр ядер клеток коры и мозгового слоя, в поджелудочной железе – высчитывался показатель Ричардсона-Юнга, средний диаметр островков Лангерганса, число островков на стандартной площади, отношение в островках *A* и *B* клеток, подсчитывалось число ацинусов на стандартной площади.

Результаты и их обсуждение. В аденогипофизе крыс на 7 сутки адаптации отек стромы и дисконкомплексация аденоцитов и значительное кровенаполнение сосудов. При подсчете разных форм клеток выявилось увеличение числа базофилов на 43% по сравнению с аналогичной серией в низкогорье, но уменьшилась площадь ядер клеток. Доля ацидофилов уменьшилась на 43%, при этом площадь ядер клеток осталась не измененной. Содержание хромофобных клеток стало больше на 14%. Составив соответственно: 8% базофилов, 19% ацидофилов и 73% хромофобов.

В надпочечнике на 7 сутки исследования место резекции замещалось грануляционной тканью. В области прилегающей к ране типичное расположение эпителиальных тяжей утрачено. Между тяжами расширенные синусоидные капилляры. Клубочковая зона утолщена, составляет 91 ± 7 мкм (низкогорье – 80 ± 6 мкм.). Клетки отечны, средний диаметр ядер клеток составил $7,1 \pm 0,3$ мкм (низкогорье – $5,1 \pm 0,2$ мкм.). Пучковая зона значительно утолщена – 728 ± 10 мкм (низкогорье – 504 ± 21 мкм.). Средний диаметр ядер клеток был $7,5 \pm 0,3$ мкм. Сетчатая зона состоит из широкопетливой сети адренокортикоцитов, толщина ее 70 ± 2 мкм, что меньше, чем в низкогорье, диаметр ядер клеток составил $7 \pm 0,2$ мкм, больше чем в контроле $5,6 \pm 0,1$ мкм. Мозговое вещество состоит из крупных клеток, со средним диаметром ядер клеток $8,1 \pm 0,1$ мкм., что больше чем в низкогорье, толщина зоны равна 840 ± 12 мкм.

В поджелудочной железе на 7 сутки в месте резекции грануляционная ткань. В толще которой лежат эпителиальные трубочки с множественными митозами в клетках. В зоне рядом с грануляционной тканью эпителиальных трубочек значительно больше. В эпителии выводных протоков железы обнаруживаются митозы. Островки Лангерганса полнокровны, специфической зернистости в *B*-клетках меньше. Показатель Ричардсона-Юнга равен $2,19 \pm 0,03$ (низкогорье – $1,5 \pm 0,2$), соотношение *A*: *B* клеток изменилось за счет увеличения числа *A* клеток.

На 14 сутки исследования в аденогипофизе увеличилось число базофилов и хромофобов, при уменьшении числа ацидофилов, в сравнении с контролем, (составив соответственно 9,5-73-17,5%) рис. 1.

В оставшейся части надпочечника увеличен корковый слой за счет утолщения клубочковой и сетчатой зон, (составив соответственно – 121 и 712 мкм) площадь ядер клеток этих зон также увеличилась в сравнении с контролем. Средний диаметр ядер клеток мозгового слоя не изменился, по сравнению с низкогорьем.

В поджелудочной железе на 14 сутки увеличился средний диаметр островков Лангерганса до 123 ± 16 мкм. Уменьшилось количество островков на стандартной площади (67 ± 4). Показатель Ричардсона-Юнга был равен $2,0 \pm 0,1$, соотношение *A*: *B* клеток было равно 1: 5. Область регенерации поджелудочной железы представлена эпителиальными трубочками образованными кубическими или призматическими клетками. Среди эпителиальных трубочек располагались мелкие островки Лангерганса (рис. 2).

На 30 сутки в аденогипофизе значительно уменьшилось процентное содержание базофилов и ацидофилов, составив соответственно 3 и 4%. Доля хромофобных аденоцитов возросла до 93%.

В надпочечниках клубочковая зона истончалась, на фоне утолщения пучковой и сетчатой зон. Средний диаметр ядер клеток был увеличен в пучковой зоне и мозговом слое. Рядом с раной нарушена

архитектоника эпителиальных тяжей адренокортикоцитов. Место травмы замещено соединительной тканью в толще которой мелкие петрификаты. Сосуды значительно расширены и заполнены кровью (рис. 2).

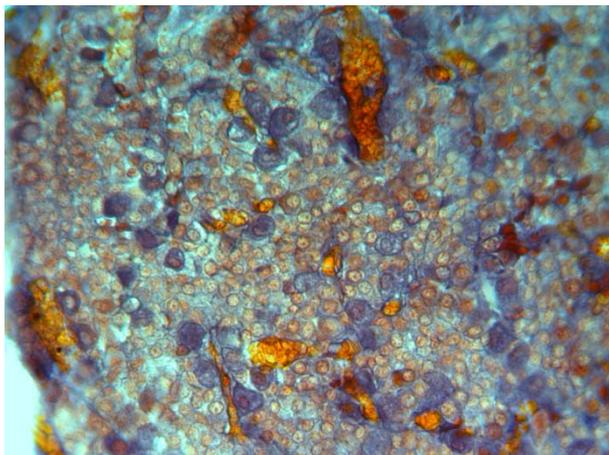


Рис. 1. Микрофотография. Гипофиз крысы на 14 суток воздействия гипоксии при гормональном дисбалансе. Базофилы, ацидофилы и хромофобы аденогипофиза. Ув. Ок.7.Об.40. Окраска: альдегид-фуксин по Гомори-Хальми в модификации Дыбана

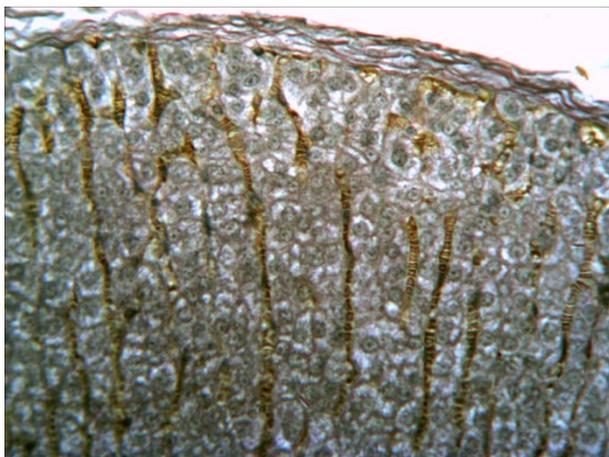


Рис. 2. Микрофотография. Надпочечник крысы на 30 сутки воздействия гипоксии при дефиците гормонов.Расширенные капилляры в коре надпочечника. Ув.Ок.7.Об.20. Окраска: по Ван-Гизон

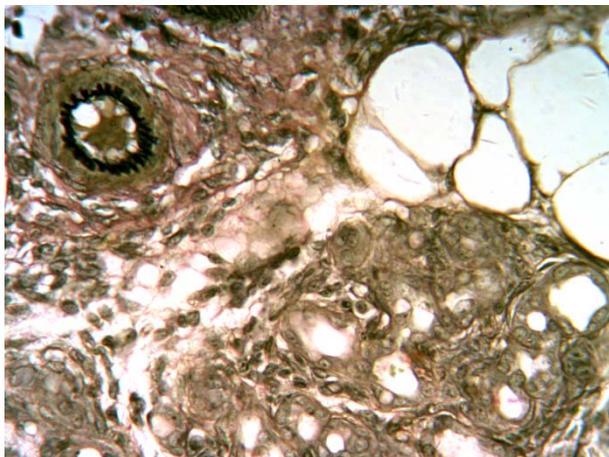


Рис. 3. Микрофотография. Поджелудочная железа на 14 сутки воздействия гипоксии и дефицита гормонов. Мелкие эпителиальные трубочки в области регенерата. Ув.Ок.7.Об.20. Окраска: по Ван-Гизон

В поджелудочной железе, в зоне отдаленной от раны, показатель Ричардсона-Юнга увеличился вдвое, по сравнению с серией адаптации без повреждения, став $2,18 \pm 0,34$. Количество островков на стандартной площади уменьшилось, но увеличился их средний диаметр – 147 ± 10 мкм. Соотношение $A: B$ стало 1:4, что соответствует норме. Размеры ацинусов увеличились, ацинозная зернистость в панкреатоцитах хорошо выражена. В зоне регенерации эпителиальные трубочки сложились в ацинусы, но их размеры значительно меньше (рис. 2).

Наше исследование показало, что основное воздействие гипоксии характеризуется усилением кортикотропной функции аденогипофиза, вызывающей активацию коркового слоя надпочечника, увеличением площади островков Лангерганса и увеличением секреции B -клеток, синтезирующих инсулин. Нарушение гормонального равновесия организма крыс выявило резервы желез внутренней секреции в реакциях приспособления. Адреналэктомия и связанная с ней недостаточность кортикостероидов в период приспособления к гипоксии подчеркивает значимость роли инсулина, как гормона адаптации. Помимо приспособительных реакций в период адаптации появляются разной степени выраженности патологические процессы: очаги некрозов в паренхиме органов, с последующей их организацией соединительной тканью, дистрофия клеток, круглоклеточная инфильтрация по ходу сосудов и развитие соединительной ткани в строме органов. Несмотря на выраженные изменения в изученных органах обнаружена выносливость организма к гормональным нагрузкам, проявившие свойства организма, как очень надежной биологической системы с прочной структурной основой.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Невушев В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. М., 1977. 185 с.
2. Акылбеков К.М. Гистоструктура эндокринных желез в условиях высокогорной гипоксии. Проблемы реактивности и адаптации клеток тканей и органов 4 конф. морфологов республик Средней Азии и Казахстана: сборник научных трудов. Караганда, 1988. С. 8–11.
3. Данияров С.Б. Итоги и перспективы изучения поливегетативной нервной системы организма дадаптирующегося к высокогорью. Фрунзе, 1989. 182 с.
4. Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н. Морфофункциональная перестройка некоторых органов у животных в процессе горной адаптации и деадаптации. В кн. Научно-инновационная деятельность КРСУ. Бишкек, 2011. С. 59–67.
5. Заречнова Н.Н. Морфофункциональные проявления адаптации и деадаптации к условиям высокогорья при повреждении эндокринных органов: авторф. дис. ...д.м.н. Бишкек, 1996. 61 с.
6. Полякова Т.И. Репаративная регенерация поджелудочной железы в условиях дисбаланса глюкокортикоидных гормонов // Здоровье – основа человеческого потенциала. 2013. С. 504–506.
7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холододового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–105.

References

1. Agadzhanian NA, Nevushev VV, Katkov AYU. Adaptatsiya k gipoksii i bioekonomika vneshnego dyhaniya [Adaptation to hypoxia and the Bioeconomy external respiration]. Moscow; 1977. Russian.
2. Akylbekov KM. Gistostrukтура ehndokrinnyh zhelez v usloviyah vysokogor'noj gipoksii. Problemy reaktivnosti i adaptatsii kletok tkanej i organov 4 konf. morfologov respublik Srednej Azii i Kazahstana: sbornik nauchnyh trudov [histological structure of the endocrine glands in conditions of high altitude hypoxia]. Karaganda; 1988. Russian.
3. Daniyarov SB. Itogi i perspektivy izucheniya polivegetativnoj nervnoj sistemy organizma dadaptiruyushchegosya k vysokogor'yu [Results and prospects of studying the polyvegetative nervous system of the body Dada to the highlands]. Frunze; 1989. Russian.
4. Zarechnova NN, Slyn'ko TN. Morfofunkcional'naya perestrojka nekotoryh organov u zhivotnyh v processe gornoj adaptatsii i dedaptatsii [Morphofunctional reconstruction of some organs in animals in the process of mining of adaptation and adaptatsii. In the book. Scientific and innovative activity of KRSU]. V kn. Nauchno-innovacionnaya deyatel'nost' KRSU. Bishkek; 2011. Russian.
5. Zarechnova NN. Morfofunkcional'nye proyavleniya adaptatsii i deadaptatsii k usloviyam vysokogor'ya pri povrezhdenii ehndokrinnyh organov [Morphological and functional manifestations of adaptation and deadaptatsii to the high altitude conditions when damage of endocrine organs][dissertation]. Bishkek (Bishkek region); 1996. Russian.

6. Polyakova TI. Reparativnaya regeneraciya podzheludochnoj zhelezy v usloviyah disbalansa glyukokortikoidnyh gormonov [eparative regeneration of the pancreas in conditions of imbalance of glucocorticoid hormones]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala*. 2013;504-6. Russian.

7. Nadarcev AA, Morozov VN, Vetrova YUV, Gus'kova OV. Nespecificicheskie (sintoksicheskie i katoniceskie) mekhanizmy adaptacii k dlitel'nomu vozdeystviyu holodovogo razdrahitelya [Nonspecific (intoxicational and katatonicescic) mechanisms of adaptation to prolonged exposure to cold stimuli]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2000;7(3-4):100-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н. Влияние горной гипоксии на органы эндокринной системы при недостаточности гормонов надпочечника и поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-10.pdf> (дата обращения: 11.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16127. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОФИНОВ И ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯ В НЕОКОРТЕКСЕ КРЫС
ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

А.В. КОРОБЦОВ, С.Г. КАЛИНИЧЕНКО, Н.Ю. МАТВЕЕВА

*Тихоокеанский государственный медицинский университет,
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002, Россия, e-mail: korobtsov@inbox.ru*

Аннотация. Нейротрофины регулируют жизнеспособность, рост и дифференцировку нейронов и оказывают цитопротективное действие при гипоксии и ишемии. Нейротрофины предотвращают гибель нейронов и обеспечивают восстановление функций мозга через механизмы синаптической пластичности и модификации медиаторного обмена. В настоящем обзоре представлен критический анализ данных о механизмах нейротропного действия мозгового нейротрофического фактора, глиального нейротрофического фактора и нейротрофина 3 и их состояния при экспериментальной фокальной ишемии в неокортексе крыс. Описанные типы нейротрофинов имеют гетерогенную локализацию. Все нейротрофины экспрессируются в пирамидных и глиальных клетках, а также в небольшой популяции непиримидных нейронов в слое II и слое VI. В области пенумбры отмечается увеличение количества *BDNF*-позитивных клеток и снижение нейротрофина 3 и *GDNF*-позитивных клеток. На основе данных литературы и собственных исследований авторов по иммулолокализации нейротрофинов обосновывается положение о протективной функции нейротрофинов как факторов, поддерживающих баланс между тормозными и возбуждающими нейронами коры. Реализация этого механизма противостоит распространению постишемической эксайтотоксичности и оптимизирует локальный кровоток, снижая степень гибели нейронов в фокусе ишемического инсульта.

Ключевые слова: нейротрофины, ишемия мозга, *BDNF*, *NT3*, *GDNF*.

**CHARACTERIZATION OF NEUROTROPHINS AND THEIR LOCALIZATION
IN THE NEOCORTEX OF RATS WITH ACUTE EXPERIMENTAL ISCHEMIA**

A.V. KOROBTSOV, S.G. KALINICHENKO, N.YU. MATVEEVA

Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: korobtsov@inbox.ru

Abstract. Neurotrophins (NT) regulate the viability, growth and differentiation of neurons and have a cytoprotective effect in hypoxia and ischemia. Neurotrophins prevent the death of neurons and ensure the restoration of brain functions through the mechanisms of synaptic plasticity and modification of the mediator exchange. In this review, a critical analysis of data on the mechanisms of neurotropic action of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial neurotrophic factor (GDNF) and neurotrophin 3 (NT-3) and their states in experimental focal ischemia in the neocortex of rats is presented. The described types of NTs have heterogeneous localization. All NT are expressed in pyramidal and glial cells, as well as in a small population of non-pyramidal neurons in layer I II and layer VI. In the penumbra region there is an increase in the number of BDNF-positive cells and a decrease in NT-3- and GDNF-positive cells. Based on literature data and authors' own research on the immunolocalization of NT, a position on the protective function of NT as a factor supporting the balance between inhibitory and excitatory neurons of the cortex is justified. The implementation of this mechanism resists the spread of post-ischemic excitotoxicity and optimizes local blood flow, reducing the death rate of neurons in the focus of ischemic stroke.

Key words: neurotrophins, cerebral ischemia, *BDNF*, *NT3*, *GDNF*

Механизмы повреждения нейронов при гипоксии и ишемии инициируются глутаматной гипервозбудимостью и накоплением токсических свободных радикалов на фоне дисфункции эндогенных цитопротективных факторов [3]. Эффективным способом коррекции этих нарушений является экспрессия различных *нейротрофинов* (НТ). Последние регулируют экзоцитоз медиаторов, рецепторную эффективность пре- и постсинаптических нейронов и цитопротективные механизмы при нарушении мозговой гемодинамики.

В центральной нервной системе наибольшую активность проявляют фактор *роста нервов* (*NGF*), *мозговой нейротрофический фактор* (*BDNF*), *глиальный нейротрофический фактор* (*GDNF*), нейротрофические факторы *нейротрофина 3* (*NT-3*) и *NT-4/5*. НТ функционируют как нековалентно связанные гомодимеры и секретируются в ничтожно малых количествах по паракринному или аутокринному механизму. В глиальных клетках и нейронах НТ синтезируются сначала как малоактивные про-формы и

только затем созревают в аппарате Гольджи под действием фурина и других проконвертаз. Последние активируют НТ, расщепляя их молекулы по локусу цепочки основных аминокислот аргинина и лизина. Достаточно ограниченный реестр НТ и чрезвычайное многообразие их функций определяются полиморфизмом их основных мишеней и реализуются через высокоаффинные рецепторы внутриклеточных тирозин-киназ (*Trk*) *A*-, *B*- и *C*-подтипов, катализирующие фосфорилирование остатков тирозина в определенных белках [1, 14]. Рецепторы *TrkA* и *TrkC* имеют сродство для молекул *NGF* и *NT-3*, соответственно, а рецептор *TrkB* связывается с *BDNF* и *NT-4*.

Trk-рецепторы локализируются в пре- и постсинаптических мембранах. Сумма влияний НТ на нейроны-мишени обеспечивает либо выживание, пролиферацию и дифференцировку клеток, либо регулирует синаптическую трансмиссию и различного рода синапсомодификации [22]. НТ активируют выработку белков постсинаптических уплотнений и ключевых ферментов медиаторного обмена, а также напрямую управляют активностью потенциал-зависимых ионных каналов. Имеются данные о том, что специфика этих эффектов определяется активацией сигнального механизма, сцепленного с определенным типом *Trk*-рецептора. Один из них опосредуется фосфолипазой *C-γ* (*PLC-γ*), другой – митоген-активируемой протеинкиназой (*MAPK*), а третий реализуется через экспрессию фосфоинозитид 3-киназы/протеинкиназы *B* (*PI3K/Akt*). Данные мессенджеры регулируют множество цитоплазматических белков в самом широком диапазоне нейропротективного действия [6, 18]. Анализ большого потока современной литературы показывает ведущую роль функциональной системы *PI3K/Akt – mTOR* в трансдукции трофического сигнала [12, 14]. *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*) представляет собой протеинкиназу серинтреониновой специфичности, которая в клетке существует как субъединица мультимолекулярных сигнальных комплексов *mTORC1* и *mTORC2*. В составе этих комплексов *mTOR* регулирует рост, дифференцировку и выживание клеток.

Активация *Trk*-рецептора, а также рецепторов интегринов, цитокинов и *G*-белков, вызывает экспрессию фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*) и последующую выработку фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатов. Эти липиды, в свою очередь, стимулируют цитоплазматический фактор *PDK1* (*3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1*), который в конечном итоге фосфорилирует *Akt* – протеинкиназу *B* и ключевой фермент сигнального пути. Фосфорилированная форма *Akt* покидает мембрану и перемещается в цитоплазму и ядро клетки, где фосфорилирует белки-мишени, обеспечивающие основной регуляторный спектр нейротрофинов и других модуляторов (рис.). Действие *Akt* лимитируется уровнем аффинитета НТ к своему рецептору и рекуррентно – уровнем экспрессии своих основных субстратов в цитоплазме клетки. Инактивация киназы осуществляется за счёт её дефосфорилирования под влиянием специфических фосфатаз [4, 14].

В результате работы описанной системы мессенджеров отмечается активация нейроростковых факторов и торможение проапоптотических белков *BAD*, гликоген-синтазы киназы 3 (*GSK-3*) и внутриклеточных каспаз. Нейротрофины и сигнальный каскад реакций *PI3K/Akt – mTOR* регулирует рост и пролиферацию клеток через прямое действие на *p21* и *p27* – специфические ингибиторы циклинзависимой киназы, и косвенно – на циклин *D1* и *p53* [6, 11]. Кроме того, *Akt* является важным звеном в передаче сигнала от инсулиновых рецепторов и регуляции метаболизма глюкозы.

Биохимические и нейрофармакологические исследования [11] показали непосредственную заинтересованность сигнальной системы *Akt* и *mTORC1* в модуляции активности *NMDA*- и *ГАМК*-рецепторов, атаксина-1 и белка гентингина (*Huntingtin*). Последний локализуется во многих нейронах ЦНС, необходим для их нормального развития и выживания. При массивном апоптозе его концентрация значительно снижается, что рассматривается как патогенетическое звено хореи Гентингтона [17].

Мобилизация системы мессенджеров *PI3K/Akt – mTOR* является центральным регулятором эндотенной цитопroteкции при ишемическом инсульте у человека и крыс [26]. Было отмечено, что нейроны зоны пенумбры способны быстро увеличивать выработку молекулы *Akt* в течение нескольких часов от редукции кровотока. В эксперименте это явление синхронизировано с увеличением экспрессии *BDNF* и эндотелиального фактора роста, а также прогестерона и других нейроэстрогенов; эффекты сохраняются до двух недель от начала инсульта [7, 8, 18].

Принципиально иной механизм эффекторного действия НТ возникает при взаимодействии с низкоаффинным рецептором *p75NTR*, который вступает в тесную ассоциацию с *Trk*, образуя с ней корцепторные комплексы. Если вместо *Trk* здесь возникает связь с рецептором *Nogo* или *Lingo-1*, действие НТ меняется на противоположное и затормаживает регенераторные процессы. Корцепторная взаимосвязь *p75NTR* с сортилином (*Sortilin*) запускает активность металлопротеиназ, каспазы-3, каспазы-9 и сфингомиелиназы, что приводит к фрагментации ДНК, протеолизу субклеточных органелл и накоплению сфинголипидного церамида. По этой причине *p75NTR* часто называют «рецептором смерти» [12, 16, 20].

BDNF выделяется в центральной, а также в периферической нервной системе и скелетной мускулатуре [1, 25]. Эффекты *BDNF* наиболее разнообразны и проявляются в улучшении выживания нейронов при повреждении, повышает синаптическую пластичность, влияет на аксональный рост, обладает антидепрессивными свойствами. Таким образом, индукция синаптической пластичности в онтогенезе

открывает новые каналы связей между афферентными волокнами, нейронами коры и нейронами подкорковой пластинки, а звеном, интегрирующим развитие этих событий, выступает *BDNF*. Последний стимулирует спраутинг аксо-дендритных ветвлений и длительную потенциацию в межнейронных синапсах развивающихся клеток коры, однако неясным остается вопрос, до какой степени необходима выработка нейротрофинов, чтобы вызвать эти изменения.

Воздействуя на пре- и постсинаптические мембраны, НТ в значительном диапазоне усиливают и/или ослабляют передачу импульса в связях возбуждающих и тормозных нейронов. В гиппокампе и неокортексе *BDNF* синтезируется, главным образом, в постсинаптических глутаматергических нейронах и способен одновременно потенцировать активность пресинаптических глутаматергических терминалей, то есть селективно действовать на связи, участвующие в неоднократной возбуждающей медиации. Показано, что в этот момент постсинаптический нейрон высвобождает *BDNF*, который как ретроградный сигнал потенцирует активность пресинаптической терминали [22]. В этом смысле молекула нейротрофина функционирует как ретроградный мессенджер индукции и поддержания длительной потенциации [6].

Описанные феномены дополняются влиянием НТ на тормозную нейротрансмиссию. Снижение ГАМК-зависимых тормозных постсинаптических потенциалов в корковых нейронах наблюдается при аппликации экзогенного *BDNF*; этот эффект также снимается одновременной блокадой постсинаптических *Trk*-рецепторов. *Matsumoto* с соавторами (2006) показали, что в культуре корковых нейронов предъядвление *BDNF* в сочетании с деполяризацией одинаковым образом потенцирует высвобождение глутамата и ГАМК, которое, однако, реализуется по разным механизмам внутриклеточной сигнализации. По данным авторов, длительная экспозиция *BDNF* (до 12-72 часов) стимулирует значимое увеличение синаптических везикул и экспрессии пресинаптических белков синапсина I, синаптоагмина, синаптофизина, а в ГАМК-ергических нейронах повышает валовую активность глутаматдекарбоксилазы. В глутаматергическом нейроне эти эффекты развиваются через активацию фосфолипазы *C*-γ и *MAPK*, а стимуляция высвобождения ГАМК зависит только от внутриклеточной экспрессии *MAPK* [5, 24].

NT3 экспрессируется почти во всех нейронах и необходим для выживания клеток в период их развития и дифференцировки [22]. *NT-3* также стимулирует ангиогенез и нейрогенез стволовых клеток через *PI3K/Akt* путь в эндотелии при моделировании ишемии конечности у мышей [13, 27].

Семейство *GDNF* включает четыре молекулы: глиальный нейротрофический фактор, нейротурин, артемин и перзефин. Эффекты всех членов семейства опосредуются через экстраклеточные рецепторы (*GFRα1-4*), регулируя концентрацию внутриклеточного кальция и передавая сигнал через трансмембранный *Ret*-рецептор, способствуют выживанию, росту нейронов и синаптогенезу.

GDNF экспрессируется во всей центральной нервной системе во время ее развития, а также в мозге взрослого человека, хотя и в более ограниченных областях. Высокие уровни *GDNF* встречаются в полосатом теле (дорсальный стриатум и ядро *accumbens*), таламусе, коре и гиппокампе. Данный НТ специфичен для дофаминовых нейронов и способствует выживанию нескольких других групп нейронов, включая мотонейроны, норадренергические и серотонинергические нейроны, периферические сенсорные и вегетативные нейроны. Основным источником *GDNF* для среднего мозга является стриатум, где *GDNF* ретроградно переносится дофаминергическими нейронами черной субстанции *pars compacta* и вентральной тегментальной области [2, 4, 20].

Нейропротективные свойства *GDNF* при ишемии мозга реализуются в уменьшении цитотоксических эффектов глутамата, продукции оксида азота, апоптоза клеток. Эти данные подтверждены исследованиями трансферных систем (в частности, доставки *GDNF* при помощи *PEP-1* протеина), а также использования вирусного вектора, несущего ген *GDNF* и трансплантации *GDNF*-экспрессирующих клеток.

Мы исследовали локализацию иммунореактивных *BDNF*, *NT-3* и *GDNF* в теменной коре крыс на модели ишемического инсульта. Последний вызывали введением монофиламента во внутреннюю сонную артерию и окклюзией средней мозговой артерии по методике Коидзуми [19] в собственной модификации [2].

Видимые изменения структуры нейронов выявляются уже через 30 мин после индукции ишемии. На срезах коры определяется гемостаз в капиллярах и отек нейропиля. Нейроны имеют сморщенные контуры, конденсированную базофильную цитоплазму с пикнозом ядра. Через 1 час изменения в очаге инсульта характеризуются нарастанием отека и числа поврежденных нейронов. В период от 6 до 12 часов появляются эозинофильные нейроны с вакуолизированной цитоплазмой. Локус тотального некроза распространяется обычно на слои I-IV. В слоях V-VI имеются редкие бледно окрашенные клетки, количество которых постепенно нарастает в зоне пенумбры. Полный коагуляционный некроз в фокусе ишемии формируется к 24 часам после редукции кровотока, а примерно через сутки по краю очага повреждения начинается нейтрофильная инфильтрация, продолжающаяся до 2 суток.

Локализация *BDNF*-, *NT-3*- и *GDNF*-иммунореактивных нейронов дифференцирована по слоям коры, зависит от экспозиции ишемии и удаленности от фокуса инсульта (рис.).

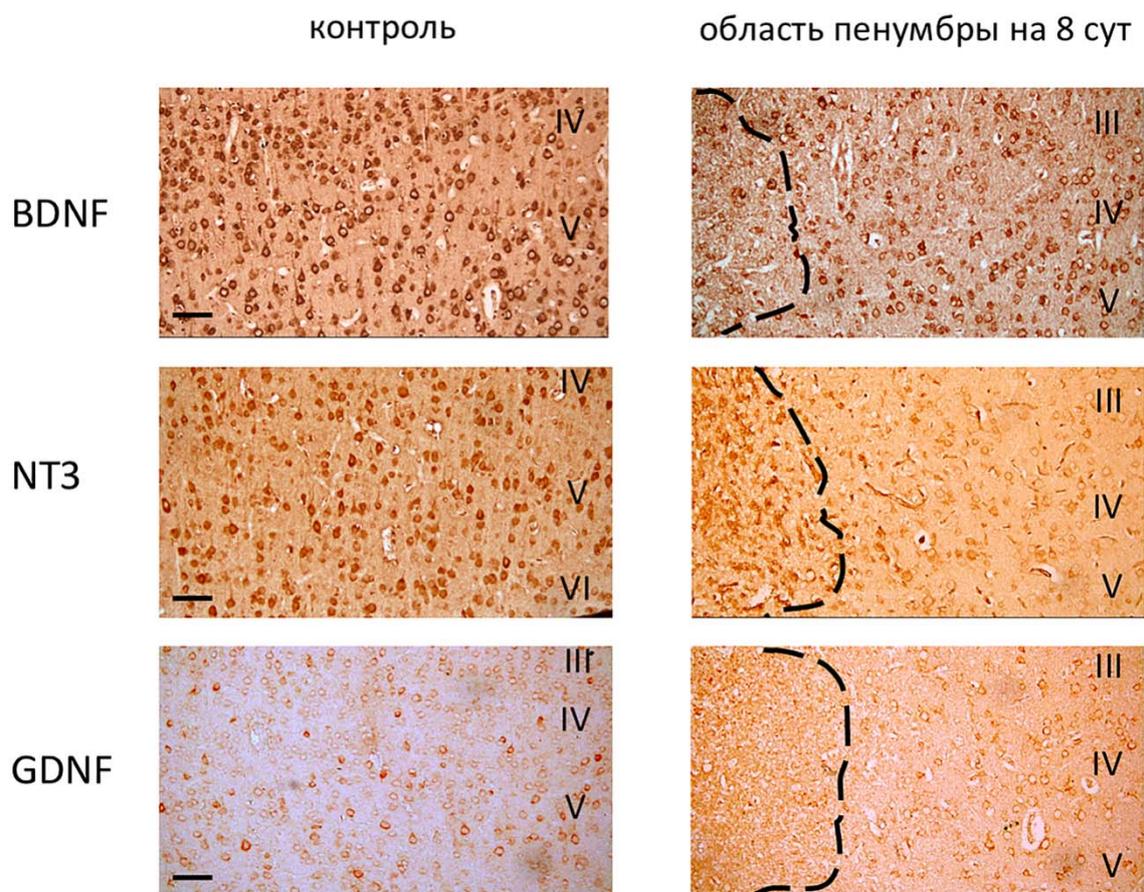


Рис. Распределение *BDNF*-, *NT-3*- и *GDNF*-иммунореактивных нейронов в теменной коре крыс в контроле и на 8 сутки после индукции ишемии. Пунктирной линией выделена область фокуса ишемии. Масштаб 150 мкм

В первые сутки после индукции инсульта в очаге выявляются редкие диффузно расположенные астроцитоподобные клетки, сопровождающие микрососуды. В слое III и V обнаруживаются пирамидные нейроны с высокой иммунореактивностью к *BDNF*, а также отдельные *GDNF*-позитивные клетки с низким и умеренным уровне окрашивания. В слое VI маркируются полиморфные нейроциты, содержащие в основном *NT-3*. Начиная с 3 суток экспрессия *NT-3* в клетках редуцируется, очевидно ввиду нейронального опустошения. К 21 суткам происходит формирование глиоза и участков резорбции некротизированной мозговой ткани.

В зоне пенумбры количество *BDNF*-иммунопозитивных нейронов нарастает с увеличением срока постишемического периода, сохраняя основной топографический паттерн ядра инсульта. Обратная картина наблюдается среди *NT-3* и *GDNF*-экспрессирующих клеток. Так, на 1 сутки в слоях IV, V и слое VI, а также в подкорковом белом веществе преобладают *BDNF*- и *NT-3*-иммунореактивные клетки, нейроны поверхностных слоев экспрессируют преимущественно *BDNF*. Количество таких клеток возрастает примерно на $3,2 \pm 1,1\%$ на каждые 300-350 мкм от ядра инсульта. Экспрессия *GDNF* прогрессивно снижается уже начиная с 1-2 суток по сравнению с контролем и остается низкой в течение всего периода исследования (до 21 суток). Экспрессия *NT-3* в области пенумбры к 8 суткам отчетливо снижается, восстанавливаясь только к концу 3 недели.

Различная динамика распределения *NT* по слоям указывает на различное вовлечение молекул в процесс альтерации и репарации ткани мозга. Очевидно каждый *NT* имеет специфические молекулярные механизмы, которые до конца не выявлены. Предполагается, что часть из них функционирует через воздействие на медиаторику нейронов. *BDNF* быстро повышает частоту и амплитуду возбуждающих постсинаптических токов с участием *NMDA*-рецепторов. Однако на фоне блокады *NMDA* регистрируется уже скрытое депрессивное влияние *BDNF*, вероятно, за счет активации не-*NMDA*-рецепторов. Некоторые

авторы [18] не исключают и постсинаптический механизм действия *BDNF*: введение ингибитора *TrkB*-рецептора в постсинаптическую клетку блокирует повышение амплитуды возбуждающего тока.

Можно полагать, что НТ могут сдерживать распространение эксайтотоксичности от фокуса инсульта на окружающую ткань мозга через альтерацию ГАМК-ергических нейронов, а также стимулируя глиальные клетки на утилизацию избыточного синаптического глутамата.

Следует отметить, что цитопротективные эффекты НТ до сих пор не нашли своего надежного применения в клинической практике. Эта проблема осложняется отсутствием избирательного способа доставки экзогенного НТ к поврежденному участку мозга. Крупные молекулы НТ не проникают через гематоэнцефалический барьер и быстро инактивируются ферментами крови, а попытки создания их трансферных систем в большинстве своем оказались не перспективными. Решение проблемы некоторые исследователи пытаются найти путем создания химерных молекул *NGF/BDNF* и минипептидов – соединений, способных связываться с рецепторами НТ. Данные вещества имеют участок взаимодействия с рецептором тирозинкиназы и способны стимулировать экскрецию других нейроактивных факторов [19]. Усиление выработки эндогенного НТ обеспечивает также генотерапия с различными факторами роста и антиапоптотическими генами [26]. *Zhang* и соавт. (2012) интегрировали нуклеотиды, кодирующие экспрессию *NT-3*, в геном ретровируса и ввели полученный рекомбинантный вектор в мозг. В результате этой манипуляции было достигнуто значительное сужение области пенумбры и увеличение количества жизнеспособных клеток [27]. Однако чрезмерная экспрессия экзогенных синтетических генов НТ сопряжено с риском опухолевой трансформацией клеток-реципиентов [5]. Перспективным представляется метод непосредственной аппликации НТ в ишемизированную ткань мозга.

Таким образом, различные молекулы НТ снижают глутаматергическую нагрузку в фокусе ишемии, затормаживают запуск эксайтотоксичности и оказывают на поврежденные клетки антиапоптотическое действие. Дальнейший прогресс в разработке эффективной терапии острого инсульта состоит в создании технологий избирательного применения эффектов НТ в различные сроки постишемического периода.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328с.
2. Калинин С.Г., Коробцов А.В. Цитопротективные эффекты нейротрофинов и перспективы фармакологической коррекции нарушений при фокальной церебральной ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. №4 (Приложение). С. 17–18.
3. Коробцов А.В., Калинин С.Г. Экспериментальные стратегии исследования ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, №12-2. С. 38–44.
4. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука. 2005. 319 с.
5. Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С. Факторный анализ экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK сигнального пути у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 156–162.
6. Терехов И.В., Воеводин А.А., Бондарь С.С., Терминальные компоненты IL1/TOLL и NF- κ B сигнальных путей в мононуклеарах цельной крови у реконвалесцентов пневмонии и возможность их коррекции низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 3. С. 122–129. DOI:10.12737/21757
7. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).
8. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.
9. Beenken A., Mohammandi M. The FGF family, biology, pathophysiology and therapy // Nat. Rev. Drug. Discov. 2009. Vol.8, №3. P. 235–253.
10. Bronfman F., Lazo O., Flores C., Escudero C. Spatiotemporal Intracellular dynamics of neurotrophin and its receptors. Implications for neurotrophin signaling and neuronal function // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. P. 33–65.
11. Burket J., Benson A., Tang A., Deutsch S. NMDA receptor activation regulates sociability by its effect on mTOR signaling activity // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 60. P. 60–65.
12. Ceni C., Unsain N., Zeinieh M., Barker P. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. Vol. 220. P. 193–221.

13. Cristofaro B., Stone O., Caporali A., Dawbarn D., Ieronimakis N., Reyes M., Madeddu P., Bates D., Emanuelli C. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1143–1150.
14. Deinhardt K., Chao M. V. Trk Receptors. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 103–119.
15. Frade J.M., Ovejero-Benito M. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances // *Cell Cycle.* 2015. Vol. 14. P. 712–720.
16. Glerup S., Nykjaer A., Vaegter C.B. Sortilins in Neurotrophic Factor Signaling // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 165–189.
17. Huang B., Wei W., Wang G., Gaertig M.A., Feng Y., Wang W., Li X.J., Li S. Mutant huntingtin downregulates myelin regulatory factor-mediated myelin gene expression and affects mature oligodendrocytes // *Neuron.* 2015. Vol. 85. P. 1212–1226.
18. Ishrat T., Sayeed I., Atif F., Hua F., Stein D.G. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway // *Neuroscience.* 2012. Vol. 210. P. 442–450.
19. Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T., Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema // *Nosotchu.* 1986. Vol. 8, №1. P. 1–8.
20. Kraemer B., Yoon S., Carter B. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014. Vol. 220. P. 121–164.
21. Li M., Inoue K., Si H., Xiong Z. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury // *Acta Pharmacol Sin.* 2011. Vol. 32, №6. P. 734–740.
22. Lu H., Lu H., Hao Z., Jiao Q., Xie W., Zhang J., Lu Y., Cai M., Wang Y., Yang Z., Parker T., Liu Y. Neurotrophin-3 gene transduction of mouse neural stem cells promotes proliferation and neuronal differentiation in organotypic hippocampal slice cultures // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. P. 305–311.
23. Massa S., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J., Nehama D., Rajadas J., Longo F. Small molecule BDNF mimetics that activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents // *J. Clinical Investigation.* 2010. Vol. 120. P.1774–1785.
24. Matsumoto T., Numakawa T., Yokomaku D. Adachi N., Yamagishi S., Numakawa Y., Kunugi H., Taguchi T. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity // *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2006. Vol. 31, №1. P. 70–84.
25. Verhovshek T., Cai Y., Osborne M., Sengelaub D. Androgen regulates brain-derived neurotrophic factor in spinal motoneurons and their target musculature // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151. P. 253–261.
26. Wang H., Keiser J., Olszewski B., Rosebury W., Robertson A., Kovesdi I., Gordon D. Delayed angiogenesis in aging rats and therapeutic effect of adenoviral gene transfer of VEGF // *Int. J. Mol. Med.* 2004. Vol. 13, №4. P. 581–587.
27. Zhang J., Shi Q., Chen X., Yang P., Qi C., Zhang J., Lu H., Zhao L., Zhao B, Zheng P, Liu Y Retroviral vector-mediated hypoxia-regulated neurotrophin-3 gene transfer reduces apoptosis induced by hypoxia in PC12 cells // *Molecular Neurodegeneration.* 2012. Vol. 7, Suppl 1. P. 17.

References

1. Gusev EI, Skvorcova VI. Ishemiya golovnogo mozga [cerebral Ischemia]. Moscow: Medicina; 2001. Russian.
2. Kalinichenko SG, Korobcov AV. Citoprotektivnye ehffekty nejrotrofinov i perspekti-vy farmakologicheskoy korrrekcii narushenij pri fokal'noj cerebral'noj ishemii [Cytoprotective effects of neurotrophins and the prospects for pharmacological correction of disorders in focal cerebral ischemia]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2013;4 (Prilozhenie);17-8. Russian.
3. Korobcov AV, Kalinichenko SG. EHksperimental'nye strategii issledovaniya ishemichesko-go insul'ta [Experimental strategies of investigation of ischemic stroke]. *ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. SS. Korsakova.* 2017;117(12-2):38-44. Russian.
4. Kalinichenko SG, Motavkin PA. Kora mozzhechka [the cerebral Cortex]. Moscow: Nauka; 2005. Russian.
5. Terekhov IV, Guk OV, Bondar' SS. Faktornyj analiz ehkspressii pattern-raspoznayushchih receptorov i terminal'nyh proteinkinaz MAPK/SAPK signal'nogo puti u rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii [Factor analysis of the expression of pattern-recognizing receptors and terminal protein kinases MAPK/SAPK signaling pathway from community-acquired pneumonia patients]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2017;3:156-62. Russian.
6. Terekhov IV, Voevodin AA, Bondar' SS. Terminal'nye komponenty IL1/TOLL i NF-B signal'nyh putej v mononuklearah cel'noj krvi u rekonvalescentov pnevmonii i vozmozhnost' ih korrrekcii nizkointensivnym izlucheniem chastotoj 1 Ggc [Terminal components of the IL1/TOLL and NF-B signaling pathway in mononuclear cells of whole blood of convalescents from pneumonia and the possibility of their correction by low-intensity radiation of 1 GHz]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2016;23(3):122-9. DOI:10.12737/21757 Russian.

7. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletka-mi cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [Production of cytokines cell-mi of whole blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave irradiation]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.
8. Hadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [the Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. Fundamen-tal'nye issle-dovaniya. 2014;10 (4):737-41. Russian.
9. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family, biology, pathophysiology and therapy. Nat. Rev. Drug. Discov. 2009;8(3):235-53.
10. Bronfman F, Lazo O, Flores C, Escudero C. Spatiotemporal Intracellular dynamics of neurotrophin and its receptors. Implications for neurotrophin signaling and neuronal function. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:33-65.
11. Burket J, Benson A, Tang A, Deutsch S. NMDA receptor activation regulates sociability by its effect on mTOR signaling activity. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2015;60:60-5.
12. Ceni C, Unsain N, Zeinieh M, Barker P. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:193-221.
13. Cristofaro B, Stone O, Caporali A, Dawbarn D, Ieronimakis N, Reyes M, Madeddu P, Bates D, Emanuelli C. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010;30:1143-50.
14. Deinhardt K, Chao MV. Trk Receptors. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:103-19.
15. Frade JM, Ovejero-Benito M. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances. Cell Cycle. 2015;14:712-20.
16. Glerup S, Nykjaer A, Vaegter CB. Sortilins in Neurotrophic Factor Signaling. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:165-89.
17. Huang B, Wei W, Wang G, Gaertig MA, Feng Y, Wang W, Li XJ, Li S. Mutant huntingtin downregulates myelin regulatory factor-mediated myelin gene expression and affects mature oligodendro-cytes. Neuron. 2015;85:1212-26.
18. Ishrat T, Sayeed I, Atif F, Hua F, Stein DG. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Neuroscience. 2012;210:442-50.
19. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. No-sotchu. 1986;8(1):1-8.
20. Kraemer B, Yoon S, Carter B. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. Handb. Exp. Pharmacol. 2014;220:121-64.
21. Li M, Inoue K, Si H, Xiong Z. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury. Acta Pharmacol Sin. 2011;32(6):734-40.
22. Lu H, Lu H, Hao Z, Jiao Q, Xie W, Zhang J, Lu Y, Cai M, Wang Y, Yang Z, Parker T, Liu Y. Neurotrophin-3 gene transduction of mouse neural stem cells promotes proliferation and neuronal differentiation in organotypic hippocampal slice cultures. Med. Sci. Monit. 2011;17:305-11.
23. Massa S, Yang T, Xie Y, Shi J, Bilgen M, Joyce J, Nehama D, Rajadas J, Longo F. Small molecule BDNF mimetics that activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. J. Clinical Investigation. 2010;120:1774-85.
24. Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, Kunugi H, Taguchi T. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity. Molecular and Cellular Neuroscience. 2006;31(1):70-84.
25. Verhovshek T, Cai Y, Osborne M, Sengelaub D. Androgen regulates brain-derived neurotrophic factor in spinal motoneurons and their target musculature. Endocrinology. 2010;151:253-61.
26. Wang H, Keiser J, Olszewski B, Rosebury W, Robertson A, Kovesdi I, Gordon D. Delayed angiogenesis in aging rats and therapeutic effect of adenoviral gene transfer of VEGF. Int. J. Mol. Med. 2004;13(4): 581-7.
27. Zhang J, Shi Q, Chen X, Yang P, Qi C, Zhang J, Lu H, Zhao L, Zhao B, Zheng P, Liu Y Retro-viral vector-mediated hypoxia-regulated neurotrophin-3 gene transfer reduces apoptosis induced by hypoxia in PC12 cells. Molecular Neurodegeneration. 2012;7(1):17.

Библиографическая ссылка:

Коробцов А.В., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-11.pdf> (дата обращения: 11.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16130. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 599.323.4-114.76:591.269-006.6

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС
НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

О.Ю. КОСТРОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, Л.М. МЕРКУЛОВА, Г.Ю. СТРУЧКО, А.А. КОТЁЛКИНА

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, 428015, Россия, e-mail: evkbiz@yandex.ru*

Аннотация. В работе с помощью общегистологических, люминесцентно-гистохимических и иммуногистохимических методов исследованы надпочечники 42 крыс-самок. Животные были разделены на 2 группы: контрольные животные ($n=13$), которым вводили изотонический раствор хлорида натрия и опытные крысы, которым опухоль молочной железы индуцировали введением канцерогена *N*-метил-*N*-нитрозомочевина. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1, 2 и 3 месяца после окончания инъекций. Выполняли забор надпочечников только у тех животных, у которых после введения канцерогена были обнаружены изменения в молочной железе. У крыс-самок через 1 и 2 месяца после окончания введения канцерогена наблюдались предраковые изменения в молочной железе. Через 3 месяца после инъекций обнаружен неинфильтрирующий внутримолочный рак, который был подтвержден гистологическими методами исследования. Установлено, что на фоне роста злокачественной опухоли молочной железы происходят морфофункциональные изменения в надпочечниках. Обнаруживаются увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток, волнообразные изменения уровня биогенных аминов, изменение ширины коркового вещества, количества дендритных и пролиферирующих клеток, дегранулированных форм тучных клеток. При этом выявлено, что степень данных изменений возрастала параллельно с ростом злокачественности опухоли молочной железы.

Ключевые слова: надпочечники, рак молочной железы, биогенные амины, люминесцирующие клетки, тучные клетки

**MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ADRENAL GLANDS IN THE RAT ON
THE BACKGROUND OF BREAST CANCER DEVELOPMENT**

O.YU. KOSTROVA, I.S. STOMENSKAJA, L.M. MERKULOVA, G.YU. STRUCHKO, A.A. KOTELKINA

*Chuvash State I.N. Ul'yanov University, Moscow Av., 15, Cheboksary, 428015, Russia,
e-mail: evkbiz@yandex.ru*

Abstract. The adrenal glands of 42 female rats were studied using general histological, luminescent-histochemical and immunohistochemical methods. The animals were divided into 2 groups: control animals ($n=13$), who were administered isotonic sodium chloride solution and experimental rats, which induced breast tumor with the introduction of carcinogen *N*-methyl-*N*-nitrosourea. Removal of animals from experiment was carried out in 1, 2 and 3 months after the end of injections. Adrenal glands were collected only in those animals that had changes in the mammary gland after the introduction of the carcinogen. In female rats, 1 and 2 months after the end of carcinogen administration, precancerous changes in the mammary gland were observed. 3 months after the injection, non-infiltrating intraductal cancer was detected, which was confirmed by histological methods. It was found that morphological and functional changes in the adrenal glands occur against the background of growth of malignant breast tumor. An increase in the number of luminescent granular cells, wavy changes in the level of biogenic amines, changes in the width of the cortical substance, the number of dendritic and proliferating cells, degranulated forms of mast cells are found. It was revealed that the degree of these changes increased in parallel with the growth of breast tumor malignancy.

Key words: adrenals, breast cancer, biogenic amines, luminescent cells, mast cells

Введение. Молочная железа является важным органом репродуктивной системы женщины [2]. В последнее время все больше женщин страдают патологией этой железы, при этом некоторые заболевания приводят к малигнизации. Ежегодно в мире выявляется более миллиона случаев заболевания раком молочной железы. В последнее время наблюдается рост злокачественных новообразований молочной железы у женщин молодого возраста [9].

На сегодняшний день известно, что рак молочной железы – это полиэтиологическое заболевание [1]. По мнению некоторых авторов [1] факторы риска данной патологии делятся на 5 групп: половые и возрастные; генетические [3]; репродуктивные; гормональные и обменные; влияние окружающей среды

и наличие вредных привычек. Чаще всего к развитию опухоли молочной железы приводит не один фактор, а целый комплекс.

В последнее время ученые стали уделять большое внимание изучению гормонального профиля больных раком [4, 5]. Гормоны координируют в организме сложные процессы, связанные с развитием, дифференцировкой и физиологическими ответами клеток тканей-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормон-зависимых генов [4]. Многочисленные исследования показывают высокий уровень эндогенных эстрогенов, прогестерона, кортизола и андрогенов у женщин уже на ранних стадиях рака молочной железы [10, 11, 12]. Отмечена также дисрегуляция секреции кортизола надпочечниками на фоне лечения рака молочной железы [13]. Поэтому изучение структур надпочечников на фоне развивающегося рака может способствовать более глубокому пониманию причин дисрегуляции секреции кортизола и работы оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в целом у онкобольных.

Цель работы – выявить изменения в структурах надпочечников у крыс-самок на фоне развития опухоли молочной железы.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 42 белых нелинейных крысах-самках. Все процедуры по уходу осуществлялись согласно правилам и нормам обращения с лабораторными животными. Контрольной группе животных ($n=13$) вводили изотонический раствор хлорида натрия. Остальным крысам-самкам ($n=29$) опухоль молочной железы индуцировали подкожным введением в основание левой верхней молочной железы канцерогена - *N*-метил-*N*-нитрозомочевины (МНМ) из расчета 2,5 мг на крысу 1 раз в неделю в течение 5 недель. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1, 2 и 3 месяца после окончания введения инъекций.

Для морфологического исследования выполняли забор надпочечников. Для исследования брали надпочечники только у тех крыс, у которых обнаружено развитие опухоли молочной железы.

У всех крыс с введением канцерогена выявлены различные трансформации молочной железы в зависимости от срока исследования. Через 1 и 2 месяца после окончания введения инъекций наблюдались предраковые изменения в органе. На сроке 3 месяца обнаружен неинфильтрирующий внутрипротоковый рак, который подтвержден гистологическими методами исследования.

Методы исследования:

1. *Люминесцентно-гистохимический метод Фалька-Хилларна в модификации Крохиной* – для избирательного выявления серотонина и катехоламинов в надпочечниках.

2. *Люминесцентно-гистохимический метод Кросса-Эвена-Роста* – для идентификации гистаминсодержащих структур надпочечников.

3. *Метод цитоспектрофлуориметрии* – для количественной оценки уровней серотонина (СТ), катехоламинов (КА) и гистамина (ГСТ) в структурах надпочечников.

4. *Окраска гематоксилином и эозином* с последующей морфометрией коркового и мозгового вещества надпочечников.

5. *Окраска полихромным толудиновым синим по Унна* – для качественной и количественной характеристики тучных клеток надпочечников.

6. *Иммуногистохимический метод* с использованием коммерческих моноклональных (МКАТ) и поликлональных (ПКАТ) антител производства *NovoCastra* (Великобритания) и фирмы *Santa Cruze* (США):

– МКАТ к маркеру клеточной пролиферации *PCNA*;

– ПКАТ к белку нейроэктодермы *S-100* для идентификации дендритных клеток.

Материал для исследования при проведении иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24 ч, выполняли стандартную спиртово-ксилоловую проводку. Подготовленные образцы тканей заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37⁰ С в течение 18 ч. Демаскировка и иммуногистохимическая окраска проводилась ручным способом с использованием системы визуализации *NovoLink polymer*. Контролем иммуногистохимической реакции служила неимунизированная сывотка.

7. *Компьютерная морфометрия.* Количественные измерения интенсивности мембран и цитоплазматических иммуногистохимических реакций выполнены с применением лицензионной программы «Микро-Анализ» (Россия). Интенсивность мембранной иммуногистохимической реакции оценена методом автоматического выделения и подсчета площади интересующего цветового спектра (*DAB*) по отношению к площади снимка с переводом числовых значений в проценты. Для каждого среза выполнены измерения в 10 полях зрения. Результат ядерной реакции оценивали путем подсчета позитивно окрашенных ядер на 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$, выражая результаты в процентах.

8. *Статистическая обработка.* Статистическую значимость полученных данных определяли по *t*-критерию Стьюдента. Данные представляли в виде средней арифметической величины (*M*) и ее средней ошибки (*m*).

Результаты и их обсуждение. При обработке надпочечников люминесцентно-гистохимическими методами у животных всех групп хорошо различаются корковое и мозговое вещество, люминесцирующее желтовато-зеленым свечением (рис. 1). Снаружи от коркового вещества хорошо визуализируется капсула, имеющая желтоватое свечение. В корковом веществе отчетливо выявляются три зоны: клубочковая, пучковая и сетчатая.

В надпочечниках животных всех групп свечение биогенных аминов выявляется в капсуле, корковом и мозговом веществе, а также в *люминесцирующих гранулярных клетках* (ЛГК) и их микроокружении.

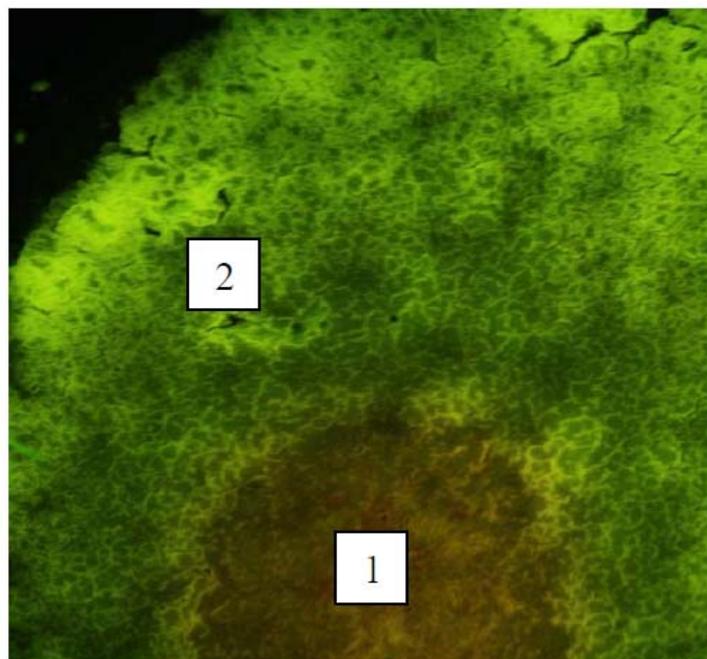


Рис. 1. Надпочечник. Интактная крыса. 1 – мозговое вещество; 2 – корковое вещество. Метод Фалька-Хилларпа. Микромед 3 Люм. Ув.× 10

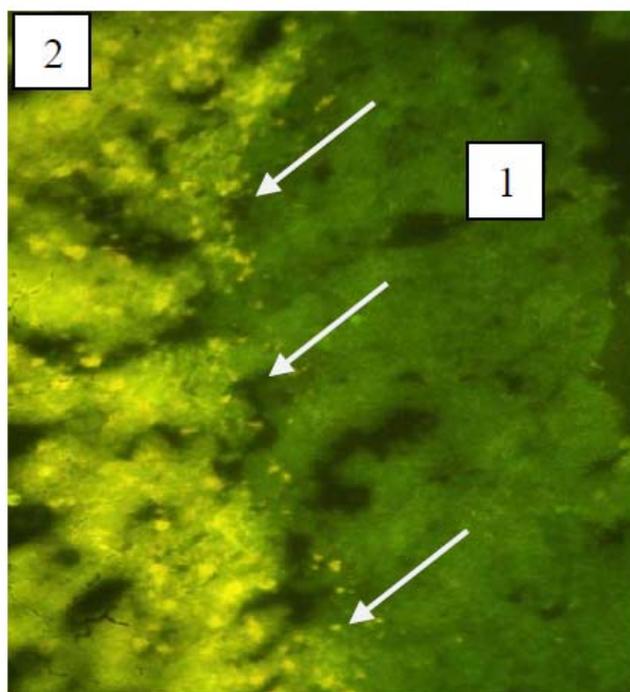


Рис. 2. Надпочечник. 3 месяца после окончания введения канцерогена. Увеличение количества ЛГК на границе мозгового и коркового вещества. 1 – мозговое вещество; 2 – корковое вещество. Метод Кросса-Эвена-Роста. Микромед 3 Люм. Ув.× 10

ЛГК у интактных крыс располагаются чаще всего на границе коркового и мозгового вещества в небольшом количестве ($2,89 \pm 0,22$), имеют оранжевое свечение и округлую форму. Иногда попадают клетки в участках мозгового вещества в небольшом количестве.

После введения канцерогена количество ЛГК достоверно увеличивается, особенно через 3 месяца после окончания курса инъекций (рис. 2). При этом встречаются клетки со слабой люминесценцией и с размытыми границами, но с плотными гранулами.

Уровень биогенных аминов в ЛГК у крыс с введением канцерогена также изменяется, причем изменения зачастую носят волнообразный характер (рис. 3).

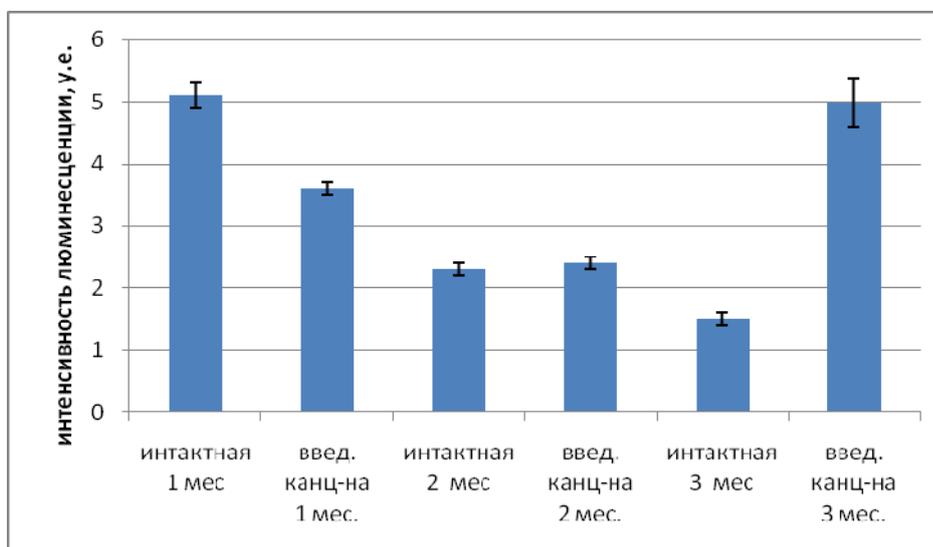


Рис. 3. Интенсивность люминесценции гистамина (у.е.) в люминесцирующих клетках надпочечников у интактных крыс и после введения канцерогена

Наибольшие изменения содержания биогенных аминов в остальных изучаемых структурах надпочечников также наблюдаются у животных с раком молочной железы. В некоторых препаратах у крыс с введением канцерогена видны сильно расширенные сосуды в мозговом веществе, что, по данным литературы, косвенно указывает на увеличение функциональной активности органа. Отмечается и сильная вакуолизация клубочковой зоны коркового вещества надпочечников.

Проведенная морфометрия выявила, что при введении канцерогена на сроке исследования 1 месяц достоверно увеличилась ширина сетчатой и пучковой зон надпочечников по сравнению с интактными животными в 1,4 раза и в 2 раза соответственно. На сроке 2 месяца ширина сетчатой и клубочковой зон по сравнению с интактными крысами соответствующего возраста, наоборот, достоверно уменьшилась. При этом площадь мозгового вещества достоверно не изменилась ни на одном из сроков исследования.

При окраске надпочечников полихромным толуидиновым синим тучные клетки выявляются в капсуле надпочечников и прилегающей к ней жировой клетчатке. В препаратах интактных крыс встречаются единичные тучные клетки: количество на срез составляет $4,9 \pm 1,84$. Чаще всего – это слабо дегранированные клетки (72%).

Изменение количества и степени дегрануляции тучных клеток у крыс с введением канцерогена напрямую зависит от стадии развития онкопроцесса. По мере развития новообразования (на сроке 3 месяца) количество тучных клеток достоверно увеличивается с преобладанием тотально дегранированных и деструктивных форм клеток.

При обработке срезов иммуногистохимическими методами выявлены достоверные изменения только в корковом веществе надпочечников. $S-100^+$ клетки у интактных животных в основном располагаются в несколько рядов вокруг мозгового вещества, больше в сетчатой зоне. У опытной же группы эти клетки хаотично разбросаны по всему корковому веществу надпочечников. Через 1 и 2 месяца после окончания курса инъекций количество дендритных клеток по сравнению с интактными животными соответствующего возраста незначительно уменьшается. На сроке 3 месяца количество $S-100^+$ клеток, наоборот, достоверно увеличивается в 2,6 раза.

Экспрессия маркера пролиферирующих клеток у животных на фоне канцерогенеза по сравнению с интактными животными достоверно увеличивается на всех сроках (рис. 4, 5). При этом наибольшие изменения снова наблюдаются на последнем сроке исследования - $78,2\% \pm 4,5$ против $23,95\% \pm 2,8$.

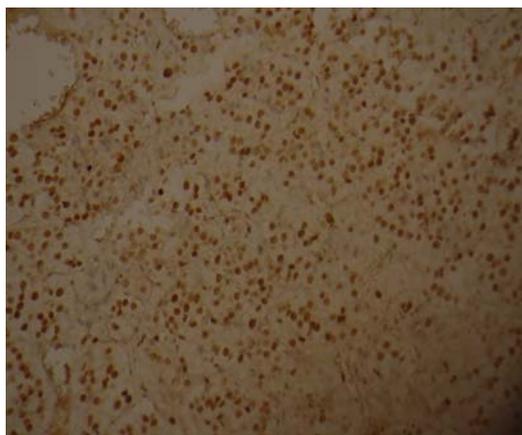


Рис. 4. Экспрессия пролиферирующих клеток в корковом веществе надпочечников у интактной крысы. Иммуногистохимическая реакция к ядерному антигену пролиферирующих клеток. Микромед 3 Люм. Ув.×40



Рис. 5. Увеличение экспрессии пролиферирующих клеток в корковом веществе надпочечников у крыс через 1 месяц после окончания введения канцерогена. Иммуногистохимическая реакция к ядерному антигену пролиферирующих клеток. Микромед 3 Люм. Ув.×40

Таким образом, наше исследование показало, что на фоне роста злокачественной опухоли молочной железы происходят морфофункциональные изменения в надпочечниках. Нами наблюдались следующие трансформации в органе: увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток, волнообразные изменения уровня биогенных аминов, изменение ширины коркового вещества, увеличение количества пролиферирующих клеток, дегранулированных и деструктивных форм тучных клеток. При этом выявлено, что степень данных изменений возрастала параллельно с развитием злокачественности опухоли молочной железы.

Есть данные, что тучные клетки тесно взаимосвязаны с опухолевым ростом и участвуют в этом процессе различными путями [6]. Увеличение количества распадающихся тучных клеток, особенно через 3 месяца после окончания введения канцерогена, свидетельствует о понижении их функции, а значит о дисфункции надпочечника в целом [14].

Возможно, что одной из причин морфофункционального изменения надпочечников может явиться дисфункция в системе надпочечники-гипофиз-тимус. Тимус участвует в формировании противоракового иммунного ответа, так как в этом органе происходит дифференцировка основных популяций *T*-лимфоцитов под влиянием клеток микроокружения [7]. Тимус участвует в регуляции гормонального равновесия, действуя параллельно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом.

Введение крысам-самкам канцерогена МНМ приводит к морфофункциональным изменениям и в тимусе, что описывалось нами в предыдущих работах [8]. Посредниками взаимодействия тимуса и надпочечников в этом случае могут являться клетки АПУД-серии, которые способны при их стимуляции секретировать различные факторы.

Литература

1. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11, №4. С. 58–70.
2. Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Распространенность факторов риска развития заболеваний молочных желез у девочек-подростков // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10, №1. С. 64–67.
3. Иванов А.М., Любченко Л.Н., Огнерубов Н.А. Генетическое тестирование и наследственный рак молочной железы. В книге: Молекулярно-генетические маркеры опухолей. Москва, 2016. С. 23–45.
4. Кит О.И., Бандовкина В.А., Францианц Е.М., Росторгуев Э.Е., Бализин-Парфенов И.В., Черярина Н.Д. Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге // Опухоли головы и шеи. 2016. Т. 6, №2. С. 50–55.
5. Козлова М.Б., Францианц Е.М., Джабаров Ф.Р., Розенко Л.Я., Колычева Е.В. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус больных раком носоглотки: особенности динамики под влиянием химиолучевой и лучевой терапии // Сибирское медицинское обозрение. 2012. №2 (74). С. 19–23.
6. Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В. Тучные клетки тимуса на фоне развития аденокарциномы толстой кишки // Современные проблемы науки и образования. 2013. №2.
7. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Бессонова К.В., Драндрова Е.Г., Стоменская И.С. Акцидентальная инволюция крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, индуцируемой 1,2-диметилгидразином на фоне удаления селезенки // Вестник Чувашского университета. 2012. №3. С. 416–423.
8. Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Котёлкина А.А., Стоменская И.С., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н. Морфофункциональные изменения надпочечников и тимуса у крыс при введении канцерогена N-метил-N-нитрозомочевин // Acta Medica Eurasica. 2016. №3. С. 49–53.
9. Травина М.Л., Попов А.Г. Особенности диагностики внутрипротоковых заболеваний молочных желез у девочек-подростков на примере клинических случаев. Алгоритм обследования и лечения патологии в подростковом возрасте // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, №2. С. 183–189.
10. Sakoda L.C., Blackston C., Doherty J.A., Ray R.M., Lin M.G., Stalsberg H. Polymorphisms in steroid hormone biosynthesis genes and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008. № 17(5). P. 1066–1073. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-77-2680; PubMed Central PMCID: PMC2791045.
11. Lange C.A., Hyy D. Progesterone and breast cancer // Womens Health (Lond). 2008. № 4(2). P. 151–162. doi: 10.2217/17455057.4.2.151; PubMed Central PMCID: PMC4038907.
12. Wang W., Xu Z.Z., Costanzo M., Boone C., Lange C.A., Myers C.L. Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer // PLoS Genet. 2017. № 13(9). e1006973. doi: 10.1371.
13. Schmidt M.E., Semik J., Habermann N., Wiskemann J., Ulrich C.M., Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients // Brain Behav Immun. 2016. №52. P. 98–105. doi: 10.1016.
14. Glajcar A., Szpor J., Pacek A., Tyrak K.E., Chan F., Streb J., Hodorowicz-Zaniewska D., Okon K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment // Virchows Arch. 2017. № 470(5). P. 505–515. doi: 10.1007.

References

1. Bepalov VG, Travina ML. Fibrozno-kistoznaya bolezn' i risk raka molochnoj zhelezy (obzor literatury) [Fibrocystic disease and risk of breast cancer (literature review)]. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2015;11(4):58-70. Russian.
2. Gumenyuk OI, CHernenkov YUV. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiya zabolevanij molochnyh zhelez u devochek-podrostkov [Rasprostranennosti risk factors of development of diseases of mammary glands in adolescent girls]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015;10(1):64-7. Russian.
3. Ivanov AM, Lyubchenko LN, Ognerubov NA. Geneticheskoe testirovanie i nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy [Genetic testing and hereditary breast cancer. In the book: Molecular genetic markers of tumors]. V knige: Molekulyarno-geneticheskie markery opuholej. Moscow; 2016. Russian.
4. Kit OI, Bandovkina VA, Franciyanc EM, Rostorguev EHE, Balyazin-Parfenov IV, CHerya-rina ND. Rol' gormonal'nogo faktora v razvitii pervichnogo i vtorichnogo opuholevogo processa v golovnom mozge [the role of hormonal factors in the development of primary and secondary tumor process in the brain]. Opuholi golovy i shei. 2016;6(2):50-5. Russian.
5. Kozlova MB, Franciyanc EM, Dzhabarov FR, Rozenko LYA, Kolycheva EV. Tireoidnyj i glyukokortikoidnyj status bol'nyh rakom nosoglotki: osobennosti dinamiki pod vliyaniem himioluchevoj i lucevoj terapii

[Thyroid and glucocorticoid status in patients with cancer of the nasopharynx: features of dynamics under the influence of chemo- and radiotherapy]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2012;2 (74):19-23. Russian.

6. Kostrova OYU, Merkulova LM, Struchko GU, Mihajlova MN, Moskvichev EV. Tuchnye kletki timusa na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki [the Fat cells of the thymus on the background of the development of adenocarcinoma of the colon]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;2. Russian.

7. Kostrova OU, Mihajlova MN, Struchko GYU, Merkulova LM, Bessonova KV, Drandrova EG, Stomenskaya IS. Akcidental'naya involyuciya krysa na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki, inducirovanoj 1,2-dimetilgidrazinom na fone udaleniya selezenki [Accidental involution of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon induced by 1,2-dimethylhydrazine on the background of the removal of the spleen]. *Vestnik CHuvashskogo universiteta*. 2012;3:416-23. Russian.

8. Kostrova OYU, Merkulova LM, Kotyolkina AA, Stomenskaya IS, Struchko GYU, Mihajlova MN. Morfofunkcional'nye izmeneniya nadpocheknikov i timusa u krysa pri vvedenii kancerogena N-metil-N-nitrozomocheviny [Morphological and functional changes of adrenal and thymus of rats with the introduction of the carcinogen N-methyl-N-nitrosomocovina]. *Acta Medica Eurasica*. 2016;3:49-53. Russian.

9. Travina ML, Popov AG. Osobennosti diagnostiki vnutripotokovyh zabolovanij moloch-nyh zhelez u devochek-podrostkov na primere klinicheskikh sluchaev. Algoritm obsledovaniya i lecheniya patologii v podrostkovom vozraste [features of diagnosis of intra-flowing diseases of the mammary glands in adolescent girls on the example of clinical cases. The algorithm of examination and treatment of pathology in adolescence]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(2):183-9. Russian.

10. Sakoda LC, Blackston C, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Stalsberg H et al. Polymorphisms in steroid hormone biosynthesis genes and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(5):1066-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-77-2680; PubMed Central PMCID: PMC2791045.

11. Lange CA, Hyy D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond)*. 2008; 4(2):151-62. doi: 10.2217/17455057.4.2.151; PubMed Central PMCID: PMC4038907.

12. Wang W, Xu ZZ, Costanzo M, Boone C, Lange CA, Myers CL. Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer *PLoS Genet*. 2017. Sep 28; 13(9):e1006973. doi: 10.1371.

13. Schmidt ME, Semik J, Habermann N, Wiskemann J, Ulrich CM, Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb; 52:98-105. doi: 10.1016.

14. Glajcar A, Szpor J, Pacek A, Tyrak KE, Chan F, Streb J, Hodorowicz-Zaniewska D, Okon K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment. *Virchows Arch*. 2017 May; 470(5):505-515. doi: 10.1007.

Библиографическая ссылка:

Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А. Морфофункциональные изменения надпочечников крыс на фоне развития рака молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-12.pdf> (дата обращения: 12.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 616-092.19:57.047:616.127:613.36

**АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

М.В. КОНДАШЕВСКАЯ, Е.А. ПОНОМАРЕНКО

ФГБУ «НИИ морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия

Аннотация. Последствия воздействия посттравматического стрессового расстройства на морфофункциональное состояние жизненно важных органов – печени и сердца, при моделировании наиболее валидного предаторного стресса, являются малоизученными и представляют большой теоретический и практический интерес. По традиционным показателям, регистрируемым в приподнятом крестообразном лабиринте – времени, проведенном в открытых рукавах, а также новым для этой модели – локомоторной активности, а также 17-ти разновидностям психоэмоциональных проявлений, судили о развитии тревожно-депрессивного состояния. Также важным признаком развития посттравматического стрессового расстройства является снижение уровня циркулирующего кортикоостерона, отмеченное в нашем исследовании. О функциональном состоянии печени и миокарда судили по морфологическим и морфометрическим изменениям. При посттравматическом стрессовом расстройстве в печени зарегистрировано развитие жировой дистрофии и снижение содержания гликогена в гепатоцитах и кардиомиоцитах. Полученные данные указывают на расстройство углеводно-жирового метаболизма и, судя по нарушению биоэнергетических ресурсов, запасаемых в виде гликогена в печени и миокарде, на донологическое состояние этих органов.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, печень, миокард, морфология, поведение, кортикоостерон, крысы Вистар.

**ANALYSIS OF MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF LIVER AND HEART AT MODELING
POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER**

M.V. KONDASHEVSKAYA, E.A. PONOMARENKO

Scientific Research Institute of Human Morphology, Tzurupy Str., 3, Moscow, 117418, Russia

Abstract. The consequences of the impact of posttraumatic stress disorder (PTSD) on the morpho-functional state of extremely important organs - the liver and heart, while modeling the most valid predator stress, are poorly understood and of great theoretical and practical interest. According to the traditional indices recorded in elevated plus maze - the time spent in the open arms, as well as the new for this model - locomotor activity, as well as 17 varieties of psycho-emotional manifestations, the development of an anxiety-depressive state was judged. An important indicator of the development of PTSD is a decrease in the level of circulating corticosterone. The functional state of the liver and myocardium was judged by morphological studies and morpho-metric parameters. Under PTSD, the development of fatty degeneration and a decrease in glycogen content in liver and myocardium cells was registered. The obtained data indicate a disorder in the fats in the liver and myocardium, judging by the violent of bioenergetic resources stored in the form of glycogen.

Key words: posttraumatic stress disorder, liver, heart, morphology, behavior, corticosterone, Wistar rats.

Известно, что стресс-реакция является необходимым звеном адаптации организма к многообразным факторам среды. Однако, при действии избыточно сильных стрессоров, стресс-реакция может приобретать чрезмерную интенсивность и длительность, и из звена адаптации превратиться в звено патогенеза различных заболеваний [7-9]. *Посттравматическое стрессовое расстройство* (ПТСР) – одно из редких заболеваний, где можно выявить причину ПТСР – стрессорные события, которые легко диагностируются в тех случаях, когда в анамнезе пациента есть указание на перенесенный дистресс. Категория ПТСР включена в группу тревожных расстройств. Очень часто ПТСР сопровождается отсроченным началом – в течение как минимум 6 месяцев после травматического события [3].

Несмотря на то, что достаточно давно известно, что ПТСР сопровождается высокой частотой сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее распространенными считаются ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения мозгового кровообращения, а также патология печени и т.д., сведения об этих заболеваниях фрагментарны и малочисленны. Еще меньше экспериментальных работ, отражающих морфофункциональное состояние висцеральных органов при ПТСР.

Цель исследования – охарактеризовать морфофункциональное состояние печени и сердца при моделировании предаторного посттравматического стрессового расстройства у половозрелых самцов крыс Вистар.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в осенне-зимний период на 20 половозрелых самцах крыс Вистар (питомник Столбовая, исходная масса тела 180 ± 25 г), содержащихся в отдельных клетках по 10 особей. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных.

Сформировано 2 группы животных: 1 – крысы, у которых моделировали ПТСР, помещая их в условия воздействия запаха хищника (кошачьей мочи, предаторный стресс) в течение 10 сут по 10 мин ежедневно, с последующим содержанием 14 сут в обычных условиях (группа ПТСР); 2 – интактные крысы. Общая длительность эксперимента 24 дня.

Для выявления поведенческих и психоэмоциональных проявлений развития ПТСР, всех животных в конце эксперимента (на 24-й день) тестировали поодиночке в *приподнятом крестообразном лабиринте* (ПКЛ) модифицированном М.В. Кондашевской [1, 2]. В тесте ПКЛ регистрировали в течение 600 с: время нахождения в открытых и закрытых рукавах; *локомоторную активность* (ЛА – число зон, пересекаемых за 600 с); виды психоэмоциональных проявлений (всего 17), разделенных на классы [1.2].

На 25-й день животных выводили из эксперимента. Для гистологического исследования фрагменты печени и миокарда фиксировали в 10% забуференном формалине. Часть кусочков печени и сердца заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления гликогена использовали метод А.Л. Шабадаса с проведением контрольных опытов с амилазой. Для выявления нейтральных жиров в печени готовили срезы толщиной 7 мкм на микротоме-криостате и окрашивали суданом III. На микрофотографиях срезов всех органов, полученных с помощью микроскопа «*Axioplan 2 imaging*», проводили определение оптической плотности окраски, используя компьютерную программу *ImageJ*. Измерение всех параметров в нашем эксперименте производили слепым методом.

Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ *Statistica 8.0*. В связи с отсутствием нормального распределения, множественные статистически значимые различия определяли с помощью критерия Краскела-Уолисса, который предназначен для проверки разности медиан нескольких выборок. Результаты выражали как *Me (Q_н; Q_в)* – медиана, нижний и верхний квартили. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего следовало доказать, что в нашем эксперименте воспроизведено ПТСР. С целью выявления поведенческих показателей, свидетельствующих о тревожно-депрессивном состоянии, крыс тестировали в ПКЛ. Установлено, что по сравнению с контролем животные группы ПТСР характеризовались снижением локомоторной активности и времени нахождения в открытых рукавах ПКЛ на 63,2 и 67,9 % соответственно (табл. 1). Многие авторы считают эти признаки проявлением тревожно-депрессивного состояния [14, 15].

Таблица 1

Показатели поведения при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (600 с) и уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс Вистар при моделировании ПТСР
Me (Q_н; Q_в)

Показатели / Группы	Время нахождения в открытых рукавах (с)	Локомоторная активность	Контекстные реакции (число)	Пассивные реакции (число)	Активные реакции (число)	Уровень кортикостерона (нмоль/л)
Контроль	181,5 (125,1;280,2)	164,3 (91,2;151,3)	19,47 (17,32;28,11)	0,66 (0,04;1,22)	0,26 (0,09;0,54)	397,6 (289,2;574,1)
ПТСР	108,1* (20,2;185,1)	100,7* (53,2;147,1)	24,61* (8,11;24,67)	1,63* (0,50;20,02)	1,29* (0,71;1,43)	199,8* (142,7;306,2)

Примечание: * $p \leq 0,05$ – достоверно значимые отличия от контроля.

В связи с тем, что применяемые до настоящего времени методики тестирования поведения экспериментальных животных не соответствуют диапазону клинических проявлений ПТСР у людей, мы использовали регистрацию расширенного спектра психоэмоциональных проявлений, обычно демонстрируемых крысами в различных средах [1, 2]. Следует отметить, что по сравнению с контролем крысы, у которых моделировали ПТСР, демонстрировали значительно большее число и разновидностей психоэмоциональных проявлений, относящихся ко всем классам реакций (табл. 1). Следовательно, животные

этой группы проявляли высокий уровень эмоционального возбуждения. Судя по увеличению числа контекстных проявлений, можно заключить, что крысы испытывали затруднение при ориентации в пространстве (табл. 1). Возможно также, что это является отражением нарушения механизмов функционирования некоторых структур центральной нервной системы, принимающих участие в принятии решения при выборе направления движения. Эти выводы подтверждаются сведениями других исследователей, обнаруживших при ПТСР дисфункцию пространственной памяти, опосредованной гиппокампом [14]. Многие авторы считают причиной указанных изменений уменьшение объема этой структуры [16, 17]. В нашем эксперименте зарегистрировано также значительное возрастание пассивно- и активно-оборонительных реакций, что указывает на тревожно-депрессивное состояние и развитие невроза и стресса у этих крыс (табл. 1), аналогичное таковому при ПТСР у человека [4].

Необходимо подчеркнуть значительное отличие воздействия ПТСР на *гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему* (ГГАС) от других разновидностей стресса. Если большинство разновидностей стресса приводит к гиперактивации ГГАС, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи и повышению уровня кортикостерона в крови лабораторных грызунов (кортизола у людей), и только при ПТСР формируется её сенситизация и снижение уровня кортикостерона (кортизола) в крови [12, 18]. В настоящее время снижение уровня кортизола у пациентов с ПТСР и кортикостерона в экспериментальных исследованиях рассматривается в качестве важного фактора патогенеза и для характеристики адекватности модельных аналогов этой патологии у животных [5, 10]. В нашем исследовании применение витального предаторного стресса привело к ярко выраженному снижению уровня кортикостерона в сыворотке крови животных группы ПТСР в 2 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Таким образом, в настоящей работе установлено, что, используя предаторный стресс при моделировании ПТСР, у крыс Вистар сформировалась генерализованная реакция организма, проявляющейся, прежде всего, в поведенческих признаках тревожности и снижении уровня кортикостерона в сыворотке крови.

Как известно, стрессорная реакция во многом определяет развитие морфологических, функциональных и биохимических изменений одного из самых больших органов – печени, играющей стратегическую роль в регуляции биологически активных веществ и участвующей во многих процессах, происходящих в организме животных и человека [6]. При морфологическом исследовании печени крыс, у которых моделировали ПТСР, нами установлено, что балочное и дольковое строение органа оставалось сохранным, однако в гепатоцитах выявлена крупно-, средне- и мелкокапельная жировая дистрофия, верифицированная при окраске суданом III. В связи с этим, оптическая плотность срезов печени животных группы ПТСР превышала контрольные значения на 31,9% (табл. 2). Из полученных данных следует, что нами выявлена стресс-индуцированная дисрегуляция липидного метаболизма и можно предположить, что это изменение произошло путем увеличения транскрипционной активности генов, участвующих в синтезе липидов.

Печень является одним из наиболее важных органов, накапливающих и поставляющих для использования в различных процессах энергоемкие вещества, большая часть которых представлена гликогеном. В нашем исследовании, судя по интенсивности гистохимической реакции на гликоген, установлено, что у животных группы ПТСР выявлено достоверно значимое снижение показателей оптической плотности содержания гликогена в печени на 34,9%, (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели печени и сердца крыс Вистар при моделировании ПТСР
Me (Q_н; Q_в)

Показатели/Группы	Органы	Оптическая плотность окраски на жиры усл.ед.	Оптическая плотность окраски на гликоген усл.ед.
Контроль	Печень	108,8(89,8; 122,4)	219,5(188,9; 289,2)
	Сердце	----	279,8(241,4; 298,9)
ПТСР	Печень	143,5*(129,3; 176,7)	162,7*(109,5; 191,4)
	Сердце	----	209,98*(208,6; 216,7)

Примечание: * $p \leq 0,05$ – достоверно значимые отличия от контроля.

Достаточно давно известно, что стресс и нарушение метаболизма печени играют ведущую роль в возникновении основных заболеваний сердца. При исследовании срезов миокарда, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что при ПТСР можно обнаружить гетерохромазию эозиновой окраски, извитость мышечных волокон, нарушение поперечной исчерченности, в некоторых мышечных ядрах нарушена гомогенизация хроматина. Указанные морфологические изменения свидетельствуют о нару-

шении функциональной активности мышечных волокон миокарда. Этот вывод подтверждался данными анализа оптической плотности окраски на содержание гликогена в миокарде. Судя по оптической плотности окраски на гликоген, можно заключить, что содержание этого полисахарида в миокарде крыс группы ПТСР было снижено на 33,3% по сравнению с контролем (табл. 2). Как известно, запасы гликогена важны для поддержания нормальной сократительной активности миокарда. Существуют убедительные доказательства возникновения болезней, связанных с нарушением метаболизма гликогена [8].

Таким образом, в настоящем исследовании в печени крыс, у которых моделировали ПТСР, выявлено нарушение углеводно-жирового метаболизма. Кроме того, в печени и миокарде этих животных обнаружен дефицит биоэнергетических ресурсов, запасаемых в виде гликогена. После дополнительных исследований уровень гликогена в этих органах может быть прогностическим признаком, на который следует ориентироваться для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Выводы:

1. Десятиминутная экспозиция кошачьей мочи в течение 10 дней с двухнедельным периодом содержания крыс Вистар в обычных условиях приводит к развитию ПТСР с проявлением основных его признаков – формированием тревожно-депрессивного поведения и снижением уровня циркулирующего кортикостерона.
2. При моделировании предаторного стресса у самцов крыс Вистар развивается нарушение углеводно-жирового метаболизма в печени, проявляющееся в виде жировой дистрофии и снижении уровня гликогена в гепатоцитах.
3. ПТСР, моделируемое в эксперименте, индуцирует падение уровня гликогена в миокарде.
4. Изменения метаболизма в печени и миокарде свидетельствуют о донозологическом состоянии этих органов.

Литература

1. Кондашевская М.В. Экспериментальная оценка влияния малых доз гепарина на поведение и морфофункциональное состояние печени крыс Вистар при посттравматическом стрессовом расстройстве // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 10. С. 490–494.
2. Кондашевская М.В., Пономаренко Е.А. Характеристика поведенческих изменений, сопровождающихся снижением уровня кортикостерона при посттравматическом стрессовом расстройстве. Использование новых моделей и методов тестирования в эксперименте // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103, № 1. С. 61–70.
3. Молчанова Е.С. Посттравматическое стрессовое и острое стрессовое расстройство в формате DSM-V: внесенные изменения и прежние проблемы // Медицинская психология в России. 2014. Т. 6, № 1. С. 2.
4. Морозов П.В. Клинические эффекты коаксила и нейропластичность // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7, № 2. С. 79–83.
5. Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. Тест для выявления нарушений саморегуляции гипоталамо-адреноренальной системы // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2010. Т. 60, № 4. С. 500–506.
6. Цейликман В.Э., Цейликман О.Б. Стресс и неспецифический реактивный гепатит: монография. Челябинск: Издательство «ЮУрГУ», 2008. 151 с.
7. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378
8. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия анти-стрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 2). С. 371–375.
9. Хадарцев А.А., Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 15–17.
10. Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S., Paci E., Follesa P, Concas A, Porcu P., Serra M. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 133, № 1. P. 242–253.
11. Chandramouli C. Myocardial glycogen dynamics: new perspectives on disease mechanisms // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015. Vol. 42, № 4. P. 415–425.
12. Daskalakis N.P. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: From glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility // *Experimental Neurology*. 2016. Vol. 284. P. 133–140.
13. Goodman J. Impaired spatial memory and enhanced habit memory in a rat model of post-traumatic stress disorder // *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 22, №8. P. 663.

14. Kung J.C. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalinknockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder // *Journal of Biomedical Science (Electronic journal)*. 2010. URL: <http://www.jbiomedsci.com/content/17/1/29>.
15. Melchior C.L. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1994. Vol. 47, №3. P. 437–441.
16. Nelson M.D. Posttraumatic stress disorder symptom severity is associated with left hippocampal volume reduction: a meta-analytic study // *CNS Spectrums*. 2017. Vol. 22, № 4. P. 363–372.
17. O'Donovan A. Altered inflammatory activity associated with reduced hippocampal volume and more severe posttraumatic stress symptoms in Gulf War veterans // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 51. P. 557–566.
18. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005. Vol. 169. P. 371–403.

References

1. Kondashevskaya MV. E'ksperimental'naya ocenka vliyaniya mal'x doz geparina na povedenie i morfofunkcional'noe sostoyanie pecheni kry's Vistar pri posttravmaticheskom stressovom rasstrojstve [Experimental assessment of influence of small doses of heparin on behavior and a morfofunktsionalny condition of a liver of rats Vistar at post-traumatic stressful frustration]. *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny'*. 2017; 164(10):490-4. Russian.
2. Kondashevskaya MV, Ponomarenko EA. Karakteristika povedencheskix izmenenij, soprovozhdayushixsya snizheniem urovnya kortikosterona pri posttravmaticheskom stressovom rasstrojstve. Ispol'zovanie novy'x modelej i metodov testirovaniya v e'ksperimente [The characteristic of the behavioural changes which are followed by decrease in level of a kortikosteron at post-traumatic stressful frustration. Use of new models and methods of testing in an experiment]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM. Sechenova*. 2017;103(1):61-70.Russian.
3. Molchanova ES. Posttravmaticheskoe stressovoe i ostroe stressovoe rasstrojstvo v formate DSM-V: vneshennye izmeneniya i prezhnie problemy' [Post-traumatic stressful and sharp stressful frustration in the DSM-V format: the made changes and former problems] . *Medicinskaya psixologiya v Rossii*. 2014;6(1):2. Russian.
4. Morozov PV. Klinicheskie e'ffekty' koaksila i nejroplastichnost' [Clinical effects of a koaksil and neuroplasticity]. *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya*. 2005;7(2):79-83. Russian.
5. Ry'bnikova EA., Mironova VI, Pivina SG. Test dlya vy'yavleniya narushenij samoregulyacii gipofizarno-adrenokortikal'noj sistemy' [The test for identification of violations of self-control hypophysial adrenokortikal'noj systems]. *Zhurnal vy'sshej nervnoj deyatelnosti im. IP. Pavlova*. 2010;60(4):500-6. Russian.
6. Cejlikman VE', Cejlikman OB. Stress i nespecificheskij reaktivny'j gepatit: monografiya. Chelyabinsk: Izd-vo «YuUrGU»; 2008. Russian.
7. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihoemocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/ 13378.
8. Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG, Karaseva YUV, Morozova VI. Depressiya antistressovyh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo processa [Depression anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;4:371-5. Russian.
9. Hadarcev AA, Morozov VN. K sovremennoj traktovke mekhanizmov stressa [To modern interpretation of stress mechanisms]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2010;1:15-7. Russian.
10. Boero G, Pisu MG, Biggio F, Muredda L, Carta G, Banni S, Paci E, Follesa P, Concas A, Porcu P, Serra M. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology*. 2018;133(1):242-53.
11. Chandramouli C, Varma U, Stevens EM, Xiao RP, Stapleton DI, Mellor KM, Delbridge LM. Myocardial glycogen dynamics: new perspectives on disease mechanisms *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(4):415-25.
12. Daskalakis NP, Cohen H, Nievergelt CM, Baker DG, Buxbaum JD, Russo SJ, Yehuda R. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: From glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility. *Experimental Neurology*. 2016;284:133-40.
13. Goodman J, McIntyre CK. Impaired spatial memory and enhanced habit memory in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;22(8): 663.
14. Kung JC, Chen TC, Shyu BC, Hsiao S, Huang AC. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalinknockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *Journal of Biomedical Science (Electronic journal)* [internet]. 2010. Available from: <http://www.jbiomedsci.com/content/17/1/29>.

15. Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1994;47(3):437-41.

16. Nelson MD, Tumpap AM. Posttraumatic stress disorder symptom severity is associated with left hippocampal volume reduction: a meta-analytic study. *CNS Spectrums*. 2017;22(4):363-72.

17. O'Donovan A, Chao LL, Paulson J, Samuelson KW, Shigenaga JK, Grunfeld C, Weiner MW, Neylan TC. Altered inflammatory activity associated with reduced hippocampal volume and more severe posttraumatic stress symptoms in Gulf War veterans. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:557-66.

18. Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005;169:371-403.

Библиографическая ссылка:

Кондашевская М.В., Пономаренко Е.А. Анализ морфофункционального состояния печени и сердца при моделировании посттравматического стрессового расстройства // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-13.pdf> (дата обращения: 12.07.2018).*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 599.323.4-114.73:611.018.2

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР ТИМУСА
ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

А.А. КОТЁЛКИНА

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
пр-т Московский, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428015, Россия,
e-mail: ds6426@chebnet.com*

Аннотация. В работе проведен анализ морфологических изменений тимуса крыс на фоне введения канцерогенов *N*-метил-*N*-нитрозомочевина и 1,2-диметилгидразина и последующим развитием рака молочной железы и рака толстой кишки соответственно. При сопоставлении результатов в разных моделях канцерогенеза выявлены общие закономерности, а также некоторые отличия в морфологии и функциональной активности клеток тимуса. При воздействии канцерогенов были обнаружены изменения долек органа. Они приобретают веретенообразную форму, уменьшаются междольковые промежутки, паренхима органа замещается жировой и соединительной тканью, изменяется площадь мозгового и толщина коркового вещества. Отмечается увеличение количества люминесцирующих гранулярных клеток в исследуемых группах, достоверное повышение уровня гистамина, установлено достоверное увеличение тучных клеток за счет дегранулированных и полностью опустошенных форм.

Наблюдается увеличение количества *S*-100⁺ клеток и *CD*3⁺ клеток при развитии рака толстой кишки и рака молочной железы. Полученные изменения можно объяснить тем, что введение канцерогенов активирует клеточное звено иммунной системы.

Отмеченные изменения в структуре тимуса могут свидетельствовать о напряженности иммунной системы на фоне процессов канцерогенеза, а также о признаках развития акцидентальной инволюции органа при воздействии канцерогена 1,2-диметилгидразина. Можно предположить, что это связано с более агрессивным действием самого канцерогена 1,2-диметилгидразина по сравнению с канцерогеном *N*-метил-*N*-нитрозомочевина.

Ключевые слова: тимус, канцерогенез, *N*-метил – *N*-нитрозомочевина, 1,2-диметилгидразин, рак молочной железы, рак толстой кишки, тучные клетки, люминесцирующие гранулярные клетки.

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THYMUS TISSUE STRUCTURES IN CARCINOGENESIS
OF DIFFERENT LOCALIZATION**

A.A. KOTELKINA

*Chuvash State I.N. Ulyanov University,
Moskovsky Av., 15, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia, e-mail: ds6426@chebnet.com*

Abstract. The paper analyzes the morphological changes of rat thymus against the background of the carcinogens *N*-methyl-*N*-nitrosourea and 1.2-dimethylhydrazine administration and the subsequent development of breast cancer and colon cancer, respectively. When comparing the results in different models of carcinogenesis revealed common patterns, as well as some differences in the morphology and functional activity of thymus cells. When exposed to carcinogens were detected changes of the lobules of the organ. They acquire a spindle shape, with decreasing of the interlobular spaces, the parenchyma is replaced by adipose and connective tissue, there are also changes in the area of the medulla and the thickness of the cortical substance. There is an increase in the number of luminescent granular cells in the study groups, a significant increase in the level of histamine, a significant increase in mast cells due to degranulated and completely degranulated forms.

There is an increase in the number of *S*-100⁺ cells and *CD*3⁺ cells in the development of colon cancer and breast cancer. These changes can be explained by the fact that the introduction of carcinogens activates the cellular component of immune system.

The noted changes in the structure of the thymus may indicate the tension of the immune system against the background of carcinogenesis processes, as well as signs of the development of accidental organ involution under the influence of carcinogen 1.2-dimethylhydrazine. It can be assumed that this is due to the more aggressive action of the carcinogen 1.2-dimethylhydrazine compared to the carcinogen *N*-methyl-*N*-nitrosourea.

Key words: thymus, carcinogenesis, *N*-methyl-*N*-nitrosourea, 1.2-dimethylhydrazine, breast cancer, colon cancer, mast cells, luminescent granular cells

Введение. Проблема онкопатологии является одной из самых актуальных и сложных в медицине не только в России, но и во всем мире. К сожалению, отмечается повышение смертности от рака среди всех возрастных групп людей. На сегодняшний день известно множество причин, способных привести к развитию злокачественных новообразований: вредные факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, нарушение гормонального баланса, стресс, иммунодефицит и др. [1].

Всё чаще врачей и учёных, занимающихся проблемами онкологических заболеваний, интересует вопрос о роли иммунной системы при канцерогенезе [2]. Одна из важных ролей в противораковом иммунном ответе принадлежит тимусу, в котором происходит дифференцировка основных популяций *T*-лимфоцитов. Исследования процессов, развивающихся в органах иммунной системы, позволяют сформулировать принципы формирования и поддержания иммунной защиты в процессе прогрессирующего развития злокачественных новообразований, что, несомненно, является актуальной проблемой и для фундаментальной, и для клинической медицины.

Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние тимуса крыс после введения канцерогенов: *N*-метил-*N*-нитрозомочевины и 1,2-диметилгидразина, вызывающих развитие опухолей различной локализации.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 250 белых нелинейных крысах. Животные были разделены на 3 группы. Первая – интактные крысы ($n=50$). Вторая группа – животные с введением *N*-метил-*N*-нитрозомочевины в область одной молочной железы в дозе 2,5 мг на крысу ежедневно в течение 5 недель (в общей дозе 12 мг/крысу), индуцирующую развитие рака молочной железы ($n=100$). Третья группа – животные с внутрибрюшинным введением 1,2-диметилгидразина из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель (общая доза составила 80 мг/кг), вызывающего рак толстой кишки ($n=100$).

Из эксперимента животные были выведены через 1, 2 и 3 месяца после окончания введения канцерогенов. В статье представлены данные последнего месяца исследования, так как на этом сроке были выявлены наибольшие изменения. Объект исследования – тимус.

В процессе патоморфологического исследования установлено, что через 3 месяца после введения канцерогенов наблюдается прогрессирование опухолевого роста с развитием инфильтрирующего долькового рака молочной железы и развитием аденомы толстой кишки с признаками клеточной атипии.

В работе использовались:

1. Люминесцентно-гистохимические методы: Фалька – Хилларпа для избирательного определения *серотонина* (СТ) и *катехоламинов* (КА); Кросса-Эвена – Роста для избирательного определения уровня *гистамина* (ГСТ) в отдельных структурах тимуса. Уровень биогенных аминов определяли в условных единицах (у.е.) с помощью спектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ – 1А на микроскопе ЛЮМАМ - 4.

2. Для оценки суммарно-направленного влияния *биогенных аминов* (БА) определяли соотношение (СТ+ГСТ)/КА. Этот показатель свидетельствует о функциональной активности клеток [4].

3. Метод окраски полихромным толуидиновым синим по Унна – для качественного и количественного определения популяции тучных клеток тимуса. По степени дегрануляции клеток выделяют: Т-0 — недегранулированные тучные клетки с плотно заполненными неразличимыми гранулами и ядром; Т-1 — клетки с отдельно различимыми гранулами и неполностью замаскированным ядром; Т-2 — клетки с хорошо различимыми гранулами как внутри, так и вокруг клетки и отчетливым ядром; Т-3 — опустошенные тучные клетки с единичными гранулами внутри и рассеянными гранулами вокруг клетки.

4. Окраска гематоксилином и эозином с последующей морфометрией коркового и мозгового вещества тимуса.

5. Иммуногистохимические методы с использованием *коммерческих моноклональных* (МКАТ) и *поликлональных* (ПКАТ) антител производства *NovoCastra* (Великобритания) и фирмы *Santa Cruze* (США): поликлональных антител к белку *S-100⁺* клеток - маркеру дендритных клеток, моноклональных антител к кластеру дифференцировки лимфоцитов 3 типа (*CD3⁺*).

6. Достоверность полученных результатов эксперимента оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента ($p \leq 0,01$). Данные представляли в виде средней арифметической величины (*M*) и ее средней ошибки (*m*).

Результаты и их обсуждение. Дольки тимуса интактных крыс имеют полигональную форму, ограничены друг от друга междольковыми соединительнотканью септами, хорошо определяются корковое и мозговое вещество. При люминесцентной микроскопии выявляются *люминесцирующие гранулярные клетки* (ЛГК) премедулярной и субкапсулярной зон, тучные клетки.

При окраске гематоксилином и эозином у животных при канцерогенезе наблюдаются изменения в структуре тимуса. Дольки приобретают веретенообразную форму, уменьшаются междольковые промежутки. Однако, замещение паренхимы органа жировой и соединительной тканью больше выражено при введении 1,2-диметилгидразина. При введении этого же канцерогена происходит уменьшение и площади мозгового вещества, и толщины коркового вещества.

При введении канцерогена, вызывающего рак молочной железы, площадь мозгового вещества уменьшается в 2 раза, а толщина коркового, напротив, возрастает в 1,5 раза по сравнению с группой интактных животных.

На фоне введения канцерогенов при люминесцентной микроскопии количество ЛГК достоверно увеличивается в опытных группах. Если у интактных крыс люминесцирующие гранулярные клетки образуют непрерывную границу между корковым и мозговым веществом, то при введении канцерогенов клетки премедуллярной зоны располагаются хаотично по всему корковому веществу. При этом мозговое вещество приобретает неправильную амёбовидную форму.

Через 3 месяца в ЛГК на фоне введения канцерогенов обнаруживается достоверное увеличение уровня гистамина, наибольшее – при введении канцерогена, вызывающего развитие рака молочной железы. Так, в клетках премедуллярной зоны ГСТ возрастает в 2 раза ($p \leq 0,01$), в клетках субкапсулярной зоны – в 3,3 раза ($p \leq 0,01$), в тимоцитах коркового и мозгового вещества и в тучных клетках – в 2 раза ($p \leq 0,01$) по сравнению с интактными животными (рис. 1). Уровень серотонина и катехоламинов при воздействии различных канцерогенов изменяется разнонаправлено.

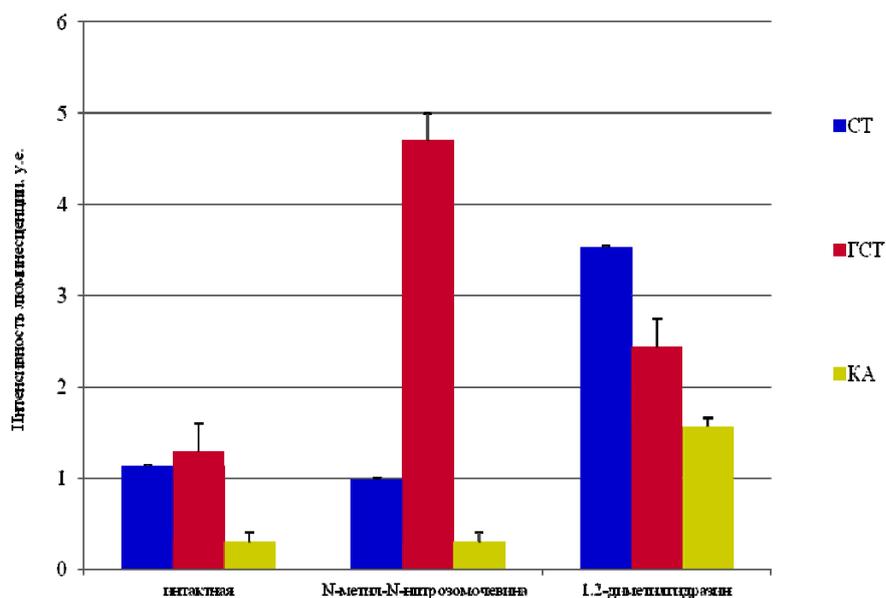


Рис. 1. Интенсивность люминесценции биогенных аминов (у.е.) в клетках субкапсулярной зоны у интактных крыс и через 3 месяца после введения канцерогенов

При изучении соотношения (СТ+ГСТ)/КА, свидетельствующего о функциональной активности клеток тимуса, при развитии опухоли молочной железы было выявлено увеличение этого показателя в клетках премедуллярной и субкапсулярной зон в 3 раза, в тимоцитах коркового вещества – почти в 4 раза, в тучных клетках – в 2,2 раза по сравнению с интактными животными того же возраста. По данным литературы, это может свидетельствовать о подавлении функциональной активности клеток тимуса на фоне процесса канцерогенеза [4]. При раке толстой кишки наблюдаются противоположные изменения этого показателя, что говорит об увеличении функциональной активности клеток тимуса.

Тучные клетки, различные по степени дегрануляции, выявляются в междольковых промежутках органа у интактных крыс в небольшом количестве. При этом преобладают недегранулированные Т-0 (41%) и слабодегранулированные Т-1 (30%) формы.

Через 3 месяца после введения канцерогенов общее количество тучных клеток достоверно увеличивается, что больше выражено на фоне развития опухоли толстой кишки. При этом преобладают дегранулированные клетки Т-2 и полностью опустошенные Т-3 формы – 26% и 52% соответственно при раке толстой кишки, 33% и 25% соответственно при развитии рака молочной железы.

И при раке толстой кишки, и раке молочной железы $S-100^+$ клетки достоверно увеличиваются в 2 раза ($p \leq 0,01$). Количество $CD3^+$ клеток также увеличивается на фоне введения обоих канцерогенов: на 42% при введении *N*-метил-*N*-нитрозомочевины и на 14% при введении 1,2-диметилгидразина (рис. 2, 3).

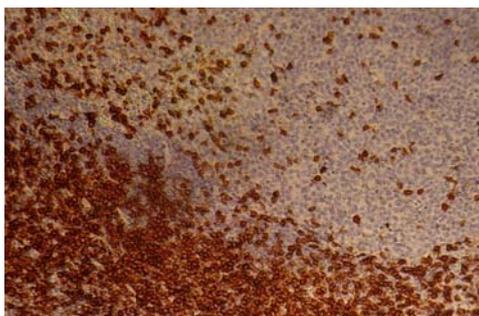


Рис. 2. Тимус. Интактная крыса.
Иммуногистохимическая реакция на $CD3^+$ -клетки. Микромед 3 Люм. Ув.× 40

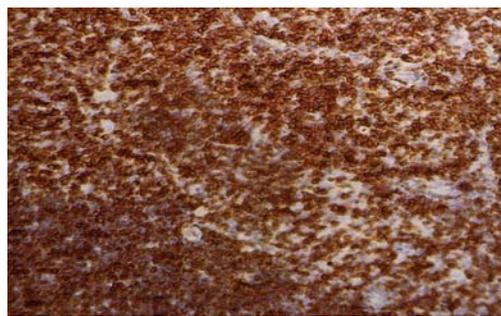


Рис. 3. Тимус крыс. Через 3 месяца после введения *N*-метил-*N*-нитрозомочевины. Иммуногистохимическая реакция на $CD3^+$ -клетки. Увеличение $CD3^+$ -клеток. Микромед 3 Люм. Ув.× 40

Таким образом, при сопоставлении результатов в разных моделях канцерогенеза мы обнаружили общие закономерности и некоторые отличия в морфологии и функциональной активности клеток тимуса. Так, при воздействии канцерогенов дольки приобретают веретенообразную форму, уменьшаются междольковые промежутки, происходит замещение паренхимы органа жировой и соединительной тканью, изменяется площадь мозгового вещества и толщина коркового вещества.

При люминесцентной микроскопии во всех исследуемых группах ЛГК увеличивается. Обнаруживается достоверное повышение уровня гистамина в опытных группах, по данным литературы это может быть связано с тем, что гистамин принимает участие в клеточном и противоопухолевом иммунитете, стимулируя натуральные киллеры и усиливая цитотоксичность Т-клеток [5]. По мере прогрессирования канцерогенеза выявляется достоверное увеличение тучных клеток за счет дегранулированных и полностью опустошенных форм, наблюдается увеличение количества $S-100^+$ клеток и $CD3^+$ клеток.

Полученные изменения можно объяснить тем, что введение канцерогенов вызывает стимуляцию клеточного звена иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к увеличению числа дендритных и тучных клеток. По данным литературы, увеличение количества дендритных клеток может нарушать соотношение биогенных аминов, которое направлено на активацию, созревание и дифференцировку Т-клеток [2, 4]. Также известно, что тучные клетки, реагируя на патологические процессы, возникающие в организме, выделяют ряд медиаторов системы иммунитета, биогенные амины, противовоспалительные цитокины и нейропептиды. Можно предположить, что процесс дегрануляции тучных клеток свидетельствует об их активном участии в иммунном ответе в процессе канцерогенеза [3].

Необходимо отметить, что изменения структуры тимуса наиболее ярко выражены через 3 месяца после введения канцерогена, индуцирующего рак толстой кишки, что проявляется в уменьшении площади мозгового и толщины коркового вещества, активном замещении паренхимы жировой и соединительной тканью, повышении функциональной активности биоаминсодержащих структур тимуса, преобладанием дегранулированных и полностью опустошенных форм тучных клеток. Все это может свидетельствовать о напряженности иммунной системы на фоне процессов канцерогенеза, а также о признаках развития акцидентальной инволюции органа при воздействии канцерогена 1,2-диметилгидразина. Возможно, это связано с более агрессивным действием самого канцерогена 1,2-диметилгидразина по сравнению с канцерогеном *N*-метил-*N*-нитрозомочевина.

Литература

1. Забежинский М.А. Принципы первичной профилактики рака // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 2. С. 57–61.
2. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке // Фундаментальные исследования. 2013. №3. С. 321–324.
3. Котёлкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю. Реакция тучных клеток тимуса на канцерогенез, водноиммобилизационный стресс и сочетанное действие факторов. Сборник научных работ, посвященный 85-летию со дня рождения профессора А.С. Леонтьева "Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте" Минск: БГМУ, 2017. С. 300–304.
4. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование тимуса в норме и после применения полиоксидония (обзор литературы) // Вестник Чувашского университета. 2012. №3. С. 525–531.

5. Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background // Semin. oncol. 2002. V. 29, № 3, suppl. 7. P. 35–40.

References

1. Zabezhinskij MA. Principy pervichnoj profilaktiki raka [Principles of primary cancer prevention]. Prakticheskaya onkologiya. 2011;12(2):57-61. Russian.

2. Kostrova OYU. Akcidental'naya involyuciya timusa krysa na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki, vyzvannoj vvedeniem kancerogena v razlichnoj dozirovke [Accidental involution of the thymus of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon, caused by the introduction of a carcinogen in a variety of dosage]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;3:321-4. Russian.

3. Kotyolkina AA, Merkulova LM, Kostrova OYU. Reakciya tuchnyh kletok timusa na kancerogenez, vodnoimmobilizacionnyj stress i sochetannoe dejstvie faktorov [Reaction of the fat cells of the thymus in carcinogenesis, vodoemulsionnyye stress and the combined action of factors]. Sbornik nauchnyh rabot, posvyashchenyj 85-letiyu so dnya rozhdeniya professora AS. Leontyuka "Stroenie organizma cheloveka i zhivotnyh v norme, patologii i ehksperimente" Minsk: BGMU; 2017. Russian.

4. Struchko GYU, Merkulova LM, Kostrova OYU, Mihajlova MN, Moskvichev EV. Morfologicheskoe i immunogistohimicheskoe issledovanie timusa v norme i posle primeneniya polioksidoniya (obzor literatury) [Morphological and immunohistochemical study of the thymus in normal and after application polioksidonija (review of literature)]. Vestnik CHuvashskogo universiteta. 2012;3:525-31. Russian.

5. Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. Semin. oncol. 2002;29(3):35-40.

Библиографическая ссылка:

Котёлкина А.А. Морфофункциональное состояние тканевых структур тимуса при канцерогенезе различной локализации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-14.pdf> (дата обращения: 13.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ТИМУСЕ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ПОРОКЕ
СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**

Н.П. ЛОГИНОВА, В.А. ЧЕТВЕРТНЫХ, Н.В. ЧЕМУРЗИЕВА

*ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Петропавловская ул., д. 26, Пермь, 614990, Россия, e-mail: natalitsa@yandex.ru*

Аннотация. В работе представлены результаты комплексного иммуноморфологического исследования тимуса при врожденных пороках сердца разной степени выраженности. С помощью морфологических, иммуногистохимических и иммунологических методов исследования проведена оценка состояния ретикулоэпителиальной стромы тимуса при врожденном пороке сердца в различные сроки грудного периода детей. Прослежена взаимосвязь структурных изменений в ретикулоэпителиоцитах в зависимости от степени сложности врожденного порока сердца. Установлены эффекты влияния дистрофически измененной стромы на этапы внутритимической дифференцировки тимоцитов. Показано, что нестабильное состояние ретикулоэпителиальной стромы снижает пролиферативные процессы тимоцитов. Методом проточной цитометрии выявлено, что более выраженная гипоксия (синий тип врожденных пороков сердца) препятствует фенотипическому созреванию тимоцитов, способствуя сохранению незрелых форм клеток ($CD4^+ CD8^+$ тимоцитов). Показано, что гипоксия влияет на экспрессию транскрипционных факторов, определяющих дифференцировку тимоцитов в направлении развития регуляторной субпопуляции клеток (*nTreg* и *Th17*). Установлено взаимозависимое влияние основных клеточных дифференцировочных факторов, участвующих в адаптации органа к работе в условиях дефицита кислорода. В основе адаптогенных процессов лежит активация клеток мезенхимального ряда, сопровождающаяся их количественными и качественными изменениями. Полученные результаты важно учитывать для понимания адаптационных процессов в тимусе при гипоксии обусловленной пороками сердца и прогнозирования эффектов формирования адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: тимус, врожденный порок сердца, гипоксия, дети.

**IMMUNOMORPHOLOGICAL PROCESSES IN THYMUS IN CONGENITAL HEART DISEASE
IN CHILDREN**

N.P. LOGINOVA, V.A. CHETVERTNYH, N.V. CHEMURZIEVA

*Perm State E. A. Wagner Medical University,
Petropavlovsk Str., 26, Perm, 614990, Russia e-mail: natalitsa@yandex.ru*

Abstract. The results of a complex immunomorphological study of the thymus with congenital heart defects of varying severity are presented. By the morphological, immunohistochemical and immunological methods of research, an assessment of the state of the reticuloepithelial stroma of the thymus with congenital heart disease at different periods of the infants' period was carried out. The interrelation of structural changes in reticuloepithelial cells depends on the degree of difficulty of congenital heart disease. Effects of the influence of the dystrophically altered stroma on the stages of intima-temporal differentiation of thymocytes have been established. It is shown that the unstable state of the reticuloepithelial stroma reduces the proliferative processes of thymocytes. The flow cytometry method revealed that more pronounced hypoxia (blue type) prevents phenotypic maturation of thymocytes, contributing to the preservation of immature cell forms ($CD4 + CD8 +$ thymocytes). It was shown that hypoxia affects the expression of transcription factors that determine the differentiation of thymocytes in the direction of development of the regulatory subpopulation of cells (*nTreg* and *Th17*). An interdependent influence of the main cellular differentials participating in adaptation of the organ to work in conditions of oxygen deficiency is established. The basis of adaptogenic processes is the activation of mesenchymal series cells, accompanied by quantitative and qualitative changes. It is important to take into account the obtained results for understanding the adaptation processes in the thymus during hypoxia of the conditioned congenital heart defect and predicting the effects of the formation of adaptive immunity.

Key words: thymus, congenital heart disease, hypoxia, children.

T-лимфоциты – одни из основных клеток адаптивного иммунитета. Популяция *T*-лимфоцитов гетерогенна. Подавляющее большинство из них формируется в тимусе. В норме тимус, как первичный орган иммунной системы, создает оптимальные условия для антигеннезависимой дифференцировки *T*-лимфоцитов. Но, тимус чрезвычайно чувствителен к различным внешним и внутренним воздействиям [7,

8]. Нарушение структуры тимуса и, как следствие, его функции, при действии многих стрессорных факторов (ишемия, гипоксия, облучение, вирусная и бактериальная инфекции и т.д.) может обусловить дефектное состояние всей иммунной системы, что особенно важно учитывать в детском возрасте.

Одним из наиболее частых патогенетических процессов, лежащих в основе расстройства структуры и функции тимуса, является гипоксия. Гипоксия как стрессорный фактор до сих пор остается объектом пристального изучения специалистами разных направлений, так как при ней развиваются метаболические и структурные сдвиги на клеточном, тканевом и органном уровнях [6].

Наиболее часто гипоксия возникает при развитии пороков сердца. Известно, что большинство врожденных пороков сердца (ВПС) у детей раннего возраста сопровождается изменением системной гемодинамики с нарушением тока крови, как в полостях сердца, так и в большом, и малом кругах кровообращения.

ВПС входят в группу самых частых аномалий развития у детей [2]. По результатам исследований, дети с ВПС часто подвержены различным заболеваниям из-за имеющегося у них иммунного дисбаланса [2, 9, 12, 13]. Актуальной проблемой связана не только с распространенностью, но и с тенденцией роста тяжелых комбинированных ВПС с частым неблагоприятным исходом, особенно в первые месяцы жизни детей [4]. В настоящее время основная часть исследований посвящена оценке послеоперационного состояния иммунной системы детей с ВПС после проведенной тимэктоми [1, 9]. Однако вопрос о морфофункциональном состоянии тимуса как первичного органа иммунитета и обеспечении им развивающегося организма *T*-лимфоцитами в условиях циркуляторной гипоксии на сегодня остается нерешенным.

Цель исследования – изучение морфофункциональных особенностей состояния тканей тимуса у детей с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы исследования. Исследован материал тимуса 126 детей в возрасте от 1-го до 11 месяцев при коррекции ВПС. Тимэктомия проводилась в соответствии с существующей хирургической практикой Федерального краевого центра сердечно-сосудистой хирургии г. Перми. Выделены две группы: 1-я ($n=62$) белые типы ВПС (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты); 2-я группа ($n=64$) – синие типы ВПС (тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, аномалия Эбштейна, общий артериальный ствол). Группу сравнения составили тимусы случайно погибших, клинически здоровых детей ($n=11$) в возрасте от 7 месяцев до 1,2 года. Периферическую кровь ($n=31$) забирали из локтевой вены (1,5 мл.) у детей с ВПС ($n=21$) и здоровых детей ($n=10$) в возрасте до 1,5 лет. Проведены гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические исследования.

Гистологическое исследование. Тимус фиксировали в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере ($pH\ 7,2$) и заливали в парафин «Гистомикс». Срезы толщиной 4-5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологической картины.

Имуногистохимическое исследование тимуса проводили с использованием моноклональных антител (*Dako*, США): для кератинов – 5, 8/18, *PanCK*; *CD3* – маркер зрелых *T*-лимфоцитов; *CD68* – для идентификации макрофагов; *Ki-67* – маркер пролиферации; *S-100* для выявления дендритных клеток; *E-кадгерин* – маркер молекул межклеточной адгезии эпителиальных клеток.

Методом проточной цитометрии определяли поверхностные маркеры тимоцитов ($CD4^+CD8^+$, $CD4^+CD8^+$, $CD4^+CD8^+$); экспрессию транскрипционных факторов в $CD4^+$ тимоцитах (*FOXP3*; *RORγt*).

Электронномикроскопическое исследование. Биоптаты тимуса размером 1-2 мм³ фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида и 1% растворе четырехоксида осмия. После проводки через спирты восходящей крепости материал заключали в аралдитовые смолы. Приготовленные блоки предварительно затачивали в форме усеченной пирамиды. Ультратонкие срезы, толщиной 60 нм, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа *Libra-120* («*Carl Zeiss & MT*», Германия) с цифровой *SSCCD* камерой *UltraScan 950* (4 мпикс.) в диапазоне увеличения 1200-20000.

Результаты исследования показали, что на протяжении первого года жизни в тимусе детей при ВПС развивается комплекс морфологических изменений, выраженность которых зависит от степени гипоксии, обусловленной ВПС. Особое внимание уделено изучению состояния эпителиальной стромы тимуса. Во всех зонах коры определяются дистрофические изменения ретикулоэпителиоцитов. С течением времени (с 1 мес. – 11 мес.) в этих клетках нарушается состояние различных клеточных структур, в частности митохондрий, *эндоплазматического ретикулума* (ЭПР) и ядра. В митохондриях нарушается структура крист, их фрагменты скапливаются в центре. Имеется вакуолизация, просветление матрикса, появление миелиновых структур (рис. 1). Сохранившиеся митохондрии значительно увеличиваются в размере. Мембраны ЭПР также расширены, имеется их фрагментация. В их канальцах скапливаются фрагменты мембран и осмиофильного вещества. В цитоплазме снижено присутствие тонофиламентов. Они единичны и лежат разрозненно. Как правило, такие ретикулоэпителиоциты теряют контакт с другими клетками. Отростки у них укорачиваются и частично фрагментируются.

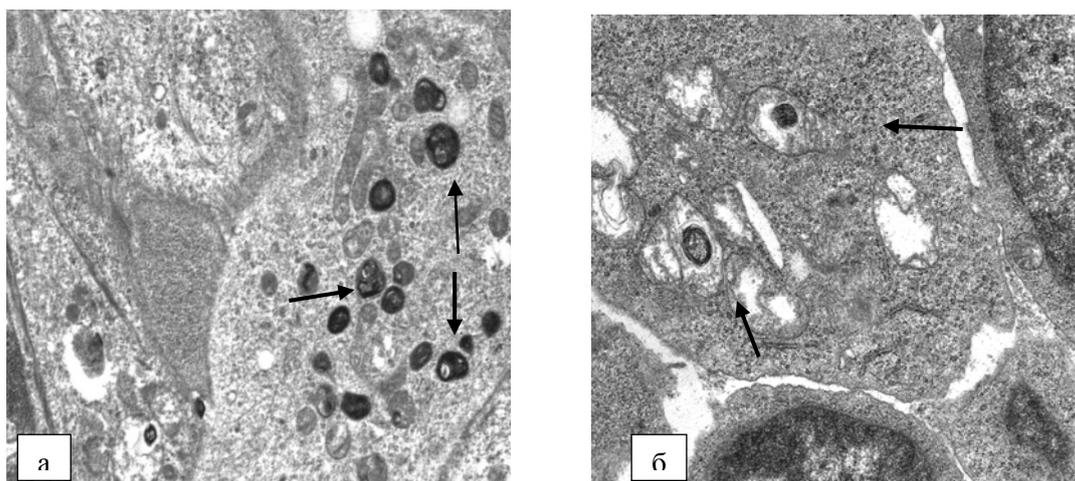


Рис. 1. Отросток ретикулоэпителиоцита III типа: а) выраженная групповая миелинизация митохондрий (показано стрелками). Синий тип ВПС. Возраст 6 месяцев. Ув. $\times 4000$; б) в цитоплазме митохондрии с нарушенной структурой, фрагментация крист, просветление матрикса, наличие в них единичных миелинизированных структур (показано стрелками). Белый тип ВПС. Возраст 6 месяцев. Ув.: $\times 4000$

В корковом веществе наблюдается формирование тимусных телец, при синем типе ВПС с 1-го месяца, в группе с белым типом их формирование происходит с 6-го месяца. В ретикулоэпителиоцитах коркового вещества нарушается структура кератинов. К 11 месяцам в клетках происходит резкое снижение как *PanCK*, так и кератинов 5 и 8/18. Наиболее выражены их изменения в группе с синим типом ВПС. Одновременно с этим идет убывание *E*-кадгерина. К 11 месяцу нарушаются межклеточные связи, контакты с тимоцитами и целостность ретикулоэпителиальной сети. Происходит гибель путем апоптоза одиночно расположенных ретикулоэпителиоцитов, что наиболее выражено в группе с синим типом ВПС. На этом фоне в корковом веществе дольки идет активация клеток производных мезенхимы, особенно в группе детей синего типа ВПС. В этой группе количество фибробластов превышает контроль в 3,5 раза ($p=0,001$). Клетки активны в волокнообразовании и участвуют в неоваскулогенезе. В 1,5 раза ($p=0,05$) увеличивается и количество макрофагов ($CD68^+$). Макрофаги часто присутствуют в участках тканевой деструкции и вблизи формирующихся сосудов. Одновременно во всех зонах дольки тимуса происходит интенсивное развитие *дендритных клеток* (ДК), что определяли иммуногистохимическим методом с помощью *моноклеальных антител* (МКАТ) к белку *S-100*. Так, количество ДК в корковом веществе в 3,8 раза ($p=0,001$) превысило группу контроля. Часто ДК присутствуют вблизи тимусных телец и в контакте с тимоцитами. В норме основным местом пребывания ДК является мозговое вещество, где они участвуют в проведении отрицательной селекции тимоцитов. В контакте с тимусными тельцами они обеспечивают также становление *nTreg* лимфоцитов и формирование центральной аутоolerантности [11]. Накопление в корковом веществе долек популяции ДК отражает принцип медуллярного строения.

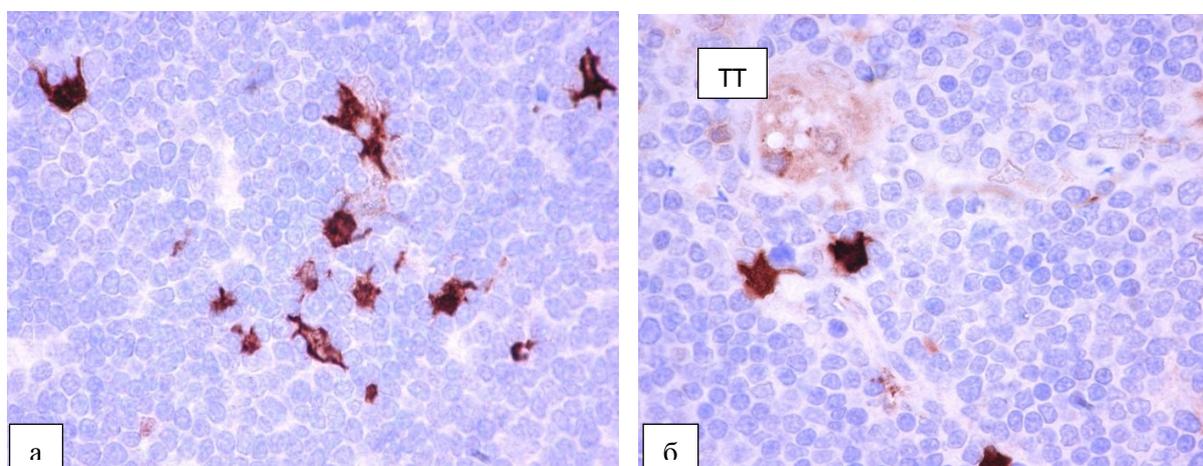


Рис. 2. Присутствие дендритных клеток ($S-100^+$) в корковом веществе дольки тимуса: а) в пределах глубокой коры; б) около образовавшегося тимусного тельца (ТТ). Синий тип ВПС. Возраст 6 месяцев. Ув. $\times 1000$

В результате нарушения структуры ретикулоэпителия тимоциты нередко оказываются в окружении ДК, фибробластов и макрофагов, что, несомненно, влияет на пролиферацию и дифференцировку тимоцитов. На протяжении года жизни во всех зонах коркового вещества снижается пролиферативная активность тимоцитов, оцениваемая по экспрессии *Ki-67*, что является причиной уменьшения в 2 раза ($p=0,05$) количества $CD3^+$ тимоцитов. Анализ субпопуляционного состава тимоцитов показал, что в группе с синим типом ВПС имеется достоверное увеличение незрелых дубль-позитивных клеток ($CD4^+CD8^+$), устойчивых к апоптозу. В условиях *in vitro* при направленной индукции формирования популяции *T*-регуляторных лимфоцитов показано, что в группе детей с синим типом ВПС в $CD4^+$ тимоцитах усиливается экспрессия транскрипционных факторов *FOXP3* и *RORγt*, что повышает количество регуляторной субпопуляции *T*-клеток в тимусе (*nTreg* и *Th17*). Это увеличивает риск развития у детей с ВПС патологий, сопряженных с повышением числа *Th17* тимоцитов (аутоиммунных, хронических воспалительных заболеваний), а увеличение количества *nTreg* лимфоцитов повышает риск развития онкологических заболеваний.

Одним из основных показателей функциональной активности тимуса является его способность продуцировать *T*-лимфоциты, критерием этого является присутствие в периферической крови недавних тимусных мигрантов, содержащих *T*-рецепторные эксцизионные кольца (ТРЭК). Ранее нами было показано, что в крови больных детей независимо от типа ВПС количество ТРЭК снижено ($p=0,001$) по сравнению с группой здоровых детей [5].

Таким образом, в тимусе детей с ВПС развивается комплекс морфологических изменений влияющих на качество внутритимического развития *T*-лимфоцитов и, как следствие, снижение в организме *T*-клеточного ресурса.

Установлены существенные изменения в структуре эпителиальной стромы тимуса у детей с ВПС. Целостность эпителиальной стромы зависит от сложности сердечного порока. Установлено, что в течение года жизни детей регистрировали исчезновение эпителиальных маркеров и как результат нарушение архитектоники эпителиальной сети, что вероятно, связано с особенностью становления эпителиоретикулоцитов на этапе их эмбрионального развития [4]. Известно, что закладку эпителиальной стромы тимуса, контролируют клетки краниального отдела нервного гребня, параллельно участвующие в развитие и становлении соединительнотканых перегородок сердца и крупных сосудов [10]. Установленная нами взаимосвязь, является тому подтверждением. Выявлено, что структурные изменения ретикулоэпителиальной стромы зависят от степени гипоксии, обусловленной типами пороков сердца, и при синем типе ВПС были выражены сильнее, чем при белом. Изменения в структуре ретикулоэпителия вызвали все последующие реакции со стороны основных клеточных дифферонов, участвующих в адаптации органа к работе в условиях дефицита кислорода. При гипоксии, обусловленной ВПС, меняется экспрессия транскрипционных факторов, определяющих дифференцировку тимоцитов в направлении развития регуляторной субпопуляции клеток. Процессы, наблюдаемые в тимусе, показывают, что при гипоксии любой выраженности идет истощение морфофункционального статуса органа, сопряженное с всё большим снижением его потенциальных возможностей. Без сомнений, это является неблагоприятным фактором для деятельности всей иммунной системы организма ребенка, что необходимо учитывать для прогнозирования эффектов формирования адаптивного иммунитета у таких детей.

Литература

1. Донецкова А.Д., Фроленко А.Л., Трошина В.В. Тимусные эксцизионные кольца в лимфоцитах периферической крови. Возрастная динамика и влияние тимэктомии // Иммунология. 2010. №6. С. 293–298.
2. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца. Киев: «Книга плюс», 2009.
3. Кондратьев В.А. Врожденные пороки сердца до и после операции // Таврический медико-биологический вестник. 2005. Т. 8, №2. С. 76–82.
4. Логинова Н.П., Четвертных В.А., Семченко В.В., Чемурзиева Н.В., Хромцова Г.А. Иммуноцитохимические особенности становления дифференцировки эпителиальных клеток тимуса у детей первого года жизни при эмбриональных нарушениях развития сердца // Фундаментальные исследования. 2013. №12. С. 49–53.
5. Логинова Н.П., Четвертных В.А., Семченко В.В., Сайдакова Е.В., Чемурзиева Н.В. Особенности экспрессии цитокератинов 5 и 8 в клетках эпителиальной стромы тимуса и количество ТREC в периферических *T*-лимфоцитах у детей с врожденными пороками сердца // Иммунология. 2014. Т. 35, №6. С. 333–337.
6. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. 2011. Т. 9, №3. С. 4–14.
7. Старская И.С., Полевщиков А.В. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе // Иммунология. 2013. №5. С. 271–277.

8. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичёв Е.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при химическом канцерогенезе, вызванном введением 1,2-диметилгидразина // Морфология. 2014. Т. 146, №5. С. 35–39.
9. Фроленко А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика детей после тимэктомии: автореф. дисс. к.м.н. Оренбург, 2011. 26 с.
10. Erickson C.A. Neural Crest: Origin, Migration and Differentiation. Encyclopedia of life science. London: nature publishing group, 2011. 2084 p.
11. Martin-Gayo E., Sierra-Filardi E., Corbi A.L., Toribio M.L. Plasmacytoid dendritic cells resident in human thymus drive natural Treg cell development // Blood. 2010. Vol. 115. P. 5366–5375.
12. Prelog M., Keller M., Geiger R. Thymectomy in early childhood: Significant alterations of the CD4+CD45RA+CD62L+ T cell compartment in later life // J.Clinical Immunology. 2009. Vol. 130. P. 123–132.
13. Van Gent R., Schadenberg A.W.L., Otto S. A., Nievelstein R.A.J., Sieswerda G.T. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? // Blood. 2011. Vol. 118, №3. P. 627–634.

References

1. Doneckova AD, Frolenko AL, Troshina VV. Timusnye ehkscizionnye kol'ca v lim-focitah perifericheskoy krovi [Thymus excisional rings in lim-phocytes of peripheral blood. Age dynamics and influence of thymectomy]. Vozrastnaya dinamika i vliyanie timehktomii. Immunologiya. 2010;6:293-8. Russian.
2. Zin'kovskij MF. Vrozhdennye poroki serdca [Congenital heart disease]. Kiev: «Kniga plyus»; 2009. Russian.
3. Kondrat'ev VA. Vrozhdennye poroki serdca do i posle operacii [Congenital heart disease before and after surgery]. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2005;8(2):76-82. Russian.
4. Loginova NP, CHetvertnyh VA, Semchenko VV, CHemurzieva NV, Hromcova GA. Immunocitohimicheskie osobennosti stanovleniya differencirovki ehpitelial'nyh kletok timusa u detej pervogo goda zhizni pri ehmbriional'nyh narusheniyah razvitiya serdca [Immunocytochemical peculiarities of the formation of differentiation of epithelial cells of the thymus in children of the first year of life when embryonic development disorders of the heart]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;12:49-53. Russian.
5. Loginova NP, CHetvertnyh VA, Semchenko VV, Sajdakova EV, CHemurzieva NV. Osobennosti ehkspressii citokeratinov 5 i 8 v kletkah ehpitelial'noj stromy timusa i kolichestvo TREC v perifericheskikh T-limfocitah u detej s vrozhdennymi porokami serdca [Especially expression of cytokeratins 5 and 8 in the epithelial cells of the thymic stroma and the number of TREC in peripheral T-lymphocytes in children with congenital heart disease]. Immunologiya. 2014;35(6):333-7. Russian.
6. Luk'yanova LD, Kirova YUI, Sukoyan GV. Novoe o signal'nyh mekhanizmah adaptacii k gi-poksii i ih roli v sistemnoj regulyacii [New about the signaling mechanisms of adaptation to GI-poxie and their role in system regulation]. Patogenez. 2011;9(3):4-14. Russian.
7. Starskaya IS, Polevshchikov AV. Morfologicheskie aspekty atrofii timusa pri stresse [Morphological aspects of atrophy of the thymus under stress]. Immunologiya. 2013;5:271-7. Russian.
8. Struchko GYU, Merkulova LM, Moskvichyov EV. Morfologicheskaya i immunogistohimicheskaya harakteristika timusa pri himicheskom kancerogeneze, vyzvanom vvedeniem 1,2-dimetilgidrazina [Morphological and immunohistochemical characteristics of the thymus in chemical carcinogenesis caused by the administration of 1,2-dimethylhydrazine]. Morfologiya. 2014;146(5):35-9. Russian.
9. Frolenko AL. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika detej posle timehktomii [Clinical and immunological characteristics of children after thymectomy] [dissertation]. Orenburg (Orenburg region); 2011. Russian.
10. Erickson CA. Neural Crest: Origin, Migration and Differentiation. Encyclopedia of life science. London: nature publishing group; 2011.
11. Martin-Gayo E, Sierra-Filardi E, Corbi AL, Toribio ML. Plasmacytoid dendritic cells resident in human thymus drive natural Treg cell development. Blood. 2010;115:5366-75.
12. Prelog M, Keller M, Geiger R. Thymectomy in early childhood: Significant alterations of the CD4+CD45RA+CD62L+ T cell compartment in later life. J.Clinical Immunology. 2009;130:123-32.
13. Van Gent R, Schadenberg AWL, Otto SA, Nievelstein RAJ, Sieswerda GT. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? Blood. 2011;118(3):627-34.

Библиографическая ссылка:

Логинова Н.П., Четвертных В.А., Чемурзиева Н.В. Иммуноморфологические процессы в тимусе при врожденном пороке сердца у детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-15.pdf> (дата обращения: 13.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16134. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 612.438.014.2:615.357

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА *Bcl-2* СИСТЕМУ СЕЛЕЗЁНКИ И ТИМУСА
В РАЗНЫХ СВЕТОВЫХ УСЛОВИЯХ**

Е.М. ЛУЗИКОВА, Л.В. ОГАНЕСЯН, К.С. КУЛАКОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова»,
пр-т Московский, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428015, Россия*

Аннотация. *Введение.* Целью нашего исследования было изучение влияния мелатонина на процесс апоптоза в клетках основных органов иммунной системы в зависимости от уровня освещения. *Материалы и методы исследования.* Изучалось влияние мелатонина на *Bcl-2*-позитивные клетки селезёнки и тимуса мышей-самцов ($n=80$), содержащихся в естественных световых и в условиях затемнения в осенне-зимний период, возрастом 2 месяца. *Результаты и их обсуждение.* Содержание лабораторных мышей в условиях затемнения не оказывает влияния на количество *Bcl-2* позитивных клеток в корковом веществе дольки тимуса, а в мозговом веществе наблюдается снижение количества исследуемых клеток. Введение мелатонина животным, содержащимся в естественных световых условиях и животным, содержащимся в темноте, приводит к увеличению количества исследуемых клеток и в мозговом, и в корковом веществе при одновременном снижении оптической плотности *Bcl-2* белка.

Установлено, что условия затемнения вызывают уменьшение количества клеток в белой пульпе селезёнки, а в красной пульпе – увеличение. Экзогенный мелатонин, вводимый животным, содержащимся в условиях естественного освещения, а также содержащимся в условиях затемнения, вызывает увеличение количества клеток как в белой пульпе, так и в красной. Не выявляются значимых изменений экспрессии *Bcl-2* белка в ответ на изменение светового режима, поступление мелатонина в организм вызывает незначительное повышение экспрессии *Bcl-2*.

Заключение. Мелатонин как регулятор апоптоза неоднозначно действует на центральные и периферические иммунные органы. Модуляция апоптоза происходит не только путём изменения экспрессии *Bcl-2* белка, но и путём изменением количества *Bcl-2*-позитивных клеток.

Ключевые слова: мелатонин, селезенка, тимус, *Bcl-2* белок

**THE EFFECT OF MELATONIN ON *BCL-2* SPLEEN AND THYMUS IN DIFFERENT
LIGHT CONDITIONS**

E.M. LUTIKOVA, L.V. OGANESYAN, K.S. KULAKOV, V.E. SERGEEVA

*Chuvash State I. N. Ulyanov University,
Moskovsky Av., 15, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia*

Abstract. The research purpose was to study the effect of melatonin on the process of apoptosis in the cells of the main organs of the immune system depending on the level of illumination.

Materials and methods. The influence of melatonin on *Bcl-2*-positive spleen and thymus cells of male mice ($n = 80$), contained in natural light and in conditions of darkening in the autumn-winter period, was studied for 2 months.

Results and discussion. The content of laboratory mice under darkening conditions does not affect the number of *Bcl-2* positive cells in the cortex of thymus lobule, and in the brain substance a decrease in the number of cells is observed. The introduction of melatonin to animals kept in natural light conditions and to animals kept in the darkness leads to an increase in the number of cells under investigation, and increases in the brain and cortical substances. The optical density of the *Bcl-2* protein in the cells of the cortical and medulla is decreasing. Also, in the course of their own studies, it was found that the conditions of blackout cause a decrease in the number of cells in the white pulp of the spleen, and in red pulp - an increase. Exogenous melatonin, introduced to animals kept under natural light conditions, and also contained in conditions of blackout, causes an increase in the number of cells in both white pulp and red. There are no significant changes in the expression of *Bcl-2* protein in response to a change in the light regime, and the introduction of melatonin in any light mode, *Bcl-2*-positive cells correspond to a slight increase in expression.

Conclusion. Melatonin as a regulator of apoptosis acts ambiguously on the central and peripheral immune organs. Modulation of apoptosis occurs not only by changing the expression of *Bcl-2* protein, but also by changing the number of *Bcl-2*-positive cells.

Key words: melatonin, spleen, thymus, *Bcl-2* protein

Введение. Одно из приоритетных направлений современной медицины – регенеративная медицина – исследует молекулярные механизмы регуляции процессов клеточной дифференцировки, миграции, пролиферации и апоптоза. Как показывают исследования последних лет, мелатонин является ключевой биологически активной молекулой, которая не только регулирует циркадные ритмы в работе иммунных органов [2], но и может быть использована для замедления их инволюции, стимуляции пролиферативной активности и внутриклеточных антиапоптотических механизмов [12, 13].

В современном мире человек живет в ритме, зачастую несовпадающем с биоритмами организма, заложенными генетически. Это приводит к депрессиям, снижению иммунитета и, как следствие, к неврологическим, аутоиммунным, эндокринным, онкологическим заболеваниям. В основе развития всех этих заболеваний лежит сбой эндокринных и иммунных механизмов [2, 3, 7]. Мелатонин регулирует ритmicность работы лимфоидных органов [14, 15] посредством ядерных и мембранных рецепторов к мелатонину [10]. Мелатонин подавляет акцидентальную и возрастную инволюцию тимуса [9], посредством снижения апоптотической и увеличения пролиферативной активности тимоцитов [10, 11].

Регулятор апоптоза *Bcl-2* – внутриклеточный белковый фактор, основной представитель семейства *Bcl-2*. Белок *Bcl-2* является главным регулятором апоптоза, программы клеточного самоубийства, крайне важной для развития, гомеостаза тканей и предохранения от патогенеза [9, 11].

Локализуется во внешней мембране митохондрий, где он играет важную роль в продвижении клеточной выживаемости и ингибировании действий проапоптотических белков. Ингибирование каспазы 9 происходит за счёт предотвращения выхода цитохрома *C* из митохондрий. Участвует в регуляции слияния и деления митохондрий [8]. В здоровой ткани эти белки встречаются в *B*-лимфоцитах и *T*-лимфоцитах. При фолликулярной лимфоме, а также во многих других формах рака, количество *Bcl-2* - положительных клеток значительно увеличивается [11].

Обнаруженная суточная цикличность в работе иммунных органов, стимулирование пролиферации лимфоцитов под действием монохроматического света [1, 5, 6] позволили нам предположить, что световой режим, в котором длительно находится организм, влияет не только на пролиферацию, но и на процессы апоптоза в иммунных органах.

Цель исследования – изучение влияния мелатонина на процесс апоптоза в клетках основных органов иммунной системы в зависимости от уровня освещения.

Результаты данного исследования могли бы быть использованы при назначении курса мелатонина для лечения и профилактики десинхроноза и его последствий и при моделировании иммунного ответа с применением мелатонина. Результаты данных исследований важны для регенеративной медицины, геронтологии, эндокринологии, гематологии, иммунологии, поскольку расширяют представления об иммунорегуляторной роли мелатонина.

Материалы и методы исследования. Проводилась иммуногистохимическая реакция на онкопротеин *Bcl 2* (*Cell Marque*, моноклональное SP 66,1:50) с параллельной общегистологической окраской срезов гематоксилин-эозином (БиоВитрум, Россия). Морфометрический анализ был произведен с использованием программы *SigmaScan Pro 5*. Подсчитывались клетки в 50 полях площадью 1 мм² при увеличении 400. Измерение структур производилось с вычислением средних данных по 100 клеткам. Статистическая обработка производилась с использованием программы *Statistica 10*.

Животные были распределены на 4 группы:

Первая – животные ($n=20$), которые содержались в течение 4 недель эксперимента в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8 – 9 часов; освещенность на уровне клеток в утренние часы 50 – 150 люкс, днем в пасмурный день – до 500 люкс, в ясный день – до 1000 люкс, вечером 100 – 200 люкс; свободный доступ к питьевой воде и корму);

Вторая – животные ($n=20$), получавшие синтезированный мелатонин (препарат «Мелаксен» *Unipharm, Inc.*, США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/литр с питьевой водой (что составляет в среднем на одно животное 30 мкг в сутки) течение 4 недель и находились в обычных условиях вивария (естественное освещение; продолжительность светового дня 8 – 9 часов; освещенность на уровне клеток в утренние часы 50 – 150 люкс, днем в пасмурный день – до 500 люкс, в ясный день – до 1000 люкс, вечером 100 – 200 люкс, свободный доступ к воде и корму);

Третья – животные ($n=20$), находившиеся в условиях постоянного затемнения (клетки затемнялись черной тканью, не пропускающей свет, освещенность в клетках в течение дня составляла 0 – 0,5 люкс) в течение четырех недель свободный доступ к питьевой воде и корму;

Четвертая – животные ($n=20$) – получавшие синтезированный мелатонин (препарат «Мелаксен» *Unipharm, Inc.*, США) *ad libitum* в концентрации 4 мг/литр с питьевой в течение 4 недель и находившиеся в условиях постоянного затемнения (клетки затемнялись черной тканью, не пропускающей свет; освещенность в клетках в течение дня составляла 0 – 0,5 люкс), свободный доступ к питьевой воде и корму.

Тимус и селезенка извлекались после декапитации на 28-е сутки эксперимента и фиксировались в 10 % формалине с последующей заливкой в парафин для общегистологических и иммунологических

методов исследования. Все действия, предусматривавшие контакт с лабораторными мышами, осуществлялись с учетом требований «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» («Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (*National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010.63.EU*).

Результаты и их обсуждение. Пребывание мышей в условиях постоянного затемнения не сказывается на изменении микроморфологии селезенки. Поступление мелатонина в течение четырех недель приводит к изменению морфометрических параметров селезенки: наблюдается увеличение среднего веса селезенки как у животных, содержавшихся на свету, так и у животных, находившихся в условиях затемнения (табл. 2). Увеличивается количество лимфоидных узелков от $4\pm 0,2$ в контрольной группе до $15\pm 0,8$ во II экспериментальной группе ($p=0,004$) и до $17\pm 1,4$ ($p=0,001$) в III-й экспериментальной группе.

Таблица 1

Влияние мелатонина на *Bcl-2* позитивные клетки тимуса в разных световых условиях ($M\pm m$)

Параметры сравнения <i>Bcl-2</i> -позитивных клеток		I	II	III	IV
Мозговое вещество	Количество клеток на площади 1мм^2	450 ± 43	532 ± 16 $p=0,002^*$	330 ± 42 $p<0,001^{**}$	483 ± 29 $p=0,001^{***}$ $p=0,005^{****}$
	Площадь (средняя из 100 клеток)	2915 ± 321	3123 ± 189 $p=0,005^*$	2988 ± 360 $p=0,005^{**}$	5125 ± 456 $p=0,001^{***}$ $p=0,003^{****}$
	Оптическая плотность	$0,616\pm 0,1$	$0,270\pm 0,01$ $p<0,0001^*$	$0,465\pm 0,01$ $p=0,0005^{**}$	$0,347\pm 0,01$ $p<0,0001^{***}$ $p=0,0001^{****}$
Корковое вещество	Количество клеток на площади 1мм^2	760 ± 74	802 ± 37 $p=0,0001^*$	704 ± 27 $p=0,001^{**}$	842 ± 39 $p=0,002^{***}$ $p=0,001^{****}$
	Площадь (средняя из 100 клеток)	2576 ± 258	2606 ± 275 $p=0,002^*$	3331 ± 281 $p=0,006^{**}$	3937 ± 496 $p=0,05^{***}$ $p=0,002^{****}$
	Оптическая плотность плотность <i>Bcl 2+</i> клеток	$0,996\pm 0,01$	$0,551\pm 0,005$ $p=0,0005^*$	$0,857\pm 0,007$ $p=0,001^{**}$	$0,559\pm 0,01$ $p=0,0001^{***}$ $p=0,0001^{****}$

Примечание: * – по сравнению с I группой, ** – по сравнению с I группой, *** – по сравнению с III группой, **** – по сравнению со II группой

Содержание лабораторных мышей в условиях затемнения не оказывает влияния на количество *Bcl-2* позитивных клеток в корковом веществе дольки тимуса, а в мозговом веществе наблюдается снижение количества исследуемых клеток на 27% ($p< 0,01$) (табл. 1.) Введение мелатонина животным, содержавшимся в естественных световых условиях (II группа), приводит к увеличению количества исследуемых клеток на 16,5% ($p=0,005$) в мозговом веществе тимуса, а в корковом веществе к увеличению на 19,7% ($p=0,0001$). При введении мелатонина животным содержавшимся в темноте, количество клеток в мозговом веществе увеличивается на 46% ($p<0,001$), а в корковом веществе на 19,6% ($p=0,002$). Эти результаты определяются способностью мелатонина стимулировать пролиферацию лимфоцитов [15, 16], которая, вероятно, усиливается, если животные находятся в условиях затемнения. Оптическая плотность *Bcl-2* белка в клетках коркового и мозгового вещества снижается (табл. 1.). При введении мелатонина животным II группы, наблюдается снижение экспрессии *Bcl-2* в клетках коркового вещества долек тимуса на 45% ($p<0,0001$), а в клетках мозгового – на 56% ($p=0,008$). Введение мелатонина животным IV группы вызывает снижение экспрессии в клетках мозгового вещества на 26% ($p<0,001$), а в клетках коркового вещества на 35% ($p<0,0001$). Интенсивность апоптоза в тимусе – показатель его нормальной работы. Резкие изменения интенсивности апоптоза в центральном органе иммунитета могут привести к отклонениям в работе иммунной системы [15, 16]. Вероятно, компенсаторное снижение экспрессии *Bcl-2* связано с увеличением количества *Bcl-2*-позитивных клеток.

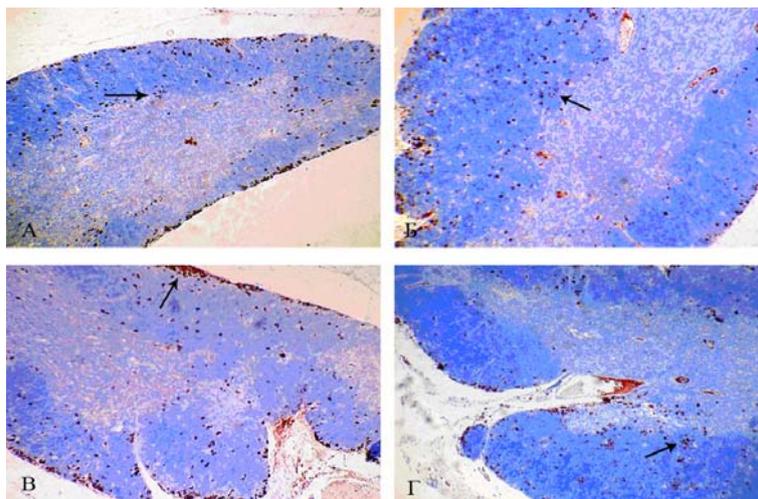


Рис. 1. *Bcl-2* позитивные клетки в тимусе мышей, содержащихся в разных световых условиях: А – естественные световые условия, Б – поступление мелатонина в естественные световых условиях, В – условия затемнения, Г – поступление мелатонина в условиях затемнения. Увеличение $\times 10$

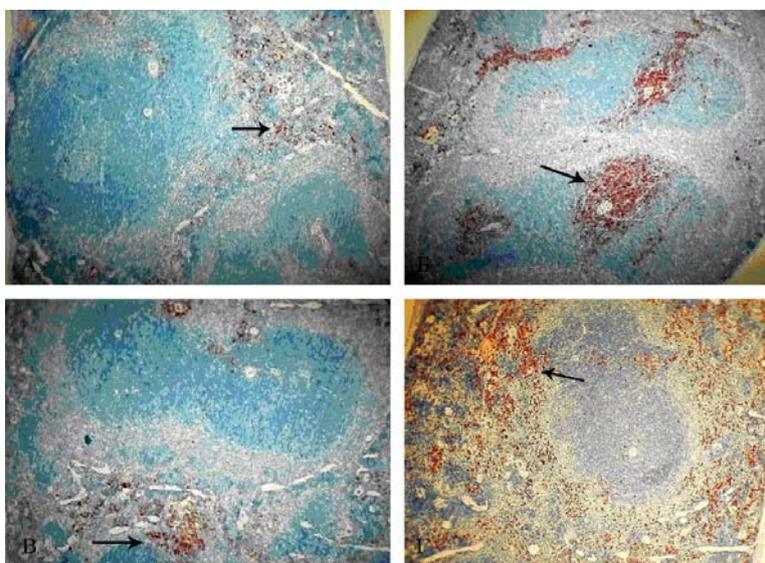


Рис. 2. *Bcl-2* позитивные клетки в селезенке мышей разных экспериментальных групп: А – естественные световые условия, Б – поступление мелатонина в естественные световых условиях, В – условия затемнения, Г – поступление мелатонина в условиях затемнения. Увеличение $\times 10$

В ходе собственных исследований было установлено, что условия затемнения не влияют на количество лимфоидных узелков. При введении мелатонина в условиях естественного освещения и в условиях затемнения количество лимфоидных узелков увеличивается.

Также в ходе собственных исследований установлено, что условия затемнения вызывают уменьшение количества клеток в белой пульпе на 33% ($p=0,001$), а в красной пульпе – к увеличению на 60% ($p=0,001$). Экзогенный мелатонин, вводимый животным, содержащимся в условиях естественного освещения, вызывает увеличению количества клеток в белой пульпе на 95%, а в красной пульпе – на 94% ($p=0,04$). Введение мелатонина животным, содержащимся в условиях затемнения, вызывает увеличение количества исследуемых клеток в белой пульпе на 91% ($p=0,01$), а в красной – на 95% ($p=0,001$). В селезенке не выявляется значимых изменений экспрессии *Bcl-2* белка в ответ на изменение светового режима. Введение мелатонина при любом световом режиме вызывает увеличение экспрессии *Bcl-2* белка.

Макро- и микрометрические показатели селезенки мышей разных экспериментальных групп ($M \pm m$)

	Группы экспериментальных мышей			
	Условие естественного освещения		Условия затемнения	
	I	II	III	IV
Масса селезенки	0,19±0,02	0,34±0,05 <i>p</i> =0,01*	0,17±0,01 <i>p</i> =0,003*	0,22±0,02 <i>p</i> =0,002*** <i>p</i> =0,01****
Количество ЛУ В поле зрения, ув. 10×10	4±1	15±3 <i>p</i> =0,004*	5±1 <i>p</i> =0,002*	6±1 <i>p</i> =0,02*** <i>p</i> =0,003****
Количество первичных ЛУ	1±0,5	13±4 <i>p</i> =0,002*	4±1 <i>p</i> =0,006*	5±3 <i>p</i> =0,001*** <i>p</i> =0,007****
Количество вторичных ЛУ	3±0,4	2±1 <i>p</i> =0,01*	1±0,5 <i>p</i> =0,005*	1±3 <i>p</i> =0,002*** <i>p</i> =0,04****
Количество <i>Bcl-2</i> позитивных клеток в красной пульпе площадью 1мм ²	20±0,3	310±3 <i>p</i> =0,001*	50±1 <i>p</i> =0,001*	910±5 <i>p</i> =0,001*** <i>p</i> =0,02****
Количество <i>Bcl-2</i> позитивных клеток в белой пульпе площадью 1 мм ²	30±0,4	690±4 <i>p</i> =0,04*	20±0,5 <i>p</i> =0,001*	230±2 <i>p</i> =0,01*** <i>p</i> =0,001****
Оптическая плотность <i>Bcl 2+</i> клеток белой пульпы	0,63±0,04	0,55±0,1	0,62±0,06	0,61±0,02
Оптическая плотность <i>Bcl 2+</i> клеток красной пульпы	0,15±0,01	0,17±0,02	0,14±0,04	0,18±0,01

Примечание: * – по сравнению с I группой, ** – по сравнению с I группой, *** – по сравнению с III группой, **** – по сравнению со II группой

Заключение. Мелатонин как регулятор апоптоза неоднозначно действует на центральные и периферические иммунные органы. Модуляция апоптоза происходит не только путём изменения экспрессии *Bcl-2* белка, но и путём изменением количества *Bcl-2*-позитивных клеток. Мелатонин увеличивает количество *Bcl-2*-позитивных клеток в тимусе и селезенке независимо от световых условий, но в тимусе экспрессия исследуемого антиапоптозного белка снижается, а в селезенке незначительно возрастает.

Литература

1. Ефремова О.А., Любовцева Л.А., Сергеева К.А., Гамзалиева Ш.Я. Изменения цитоструктуры селезенки при действии излучения красной области спектра // Морфология. 2017. Т. 151, № 3. С. 67–68.
2. Arushanian E.B, Beier E.V. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent // Usp Fiziol Nauk. 2012. Vol. 43(3) P. 82–100.
3. Binfaré R.W., Mantovani M., Budni J., Santos A.R., Rodrigues A.L. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test // Eur J Pharmacol. 2010. Vol. 638(1-3). P. 78–83. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.011.
4. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan // Orv Hetil. 2016. Vol. 157(27). P. 1065–1070. doi: 10.1556/650.2016.30486.
5. Chen F., Reheman A., Cao J., Wang Z., Dong Y., Zhang Y., Chen Y. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens // J Photochem Photobiol B. Vol. 161. P. 9–16. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.001.
6. Guo Q., Wang Z., Dong Y., Cao J., Chen Y. Physiological crosstalk between the AC/PKA and PLC/PKC pathways modulates melatonin-mediated, monochromatic-light-induced proliferation of T-lymphocytes in chickens // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 369(3) P. 555–565. doi: 10.1007/s00441-017-2644-6.

7. Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling // *J Pineal Res.* 2012. Vol. 52(2). P. 139–166. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
8. Hardwick J.M., Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Vol. 5(2). pii: a008722. doi: 10.1101 / cshperspect.a008722.
9. Kelly P.N., Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy // *Cell Death Differ.* 2011. Vol. 18(9). P 1414–1424. doi:10.1038/cdd.2011.17.
10. Lardone P.J., Rubio A., Cerrillo I., Gómez-Corvera A., Carrillo-Vico A., Sanchez-Hidalgo M., Guerrero J.M., Fernandez-Riejos P., Sanchez-Margalet V., Molinero P. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells // *Cell Mol Life Sci.* 2010. Vol. 67(18). P. 3163–3172. doi: 10.1007/s00018-010-0374-y.
11. Opferman J.T., Kothari A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development // *Cell Death Differ.* 2017 Vol. 3. P. 1–9. doi:10.1038/cdd.2017.170.
12. Sasaguri K., Yamada K., Narimatsu Y., Oonuki M., Oishi A., Koda K., Kubo K.Y., Yamamoto T., Kadoya T. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes // *J Physiol Sci.* 2017. Vol. 67(4). P. 489–496. doi: 10.1007/s12576-016-0478-8.
13. Sokolovic D., Djordjevic B., Kocic G., Veljkovic A., Marinkovic M., Basic J., Jevtovic-Stoimenov T., Stanojkovic Z., Sokolovic D.M., Pavlovic V., Djindjic B., Krstic D. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes // *Gen Physiol Biophys.* 2013. Vol. 32(1). P 79–90. doi: 10.4149/gpb_2013002.
14. Yadav S.K., Haldar C., Singh S.S. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes // *J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 92(1-2). P. 54-61. doi: 10.1016/j.jri.2011.08.003.
15. Vishwas D.K., Haldar C. Photoperiodic induced melatonin regulates immunity and expression pattern of melatonin receptor MT1 in spleen and bone marrow mononuclear cells of male golden hamster// *J Photochem Photobiol B.* 2013. Vol. 128. P. 107–114. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.08.018.

References

1. Efremova OA, Lyubovceva LA, Sergeeva KA, Gamzalieva SHYA. Izmeneniya citostruktury selezenki pri dejstvii izlucheniya krasnoj oblasti spectra [Changes in the cytostructure of the spleen under the action of radiation of the red region of the spectrum]. *Morfologiya.* 2017;151(3):67-8. Russian.
2. Arushanian E B, Beier E V. Pineal hormone melatonin is an universal adaptogenic agent. *Usp Fiziol Nauk.* 2012;43(3):82-100.
3. Binfaré RW, Mantovani M, Budni J, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test. *Eur J Pharmacol.* 2010;638(1-3):78-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.011.
4. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan. *Orv Hetil.* 2016;157(27):1065-70. doi: 10.1556/650.2016.30486.
5. Chen F, Reheman A, Cao J, Wang Z, Dong Y, Zhang Y, Chen Y. Effect of melatonin on monochromatic light-induced T-lymphocyte proliferation in the thymus of chickens. *J Photochem Photobiol B.* 161:9-16. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.05.001.
6. Guo Q, Wang Z, Dong Y, Cao J, Chen Y. Physiological crosstalk between the AC/PKA and PLC/PKC pathways modulates melatonin-mediated, monochromatic-light-induced proliferation of T-lymphocytes in chickens. *Cell Tissue Res.* 2017;369(3):555-65. doi: 10.1007/s00441-017-2644-6.
7. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012;52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.
8. Hardwick JM, Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(2). pii: a008722. doi: 10.1101 / cshperspect.a008722.
9. Kelly PN, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy. *Cell Death Differ.* 2011;18(9):1414-24. doi:10.1038/cdd.2011.17.
10. Lardone PJ, Rubio A, Cerrillo I, Gómez-Corvera A, Carrillo-Vico A, Sanchez-Hidalgo M, Guerrero JM, Fernandez-Riejos P, Sanchez-Margalet V, Molinero P. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(18):3163-72. doi: 10.1007/s00018-010-0374-y.
11. Opferman JT, Kothari A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development. *Cell Death Differ.* 2017;3:1-9. doi:10.1038/cdd.2017.170.
12. Sasaguri K, Yamada K, Narimatsu Y, Oonuki M, Oishi A, Koda K, Kubo KY, Yamamoto T, Kadoya T. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes. *J Physiol Sci.* 2017;67(4):489-96. doi: 10.1007/s12576-016-0478-8.

13. Sokolovic D, Djordjevic B, Kocic G, Veljkovic A, Marinkovic M, Basic J, Jevtovic-Stoimenov T, Stanojkovic Z, Sokolovic DM, Pavlovic V, Djindjic B, Krstic D. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes. *Gen Physiol Biophys*. 2013;32(1):79-90. doi: 10.4149/gpb_2013002.

14. Yadav S.K., Haldar C., Singh S.S. Melatonin protects rat thymus against oxidative stress caused by exposure to microwaves and modulates proliferation/apoptosis of thymocytes. *J Reprod Immunol*. 2011;92(1-2):54-61. doi: 10.1016/j.jri.2011.08.003.

15. Vishwas DK, Haldar C. Photoperiodic induced melatonin regulates immunity and expression pattern of melatonin receptor MT1 in spleen and bone marrow mononuclear cells of male golden hamster. *J Photochem Photobiol B*. 2013;128:107-14. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.08.018.

Библиографическая ссылка:

Лузикова Е.М., Оганесян Л.В., Кулакова К.С., Сергеева В.Е. Влияние мелатонина на *bcl-2* систему селезёнки и тимуса в разных световых условиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-16.pdf> (дата обращения: 16.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 576.31.087.1:591.463.2:549.731.31-148-022.532]:57.084.1

**МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕННИКОВ КРЫС ПОСЛЕ
ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ СУСПЕНЗИИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ
МАГНЕТИТА**

И.В. МИЛЬТО, И.В. СУХОДОЛО, В.В. ИВАНОВА

*ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия,
e-mail: milto_bio@mail.ru*

Аннотация. Для активного внедрения диагностических и терапевтических агентов на основе наноразмерных частиц магнетита требуется всесторонняя оценка их влияния на организм человека, особенно в отдаленные сроки. В работе изучена структура и дана морфометрическая характеристика семенников половозрелых крыс с 1 по 120 сутки после однократного внутривенного введения модифицированных хитозаном (магнитные наносферы) и липидами (магнитолипосомы) наноразмерных частиц магнетита. Введение суспензий немодифицированных и модифицированных хитозаном и липидами наноразмерных частиц магнетита не вызывает альтерации sustentocytov, spermatogenic cells and interstitial endocrinocytes, однако приводит к развитию обратимых гемодинамических изменений в семенниках. Однократное внутривенное введение магнитных наносфер и магнитолипосом не влияет на индекс сперматогенеза крыс, однако вызывает изменение диаметра извитых семенных канальцев в исследуемые сроки. С помощью гистохимической реакции Перлса в интерстициальной соединительной ткани семенников выявлены клетки, которые поглощают и накапливают наночастицы магнетита. Изучаемые модифицированные наноразмерные частицы магнетита не проникают через гематотестикулярный барьер крыс в исследуемые сроки. Поверхностная модификация наночастиц магнетита влияет на динамику количества Перлс-позитивных клеток в единице площади семенника крыс.

Ключевые слова: наночастицы магнетита, магнитные наносферы, магнитолипосомы, семенники.

**THE MORPHOMETRIC DESCRIPTION OF RAT TESTIS STRUCTURE AFTER SINGLE
INJECTION OF MODIFIED MAGNETITE NANOPARTICLES**

I.V. MILTO, I.V. SUKHODOLO, V.V. IVANOVA

*The Siberian State Medical University, Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia,
e-mail: milto_bio@mail.ru*

Abstract. Active introduction of diagnostic and therapeutic agents based on magnetite nanoparticles requires a comprehensive assessment of their effect on the human body, especially in the long term. We have studied the structure and morphometric characteristics of mature rat testes from 1 to 120 days after single intravenous administration magnetite nanoparticles modified by chitosan (magnetic nanospheres) and lipids (magnetoliposomes). The introduction of suspensions of unmodified and modified with chitosan and lipid magnetite nanoparticles does not cause alteration of the sustentocytes, spermatogenic cells and interstitial endocrinocytes, but leads to the development of reversible hemodynamic changes in the testes. A single intravenous injection of magnetic nanospheres and magnetoliposomes does not affect the spermatogenic index in rats, but causes a change in the diameter of the convoluted seminiferous tubules during examination. There were identified cells that absorb and accumulate magnetite nanoparticles in the interstitial connective tissue of the testes, using histochemical Perls reaction. The studied modified magnetite nanoparticles do not penetrate the blood-testis barrier of rats during examination. The surface modification of magnetite nanoparticles affects the dynamics of the number of Perls-positive cells per unit area of rat testis.

Key words: nanomagnetite, magnetic nanospheres, magnetoliposomes, testes.

Актуальность: в последние десятилетия стремительно расширяется область применения магнитных наноразмерных материалов, в том числе в медицине. Разрабатываются композиты на основе наноразмерных частиц оксида железа для целевой доставки препаратов, управляемой локальной гипертермии, в качестве контраста при различных методах визуализации [2, 9]. Для преодоления негативных биологических эффектов *наноразмерных частиц магнетита* (НЧМ) применяют их поверхностную модификацию [1, 5]. Для активного внедрения диагностических и терапевтических агентов на основе НЧМ требуется всесторонняя оценка их влияния на организм человека, особенно в отдаленные сроки. Большинство исследований биологических эффектов НЧМ на организм посвящено характеристике морфофунк-

ционального состояния органов с развитой системой мононуклеарных фагоцитов [10], тогда как влияние НЧМ на органы репродуктивной системы и сперматогенез практически не изучены [8, 10]. Поскольку распространенность идиопатического мужского бесплодия неуклонно растет, изучение влияния наноматериалов на органы репродуктивной системы представляется важной задачей [10].

Цель исследования – дать морфометрическую характеристику семенников крыс после однократного внутривенного введения суспензии модифицированных хитозаном и липидами наноразмерных частиц магнетита.

Материалы и методы исследования. Используемые в работе НЧМ получены механохимическим способом в Отделе структурной макрокинетики ТНЦ СО РАН (г. Томск) и представляют собой сферические частицы со средним диаметром 7 нм. Суспензию немодифицированных НЧМ готовили в водно-солевом стабилизирующем растворе, содержащем хлорид натрия, цитрат натрия (РЕАХИМ, Россия) и динатриевую соль 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфониевой кислоты (*AppliChem GmbH*, Германия). Магнитолипосомы получали совместной экструзией суспензии немодифицированных НЧМ и эмульсии липидов (8 мг липидов/мл) через поликарбонатные фильтры (*Sartorius*, Германия) с диаметром пор 100 нм. Модификацию наночастиц хитозаном осуществляли сорбционным способом, смешивая суспензию немодифицированных НЧМ и раствор хитозана (1 г хитозана/л) с последующей сонификацией и фильтрованием. Водородный показатель всех суспензий составил 7,4. Концентрацию НЧМ в суспензиях устанавливали по концентрации атомарного железа рентгено-флуоресцентным методом (спектрометр *Quant'X, Thermo Scientific*, Швейцария). Распределение в суспензиях частиц и их агломератов по размерам определяли методом динамического светорассеяния (*Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments*, Великобритания). Структуру частиц в суспензиях изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа (*JEM-100 CX II, JEOL*, Япония).

Исследование проводили на 168 беспородных половозрелых самцах крыс (4 мес., масса 150±20 г), которые были разделены на группы: 1-я группа (24 крысы) – интактные; 2-я группа (24 крысы) – однократное введение стабилизирующего раствора (2 мл); 3-я группа (40 крыс) – однократное введение суспензии немодифицированных НЧМ (0,14 г (Fe_3O_4)/кг массы тела, 2 мл), 4-я группа (40 крыс) – однократное введение суспензии модифицированных хитозаном НЧМ (0,14 г (Fe_3O_4)/кг массы тела, 2,5 мл), 5-я группа (40 крыс) – однократное введение суспензии магнитолипосом (0,14 г (Fe_3O_4)/кг массы тела, 3 мл). Указанные суспензии вводили животным через хвостовые вены. Крыс выводили из эксперимента асфиксией углекислым газом на 1, 7, 14, 21, 40, 60, 90 и 120 сутки после инъекции. Для гистологического и гистохимического анализа семенники крыс фиксировали в 10% забуференном формалине (БиоВитрум, Россия), после чего промывали, обезживали в изопропанол (БиоВитрум, Россия) и заливали в парафиновую смесь *HISTOMIX* (БиоВитрум, Россия). На полуавтоматическом микротоме (МЗП01-Техном, Россия) получали парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Для определения в тканях НЧМ, осуществляли постановку гистохимической реакции с ферроцианидом калия (метод Перлса) с последующей докраской срезов гематоксилином и эозином. Определяли количество Перлс-позитивных клеток в 1 мм² среза семенника. Рассчитывали индекс *сперматогенеза* (ИС) по формуле: $ИС = (4 \times a_4 + 3 \times a_3 + 2 \times a_2 + a_1) / 100$, где a_4 – число извитых семенных канальцев, содержащих 4 популяции сперматогенных клеток (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды), a_3 – 3 популяции (сперматогонии, сперматоциты и сперматиды), a_2 – 2 популяции (сперматогонии и сперматоциты), a_1 – 1 популяцию (сперматогонии); 100 – количество учтенных канальцев. В каждом микропрепарате семенника измеряли диаметр 100 срезов строго поперечно извитых семенных канальцев при помощи программы *ImageJ 1.48*. Статистическую обработку морфометрических показателей осуществляли при помощи *SPSS 17.0* с использованием критериев Шапиро-Уилка, Манна-Уитни и Уилкоксона. Уровень значимости был принят $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, $Me (Q_{25}; Q_{75})$.

Результаты и их обсуждение. Биологические эффекты наночастиц определяются их физико-химическими свойствами. Концентрация железа в суспензии немодифицированных НЧМ составила 5 мг (Fe)/мл (7 мг (Fe_3O_4)/мл), средний размер агломератов НЧМ – 90,4 нм.

Магнитные наносферы представляют собой агломераты НЧМ, на поверхности которых обнаруживается хитозановый слой низкой электронной плотности толщиной 2 нм. Концентрация железа в суспензии покрытых хитозаном НЧМ – 4 мг (Fe)/мл (5,5 мг (Fe_3O_4)/мл). Средний размер магнитных наносфер составил 32,5 нм.

Магнитолипосомы являются сферическими везикулами, стенка которых представлена одним или несколькими билипидными слоями, а в полости определяются отдельные НЧМ или их агломераты. Концентрация железа в суспензии магнитолипосом – 3,5 мг (Fe)/мл (4,8 мг (Fe_3O_4)/мл). Средний размер магнитолипосом – 75 нм.

Ввиду высокой реакционной способности наночастицы обладают рядом негативных с точки зрения применения в биологии и медицине свойств, в частности, участие в свободно-радикальных процессах [2, 3, 10]. Окислительный стресс является одной из причин гено- и цитотоксического эффекта маг-

нитных наночастиц [2]. НЧМ приводят к образованию активных форм кислорода и азота, угнетают активность супероксиддисмутазы, каталазы, снижают концентрацию восстановленного глутатиона и витамина C [6, 7].

Таблица 1

Динамика диаметра извитых семенных канальцев, индекса сперматогенеза и количества Перлс-позитивных клеток семенников крыс экспериментальных групп, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Группа	Экспериментальный срок, сутки							
	1	7	14	21	40	60	90	120
Диаметр извитых семенных канальцев, мкм								
Интактные	252,4 (235,1; 272,4)	258,5 (250,1; 267,2)	260,7 (278,6; 287,9)	258,3 (246,5; 287,4)	272,1 (243,7; 281,7)	286,4 (253,3; 316,3)#	284,5 (278,9; 307,2)	292,3 (279,3; 323,4)
Немодифицированные НЧМ	250,8 (265,3; 281,6)	247,1 (222,9; 263,2)	260,2 (235,8; 282,1)#	250,5 (243,5; 262,9)	255,4 (238,1; 265,6)	283,1 (263,4; 292,1)#	294,3 (281,1; 308,9)	259,7 (238,8; 284,7)#§
Магнитные наносферы	205,0 (189,0; 213,5)*	222,6 (205,4; 280,4)*	213,5 (200,6; 234,1)*	214,1 (200,1; 220,7)*	243,9 (236,1; 265,4)#	265,4 (198,3; 254,6)	271,5 (248,4; 286,1)	252,6 (221,6; 278,8)
Магнитолипосомы	245,9 (227,6; 258,6)	232,0 (214,3; 247,9)	243,7 (235,1; 258,8)	231,8 (217,0; 242,3)	215,9 (233,5; 249,3)#*	194,4 (187,4; 205,6)*	271,5 (225,4; 293,8)#	247,5 (213,0; 278,5)
Индекс сперматогенеза, усл. ед.								
Интактные	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)
Немодифицированные НЧМ	4,0 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)
Магнитные наносферы	4,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	3,5 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)
Магнитолипосомы	3,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)
Количество Перлс-позитивных клеток в 1 мм ² среза семенника, шт.								
Интактные	1,0 (1,0;2,5)	0,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;2,5)	1,0 (0,0;2,0)	0,0 (0,0;1,5)	1,0 (0,5;2,0)
Немодифицированные НЧМ	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0; 6,3)#	0,0 (0,0;6,3)	0,0 (0,0;12,5)
Магнитные наносферы	31,3(18,8; 50,0)*	25,0(6,3; 37,5)#*	25,0(15,6; 34,4)*	12,5(6,3; 18,8)#*	18,8(12,5; 31,3)#*	25,0(12,5; 40,6)*	31,3(21,9; 37,5)*	6,3(0,0; 12,5)#
Магнитолипосомы	31,3(18,8; 37,5)*	31,3(18,8; 43,8)*	18,8(12,5; 37,5)*	43,8(31,3; 56,3)#*	25,0(18,7; 37,5)#*	37,5(18,8; 43,8)*	12,5(6,25; 18,8)#*	31,3(18,8; 37,5)#*

Примечание: # – отличие от показателя предыдущего срока этой же группы,
 § – отличие показателя крыс, получивших немодифицированные НЧМ, от соответствующего показателя интактных крыс, * – отличие от соответствующего показателя крыс, получивших немодифицированные НЧМ

Структура семенников крыс 2-ой группы не отличается от таковой у интактных животных. На всем протяжении эксперимента в извитых семенных канальцах крыс, подвергшихся введению стабилизирующего раствора, определяются sustentocytes (клетки Сертоли), сперматогонии, сперматоциты I и II порядка, сперматиды, в просветах канальцев определяются сперматозоиды. Межканальцевая соединительная ткань без особенностей, содержит интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) и макрофаги. Это согласуется с полученными ранее данными об отсутствии повреждающего действия стабилизирующего раствора на печень, легкие, почки и сердце крыс [1]. Диаметр извитых семенных канальцев крыс всех групп возрастает в ходе эксперимента (табл. 1), что связано с ростом животных. Единичные Перлс-позитивные клетки определяются исключительно в межканальцевой соединительной ткани семенников крыс 1-ой и 2-ой групп (табл. 1). Морфометрические показатели крыс 2-ой группы не

представлены в таблице, так как не отличаются от таковых у интактных животных на протяжении эксперимента.

Введение крысам суспензии немодифицированных НЧМ приводит к полнокровию сосудов микроциркуляторного русла на 21-40 сутки после инъекции, а также снижению диаметра извитых семенных канальцев на 120 сутки, по сравнению с интактными животными (табл. 1). Морфология сперматогенного эпителия и индекс сперматогенеза крыс 3-ей группы на протяжении эксперимента не отличается от таковых у интактных животных (табл. 1). Перлс-позитивные клетки определяются исключительно в строме семенника, морфологически соответствуют интерстициальным макрофагам, обнаруживаются с 60 суток после введения суспензии немодифицированных НЧМ (табл. 1).

Введение суспензии модифицированных хитозаном НЧМ не приводит к альтерации сперматогенного эпителия и интерстициальных эндокриноцитов в исследуемые сроки, тогда как полнокровие сосудов микроциркуляторного русла наблюдается с 1 по 120 сутки эксперимента. Диаметр извитых семенных канальцев крыс 4-ой группы на 1-21 сутки эксперимента ниже, чем у животных 3-ей группы (табл. 1). После однократного внутривенного введения магнитных наносфер индекс сперматогенеза соответствует аналогичному показателю интактных животных (табл. 1). На всем протяжении эксперимента в строме семенника крыс 4-ой группы определяются Перлс-позитивные интерстициальные макрофаги, их количество выше, чем у крыс 3-ей группы. Количество Перлс-позитивных клеток в семенниках крыс 4-ой группы снижается в ходе эксперимента (табл. 1).

Сустентоциты, сперматогенные клетки и интерстициальные эндокриноциты крыс, подвергшихся введению суспензии магнитолипосом, имеют нормальную морфологию на всем протяжении эксперимента. На 7-21 сутки после инъекции магнитлипосом определяется полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Однократное внутривенное введение крысам суспензии магнитолипосом приводит к уменьшению диаметра извитых семенных канальцев на 40-60 сутки эксперимента, по сравнению с аналогичными показателями крыс 3-ей группы (табл. 1). Индекс сперматогенеза крыс 5-ой группы на протяжении эксперимента не отличается от соответствующего показателя интактных животных (табл. 1). Перлс-позитивные клетки морфологически соответствуют интерстициальным макрофагам, их количество больше, чем у крыс 3-ей группы на протяжении эксперимента. Количество Перлс-положительных клеток в семенниках крыс после инъекции магнитолипосом сохраняется на высоком уровне до конца эксперимента (табл. 1).

Таким образом, используемые в эксперименте покрытия препятствуют поглощению НЧМ клетками системы мононуклеарных фагоцитов [4], поэтому большее количество Перлс-позитивных клеток обнаруживается в межканальцевой соединительной ткани семенников крыс 4-ой и 5-ой групп, по сравнению с животными 3-ей группы. Важно, что после инъекции немодифицированных и модифицированных НЧМ Перлс-положительный материал определяется исключительно в межканальцевой соединительной ткани. НЧМ захватываются интерстициальными макрофагами семенника и не проникают через гематотестикулярный барьер [3, 10]. Введение магнитных наносфер и магнитолипосом не приводит к альтерации сперматогенных клеток, что подтверждается значениями индекса сперматогенеза. Обратимое снижение диаметра извитых семенных канальцев у крыс 4-ой и 5-ой групп может быть связано с переходящим угнетением функциональной активности сустентоцитов.

Заключение. Однократное введение суспензий немодифицированных и модифицированных хитозаном и липидами НЧМ не вызывает структурных изменений сперматогенного эпителия, клеток Лейдига и не влияет на активность сперматогенеза. Магнитные наносферы и магнитолипосомы не проникают через гемато-тестикулярный барьер, их применение сопровождается обратимым снижением диаметра извитых семенных канальцев, а также гемодинамическими изменениями в семенниках. Обратимость структурных изменений в семенниках, вызванных однократным внутривенным введением магнитных наносфер и магнитолипосом, делает перспективным их дальнейшее изучение.

Литература

1. Мильто И.В., Суходоло И.В. Структура печени, легкого, почек, сердца и селезенки крыс после многократного внутривенного введения суспензии наноразмерных частиц магнетита // Вестник РАМН. 2012. Т. 67, № 3. С. 75–79.
2. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles / Liu G. [et al.] // Small. 2013. Vol. 9, №. 9-10. P. 1533–1545.
3. Awaad A. Histological and histopathological studies on the protective role of E. purpurea extract after intra-testicular injection of magnetic nanoparticles in male albino rats // J. Histotechnol. 2017. Vol. 40, № 4. P. 100–114.
4. Effect of magnetic iron oxide nanoparticles on pregnancy and testicular development of mice / Noory A. [et al.] // AJB. 2011. Vol. 10, № 7. P. 1221–1227.

5. Surface modification of iron oxide nanoparticles by biocompatible polymers for tissue imaging and targeting / Muthiah M. [et al.] // *Biotechnology advances*. 2013. Vol. 31, № 8. P. 1224–1236.
6. Repeated exposure to iron oxide nanoparticles causes testicular toxicity in mice / Sundarraj K. [et al.] // *Environ. Toxicol.* 2017. Vol. 32, № 2. P. 594–608.
7. The effect of iron oxide nanoparticles on sperm numbers and motility in male mice / Nasri S. [et al.] // *Zahedan J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 17, № 10. P. e2185.
8. Toxicity of Nanoparticles on the Reproductive System in Animal Models: A Review / Brohi R.D. [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 606.
9. Wu W. Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications // *Nanoscale*. 2016. Vol. 8, № 47. P. 19421–19474.
10. Zhou L. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier // *Nanomedicine*. 2012. Vol. 7, № 4. P. 579–596.

References

1. Mil'to IV, Suhodolo IV. Struktura pecheni, legkogo, pochek, serdca i selezenki krysa posle mnogokratnogo vnutrivennogo vvedeniya suspenzii nanorazmernih chastic magnetita [structure of the liver, lung, kidney, heart and spleen of rats after multiple intravenous injection of suspension of nanosized magnetite particles]. *Vestnik RAMN*. 2012;67(3):75-9. Russian.
2. Liu G, et al. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. *Small*. 2013;9(9-10):1533-45.
3. Awaad A. Histological and histopathological studies on the protective role of E. purpurea extract after intra-testicular injection of magnetic nanoparticles in male albino rats. *J. Histotechnol.* 2017;40(4):100-14.
4. Noory A, et al. Effect of magnetic iron oxide nanoparticles on pregnancy and testicular development of mice. *AJB*. 2011;10(7):1221-7.
5. Muthiah M, et al. Surface modification of iron oxide nanoparticles by biocompatible polymers for tissue imaging and targeting. *Biotechnology advances*. 2013;31(8):1224-36.
6. Sundarraj K, et al. Repeated exposure to iron oxide nanoparticles causes testicular toxicity in mice. *Environ. Toxicol.* 2017;32(2):594-608.
7. Nasri S, et al. The effect of iron oxide nanoparticles on sperm numbers and motility in male mice. *Zahedan J. Res. Med. Sci.* 2015;17(10):e2185.
8. Brohi RD, et al. Toxicity of Nanoparticles on the Reproductive System in Animal Models: A Review. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:606.
9. Wu W. Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Nanoscale*. 2016;8(47):19421-74.
10. Zhou L. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine*. 2012;7(4):579-96.

Библиографическая ссылка:

Мильто И.В., Суходоло И.В., Иванова В.В. Морфометрическая характеристика семенников крыс после однократного введения суспензии модифицированных наночастиц магнетита // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018. №4. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-17.pdf> (дата обращения: 16.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

МОЛЕКУЛЯРНАЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОЦЕНКА ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА

М.В. МНИХОВИЧ^{* **}, Т.В. БЕЗУГЛОВА^{*}, К.Ю. МИДИБЕР^{****}, К.В. БУНЬКОВ^{****},
И.В. ВАСИН^{*****}, С.В. СНЕГУР^{*****}, Г.П. КАЗАНЦЕВА^{*****}, Ю.Г. ПАВЛОВА^{*****}

^{*}ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия

^{**}ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.
Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия

^{***}ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ», ул. Лобачевского, 42, Москва, 119415, Россия

^{****}ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», пр-т Гагарина, 27, Смоленск, 214018, Россия

^{*****}ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Россия

^{*****}ГБУ РО «Областная клиническая больница»,
ул. Интернациональная, 3а, корп. 2, Рязань, 390039, Россия

Аннотация. Эпителиально-мезенхимальный переход играет важную роль процессах развития и регенерации тканей, а также ассоциирован с фиброзом и злокачественными новообразованиями. Во время канцерогенеза пути эпителиально-мезенхимального перехода используются опухолевыми клетками для накопления миграционного и инвазивного фенотипа, что позволяет данным клеткам метастазировать. Выполнен анализ операционного материала, полученного от 118 больных протоковым раком молочной железы, в возрасте от 40 до 80 лет. Иммуногистохимическое исследование проводили с применением следующей панели поликлональных антител: к p63, гладкомышечному актину, общему цитокератину, цитокератинам 7, 8, 18, 16, 19, виментину, E-кадгерину, Ki67, рецепторам эстрогена и прогестерона. Установлено, что стромаобразование в опухоли является результатом многообразных взаимодействий опухолевых клеток, гематогенных и гистиогенных клеток соединительной ткани. Существенными дифференциально-диагностическими признаками эпителиальных комплексов инвазивного рака являются интенсивное накопление в клетках белка p63, Ki67 по периферии эстроген- и прогестерон-положительных эпителиальных опухолевых комплексов; экспрессия цитокератинов 7, 8, 18, 16, 19 и ламинина в мембранах эпителиальных клеток; очаговый и диффузный лизис базальной мембраны с полной потерей ее первичных тинкториальных свойств, активация перифокального неоангиогенеза с / без выраженной иммунноклеточной реакции со стороны стромы.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, рак молочной железы.

MOLECULAR, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ULTRASTRUCTURAL EVALUATION OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN BREAST CARCINOMAS OF NONSPECIFIC TYPE

M.V. MNIKHOVICH^{* **}, T.V. BEZUGLOVA^{*}, K.YU. MIDIBER^{****}, K.V. BUNKOV^{****},
I.V. VASIN^{*****}, S.V. SNEGUR^{*****}, G.P. KAZANTSEVA^{*****}, Y.U. PAVLOVA^{*****}

^{*}Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa Str., Moscow, 117418, Russia

^{**}Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov Str., Moscow, 117997, Russia

^{***}Municipal Clinical Hospital №31, 42, Lobachevski Str., Moscow, 119415, Russia

^{****}Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Av., Smolensk, 214018, Russia

^{*****}Pavlov Ryazan State Medical University, 9, Vysokovolttnaya Str., Ryazan, 390026, Russia

^{*****}Regional Clinical Hospital, 3a, 2 Internatsionalnaya Str., Ryazan, 390039, Russia

Abstract. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays an important role in the processes of tissue development and regeneration, and is also associated with fibrosis and malignant neoplasms. During carcinogenesis, EMT pathways are used by tumor cells to accumulate a migratory and invasive phenotype that allows these cells to metastasize. The analysis of the surgical material obtained from 118 patients with ductal breast cancer at the age of 40 to 80 years is performed. Immunohistochemical study was carried out using the following panel of polyclonal antibodies: for p63, smooth muscle actin, total cytokeratin, cytokeratins 7, 8, 18, 16, 19, vimentin, E-

cadherin, Ki67, estrogen and progesterone receptors. It has been established that stroma formation in a tumor is the result of a variety of interactions of tumor cells, hematogenic and histiogenic cells of connective tissue. Significant differential diagnostic features of epithelial complexes of invasive cancer are the intensive accumulation of the protein p63, Ki67 in the cells on the periphery of estrogen and progesterone-positive epithelial tumor complexes; expression of cytokeratins 7, 8, 18, 16, 19 and laminin in membranes of epithelial cells; focal and diffuse lysis of the basal membrane with complete loss of its primary tinctorial properties, activation of perifocal neoangiogenesis with / without pronounced immunocellular response from the stromal side.

Key words: epithelial-mesenchymal transition, breast cancer.

Введение. *Эпителиально-мезенхимальный переход* (ЭМП) играет важную роль в некоторых процессах развития, регенерации тканей, а также ассоциирован с фиброзом и злокачественными новообразованиями. Во время канцерогенеза пути ЭМП используются опухолевыми клетками для накопления миграционного и инвазивного фенотипа, что позволяет данным клеткам метастазировать. Повышенная способность к миграции зависит, к примеру, от значительных изменений в экспрессии молекул клеточной адгезии и реорганизации цитоскелета. Изучение состояния изменяющихся клеток во время ЭМП и важных связующих путей в пределах этих процессов должно помочь нам понять этапы метастазирования и привести к улучшению таргетной терапии.

Под *эпителиально-мезенхимальной трансформацией* (ЭМТ) понимается процесс, при котором покоящиеся эпителиальные клетки теряют свои межклеточные контакты и принимают мезенхимальную форму. Они приобретают способность к миграции через базальную мембрану, а значит, могут по кровеносному или лимфатическому руслу попасть в любые, сколь угодно отдаленные от своего исходного местонахождения ткани, где путем обратной трансформации в эпителиальные клетки (мезенхимально-эпителиальный переход) формируют новые структуры. Физиологически этот процесс играет значимую роль при заживлении ран и в ходе эмбрионального развития организма. Так, например, ЭМТ лежит в основе формирования сердца, закладки большинства краниофациальных структур, а также скелетных мышц и периферической нервной системы. В целом, ни один организм не разовьется дальше стадии бластулы, не будь ЭМП. Однако, данное явление находит свое место и в контексте патологической физиологии. ЭМТ способствует прогрессии опухолевых заболеваний за счет того, что озлокачествленные эпителиальные клетки получают способность к проникновению в сосудистое русло, то есть, им открывается прямой путь к метастазированию. Также эпителиальные клетки, претерпев ЭМТ, могут быть задействованы в фибротических процессах: чрезмерная продукция белков внеклеточного матрикса фибробластными клетками может вести к функциональным нарушениям той или иной ткани [1, 8].

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ операционного материала, полученного от 118 больных протоковым *раком молочной железы* (РМЖ), в возрасте от 40 до 80 лет. Средний возраст пациенток составил 61 год. Материал изучали с помощью световой и электронной микроскопии, а также с применением иммуногистохимических методик. Иммуногистохимическое исследование проводили с применением следующей панели поликлональных антител: p63, гладкомышечного актина, общего цитокератина, цитокератинов 7, 8, 18, 16, 19, виментина, E-кадгерина, Ki67, рецепторам эстрогена и прогестерона (*Dako, Lab Vision Flex*). Изучена экспрессия в опухолевых клетках РМЖ маркеров ЭМП.

Результаты и их обсуждение. Классический вариант протокового РМЖ по своей гистологической структуре, как правило, – неоднородная опухоль, представлена полями различной дифференцировки от высокой до низкой, включая анапластический компонент. В исследуемой серии анапластический компонент присутствовал в 21,2% (25/118) случаев. Его необходимо выделять даже при минимальном его объеме от общей массы опухоли, поскольку опухоли с анапластическим компонентом имеют не только различия в гистологическом строении, но и в злокачественном потенциале, а также по экспрессии эпителиальных, миоэпителиальных и мезенхимальных иммуногистохимических маркеров.

Гистологически десмоплазия стромы, которая характерна для протокового РМЖ, полностью отсутствует в анапластических участках (рис. 1).

Опухолевые клетки, плотно располагаясь друг к другу, создают подобие стромального каркаса из самих себя. Кроме того, выявленная в анапластических клетках диффузная экспрессия с виментином (рис. 2), гладкомышечным актином и p63 подтверждает, что в процессе потери дифференцировки опухолевые клетки приобретают миоэпителиальный и/или мезенхимальный фенотип.

Данный факт связан с ЭМП в опухоли, основными критериями которого являются утрата эпителиальной полярности, разделение на отдельные клетки и дисперсия при приобретении клеточной подвижности. При этом происходит разрушение плотных адгезионных контактов (редукция и изменение полярности экспрессии E-кадгерина) и реорганизация комплексов, обеспечивающих прикрепление клетки к субстрату. Однако частично сохраненная экспрессия цитокератинов и эпителиально-мембранного антигена свидетельствует о сохранении цитокартиновых рецепторов и возможной обратной трансформации при изменении микроокружения (рис. 3).

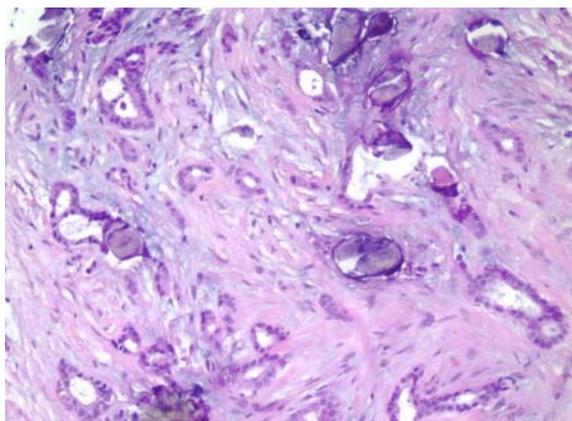


Рис. 1. Демсопластические участки стромы протокового РМЖ

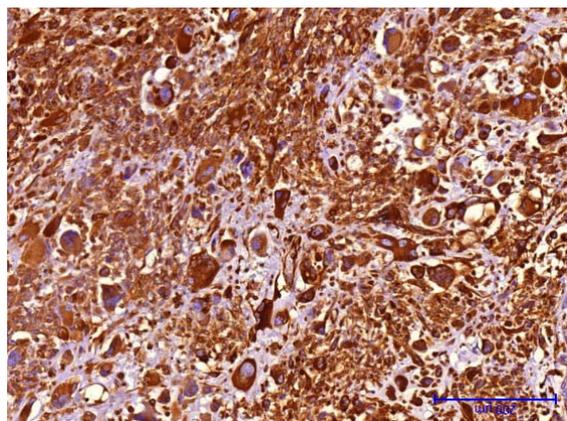


Рис. 2. Диффузная экспрессия с виментином в анапластических участках стромы протокового РМЖ

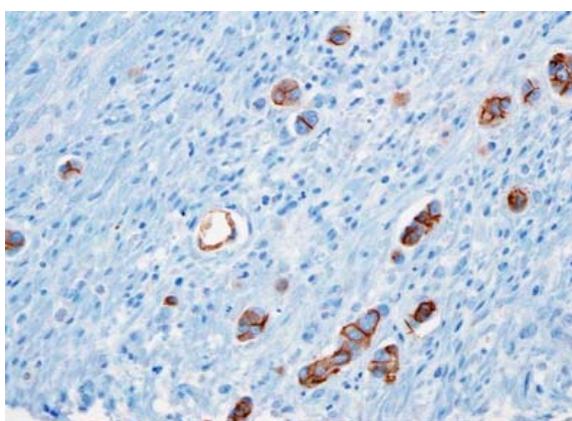


Рис. 3. Отрицательная мембранная и цитоплазматическая экспрессия белка Е-кадгерина в анапластическом компоненте протоковой карциномы МЖ

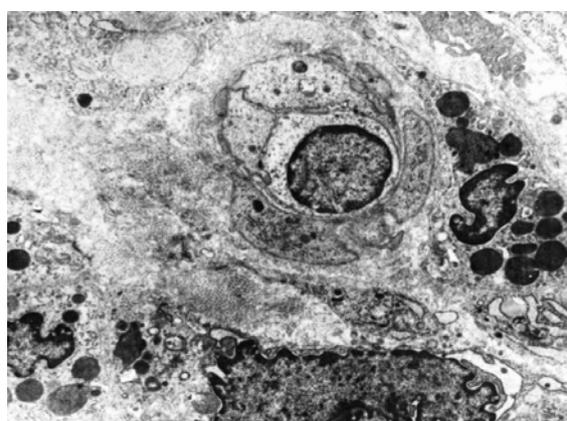


Рис. 4. Активация перифокального неоангиогенеза с/без выраженной иммунноклеточной реакции со стороны стромы, разрыхление, разволокнение, очаговый зернистый распад коллагена

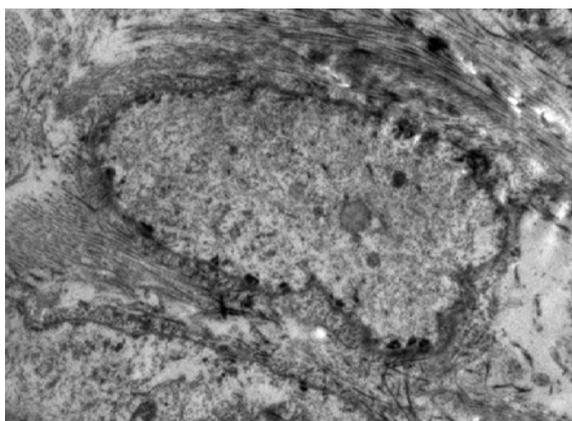


Рис. 5. Миофибробластоподобные клетки характеризуются двойным направлением дифференцировки

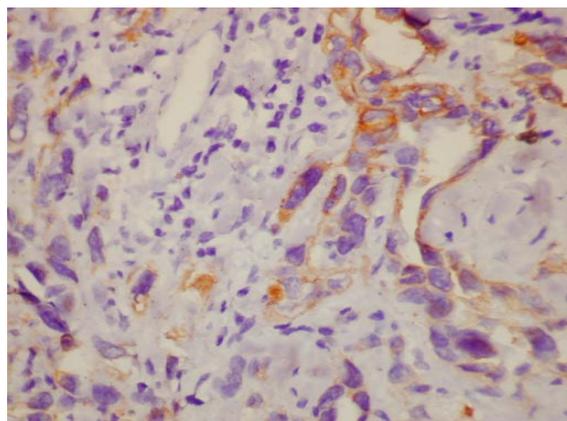


Рис. 6. Миофибробластоподобные клетки экспрессируют виментин и альфа-гладкомышечный актин

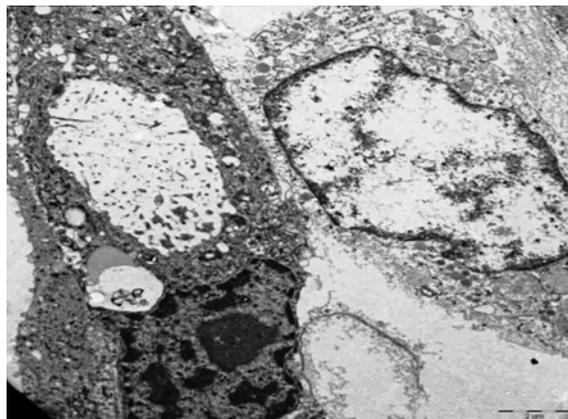


Рис. 7. В стромаобразовании РМЖ участвуют как клетки, формирующие инфильтрат опухоли, так и сами эпителиальные клетки

Таким образом, возрастающий интерес исследователей к эпителиально-стромальным взаимодействиям в протоковом РМЖ обусловлен его агрессивным биологическим поведением, резистентностью к химиотерапевтическому лечению и различной выживаемостью в зависимости от дифференцировки опухоли. Гетерогенность протокового рака проявляется анапластическим (саркомоподобным) компонентом, в котором прослеживается способность эпителиальных опухолевых клеток приобретать свойство мезенхимальных клеток, не требующих стромы и обладающих агрессивным злокачественным потенциалом, влияющим на выживаемость больных.

Показано, что вместе с изменениям иммуногистохимических маркеров при феномене ЭМТ при РМЖ происходит перестройка ультраструктуры опухолевой клетки и ее клеточного окружения, в частности, экстрацеллюлярного матрикса. Методом трансмиссионной электронной микроскопии установлено, что в стромаобразовании участвуют как клетки, формирующие инфильтрат опухоли, так и сами эпителиальные клетки (рис. 4). Миофибробластоподобные клетки характеризуются двойным направлением дифференцировки, экспрессируя виментин и маркер десмин и альфа-гладкомышечный актин (рис. 5, 6). Периваскулярно в опухоли обнаружены плотные щелевые контакты между активированными фибробластами и снижение функциональной активности лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов.

Таким образом, стромаобразование в опухоли является результатом многообразных взаимодействий опухолевых клеток, гематогенных и гистиогенных клеток соединительной ткани. Существенными дифференциально-диагностическими признаками эпителиальных комплексов инвазивного рака являются интенсивное накопление в клетках белка *p63*, *Ki67* по периферии эстроген- и прогестерон-положительных эпителиальных опухолевых комплексов, экспрессия цитokerатинов 7, 8, 18, 16, 19, ламинина в мембранах эпителиальных клеток, очаговый и диффузный лизис базальной мембраны с полной потерей ее первичных тинкториальных свойств, активация перифокального неоангиогенеза с / без выраженной иммунноклеточной реакции со стороны стромы, разрыхление, разволокнение, очаговый зернистый распад коллагена и уменьшение удельного объема паренхимы и стромы, увеличение удельного объема сосудов микроциркуляторного русла (рис. 7). Базофильный экстрацеллюлярный матрикс свидетельствует о накоплении гликозаминогликанов и менее зрелой соединительной ткани.

Литература

1. Вторушин С.В. Клинико-морфологические особенности мультицентрического роста и рецидивирования при раке молочной железы: автореф. дис. ... д.м.н. Томск, 2011.
2. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода E-кадгерина и виментина при разных иммуногистохимических вариантах карциномы молочной железы // Уральский медицинский журнал. 2014. № 2 (116). С. 29–32.
3. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании // Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. Т. 53, № 2. С. 4–6.
4. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. Эпителиально-мезенхимный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему // Морфологические ведомости. 2017. Т. 25, № 3. С. 14–21.
5. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р., Эрзиева А.Г., Лучинин В.В., Анистратов С.В., Шилов А.В. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке

молочной железы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № 1. С. 63–68. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68.

6. Acloque H., Adams M.S., Fishwick K., Bronner-Fraser M., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease // *J. Clin. Invest.* 2009. V. 119, №6. P. 1438–1449.

7. Zasadkevich Y.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas // *European Journal of Cancer.* 2013. P. 216.

8. Kriz W., Kaissling B., Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121, №2. 468–474.

References

1. Vtorushin SV. Kliniko-morfologicheskie osobennosti mul'ticentricheskogo rosta i recidivirovaniya pri rake molochnoj zhelezy [Clinical and morphological features of multicentric growth and recurrence in breast cancer][dissertation]. Tomsk (Tomsk region); 2011. Russian.

2. Zasadkevich YUM, Brilliant AA, Sazonov SV. Osobennosti ehkspressii markerov ehpiteli-al'no-mezenhimal'nogo perekhoda E-kadgerina i vimentina pri raznyh immunogistohimicheskikh variantah karcinomy molochnoj zhelezy [features of the expression of markers of epithelially-mesenchymal transition E-cadherin, and vimentin with different immunohistochemical variants of breast carcinoma]. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2014;2 (116):29-32. Russian.

3. Konyshov KV, Brilliant AA, Sazonov SV. Izmenenie ehkspressii receptorov k ehstrogenu kletkami karcinomy molochnoj zhelezy pri regionarnom metastazirovanii [changes in the expression of estrogen receptors by breast carcinoma cells in regional metastasis]. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2015;53(2):4-6. Russian.

4. Mnihovich MV, Vernigorodskij SV, Bun'kov KV. EHpitelial'no-mezenhimnyj perekhod, transdifferenciatsiya, reprogramirovanie i metaplaziya: sovremennyy vzglyad na problem [Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: a modern view on the problem]. *Morfologicheskie vedomosti.* 2017;25(3):14-21. Russian.

5. Mnihovich MV, Midiber KYU, Gallyamova AR, EHrzheva AG, Luchinin VV, Anistratov SV, SHilov AV. Immunogistohimicheskaya ocenka ehkspressii kadherin-kateninovogo kompleksa pri rake molochnoj zhelezy [Immunohistochemical evaluation of the expression cadherin-catenin complex in breast cancer]. *ZHurnal anatomii i gistopatologii.* 2017;6(1):63-8. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68. Russian.

6. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto M. A. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J. Clin. Invest.* 2009;119(6):1438-49.

7. Zasadkevich YM, Brilliant AA, Sazonov SV. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas. *European Journal of Cancer.* 2013;216.

8. Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J. Clin. Invest.* 2011;121(2):468-74.

Библиографическая ссылка:

Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Мидибер К.Ю., Буньков К.В., Васин И.В., Снегур С.В., Казанцева Г.П., Павлова Ю.Г. Молекулярная, иммуногистохимическая и ультраструктурная оценка эпителиально-мезенхимального перехода в карциномах молочной железы неспецифического типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-18. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-18.pdf> (дата обращения: 17.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16137.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

**АДАПТАЦИОННЫЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ
L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

А.В. ШИЛОВ*, М.В. МНИХОВИЧ***, Р.Е. КАЛИНИН***, Л.В. КАКТУРСКИЙ*, И.А. СУЧКОВ***,
С.В. РУДНИЦКИЙ****, О.В. МАШКОВЦЕВ****, Г.П. КАЗАНЦЕВА***

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия

**ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия

***ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, ул. Высоковольная, 9, Рязань, 390026, Россия

****ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. К. Маркса, 112, Киров, 610998, Россия

Аннотация. В статье проведена оценка тканевых и ультраструктурных изменений в сосудистой стенке при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Эксперименты выполнены на 10 беспородных кошках, массой от 3,0 до 4,5 кг. Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществлялось путем введения в течение 7 дней N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) один раз в сутки внутривентрально в дозе 25 мг/кг. Гистологические срезы сосудов окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и по методу Маллори по общепринятой методике. Показано, что в структуре сосудистой стенки обнаружены адаптивные и патологические изменения эндотелиальных клеток. К адаптивно-компенсаторным процессам относились набухание и деструкция отдельных митохондрий, увеличение ядерной поверхности эндотелиоцитов. Патологические изменения эндотелиоцитов проявлялись отеком и гипертрофией эндотелиальных клеток, деструкцией митохондрий, расширением и отеком перикапиллярного пространства, что является морфологическим эквивалентом функциональных (обратимых) изменений окружающих тканей. Нарушения ультраструктуры кровеносных сосудов состоит в повреждении эндотелиальных клеток, отеке перикапиллярного пространства, разрыхлении и нарушении целостности базальной мембраны кровеносных капилляров. Ведущим звеном в развитии патологии сосудов на ультраструктурном уровне является митохондриальная недостаточность эндотелиоцитов, структурно проявляющаяся лизисом наружных мембран и крипт этих органелл, что влечет за собой дефицит биоэнергетического обеспечения внутриклеточных синтетических реакций и репаративных процессов.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, морфологическая оценка, L-NAME индуцированная эндотелиальная патология, ультраструктура, эндотелий.

**ADAPTATION AND PATHOLOGICAL CHANGES OF ENDOTHELIA AT
L-NAME OF INDUCED DYSFUNCTION IN EXPERIMENT**

A.V. SHILOV*, M.V. MNIKHOVICH***, R.E. KALININ***, L.V. KAKTURSKEY*, I.A. SUCHKOV***,
S.V. RUDNITSKY****, O.V. MASHKOVITSEV****, G.P. KAZANTSEVA***

*Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa Str., Moscow, 117418, Russia

**Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov Str., Moscow, 117997, Russia

***Pavlov Ryazan State Medical University, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russia

****Kirov State Medical University, 112 K. Marks Str., Kirov, 610998, Russia

Abstract. The article assesses tissue and ultrastructural changes in the vascular wall with L-NAME induced endothelial dysfunction. The experiments were performed on 10 mongrel cats, weighing from 3.0 to 4.5 kg. Modeling of L-NAME-induced endothelial dysfunction was carried out by administering N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) for 1 day intraperitoneally at a dose of 25 mg / kg for 7 days. Histological sections of the vessels were stained with picrofuxin according to Van Gieson and according to the Mallory method according to the conventional method. It was shown that adaptive and pathological changes of endothelial cells were found in the structure of the vascular wall. Adaptive-compensatory processes included swelling and destruction of individual mitochondria, an increase in the nuclear surface of endotheliocytes. Pathological changes in endotheliocytes were manifested by edema and hypertrophy of endothelial cells, destruction of mitochondria, expansion and edema of pericapillary space, which is the morphological equivalent of functional (reversible) changes in surrounding tissues. Violations of the ultrastructure of blood vessels consist of damage to endothelial cells,

edema of the pericapillary space, loosening and disruption of the integrity of the basement membrane of the blood capillaries. The leading link in the development of vascular pathology at the ultrastructural level is mitochondrial deficiency of endotheliocytes, which is structurally manifested by the lysis of the outer membranes and crypts of these organelles, which entails a shortage of bioenergetic support for intracellular synthetic reactions and reparative processes.

Key words: experimental modeling, morphological evaluation, L-NAME induced endothelial pathology, ultrastructure, endothelium.

Введение. Роль дисфункции эндотелия в прогрессировании атеросклероза и развитии гиперплазии интимы не вызывает сомнений и в настоящее время *функциональному состоянию эндотелия (ФСЭ)* придается большое значение в изучении этиологии, патогенеза облитерирующего атеросклероза, прогрессировании заболевания, развитии осложнений [1, 3, 4]. По мнению ряда авторов, основное звено патогенеза рестеноза зоны сосудистых анастомозов – это дисфункция эндотелия [3, 4]. Основным активным метаболитом, определяющим функциональное состояние эндотелия, большинством авторов признает оксид азота (II) (NO), являющийся локальным тканевым гормоном с множественными эффектами – от противовоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза [5, 7, 8, 9]. Также в комплексной оценке ФСЭ целесообразно учитывать компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [6, 7]. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции в послеоперационном периоде является гиперплазия неоинтимы в зоне реконструкции [1, 2].

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 10 беспородных кошках, массой от 3,0 до 4,5 кг. Все работы проводились в соответствии с этическими нормами, руководствуясь правилами и приказами: «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977г., Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали стандартный рацион питания и воду *ad libitum*.

Моделирование *L-NAME*-индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществлялось путем введения в течение 7 дней *N*-нитро-*L*-аргинин метилового эфира один раз в сутки внутривентрально в дозе 25 мг/кг. Животных выводили из эксперимента через 3, 5 и 7 суток. Умерщвление животных проводили передозировкой золетила («Virbac Sante Animale», Франция), вводимого внутримышечно в дозе 50 мг/кг. Выделенный сосудистый ствол фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (фосфатный буфер, $pH=7,2-7,4$), обезжизняли в серии этанолов и заливали в парафин. Изготавливали тотальные серии срезов (10 мкм), которые окрашивали гематоксилином и эозином («Biovitrum», Россия). Гистологические срезы также окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и по методу Маллори по общепринятой методике. Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопа *Leica DMI 4000 B* с видеозахватом камерой *Leica*. Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии, использовали трансмиссионный электронный микроскоп «*Libra 120*» с автоматическим сканированием изображений («*Carl Zeiss*», Германия).

Результаты и их обсуждение. На 3-е сутки от начала опыта, морфологическая и ультраструктурная картина была практически однотипной. При световой микроскопии препаратов отмечалось наличие дистрофических и некробиотических изменений в стенке сосуда, выраженный интерстициальный отек, сглаживание эндотелиальной выстилки, истончение эндотелия, сморщивание эндотелиоцитов, а во многих местах, и полное отсутствие эндотелиальной выстилки в просвете сосуда. В субэндотелиальном слое наблюдается набухание волокон, интерстициальный отек, стертость внутренней эластической мембраны, ее базофилия, сегментация эластических волокон.

При ультраструктурной оценке отмечается наличие дистрофических и деструктивных изменений органелл. Ядра эндотелиоцитов имели фестончатый вид. Ядерная мембрана образовывала глубокие инвагинации, теряла четко контурированную структуру, была разрыхлена. Перинуклеарные пространства неравномерно расширены. Ядерный хроматин находился преимущественно в конденсированном состоянии. Его осмиофильные глыбки плотным кольцом концентрировались вдоль ядерной мембраны. Центральная часть матрикса ядра содержала гранулы деконденсированного хроматина и обладала низкой электронной плотностью. Цитоплазма в перинуклеарной области имела более высокую электронную плотность, в ней присутствовало небольшое количество деструктивно измененных органелл.

Митохондрии эндотелиоцитов обладали средней электронной плотностью и гомогенным матриксом. Кристы значительного числа митохондрий не выявлялись. Отдельные митохондрии содержали тотально лизированные кристы и грубо-волоконистый матрикс. Наружные мембраны имели очаги деструкции. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикула были сильно расширены и представляли собой электронно-прозрачные вакуоли. На мембранах практически отсутствовали рибосомы, а в цитоплазме выявлялось большое количество рибосом и полисом. Гиалоплазма эндотелиоцитов была умеренно просветлена. Наблюдался очаговый лизис мембран гранулярной эндоплазматической сети. Пластический цитоплазматический комплекс Гольджи был подвержен редукции и представлен отдельно лежащи-

ми, беспорядочно ориентированными гладкими мембранами, вблизи которых располагались крупные электронно-прозрачные вакуоли, первичные и вторичные лизосомы, а также включения липидов.

Таким образом, к 3-м стукам происходит наличие выраженных глубоких дистрофических изменений, затрагивающих все структурные элементы сосудов, в особенности эндотелий, что запускает стойкий процесс его дисфункциональных изменений.

На 5- и 7-е стуки морфологическая и ультраструктурная картина была однотипной, но отличалась от таковой в период 3-х суток. При световой микроскопии отмечено, что претерпевают изменения все слои сосуда, от интимы, до адвентиции. Интима рельефная, резко утолщена, за счет отека, с выраженными дистрофическими изменениями и наличием разволокнения волоконного каркаса, что создает наличие оптически пустых ячеек, признаки плазморрагии. Эндотелий неравномерно расположенный, с набуханием отдельных клеток. Внутренняя эластическая мембрана неравномерно утолщена, с наличием глубоких складок и фрагментацией. Средняя оболочка и адвентиция с явлениями мозаичной пикрино и фуксинофилии, эластический компонент фрагментирован, с набуханием волокон и нередкими фигурами деформации волоконного каркаса. Адвентиция, преимущественно вокруг собственных сосудов очагово гипертрофированна, с наличием лимфоплазмочитарной инфильтрацией, с примесью эозинофилов, преимущественно вокруг собственных сосудов.

На 7-е сутки в адвентиции изменения более выражены. Хотя, эндотелий утолщен, на многих участках слущен, субэндотелиальный слой набухший, стертость внутренней эластической мембраны, ее базофилия, сегментация эластических волокон. В адвентиции определяется полнокровие и кровенаполнение капилляров адвентиции и гиперхромазия эндотелия капилляров, в некоторых сосудах адвентиции лейкостазы и эритродиapedез. Основное вещество адвентиции и средней оболочки с базофилией, сегментарными разрывами коллагеновых фибрилл, формированием концентрических структур. При ультраструктурном исследовании отмечается эндотелиоциты с тотальной деструкцией всех внутриклеточных органелл и мембранных структур (рис. 1, 2).

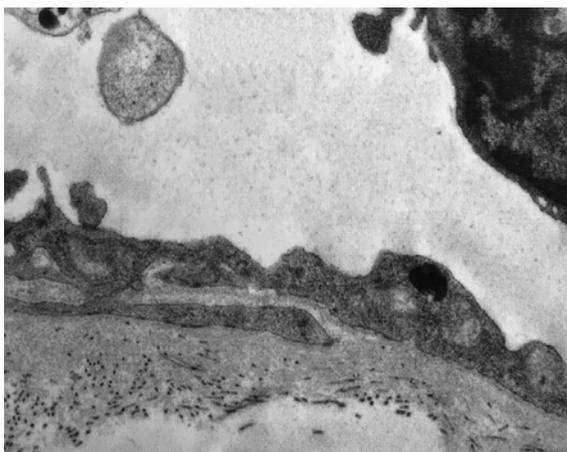


Рис. 1. Эндотелиоциты с тотальной деструкцией всех внутриклеточных органелл и мембранных структур

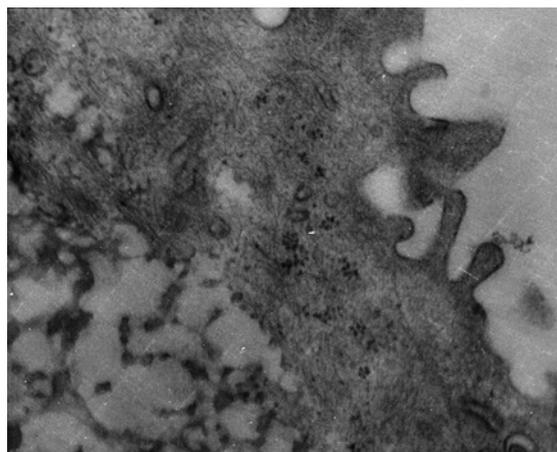


Рис. 2. Участки разрушения базальной мембраны и формирование цитоплазматических выростов

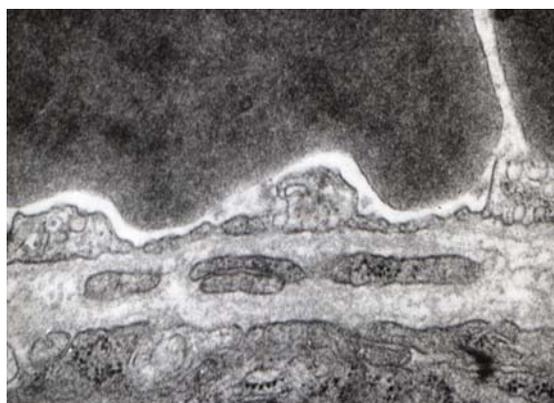


Рис. 3. Отек и гипертрофия эндотелиальных клеток, деструкция митохондрий, расширение и отек перикапиллярного пространства

Ядра таких клеток были пикнотичны и обладали высокой электронной плотностью. Базальная мембрана имела неравномерную толщину и среднюю электронную плотность. В структуре базальной мембраны выявлялись вакуолеподобные образования, не ограниченные мембраной. Кроме того, обнаруживались участки разрушения базальной мембраны, хроматина, расположенными вблизи ядерной мембраны (рис. 3).

В центральной области матрикса ядра находилась электронно-прозрачная субстанция с включениями единичных гранул деконденсированного хроматина. Ядерная мембрана была разрыхленной, со множественными очагами лизиса. В перинуклеарной области цитоплазмы эндотелиоцитов располагались деструктивно измененные митохондрии. Наблюдался тотальный лизис крист и наружных мембран. Гранулярный эндоплазматический ретикулум был подвержен фрагментации. Рибосомы, как свободно лежащие в цитоплазме, так и связанные с мембранами гранулярного эндоплазматического ретикулума, практически отсутствовали. Редукция пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи сопровождалась разрыхлением и лизисом его мембран.

Заключение. Таким образом, при исследовании ультраструктуры сосудистой стенки обнаружены адаптивные и патологические изменения эндотелиальных клеток. К адаптивно-компенсаторным процессам относились набухание и деструкция отдельных митохондрий, увеличение ядерной поверхности эндотелиоцитов. Патологические изменения эндотелиоцитов проявлялись отеком и гипертрофией эндотелиальных клеток, деструкцией митохондрий, расширением и отеком перикапиллярного пространства, что является морфологическим эквивалентом функциональных (обратимых) изменений окружающих тканей. Нарушения ультраструктуры кровеносных сосудов состоит в повреждении эндотелиальных клеток, отеке перикапиллярного пространства, разрыхлении и нарушении целостности базальной мембраны кровеносных капилляров. Ведущим звеном в развитии патологии сосудов на ультраструктурном уровне является митохондриальная недостаточность эндотелиоцитов, структурно проявляющаяся лизисом наружных мембран и крист этих органелл, что влечет за собой дефицит биоэнергетического обеспечения внутриклеточных синтетических реакций и репаративных процессов.

Литература

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Левитин А.В., Исаков С.А. Особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей // Морфологические ведомости. 2013. № 1. С. 21–27.
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., Пшенников А.С. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2012. № 1. С. 41–44.
3. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратовского мед.ун-та, 2008. 129 с.
4. Клиническая ангиология: Руководство / под ред. Покровского А.В. В двух томах. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. 1400 с.
5. Коробойникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1989. № 7. С. 8–9.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. № 7. С. 48–61.
7. Новиков А.Н. Возможные механизмы эндотелиотропных эффектов микронизированной очищенной фракции флавоноидов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. № 3. С. 86–91.
8. Napoli C., Ignarro L.J. Nitric oxide and atherosclerosis // Nitric Oxid. 2001. Vol. 5. P. 88–97.
9. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature. 1987. Vol. 327. P. 534–536.

References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Mnihovich MV, Kakturskij LV, Levitin AV, Isakov SA. Osobennosti morfologicheskoy kartiny v zone sosudistogo anastomoza v razlichnye sroki posle rekonstruktivnyh operacij na arteriyah nizhnih konechnostej [peculiarities of morphological patterns in the area of vascular anastomosis in various periods after reconstructive operations for arteries of lower extremities]. Morfologicheskie vedomosti. 2013;1:21-7. Russian.
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Nikiforov AA, Pshennikov AS. Dinamika nekotoryh biohimi-cheskikh pokazatelej u bol'nyh s obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v razlichnye sroki posle rekonstruktivnyh operacij [Dynamics of some biochemical analysis display-ical parameters in patients with oblite-

rating atherosclerosis of lower limb arteries at different times after reconstructive surgery]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. IP. Pavlova. 2012;1:41-4. Russian.

3. Kirichuk VF, Glybochko PV, Ponomareva AI. Disfunkciya ehndoteliya [endothelial Dysfunction]. Saratov: Izd-vo Saratovskogo med.un-ta; 2008. Russian.

4. Klinicheskaya angiologiya: Rukovodstvo [Clinical angiology: Manual]. Pod red. Pokrovskogo AV. V dvuh tomah. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Medicina»; 2004. Russian.

5. Korobojnikova EHN. Modifikaciya opredeleniya produktov POL v reakcii s tiobarbi-turovoj kislotoj [Modification of the definitions of LPO products in the reaction with Tobari-Turova acid]. Lab. delo. 1989;7:8-9. Russian.

6. Lankin VZ, Tihaze AK, Belenkov YUN. Svobodnoradikal'nye processy pri zabolevanii serdechno-sosudistoj sistemy [Free radical processes in the disease of the cardiovascular system]. Kardiologiya. 2000;7:48-61. Russian.

7. Novikov AN. Vozmozhnye mekhanizmy ehndoteliotropnyh ehffektov mikronizirovannoj ochi-shchennoj frakcii flavonoidov [Possible mechanisms endotheliotropic effects micronized the eyes of the whelping flavonoid fraction]. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2013;3:86-91. Russian.

8. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. Nitric Oxid. 2001;5:88-97.

9. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327:534-6.

Библиографическая ссылка:

Шилов А.В., Мнихович М.В., Калинин Р.Е., Кактурский Л.В., Сучков И.А., Рудницкий С.В., Машковцев О.В., Казанцева Г.П. Адаптационные и патологические изменения эндотелия при *L-name*-индуцированной дисфункции в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-19.pdf> (дата обращения: 18.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16139.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 616.379-008.64 + 616.316] : 532.78

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИСТАЛЛОГРАФИИ СЕКРЕТОВ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.В. МЯЧИНА*, А.Н. ПАШКОВ*, И.Э. ЕСАУЛЕНКО*, С.Н. ПУЗИН**, А.А. ЗУЙКОВА*

*ГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

**ФГБОУ РМАНПО, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 21, Москва, 129090, Россия,
e-mail: biologvgma@yandex.ru

Аннотация. Численность больных сахарным диабетом ежегодно растет во всем мире. Для качественной организации медицинской помощи и проведения реабилитационных мероприятий у пациентов с сахарным диабетом необходимы данные о его фактической распространенности, структуре, характере и частоте осложнений в различных возрастных группах на региональном уровне.

Цель исследования заключалась в изучении морфологических особенностей кристаллограмм секретов больших слюнных желез у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от степени биохимических изменений показателей углеводного и липидного обмена.

В исследовании приняли участие 40 клинически здоровых человек (контроль) и 41 больной сахарным диабетом 2 типа. Кристаллограммы, полученные из секретов левой и правой околоушных слюнных желез, подчелюстных и подъязычных слюнных желез анализировали с помощью программы Видео-Тест (объектив ×10).

Химический состав биологических жидкостей, в том числе и секретов больших слюнных желез, в норме и при сахарным диабетом 2 типа коррелирует с показателями биохимического состава крови, особенностями образования кристаллов при их дегидратации. Это позволило выделить в кристаллограммах, полученных из секретов больших слюнных желез, характерные структурные изменения, развивающихся у пациентов сахарным диабетом 2 типа. В периферической зоне к ним относятся увеличение ширины промежуточного слоя и появление в нем трещин, темная пигментация переходного слоя, свидетельствующая об интоксикации. В центральной части – это наличие грубых темных лучей при повышении уровня холестерина и β-липопротеидов в крови, либо отсутствие структурных образований при уровне гликированного гемоглобина выше 10%.

Полученные данные можно использовать при оценке тяжести патологического процесса и эффективности проведения реабилитационных мероприятий у данного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, кристаллография, углеводный обмен, липидный обмен, реабилитация.

USE OF CRYSTALLOGRAPHY OF MAJOR SALIVARY GLANDS SECRETION IN THE ESTIMATION OF REHABILITATION EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

O.V. MYACHINA*, A.N. PASHKOV*, I.E. ESAULENKO*, S.N. PUSIN**, A.A. ZUIKOVA*

*Voronezh State Burdenko Medical University, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

**FSBEI HE RMAPE, Bolshaya Sukharevskaya Pl., 3, p. 21, Moscow, 129090, Russia,
e-mail: biologvgma@yandex.ru

Abstract. The number of patients with diabetes mellitus (DM) increases every year around the world. For high-quality organization of medical care and rehabilitation in patients with DM, data on its actual prevalence, structure, nature and frequency of complications in different age groups at regional level are necessary.

The research purpose was to study morphological features of crystallograms of major salivary glands (MSG) secretions in patients with type 2 DM depending on biochemical changes in carbohydrate and lipid metabolism.

The study involved 40 clinically healthy people (control) and 41 patients with type 2 diabetes. Crystallograms of left and right parotid glands secretion (LOG and POI respectively), the submandibular and sublingual salivary glands (PCPAR) were analyzed using a Video-Test (lens x10).

Chemical composition of biological fluids, including secretion of MSG, in health and type 2 DM correlates with blood biochemical composition, the peculiarities of crystal formation at their dehydration. This allowed to distinguish in crystallograms characteristic structural features of metabolic disorders developing in patients with type 2 DM. In the peripheral zone, these include an increase in the width of intermediate layer and

appearance of cracks in it, dark pigmentation of transition layer, which indicates intoxication. In the Central part there are dark rays in the case of increased cholesterol and β -lipoproteins in blood, or absence of structural formations (at the level of glycated hemoglobin more than 10%).

The obtained data can be used for pathological process severity and rehabilitation measures effectiveness estimation.

Key words: type 2 diabetes mellitus, crystallography, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, rehabilitation.

Введение. Численность эндокринологических больных ежегодно растет во всем мире главным образом в результате увеличения распространенности пациентов с *сахарным диабетом* (СД). В конце XX столетия количество больных СД в мире составляло 130 млн., в настоящее время их количество достигло более 300 млн., а к 2030 г., по прогнозам Международной диабетической ассоциации, увеличится в 1,5 раза, что составит 438 млн. человек, из них 90% будут больные СД 2 типа [1]. Важной особенностью СД является омоложение данной нозологической формы, что связано с урбанизацией территорий, патогенетической взаимосвязью СД с токсикантами атмосферного воздуха [4], малоподвижным образом жизни и, как следствие, избыточной массой тела. Это заболевание, характеризующееся нарушением углеводного, белкового и жирового обмена, приводит к тяжелым медико-социальным последствиям. Более 60% больных СД имеют инвалидность I и II группы. Для качественной организации медицинской помощи и проведения реабилитационных мероприятий у больных с СД необходимы данные о его фактической распространенности, структуре, характере и частоте осложнений в различных возрастных группах на региональном уровне.

Цель исследования – изучение морфологических особенностей кристаллограмм секретов *больших слюнных желез* (БСЖ) у больных СД 2 типа в зависимости от степени биохимических изменений показателей углеводного и липидного обмена.

Материалы и методы исследования. В исследование участие 40 клинически здоровых человек (Контроль) и 41 больной сахарным диабетом 2 типа. Забор секретов *левой и правой околоушных слюнных желез* (ЛОУЖ и ПОУЖ соответственно), *подчелюстных и подъязычных слюнных желез* (ПЧПЯЖ) осуществляли утром до приема лекарственных препаратов с помощью слюносорбника (*Sarstedt D – 51588 Numbrecht*). Затем 5 мкл секретов больших слюнных желез наносили на предметные стекла и высушивали в естественных условиях при температуре 25⁰С.

При проведении анализа нами учитывались данные о том, что одна и та же биологическая среда может характеризоваться высокой вариабельностью сформировавшихся кристаллов. Причины полиморфизма, по мнению А.Б. Денисова, кроются в полидисперсности материала разной молекулярной массы и с разной конфигурацией макромолекул, а также в наличии в субстрате упорядоченных макромолекулярных комплексов. Количество вариантов роста 1 кристалла в норме может достигать 15, то есть одни и те же по составу и форме молекулы могут располагаться в кристаллах по-разному, что определяет физико-химические свойства вещества [3, 7-9].

Согласно традиционному плану обследования у больных СД 2 типа проведено определение уровня гликемии и гликированного гемоглобина, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Для оценки сформировавшихся кристаллов в нативных препаратах секретов ЛОУЖ, ПОУЖ и ПЧПЯЖ анализировали периферическую зону кристаллизации (краевую зону) и морфологические структуры центральной части, сформировавшиеся в процессе дегидратации секретов слюнных желез.

Морфометрический анализ кристаллограмм проведен с помощью программы Видео-Тест (объектив $\times 10$).

Результаты и их обсуждение. В периферической части кристаллограмм, полученных из секретов ЛОУЖ, ПОУЖ и ПЧПЯЖ, у практически здоровых людей выделяются пять слоев (рис. 1): 1 – наружный слой представлен тонкой полосой, покрывающей всю краевую зону; 2 – промежуточный слой, содержащий мелкие включения разнообразной формы; 3 – внутренний, представленный рыхлыми глыбчатыми структурами; 4 – пограничный слой, представленный в виде прозрачной полосы; 5 – переходный слой, в котором начинается постепенное формирование кристаллических структур. Он имеет более темную пигментацию и обрамляет по периферии центральную часть микропрепарата.

Морфологические структуры центральной части типичных нативных препаратов секретов больших слюнных желез имеют равномерно распределенные, более темные центры кристаллизации на фоне светлого кристаллизационного поля. Центры кристаллов располагаются равномерно. Между ними и кристаллизационными лучами прослеживается четкая взаимосвязь. Первичные кристаллизационные лучи удлиненные, от них отходят вторичные дополнительные отростки. Участков свободного кристаллизационного поля мало, вследствие плотного расположения кристаллов (рис. 2).

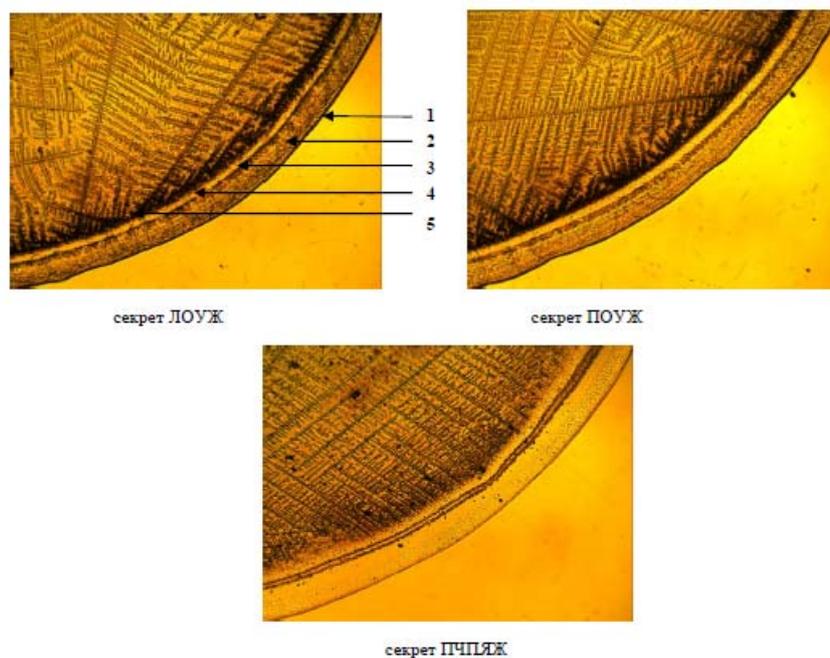


Рис. 1. Периферическая зона кристаллограмм секретов больших слюнных желез у практически здорового человека (нативный препарат)

Примечание: 1 – наружный, 2 – промежуточный, 3 – внутренний, 4 – пограничный и 5 – переходный слои

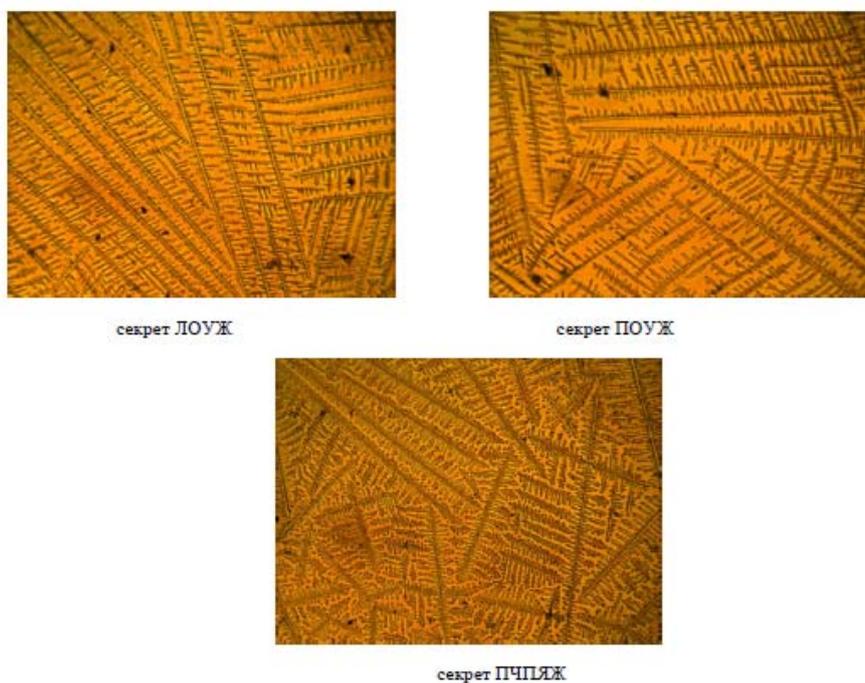


Рис. 2. Центральная зона кристаллограмм секретов больших слюнных у практически здорового человека (нативный препарат)

У больных СД 2 типа краевая зона так же, как и у здоровых лиц подразделяется на пять слоев (рис. 3).

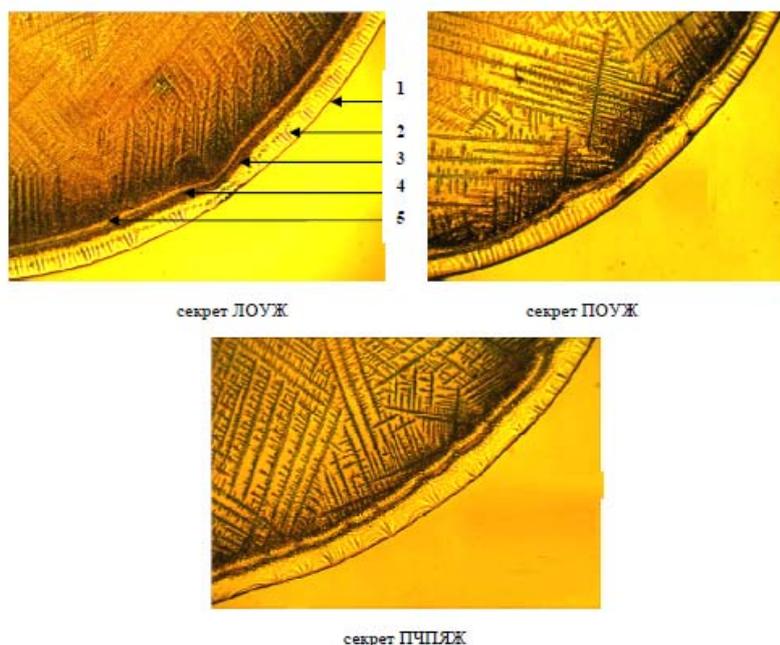


Рис. 3. Периферическая зона кристаллограмм секретов больших слюнных желез у больного СД 2 типа (нативный препарат)

Ее характерной особенностью является более выраженный второй промежуточный слой. Он представлен широкой полосой, полностью пронизанной крупными извитыми трещинами, в отдельных случаях образующих густую сеть. Такая картина наблюдается в секретах ПЧПЯЖ в 90,24% препаратов, в секретах ЛОУЖ – в 80,49 %, в секретах ПОУЖ – в 87,80%.

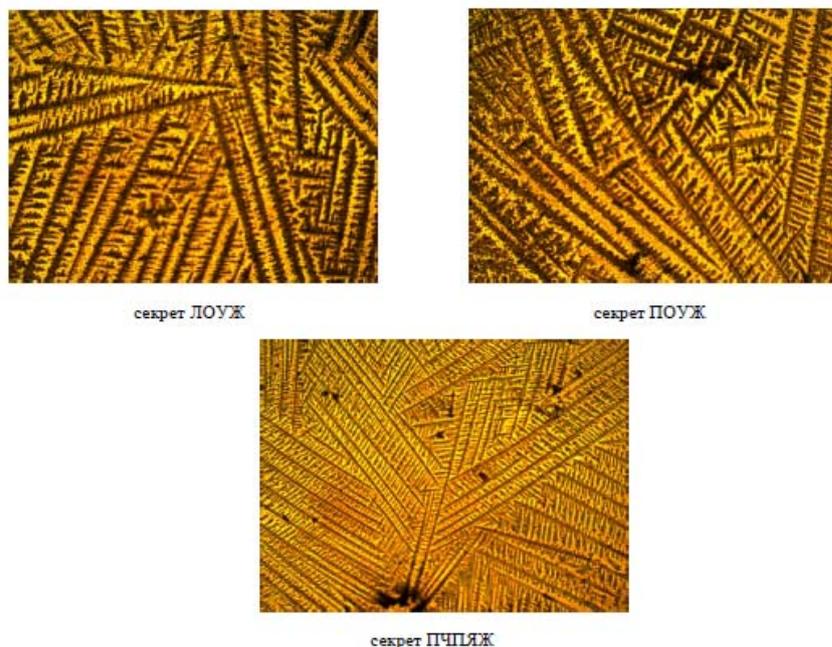


Рис. 4. Центральная зона кристаллограмм секретов больших слюнных желез у больного СД 2 типа (нативный препарат). Пациент С.

В переходном пятом слое у больных СД 2 типа наблюдается более темная пигментация по сравнению с контрольными образцами. В отдельных случаях заметны образования в виде аморфных темных пятен. Наличие темной пигментации по краю центральной зоны фации смешанной слюны является маркером интоксикации [5]. Возможно, развитие эндогенной интоксикации у больных СД 2 типа связано с

метаболическими нарушениями, приводящими к накоплению в биологических жидкостях патологических продуктов липидного и углеводного обмена, аномальных соединений (гликозилированные белки, продукты жизнедеятельности гипоксических тканей и другие).

Наружный, внутренний и пограничный слои у пациентов с сахарным диабетом 2 типа видимых отличий от микропрепаратов, полученных у практически здоровых лиц, не содержат.

Центральная зона большинства нативных микропрепаратов секретов левой и правой околоушных, подчелюстных и подъязычных слюнных желез у пациентов с СД 2 типа полностью занята плотно расположенными более грубыми темными лучами с вторичными дополнительными отростками (рис. 4). Сопоставление этих данных с результатами клинико-лабораторных исследований обнаруживает на фоне гипергликемии повышенные уровни холестерина и β -липопротеидов в крови. Согласно результатам лабораторных исследований уровень глюкозы крови у пациента С. составил 13,68 ммоль/л, гликированного гемоглобина 9,3%. В общем анализе крови каких-либо отклонений не обнаружено. Биохимический анализ крови выявил повышение уровня холестерина – 6,5 ммоль/л (норма: 3,1-5,2 ммоль/л), β -липопротеидов до 5,4 г/л (норма: до 3,4 г/л). В общем анализе мочи обнаруживается глюкоза – 4%.

В 26,83% микропрепаратов секретов ПЧПЯЖ, 34,15% и 24,39% микропрепаратов секретов ЛОУЖ и ПОУЖ соответственно центральная зона представлена аморфной областью с единичными мелкими микрокристаллами или зернистыми структурами (рисунок 5). В случае, когда центральная зона аморфная, либо содержит мелкие кристаллы или зернистые структуры, наблюдаются выраженные изменения углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина – выше 10,0%). А.Б. Денисовым (2006), исследовавшим смешанную слюну, было замечено, что у больных СД 2 типа она кристаллизуется в 18 % случаев.

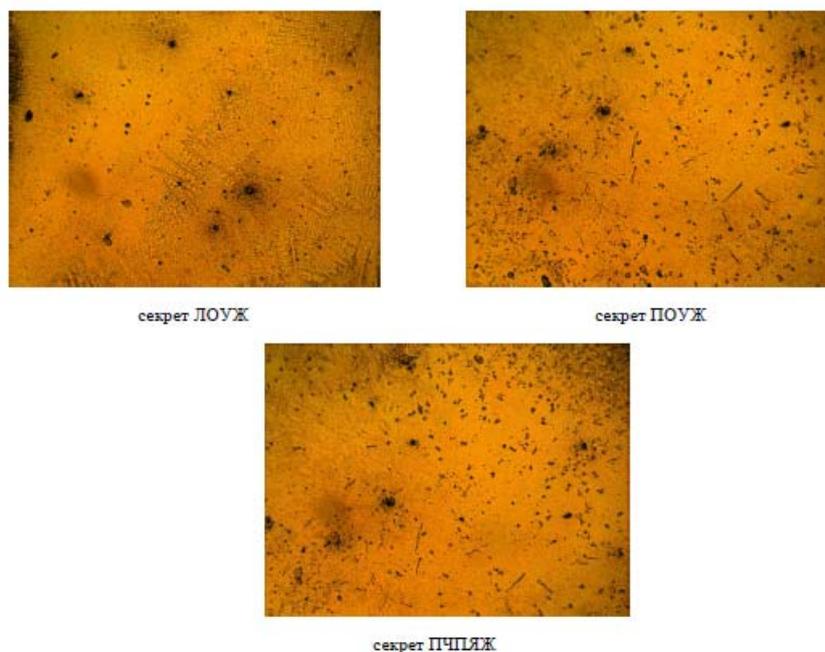


Рис. 5. Центральная зона кристаллограмм секретов больших слюнных желез у больного СД 2 типа (нативный препарат). Пациент Н.

Результаты лабораторных исследований пациента Н. выявили повышенный уровень глюкозы крови – 15,3 ммоль/л, гликированного гемоглобина 13,0%, что свидетельствует о декомпенсации углеводного обмена. В общем анализе крови каких-либо отклонений не обнаружено. Биохимический анализ крови отклонения не выявил. В общем анализе мочи обнаруживается глюкоза – 3%, белок – 0,27 г/л.

Приведенные примеры наглядно показывают взаимосвязь биохимического состава крови и содержания компонентов секретов больших слюнных желез, что отражается на процессах кристаллизации.

Состав слюны и интенсивность слюноотделения зависит от многих факторов, главными из которых являются качество воды и баланс содержания в ней органических и неорганических веществ. Во многом характер самоорганизации воды определяется белками. Им отводится основная роль в формировании структуры живых систем, в том числе секретов БСЖ. Белки вступают в различные по устойчивости межмолекулярные и внутримолекулярные химические связи с органическими и минеральными соединениями [6]. Как показывает большое число исследований, физические и физиологические факторы или не имеют ярко выраженного влияния на весь белковый состав слюны или же изменяют содержание в

слюне одного или нескольких белков. Например, возраст [9], пол [7], пищевые эффекты [8] не имеют значительных влияний на белковый состав слюны. Достоверных отличий морфологической картины кристаллизации секретов больших слюнных желез по возрастному и половому признаку нами также выявлено не было.

Необходимо также учитывать, что способность к кристаллизации как низко-, так и высокомолекулярных веществ зависит не только от структуры молекул и межмолекулярных связей, но и от характера окружающей среды. Так, при изменении вязкости среды, появлении в ней избыточного количества продуктов незавершенного метаболизма, элементов дегидратации тканей, иммунных комплексов и других патологических образований создаются условия для развития аномальных кристаллов [6]. Считается, что при низкой вязкости слюны микрокристаллы представлены мелкими, бесформенными, рассеянными, редко расположенными образованиями без четкой структуры. При высокой вязкости слюны микрокристаллы плотно расположены и в основном хаотично ориентированы, наблюдается большое количество зернистых и ромбовидных структур более темного цвета по сравнению с аналогичными образованиями, обнаруживаемыми в слюне с нормальной вязкостью [2].

Заключение. Химический состав биологических жидкостей, в том числе и секретов БСЖ, в норме и при СД 2 типа коррелирует с показателями биохимического состава крови, особенностями образования кристаллов при их дегидратации. Это позволило выделить в кристаллограммах, полученных из секретов БСЖ, характерные структурные изменения, развивающихся у пациентов СД 2 типа. В периферической зоне к ним относятся увеличение ширины промежуточного слоя и появление в нем трещин, темная пигментация переходного слоя, свидетельствующая об интоксикации. В центральной части – это наличие грубых темных лучей при повышении уровня холестерина и β -липопротеидов в крови, либо отсутствие структурных образований при уровне гликированного гемоглобина выше 10%.

Полученные данные можно использовать при оценке тяжести патологического процесса и эффективности проведения реабилитационных мероприятий у данного контингента больных.

Литература

1. Бахтеева Ф.Р., Гречушкина В.Н., Федотова Е.А. Распространенность сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. Т. 3., № 2. С. 147–148.
2. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2011. 208 с.
3. Денисов А.Б. Муцины слюны // Стоматология. 2006. № 7. С. 15–20.
4. Мячина О.В., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Пичужкина Н.М. Исследование аэрогенной нагрузки на состояние буккальных эпителиоцитов у больных сахарным диабетом // Экология человека. 2012. № 10. С. 61–64.
5. Шатохина С.Н., Разумова С.Н., Шабалин В.Н. Морфологическая картина ротовой жидкости: диагностические возможности // Стоматология. 2006. №4. С. 14–17.
6. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. Москва: Хризограф, 2001. 304 с.
7. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Митюшкина О.А. Тезиография в биологических системах, как перспективная природная нанотехнология // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Том 8, № 3. С. 678–681.
8. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н. Эстетика и нейроэстетика в тезиограммах биологических жидкостей. Перспективы исследований // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 147–151.
9. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
10. Detection of mosquito saliva-specific IgE and IgG4 antibodies by immunoblotting / Brummer-Korvenkontio H. [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. 1994. Vol. 93, №3. P. 551–555.
11. Salivary monoamine oxidase A and B inhibitory activities correlate with stress / Doyle A. [et al.] // Life Sci. 1996. Vol. 59, №16. P. 1357–1362.
12. Stephen B.P. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation // International Immunopharmacology. 2001 Vol. 1, № 3. P. 507–520.

References

1. Bahteeva FR, Grechushkina VN, Fedotova EA. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa s manifestaciej zabolevaniya v molodom vozraste [Prevalence of type 2 diabetes mellitus with disease manifestation at young age]. Byulleten' medicinskih Internet-konferencij. 2013;3(2):147-8. Russian.
2. Vavilova TP. Biohimiya tkanej i zhidkostej polosti rta: uchebnoe posobie [biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity: textbook]. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEHOTAR – Media; 2011. Russian.

3. Denisov AB. Muciny slyuny [Mucin saliva]. Stomatologiya. 2006;7:15-20. Russian.
4. Myachina OV, Zujkova AA, Pashkov AN, Pichuzhkina NM. Issledovanie aehrogennoj nagruzki na sostoyanie bukka'nyh ehpiteliocitov u bol'nyh saharnym diabetom [The study aerogenic load as buckling of epithelial cells in diabetic patients]. EHkologiya cheloveka. 2012;10:61-4. Russian.
5. SHatohina SN, Razumova SN, SHabalin VN. Morfologicheskaya kartina rotovoj zhidkosti: diagnosticheskie vozmozhnosti [Morphological picture of oral fluid: diagnostic capabilities]. Stomatologiya. 2006;4:14-7. Russian.
6. SHabalin VN, SHatohina SN. Morfologiya biologicheskikh zhidkостей cheloveka [Morphology of human biological fluids]. Moscow: Hrizopraz; 2001. Russian.
7. Hadarcev AA, Kidalov VN, Mityushkina OA. Teziografiya v biologicheskikh sistemah, kak perspektivnaya prirodnyaya nanotekhnologiya [Designate in biological systems as a promising natural nanotechnology]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2009;8(3):678-81. Russian.
8. Hadarcev AA, Kidalov VN. EHstetika i nejroehstetika v teziogrammah biologicheskikh zhidkостей. Perspektivy issledovaniy [Aesthetics and neuroesthetics in asiagraph biological fluids. Prospects of research]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2009;4:147-51. Russian.
9. Hadarcev AA, Kidalov VN. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkостей [Designate blood and biological fluids]. Pod red. Hadarceva AA. Tula: Tul'skij poligrafist; 2009. Russian.
10. Brummer-Korvenkontio H. et al. Detection of mosquito saliva-specific IgE and IgG4 antibodies by immunoblotting. J. Allergy. Clin. Immunol. 1994;93(3):551-5.
11. Doyle A. et al. Salivary monoamine oxidase A and V inhibitory activities correlate with stress. Life Sci. 1996;59(16):1357-62.
12. Stephen BP. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. International Immunopharmacology. 2001;1(3):507-20.

Библиографическая ссылка:

Мячина О.В., Пашков А.Н., Есауленко И.Э., Пузин С.Н., Зуйкова А.А. Возможности использования кристаллографии секретов больших слюнных желез при оценке эффективности реабилитационных мероприятий у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-20.pdf> (дата обращения: 20.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>

УДК: 611.81:616-001.28/29

**ОДНОКРАТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МАЛЫМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ПРИВОДИТ К МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ В ХВОСТАТОМ ЯДРЕ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Н.А. НАСОНОВА, Н.Т. АЛЕКСЕЕВА, А.Г. КВАРАЦХЕЛИЯ, Д.А. СОКОЛОВ,
В.Н. ИЛЬИЧЕВА, Ж.А. АНОХИНА, Н.В. МАСЛОВ, О.П. ГУНДАРОВА, В.В. МИНАСЯН

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Целью исследования явилось изучение морфофункциональной организации и нейроно-глиальных соотношений в хвостатом ядре в ближайшие и отдаленные сроки после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100, 250 и 660 сГр/ч. Исследования выполнялись на 96 крысах-самцах массой 200-230 г, в возрасте 1,5-2 месяцев. В связи с условиями эксперимента животные были объединены в 16 групп. Взятие материала проводилось на 1-е сут., через 6 мес. и 1 г. после воздействия. Объектом исследования служили клетки хвостатого ядра головного мозга крыс. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, более детальную характеристику нервных клеток получали при окрашивании препаратов по методу Ниссля. При этом проводили подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости. В результате проведенного исследования установлено, что изменения, возникающие при облучении с различной мощностью дозы, выявлялись только через 1 сут., а через 1 г. – не определялись. Наблюдаемые на 1-е сут. после воздействия ионизирующего излучения при увеличении мощности поглощенной дозы дистрофически-некротические изменения нейроно-глиального состава сопровождались усилением компенсаторно-приспособительных реакций в виде активации внутриклеточных биосинтетических процессов, которые проявлялись в виде увеличения количества гиперхромных нейроцитов. Возрастание мощности ионизирующего облучения сопровождается более выраженными патологическими изменениями, что особенно фиксируется при максимальной мощности 660 сГр/ч.

Ключевые слова: хвостатое ядро, ионизирующее излучение, нейроны, нейроглия.

**A SINGLE EXPOSURE TO LOW DOSES OF IONIZING RADIATION LEADS
TO MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE CAUDATE NUCLEUS OF THE BRAIN**

N.A. NASONOVA, N.T. ALEKSEEVA, A.G. KVARATSKHELIYA, D.A. SOKOLOV,
V.N. ILICHEVA, ZH.A. ANOKHINA, N.V. MASLOV, O.P. GUNDAROVA, V.V. MINASYAN

Voronezh State Burdenko Medical University, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The research purpose was to study the morphofunctional organization and neuron-glia relationships in caudate nucleus in the early and remote periods after exposure to ionizing radiation in a dose of 0.5 Gy with a dose rate of 100, 250 and 660 cGy/h. The experiment was performed on 96 male rats weighing 200-230 g, aged 1.5-2 months. In connection with the experimental conditions, the animals were combined into 16 groups. The material was taken on the 1st day, 6 months later and 1 g after exposure. The object of the study was the cells of the caudate nucleus of the rat brain. The survey sections were stained with hematoxylin and eosin, a more detailed characterization of nerve cells was obtained by staining the preparations using the Nissl method. At the same time, counting of neurocytes with various forms of morphological variability was carried out. As a result of the study, it was established that the changes occurring upon irradiation with different dose rates were detected only after 1 day, and after 1 year, they were not determined. Dystrophic-necrotic changes in the neuron-glia composition, observed on the 1st day after exposure to ionizing radiation with increasing absorbed dose rate, were accompanied by an intensification of compensatory-adaptive reactions in the form of activation of intracellular biosynthetic processes that manifested themselves in the form of an increase in the number of hyperchromic neurocytes. The increase in the power of ionizing radiation is accompanied by more pronounced pathological changes, which is especially fixed at a maximum power of 660 cGy / h.

Key words: caudate nucleus, ionizing radiation, neurons, neuroglia.

Актуальность. Влияние малых доз ионизирующего излучения на организм человека является перспективным и недостаточно изученным направлением в радиобиологии [2, 8]. Накопленные к настоящему времени данные, не объясняют в полной мере патоморфологическую картину повреждений, возникающих в центральной нервной системе при лучевом воздействии в малых дозах с различной ее

мощностью [3-6]. Доказано, что радиочувствительность ЦНС зависит от психофизиологических особенностей организма. Легко возбудимые и неуравновешенные особи оказались высокочувствительными к облучению. Кроме того, имеется много доказательств, полученных в результате физиологических исследований, что ЦНС обладает высокой степенью радиочувствительности [7].

Стриопаллидарная система, в частности на хвостатое ядро, остается одним из наименее изученных отделов головного мозга в отношении эффектов малых доз ионизирующего излучения. Элементы стриопаллидарной системы играют важную роль в регуляции моторики, а также в контроле сложных психических процессов, таких как внимание, эмоционально-мотивационные реакции, а также в организации сложных форм поведения. Изучение соотношения различных форм морфологической изменчивости нервных клеток, а также нейроглиальных соотношений в стриопаллидарной системе послужило основанием для проведения данного исследования [1]. Таким образом, проблема оценки функционального состояния нейроцитов и глиальных элементов в ранние и отдаленные сроки после облучения малыми дозами ионизирующего излучения является открытой и имеет важное научно-практическое и прикладное значение.

Цель исследования – проанализировать структурно-функциональные изменения нервных клеток и нейроно-глиальные соотношения в хвостатом ядре в ближайшие и отдаленные сроки после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100, 250 и 660 сГр/ч.

Материалы и методы исследования. Эксперимент спланирован и проведен в ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Москва. Исследования выполнялись на 96 крысах-самцах массой 200–230 г, в возрасте 1,5-2 месяцев. Животные подвергались общему равномерному однократному гамма-облучению (спектр 1,2 МЭв) в дозе 0,5 Гр с различной ее мощностью в 100, 250, 660 сГр/ч. Взятие материала проводилось на 1-е сут., 6 мес. и 1 г. после воздействия. Фрагменты мозга фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Объектом исследования служили клетки хвостатого ядра, изучение которых проводили на фронтальных срезах головного мозга крыс. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, более детальную характеристику нервных клеток получали при окрашивании препаратов по методу Ниссля. При этом проводили подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости. Также подсчитывали общую численность глиальных клеток, количество сателлитной глии, а также число сателлитных глиоцитов вокруг реактивно- и дистрофически измененных нейронов. Сателлитными считали глиоциты, находившиеся от тела клетки на расстоянии не более диаметра его ядра. Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики в программе *STATISTICA 6.0*.

Результаты и их обсуждение. Спустя 1 сут. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100 сГр/ч цитоархитектоника хвостатого ядра не претерпевала существенных изменений. В этот период наблюдались изменения тинкториальных свойств нейроцитов. Доля гиперхромных нейроцитов незначительно отличалась от контрольных значений и составляла 29,4% от общего числа нейроцитов хвостатого ядра. Также отмечалось увеличение численности гипохромных нейронов за счет уменьшения нормохромных нервных клеток, доля которых в хвостатом ядре составляла 44,7%. Гипохромные клетки в хвостатом ядре составляли 23,7%. Содержание пикноморфных нейроцитов и клеток-теней в хвостатом ядре на данном сроке наблюдения увеличивалось относительно уровня контроля на 1,6% и 0,87% соответственно. Кроме того, наблюдались количественные изменения глиальных элементов хвостатого ядра. Общая численность глии снижалась на 1,4% относительно уровня контрольных значений. Доля сателлитной глии уменьшалась на 8,1%, а глиальных клеток, сопровождающих реактивные формы нейроцитов, – увеличилась на 6,1%. Содержание клеток-сателлитов, сопровождающих дистрофически измененные нейроны хвостатого ядра, увеличивалось на 0,48% относительно контрольных значений.

Через 1 сут. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч, цитоархитектоника хвостатого ядра была без существенных изменений. Характер тинкториальных свойств нейроцитов отличался от биологического контроля. В хвостатом ядре происходило увеличение численности гиперхромных и гипохромных нервных клеток на 12,6% и 17,94% соответственно за счет уменьшения содержания нормохромных нейроцитов на 31,3% относительно уровня контроля. Пикноморфные нейроциты составляли 1,9% от всех нервных клеток, превышая уровень контрольных значений, а клетки-тени – 0,66%. Было зафиксировано уменьшение общей численности глиальных клеток хвостатого ядра на 22,5% от уровня контрольных значений. На долю клеток-сателлитов приходилось 30,7% всех глиоцитов, что было на 13,7% ниже уровня контроля. Кроме того, отмечалось увеличение содержания сателлитной глии, сопровождающей нейроны с признаками реактивных и дистрофических изменений на 11,9% и 1,2% соответственно.

При действии ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 660 сГр/ч спустя 1 сут. после воздействия цитоархитектоника нейроцитов хвостатого ядра не нарушена. В хвостатом ядре увеличивается количество гиперхромных и гипохромных нейроцитов на 13,8% и 11,2% соответственно за счет снижения количества нормохромных нейроцитов на 27,9% относительно контрольных значений. Количество пикноморфных нейроцитов и клеток-теней в хвостатом ядре стриопаллидарной системы достигает значений 4,1% и 0,6% соответственно. Общее количество глиальных клеток составляло 58,4%

от уровня контрольных значений. Доля сателлитной глии уменьшалась на 14,3%, численность клеток-сателлитов, сопровождающих реактивные формы нейроцитов, увеличивалась на 3%, сопровождающих дистрофические формы нейроцитов – на 1,4% относительно уровня контроля.

Спустя 6 мес. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100 сГр/ч большинство клеток хвостатого ядра имели обычную форму с четкими границами. Ядра некоторых нейроцитов располагались эксцентрично, небольшое количество хроматина равномерно распределено или образует глыбки. Тинкториальные свойства нейроцитов незначительно отличались от контрольных значений. В хвостатом ядре преобладали нормохромные нейроциты, число которых составляло 63,49% от общего числа нейроцитов. Гиперхромные нейроциты насчитывали 22,07%, доля гипохромных нейроцитов в хвостатом ядре составила 12,77%. Численность пикноморфных нейронов и клеток-теней в хвостатом ядре составляла 0,93% и 0,74% соответственно.

Общее количество глии спустя 6 мес. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100 сГр/ч составило в хвостатом ядре 74,2% относительно контрольных значений. Общее количество сателлитной глии незначительно отличалось от уровня контроля, так же как и количество клеток-сателлитов, сопровождающих реактивные и дистрофические формы нейроцитов данной области стриопаллидарной системы.

Через 6 мес. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч большинство нейронов хвостатого ядра имели обычную форму с четкими границами клеток. Ядро имеет овальную или округлую форму с четкими контурами. Структура ядра однородна. Количество нормохромных нейроцитов в хвостатом ядре стриопаллидарной системы составило 66,18%. Количество гиперхромных и гипохромных нейроцитов насчитывало 26,77 и 5,46% соответственно. Через 6 мес. после воздействия количество пикноморфных нейроцитов и клеток-теней хвостатого ядра достигало значений 1,21 и 0,38% соответственно.

Общее количество глиальных клеток хвостатого ядра после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч было ниже уровня контроля на 21,7%. Количество клеток-сателлитов превышало уровень контроля на 2%. Общее количество клеток-сателлитов, сопровождающих реактивные и дистрофические формы нейроцитов хвостатого ядра отличалось незначительно от уровня контрольных значений.

Через 6 мес. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 660 сГр/ч. нейроциты хвостатого ядра были округлой формы, ядра бедны хроматином, имели центрированное ядрышко, обладающее тенденцией к набуханию. Отмечалось преобладание нормохромных форм нейроцитов, количество которых составило 59,55% в хвостатом ядре, число гиперхромных и гипохромных нейроцитов насчитывало 29,38 и 8,55% соответственно. Количество пикноморфных нейроцитов и клеток-теней хвостатого ядра составило 1,93 и 0,59% соответственно.

Спустя 6 мес. после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 660 сГр/ч общее количество глиальных клеток составило 81,4%, что на 18,6% ниже уровня контроля. Общее количество сателлитной глии в хвостатом ядре незначительно отличалось от уровня контрольных значений. Количество клеток-сателлитов, сопровождающих реактивные и дистрофические формы нейроцитов исследуемой области незначительно отличалось от контрольных значений.

Через 1 г. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100 сГр/ч большинство клеток стриопаллидарной системы имели обычную форму с четкими границами. Ядра часто располагаются эксцентрично, уменьшены в объеме, небольшое количество хроматина равномерно распределено или образует глыбки. По сравнению с контрольными значениями в хвостатом ядре отмечается снижение количество нормохромных клеток за счет повышения количества гиперхромных и гипохромных нейроцитов. При этом в вышеуказанном отделе стриопаллидарной системы нормохромные нейроциты составляли 59,44%, а гиперхромные и гипохромные 26,18 и 12,73% соответственно. Количество пикноморфных нейроцитов в хвостатом ядре составило 0,87%. Клетки-тени насчитывали 0,78%.

Спустя 1 г. после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 100 сГр/ч отмечалось повышение количества глиальных клеток до 121,4% в хвостатом ядре стриопаллидарной системы относительно уровня контроля. Количество клеток-сателлитов хвостатого ядра незначительно отличалось от контрольных значений.

Через 1 г. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч большинство нейронов хвостатого ядра имели обычную форму с четкими границами клеток. Ядро сохраняло овальную или округлую форму с четкими контурами. Структура ядра была однородна. Спустя 1 г. после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч анализ тинкториальных свойств нейроцитов стриопаллидарной системы свидетельствует о незначительных изменениях базофильных свойств клеток. В хвостатом ядре отмечается преобладание нормохромных нейроцитов, которые составляют 68,83%. Гиперхромные и гипохромные нейроциты составляют 19,21 и 10,55% соответственно от уровня контрольных значений. Пикноморфные формы нейроцитов в данный срок наблюдения в хвостатом ядре составляли 0,87%, не превышая, таким образом, уровень контрольных значений. Клетки-тени в хвостатом ядре насчитывали 0,54%.

Спустя 1 г. после облучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 250 сГр/ч отмечалось увеличение количества глиальных элементов на 38,2% в хвостатом ядре стриопаллидарной системы относительно уровня контроля. Количество сателлитной глии хвостатого ядра по сравнению с контрольными значениями изменялось незначительно.

Через 1 г. после воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с мощностью дозы 660 сГр/ч. большинство нейронов хвостатого ядра имели обычную форму с четкими границами клеток. Ядро имеет овальную или округлую форму с четкими контурами. Структура ядра однородна. При этом отмечалось незначительное снижение количества нормохромных нейроцитов за счет повышения количества гипохромных клеток области хвостатого ядра стриопаллидарной системы. Нормохромные нейроциты составили 64,18%, что на 3,68% ниже контроля соответственно. Количество гиперхромных нейроцитов практически не отличается от контрольных значений и составляло 21,99% в хвостатом ядре. Гипохромные нейроциты насчитывали 12,32%, что на 3,96% соответственно выше уровня контроля. Количество пикноморфных форм нейроцитов в хвостатом ядре не превышает уровень контрольных значений и составило 0,92%, количество клеток-теней в хвостатом ядре насчитывало 0,59%. Общее количество глии в хвостатом ядре составило 120,4%. Количество сателлитной глии стриопаллидарной системы по сравнению с контролем изменялось незначительно.

Выводы. Таким образом, изменения, возникающие при облучении с различной мощностью дозы, выявлялись только через 1 сут., а к 1 г. – не определялись. Наблюдаемые на 1-е сут. после воздействия ионизирующего излучения при увеличении мощности поглощенной дозы дистрофически-некротические изменения нейрона-глиального состава сопровождались усилением компенсаторно-приспособительных реакций в виде активизации внутриклеточных биосинтетических процессов, которые проявлялись в виде увеличения количества гиперхромных нейроцитов. Также можно отметить, что возрастание мощности ионизирующего облучения сопровождается более выраженными патологическими изменениями, что особенно фиксируется при максимальной мощности 660 сГр/ч.

Литература

1. Насонова Н.А., Соколов Д.А. Структурно-функциональная характеристика стриопаллидарной системы при облучении ионизирующим излучением в малых дозах // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 1. С. 43–45.
2. Ильичева В.Н. Сравнительная характеристика влияния малых доз ионизирующего излучения на проницаемость микрососудов различных зон коры головного мозга // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 251–253.
3. Маслов Н.В., Кварацхелия А.Г., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В. Влияние малых доз ионизирующего излучения на активность дегидрогеназ в нейронах теменной коры головного мозга крыс // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 1. С. 31–34.
4. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Афанасьев Р.В. Нейроморфологические эффекты малых доз ионизирующих излучений // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46, № 2. С. 16–20.
5. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В., Федоров Н.В. Нейроморфологические корреляты малых радиационных воздействий // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 71–78.
6. Bálintová S., Hajtmanová E., Trylčová R., Lehotský J., Adamkov M. Proliferation activity in the adult rat brain following exposure to ionizing radiation // Klin Onkol. 2013. №26(5). P. 331–335.
7. Grigor'ev Iu. G. Ionizing and non-ionizing radiation (comparative risk estimations) // Radiats Biol Radioecol. 2012. №52(2). P. 215–218.
8. Cherrya J.D., Williamsb J.P., O'Banionc M.K., Olschowka J.A. Thermal injury lowers the threshold for radiation-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction // Radiat Res. 2013. № 180(4). P. 398–406. doi: 10.1667/RR3363.1

References

1. Nasonova NA, Sokolov DA. Strukturno-funkcional'naya harakteristika striopallidarnoj sistemy pri ob-luchenii ioniziruyushchim izlucheniem v malyh dozah [Structural-functional characteristics of striopallidarnoy system under irradiation with ionizing radiation in small doses]. ZHurnal anatomii i gistopatologii. 2013;2(1):43-5. Russian.
2. Il'icheva VN. Sravnitel'naya harakteristika vliyaniya malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya na pronicamost' mikrososudov razlichnyh zon kory golovnogo mozga [Comparative characteristics of the effect of low doses of ionizing radiation on the permeability of microvessels of different areas of the cerebral cortex]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2011;18(2):251-3. Russian.

3. Maslov NV, Kvarackheliya AG, Gundarova OP, Sgibneva NV. Vliyanie malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya na aktivnost' dehidrogenaz v neyronah temnoy kory golovnoy mozga krysa [Effect of low doses of ionizing radiation on the activity of dehydrogenases in neurons of the rat parietal cortex]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2013;2(1):31-4. Russian.

4. Ushakov IB, Fedorov VP, Afanas'ev RV. Nejromorfologicheskie ehffekty malyh doz ioniziruyushchih izlucheniij [Neuromorphological effects of low doses of ionizing radiation]. Aviakosmicheskaya i ehkologicheskaya medicina. 2012;46(2):16-20. Russian.

5. Ushakov IB, Fedorov VP, Gundarova OP, Sgibneva NV, Maslov NV, Fedorov NV. Nejromorfologicheskie korrelyaty malyh radiacionnyh vozdeystvij [Neuromorphological correlates of small radiation effects]. Mediko-biologicheskie i soci-al'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2016;1:71-8. Russian.

6. Bálentová S, Hajtmanová E, Trylčová R, Lehotský J, Adamkov M. Proliferation activity in the adult rat brain following exposure to ionizing radiation. Klin Onkol. 2013;26(5):331-5.

7. Grigor'ev IuG. Ionizing and non-ionizing radiation (comparative risk estimations). Radiats Biol Radioecol. 2012;52(2):215-8.

8. Cherrya JD, Williamsb JP, O'Banionc MK, Olschowka JA. Thermal injury lowers the threshold for radiation-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction. Radiat Res. 2013;180(4):398-406. doi: 10.1667/RR3363.1

Библиографическая ссылка:

Насонова Н.А., Алексеева Н.Т., Кварацхелия А.Г., Соколов Д.А., Ильичева В.Н., Анохина Ж.А., Маслов Н.В., Гундарова О.П., Минасян В.В. Однократное воздействие малыми дозами ионизирующего излучения приводит к морфофункциональным изменениям в хвостатом ядре головного мозга // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 3-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-21.pdf> (дата обращения: 20.07.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>