

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(12)
2014 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.09.14.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 15. Уч.-изд. л. 14,3.
Зак. 1275.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аксеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2014

№ 2(12)

2014

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**А.В. Рожко, А.А. Чешик**

Заболеваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий (обзор литературы)

6

Медико-биологические проблемы**А.П. Будина, А.С. Соловьев**

Роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной аутофагии

14

Е.Л. Есис, И.А. Наумов

Динамика заболеваемости органов репродуктивной системы женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства

21

В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, Э.А. Надыров, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко

Анализ мутаций в кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Гомельской области Беларуси

27

Е.В. Марцинкевич, Т.М. Лукашенко

Возможность применения соевого молока для коррекции нарушений микробиоценоза толстого кишечника крыс, вызванных употреблением глутамата натрия

34

А.А. Печёнкин, А.А. Лызиков, С.А. Новиковская, Л.А. Мартемьянова

Ультраструктурные изменения пластических материалов при включении в артериальное русло

39

А.Е. Филюстин, А.М. Юрковский, А.А. Гончар

Особенности дистрофических изменений тел поясничных позвонков в зависимости от их функционального предназначения

50

Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов

Относительная эффективность контрмер по критерию накопленной дозы внутреннего облучения

55

Reviews and problem articles**A. Razhko, A. Cheshik**

The incidence of leukemia in patients affected as a result of radiation accidents (review of literature)

Medical-biological problems**A.P. Budina, A.S. Soloviev**

The role of ARF tumor suppressor in activation of selective autophagy

E.L. Esis, I.A. Naumov

Dynamics of incidence of reproductive system organs in women carrying out productive activity in chemical production

V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko

The mutation analysis of the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Gomel region of Belarus

E.V. Martsynkevich, T.M. Lukashenko

Use of soy milk correcting microbiocenosis colon of rats caused by the use of monosodium glutamate

A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov, S.A. Novikovskaya, L.A. Martemyanova

Ultrastructural changes in the bloodstream vessels with plastic material

A.E. Filyustsin, A.M. Yurkovskiy, A.A. Gontchar

Features of degenerative changes of vertebral bodies of lumbar spine depending on their functional mission

L. Chunikhin, D. Drozdov

Countermeasures related effectivity upon accumulated internal doses criteria

Клиническая медицина

Н.Н. Климкович, В.В. Смольникова, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Тирозинкиназный рецептор FLT3 при первичных миелодиспластических синдромах

62

А.Н. Куриленко, Т.В. Бобр, Ю.И. Рожко

Опыт применения нутрицевтика «Лютакс Амд плюс» у пациентов с начальной стадией возрастной макулярной дегенерации

69

А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, Е.А. Блюм, А.Ю. Брежнев, Е.Н. Волков, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, О.В. Гапонько, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, М.С. Горшкова, А.А. Гусаревич, С.В. Диордийчук, Д.А. Дорофеев, С.А. Жаворонков, П.Ч. Завадский, О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, А.В. Кулик, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Т.А. Сиденко
Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота

74

О. С. Павлович, А. И. Розик, А.Г. Моренко
Электрическая активность коры головного мозга при восприятии акцентированных ритмических последовательностей и их мануальном воспроизведении у лиц с различным профилем асимметрии

85

Н.Н. Усова, Н.В. Галиновская, А.Н. Цуканов
Клинико-вегетативные взаимоотношения при инфаркте головного мозга

93

И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович

Анализ динамики показателей физического и психологического компонентов здоровья подопечных Службы сестер милосердия Белорусского общества Красного Креста при оказании медико-социальной помощи на дому

100

Clinical medicine

N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva

FLT3 receptor tyrosine kinase in de novo myelodysplastic syndrome

A. Kurilenko, T. Bobr, Yu. Razhko

Experience of application of nutraceutical «Lutax AMD plus» in patients with initial stage of age-related macular degeneration

A.V. Kuroyedov, R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, E.A. Blyum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, O.V. Gaponko, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, M.S. Gorshkova, A.A. Gusarevitch, S.V. Diordiychuk, D.A. Dorofeev, S.A. Zhavoronkov, P.Ch. Zavadskiy, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufrichuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Razhko, T.A. Sidenko

Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur

O.S. Pavlovych, A.I. Rozik, A.G. Morenko

The electrical activity of the cerebral cortex in perception of accented rhythmic sequences and their manual reproduction in individuals with different profile asymmetry

N.N. Usova, N.V. Halinouskaya, A.N. Tsukanov
Clinical vegetative interaction in cerebral infarction

I. Moroz, T. Svetlovich

Analysis of the dynamics of the indicators of physical and psychological components of health of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarusian Red Cross in medical and social home care provision

М.Ю. Юркевич, Г.И. Иванчик, К.С. Комиссаров, М.М. Зафранская

Прогностическая значимость определения цитокинов у пациентов с идиопатической IgA-нефропатией

107

Обмен опытом

И.Р. Газизова, Р.М. Шафикова, А.А. Александров

Клинический случай лечения тяжелых офтальмологических осложнений синдрома Стивенса-Джонсона

113

Правила для авторов

118

M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya

Prognostic significance of cytokines detection in idiopathic IgA-nephropathy

Experience exchange

I.R. Gazizova, R.M. Shafikova, A.A. Aleksandrov

Clinical case of treatment of heavy ophthalmic complications at Stevens-Johnson syndrome

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЛЕЙКОЗАМИ У ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций по проблемам, касающимся заболеваемости и смертности у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий. Проанализированы радиационные риски развития лейкозов, роль системы регистрации заболеваемости и смертности населения, пострадавшего в результате воздействия ионизирующей радиации.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, заболеваемость, смертность, лейкозы

Известно, что среди радиогенных злокачественных новообразований лейкозы имеют максимальный радиационный риск и минимальный латентный период. В настоящее время роль ионизирующей радиации как фактора канцеро- и лейкемогенеза не вызывает сомнений. При этом твердо установленным считается лишь тот факт, что лейкоз является следствием облучения в больших дозах [1, 2, 3, 4], а возможность его развития при низких дозах излучения пока не доказана [5]. В частности, исследователи не пришли к единому мнению о минимальной радиационной нагрузке на костный мозг, вызывающей риск возникновения лейкозов. Например, (Gofman J.W.) предполагает более высокую вероятность злокачественного заболевания при низких дозах излучения на единицу поглощенной дозы, чем при средних и высоких дозах [6].

Известно также, что дети имеют более высокую чувствительность к лейкемогенному действию радиации по сравнению со взрослыми [7]. Возрастает риск развития лейкозов и у лиц, подвергшихся действию радиации в процессе профессиональной деятельности, при диагностических исследованиях, лучевой терапии и т.п. [8, 9, 10, 11].

Японские ученые в результате проведенных радиационно-эпидемиологических исследований онкологической заболеваемости среди выживших после атомной бомбардировки гг. Хиросимы и Нагаса-

ки установили, что наибольший радиационный риск принадлежит заболеваемости лейкозами.

По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра (далее – РГМДР) среди ликвидаторов показатель заболеваемости лейкозами был выше, чем в контрольной группе (референтной российской популяции) в 2,47 раза. По оценкам специалистов Национального регистра каждый третий случай из всех зарегистрированных у ликвидаторов лейкозов (исключая хронический лимфолейкоз) обусловлен радиационным воздействием. Таким образом, можно сделать вывод о том, что фактическими данными Регистра в достаточной степени подтверждается прогноз радиационно обусловленной заболеваемости лейкозами у ликвидаторов. Следовательно, впервые выявлена дозовая зависимость радиационной индукции лейкозов для диапазона, так называемых малых доз облучения [12].

В результате анализа заболеваемости лейкозом среди ликвидаторов России можно констатировать следующее. Во-первых, в течение 2,5-3 лет после аварии заболеваемость лейкозом среди ликвидаторов не отличалась от ожидаемого уровня. Регистрировали 5-7 заболевших на 100 000 человек в год, что соответствует данным статистической отчетности по онкозаболеваемости стандартизованного по возрасту мужско-

го населения страны. Во-вторых, в 1992-1995 гг., т.е. после окончания латентного (скрытого) периода в индуцировании радиогенной лейкемии было зарегистрировано повышение (примерно в 2 раза) частоты заболевания ликвидаторов данной патологией по сравнению с ожидаемой (спонтанной).

Важно отметить, что пик заболеваемости лейкозом среди ликвидаторов в 1992-1995 гг. был независимо зафиксирован также национальными чернобыльскими регистрами Беларуси и Украины. В третьих, в 1996-2000 гг. частота заболевания лейкемией ликвидаторов постоянно снижается и приближается к ожидаемой (спонтанной) [13].

Среди белорусских ликвидаторов наиболее высокие показатели острой лейкемии были впервые обнаружены в 1990-1991 гг., а среди взрослого населения Беларуси в целом значительное увеличение случаев всех форм лейкемии зафиксировано с 1992 г. В четырех наиболее загрязненных частях Житомирской и Киевской областей Украины частота злокачественных заболеваний крови была значительно выше, чем в период перед катастрофой, в течение первых четырех и шести лет после катастрофы [14].

В то же время у населения, проживающего на загрязненных территориях, наблюдаются другие тенденции. Анализ заболеваемости лейкозами среди населения пяти наиболее загрязненных районов Брянской области (Гордеевский, Злынковский, Клиновский, Красногорский и Новозыбковский районы) показал, что в пределах статистических погрешностей она согласуется со спонтанным уровнем заболеваемости для всей России в целом [15].

Исследования, проведенные в Украине в наиболее загрязненных районах Житомирской и Киевской области до и после аварии на Чернобыльской АЭС Bebeshko et al., 1997 [16] показали, что общая заболеваемость лейкозами и лимфолейкозами у взрослых увеличилась с 5,1 на 100 тыс. чел.-лет в период 1980-1985 гг. до 11 на 100 тыс. чел.-лет в 1992-1996 гг., однако избытка заболеваний на загрязненных территориях этих областей не наблюдалось.

Несколько исследований риска лейкоза проводилось среди населения, проживающего на наиболее загрязненных территориях России. В работе Osechinsky et al., 1995 [17] представлены результаты исследования заболеваемостью лейкозом и лимфолейкозом у населения Брянской области (РФ) в период 1979-1993 гг., полученные с использованием данных специализированного регистра гематологических заболеваний, созданного после аварии на Чернобыльской АЭС. Показатели заболеваемости в шести наиболее загрязненных районах (с плотностью загрязнения территорий по ^{137}Cs выше 37 кБк/м²) не превышали таковых для других районов или для г. Брянска, где наблюдалась максимальная заболеваемость. Сопоставление общей заболеваемости в период до и после аварии (1979-1985 гг. и 1986-1993 гг.) выявило значимое повышение заболеваемости всех типов лейкоза и неходжкинской лимфомы, обусловленное в основном повышением в группах людей пожилого возраста, проживающих в сельской местности. Заболеваемость детским лейкозом и неходжкинской лимфомой статистически не различалась для шести наиболее загрязненных территорий по сравнению с остальным регионом.

Современные официальные международные доклады Чернобыльского форума и Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что увеличение заболеваемости лейкозами не было четко зафиксировано у детей и взрослых, проживающих на загрязненных территориях [18, 19, 20, 21]. В этих документах отмечен только факт двукратного увеличения заболеваемости лейкозами в период 1986-1996 гг. у ликвидаторов в России, получивших более 150 мГр внешнего облучения. При этом экспертами были сделаны выводы о невозможности как констатировать, так и отрицать факт наличия радиоиндуцированных лейкозов в определенных группах населения, подвергнутого воздействию ионизирующей радиации в результате аварии на ЧАЭС, в том числе *in utero*, так как не было проведено убе-

дительных радиоэпидемиологических исследований с оценкой индивидуальных доз [19]. При этом имевшие место многочисленные публикации по заболеваемости лейкозами на загрязненных территориях трех стран (Беларуси, России и Украины) в большинстве своем были методологически ограничены [18].

По данным Гематологического научно-го центра РАМН, где функционирует Регистр гемобластозов, в котором накапливается и верифицируется персональная эпидемиологическая информация о каждом случае заболевания среди населения Брянской области, проживающего на территориях, подвергшихся наибольшему загрязнению радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС [22], за период до аварии показатель заболеваемости составил 9,68 на 100000 населения, в 1986-87 гг. – 9,16; а в 1988-90 гг. – 13,17; причем подъем произошел за счет роста нелейкемических гемобластозов и острых лейкозов. Хронические формы лейкозов, лимфогранулематоз, парапротеиновые гемобластозы не имели тенденции к статистически значимому изменению показателей заболеваемости. Анализ форм острых лейкозов выявил статистически значимое повышение нелимфобластных лейкозов в 2-3 раза. По предварительным данным прирост числа заболеваний радиационно-зависимыми формами гемобластозов как среди детей, так и в молодом возрасте отсутствует [23]. Даты установления диагнозов у детей, заболевших острыми лейкозами в 1986 г., не позволяют связать эксцесс заболеваемости с аварией на ЧАЭС. Заболеваемость лейкозами и злокачественными лимфомами в районах Калужской области (Россия), подвергшихся радиоактивному заражению ($\geq 1\text{-}5 \text{ Ки/км}^2$) в результате чернобыльской аварии, не увеличилась [24].

В 1988-1991 гг. в Республике Беларусь был создан Республиканский регистр детских гемопатий, включающий к настоящему времени информацию о болезнях крови детей в возрасте от 0 до 15 лет. Установлено, что на протяжении 15 лет после

аварии чернобыльская радиация в сочетании с известными факторами лейкогенеза окружающей среды и неблагоприятными социально-экономическими воздействиями не привела в Республике Беларусь к увеличению заболеваемости лейкозами у детей в возрасте от 0 до 15 лет, в том числе и ее лимфобластным вариантом ($4,16 \pm 0,22$, $4,35 \pm 0,08$ и $3,88 \pm 0,19$ случаев острого лейкоза на 100 000 детского населения в периоды 1979-85, 1986-92 и 1993-97 гг., соответственно). Заболеваемость детей миелодиспластическим синдромом в постчернобыльский период имела достоверную тенденцию к росту. Полученные данные об учащении кластерных случаев детского врожденного хронического миелолейкоза и возрастание соотношения острых миелобластных и лимфобластных лейкозов у детей при сохранении в целом статистически недостоверного увеличения болезненности не существенно и соответствует прогнозированным расчетам. Не прослеживаются корреляции между уровнем радиоактивного загрязнения по ^{137}Cs территорий отдельных областей Беларуси и колебаниями частоты детских лейкозов и лимфом. Таким образом, хроническое, преимущественно внутреннее действие малых доз радиации на гемопоэз ребенка в Беларуси принципиально отличается по лейкозогенному эффекту от интенсивного однократного внешнего облучения детей и подростков в Хиросиме и Нагасаки, где отмечалось увеличение заболеваемости детской и подростковой лейкемией уже на 2 году после атомных взрывов [25].

Обнаруживаемые в пределах 3-5 лет после начала облучения временные зависимости в повышении заболеваемости лейкозом сопоставимы с данными, которые были получены для других условий облучения, включая Хиросиму и Нагасаки. Результаты исследования людей, облученных в результате атомной бомбардировки, свидетельствовали о повышении риска лейкоза для людей, облученных внутриутробно [26].

Однако исследование характеризовалось невысокой статистической силой для

сравнения радиочувствительности в период внутриутробного развития относительно раннего постнатального периода. Тем более, что это исследование проведено в условиях облучения в значительно более высокой дозе и мощности дозы. В исследовании Stevens et al., 1990 [27] на полигоне в Неваде число случаев среди людей, облученных внутриутробно, было также слишком малым для оценки риска.

В нескольких экологических исследованиях рассматривался вопрос о риске лейкоза у детей, подвергшихся внутриутробному облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Однако были получены противоречивые результаты. Результаты исследования, выполненного в Греции, путем сопоставления частоты заболевания в когортах детей, рожденных в период «облучения» и «отсутствия облучения», свидетельствовали о повышении риска лейкоза в 2,6 раз и частоты возникновения заболевания в районах с наиболее высокими уровнями радиоактивных выпадений [28]. Однако число случаев лейкоза в обеих группах было маленьким, а результаты не были воспроизведены при сопоставлении групп с такой же разбивкой по плотности загрязнения территорий (<6 кБк/м², $6-10$ кБк/м², >10 кБк/м²) при анализе данных регистра детского рака Германии [29].

Результаты исследований облучения рентгеновскими лучами Bithell and Stewart, 1975 [30]; Wakeford and Little, 2003 [31] показали, что одним из наиболее чувствительных к радиационному воздействию является период внутриутробного развития. Для оценки этой вероятности в связи с облучением после аварии на Чернобыльской АЭС имеется мало данных. Однако показатели максимального риска среди детей самого младшего возраста укзывают на такую возможность. Детская лейкемия в Тульской области в послечернобыльский период значительно превысила средние показатели для России, особенно среди детей в возрасте 10-14 лет. В Липецке случаи лейкемии возросли в 4,5 раза в период с 1989 г. до 1995 г. [14].

В исследовании в Беларуси, где уровни радиоактивного загрязнения территорий были на порядок выше, получены результаты, близкие к результатам греческих исследований, однако тренд был слабее, подвергая сомнению роль радиационного фактора в наблюдаемом повышении риска лейкоза. Тем не менее, максимальная среднегодовая частота заболевания наблюдалась год спустя после аварии (в 1987 г.). И, хотя число случаев было небольшим, а результаты не являлись статистически значимыми, наибольшее значение отношения рисков ($RR=1,51$; 95% ДИ $0,63-3,61$) было обнаружено в двух наиболее загрязненных областях (Гомельской и Могилевской) [32].

Исследование заболеваемости лейкозом в период с 1986 по 1996 гг. у детей, родившихся в Житомирской области в 1986 году, т.е. облучившихся во время внутриутробного развития, по сравнению с заболеваемостью у детей, рожденных в Полтавской области (предположительно незагрязненная территория), показало, что отношения рисков на основе данных по кумулятивной заболеваемости были повышенными для всех форм лейкоза ($RR=2,7$; 95% ДИ $1,9-3,8$) и для острого лимфобластного лейкоза ($RR=3,4$; 95% ДИ $1,1-10,4$). Поскольку в исследовании было зарегистрировано незначительное число случаев, результаты следует интерпретировать с осторожностью [33]. Поэтому гипотеза о том, что внутриутробное облучение в малых дозах может привести к повреждению процессов гемопоэза, до сих пор достойна проверки.

В работе Parkin et al., 1993 [34] приведено сопоставление заболеваемости острым лейкозом до аварии на Чернобыльской АЭС (1980-1985 гг.) с заболеваемостью в период 1987-1988 гг. Несмотря на то, что число наблюдаемых случаев лейкоза в 1987-1988 гг. было существенно выше числа ожидаемых случаев, рассчитанных на основе данных, полученных до аварии, резко выраженного превышения избыточной заболеваемости лейкозом, на территориях с более высокими уровнями облучения не наблюдалось.

Предварительные результаты анализа риска лейкозов по возрасту на момент диагноза (полугодовые интервалы) в зависимости от расчетных значений доз внутриутробного облучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС предполагают небольшое повышение риска лейкозов у новорожденных и лейкоза, диагностированного между 24-29 месяцами. При анализе чувствительности, проведенном с целью изучения потенциальных источников смещения в оценках риска, особенно таких, как различная доступность данных по дате (день/месяц) рождения и дате диагноза, было обнаружено аналогичное увеличение риска в указанных группах (Loos, 2004) [35].

К настоящему времени опубликованы результаты только одного аналитического (по методу «случай-контроль») исследования детского лейкоза Noshchenko et al., 2002 [36], в котором используются случаи лейкоза, диагностированные у жителей Ровенской и Житомирской областей Украины. Группа случаев включала людей младше 20 лет на момент аварии, у которых в период с 1987 по 1997 гг. был диагностирован лейкоз. Данные были собраны по 272 случаям, однако в анализ были включены только 98 человек, для которых имелись данные индивидуальных опросов и независимо верифицированные диагнозы. Группа контроля была сформирована случайным образом и включала лиц, проживающих в этих же областях (за исключением районов проживания случаев), соответствующего возраста на момент облучения, пола и типа населенного пункта. Среднее значение расчетных доз облучения красного костного мозга для этой группы лиц составило 4,5 мЗв, максимальное значение дозы – 101 мЗв. В исследовании был обнаружен статистически значимый риск острого лейкоза, диагностированного в 1993-1997 гг. у мужчин с накопленной дозой выше 10 мЗв. Подобная связь была найдена для острого миелоидного лейкоза, диагностированного в 1987-1992 гг. Однако полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью в связи с тем, что в исследовании

используются данные только для 30% случаев и меньшего процента контролей. Также не ясно, повлиял ли выбор случаев и контроля для оценки дозы на смещение в оценках риска.

В общем следует отметить, что имеющиеся данные не подтверждают вывода о повышении заболеваемости детским лейкозом в результате радиационного воздействия после аварии на Чернобыльской АЭС. Методологические подходы в исследованиях недостаточно чувствительны к обнаружению относительно небольших изменений заболеваемости такой редкой болезнью, как детский лейкоз, во времени или в различных географических регионах. Кроме того, существующие описательные исследования сильно различаются по методологии, а именно, по методам для определения случаев (данные онкологических регистров или обзор ретроспективных данных), методам классификации радиационного воздействия и продолжительности наблюдений после аварии (диапазон от 2 до 10 лет). Выводы о риске лейкозов у детей в результате аварии на Чернобыльской АЭС, основываясь на результатах единственного аналитического исследования, не являются убедительными [37].

Возможно, отсутствие в постчернобыльский период повышения частоты лейкозов, коррелирующих с малыми дозовыми нагрузками, объясняется более длительным латентным периодом, чем предполагалось ранее при изучении последствий атомных бомбардировок. Однако при этом имеются хорошо обоснованные данные, согласно которым лейкоз диагностируется на много раньше других видов злокачественных заболеваний после одинаковой дозы однократного облучения. В первые 10 лет процентное увеличение частоты лейкозов по отношению к другим видам рака намного выше, после чего оно резко уменьшается, и через 25-30 лет может вообще не проявляться. В то же время латентный период для радиоиндуцированной онкологической патологии может продолжаться всю жизнь [9].

Таким образом, очевидна необходимость продолжения наблюдений за пострадавшими в результате аварии на ЧАЭС, особенно детьми. При этом в эпидемиологических и клинических исследованиях по выявлению злокачественных гемобластозов и других эффектов, обусловленных облучением в результате чернобыльской катастрофы, исключительно важна корректность и адекватность методического подхода [38].

Библиографический список

1. Гольдберг, Е.Д. Радиационные лейкозы / Е.Д. Гольдберг // – Томск: Изд-во Томского университета, 1969. – С.146.
2. Профессиональные заболевания радиационной природы на первом предприятии атомной промышленности / Н.Д. Окладникова [и др.] // Мед. радиол. – 1993. – № 12. – С.24-28.
3. Стрельцова, В.Н. Отдаленные последствия радиационного поражения. Блестомогенное действие / В.Н. Стрельцова, Ю.И. Москалев // Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. Т. 5. – М.: ВИНТИ, 1985. – С.182.
4. Radford, E.P. Ionising radiation and cancer epidemiology: proceedings of international conference / E.P. Radford / – Birmingham, 1989. – P. 131-135.
5. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. – Washington: National Academy Press, 1990. – P. 182.
6. Gofman, J.W. Radiation-induced cancer from low dose exposure: An independent analysis / J.W. Gofman // San Francisco: Committee for Nuclear Responsibility. – 1990. – P. 480.
7. Москалев, Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений / Ю.И. Москалев // М.: Медицина, 1991. – С.455-460.
8. Гуськова, А.К. Современные проблемы клинической радиационной медицины / А.К. Гуськова // Клинич. медицина. – 1992. – № 2. – С. 3-7.
9. Гофман, Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоя-

щего и будущих поколений / Д. Гофман. – Пер. с англ. – Минск, 1994. – С. 574.

10. The future of human radiation research / Ed. by G.B. Gerber, D.M. Taylor, E. Cardis, J.W. Thiessen – West Yorkshire: H. Charlesworth & Co, Ltd, 1991. – P. 5.

11. Henry, D. Health effects of exposure to low levels of ionising radiation. / D. Henry / BEIR V. – Washington: Natl. Acad. Press, 1990. – P.392-402.

12. Цыб, А.Ф. Медицинские последствия аварии / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов, М.А. Максютон // 25 лет чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России, 1986-2011. Российский национальный доклад / под общ. ред. С.К. Шойгу, Л.А. Большова. – М.: МЧС России, 2011. – С. 160.

13. Медицинские последствия аварии на ЧАЭС: прогноз и фактические данные национального регистра / В.К. Иванов [и др.] // Международный журнал радиационной медицины. – 2002. – № 4. – С. 241-249.

14. Бурлакова, Е.Б. Уменьшается ли риск возникновения лейкемии с уменьшением доз облучения для низкоинтенсивной радиации / Е.Б. Бурлакова. – М.: Институт хим. физики РАН. Рукопись. 1995. – 6 с.

15. 20 лет Чернобыльской катастрофы. Итоги и проблемы преодоления ее последствий в России: Российский национальный доклад. — Москва, 2006. (<http://www.ibrae.ac.ru>). – Дата доступа: 06.01.2014.

16. Leukemias and lymphomas in Ukraine population exposed to chronic low dose irradiation / V.G. Bebesheko [et al.] // Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control. contributed papers. International conference. Seville, Spain, November IAEA-TECDOC-976, – 1997. – P. 337-338.

17. Leukemia and lymphomas in population of Bryansk oblast after the Chernobyl accident / I.V. Osechensky [et al.] // Health consequences of the Chernobyl and other radiological accidents. Materials of the international conference, WHO, Geneva, November 1995.

18. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and

- Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine / WHO, IAEA, UNDP // The Chernobyl forum: 2003-2005, Second revised version. – Austria: World Health Organisation. – 2006. – P. 18-19.
19. Health effects of the Chernobyl accident and special health care programs / World Health Organisation (WHO) // Report of United Nations Chernobyl Forum, Expert Group Health; ed. by Benett B, Repacholi M, Carr Z. – Geneva, World Health Organisation. – 2006. – P.55-56.
20. Health Effects of the Chernobyl Accident: an overview / World Health Organisation (WHO) // Fact sheet № 303. – Geneva, World Health Organisation. – 2006. – P. 134.
21. Sources and effects of ionizing radiation / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) // Report to the General Assembly, Annex J. – New York: United Nations. – 2000. – P.5-6.
22. Эпидемиологический регистр лейкозов и других гемобластозов как инструмент исследования последствий аварии на Чернобыльской АЭС / И.В. Осечинский [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 1994. – № 4. – С. 32-36.
23. Халитов, Р.И. Медицинские аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Р.И. Халитов, А.Ф. Цыб, Б.Б. Спаский // Мед. радиол. и рад. безопасность. – 1994. – № 3. – С. 6-11.
24. Проблемы смягчения последствий чернобыльской катастрофы: Матер. междунар. Семинара / В.В. Павлов [и др.] // Ч. II. – Брянск, 1993. – С. 222.
25. Иванов, Е.П. Лейкемии, лимфомы и МДС у детей Беларуси в до- и послечернобыльский период / Е.П. Иванов // Здоровоохранение Белоруси. – 2006. – №2. – С. 74-78.
26. Mortality among the offspring (F1) of atomic bomb survivors, 1946-85 / Y. Yoshimoto [et al.] // J Radiat Res. – 1991. – Vol. 32. – P. 327-351.
27. Leukemia in Utah and Radioactive Fallout from the Nevada Test Site – A Case-Control Study / W. Stevens [et al.] // Jama-Journal of the American Medical Association. – 1990. – Vol. 264. – P. 585-591.
28. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl / E. Petrido [et al.] // Nature. – 1996. – Vol. 382. – P. 352-355.
29. Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident / M. Steiner [et al.] // Radiat Environ Biophys. – 1998. – Vol. 37. – P. 87-93.
30. Bithell, J.F. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey / J.F. Bithell, A.M. Stewart // Br J Cancer. – 1975. – Vol. 31. – P. 271-287.
31. Wakeford, R. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review / R. Wakeford, M.P. Little // Int J Radiat Biol. – 2003. – Vol. 79. – P. 293-309.
32. Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident / E.P. Ivanov [et al.] // Radiat Environ Biophys. – 1998. – Vol. 37. – P. 53-55.
33. Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region / A.G. Noschenko [et al.] // Int J Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – P. 125-129.
34. Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS) / D.M. Parkin [et al.] // Eur J Cancer. – 1993. – Vol. 29A. – P. 87-95.
35. Loos, A. Personal Communication to the WHO EGH Secretariat / A. Loos. – Geneva, 2004. – P. 84.
36. Radiation-induced leukemia risk among those aged 0-20 at the time of the Chernobyl accident: a case-control study in the Ukraine / A.G. Nshchenko [et al.] // Int J Cancer. – 2002. – Vol. 99. – P. 609-618.
37. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения. Доклад экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. Женева 2006. – С. 68-69.
38. Савина, Н.П. Эффекты поражения системы кроветворения человека в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Н.П. Савина, С.К. Хоптынская // Радиация и риск. – 1995. – вып. 6. – С. 254.

A. Razhko, A. Cheshik

**THE INCIDENCE OF LEUKEMIA IN PATIENTS AFFECTED AS A
RESULT OF RADIATION ACCIDENTS (REVIEW OF LITERATURE)**

The detailed analysis of local and foreign publications on issues related to morbidity and mortality in patients affected as a result of radiation accidents has been performed. The radiation risks of leukemia, the system's role of registration of morbidity and mortality of the population affected as a result of impact of ionizing radiation.

Key words: *ionizing radiation, morbidity, mortality, leukemia*

Поступила 15.08.2014

РОЛЬ ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА ARF В АКТИВАЦИИ СЕЛЕКТИВНОЙ АУТОФАГИИ

¹«Институт Вистар», г. Филадельфия, США

²ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск, Россия

Неуклонный рост частоты онкологических заболеваний диктует необходимость изучения молекулярных механизмов канцерогенеза и принципов работы опухолевых супрессоров. В данном исследовании была изучена роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной деградации митохондрий (митофагии). В экспериментах на клетках остеосаркомы человека было показано, что повышение экспрессии ARF приводит к деполяризации мембран митохондрий и активации аутофагии, при которой поврежденные митохондрии целенаправленно доставляются в аутофагосомы и элиминируются в процессе митофагии. Одним из возможных механизмов активации ARF – опосредованной митофагии может быть взаимодействие ARF с белком-регулятором митофагии NIX.

Ключевые слова: аутофагия, митохондрии, митофагия, опухолевый супрессор, ARF

Введение

Опухолевый супрессор ARF (от английского Alternative Reading Frame) кодируется INK4a/ARF локусом, который находится на 9 хромосоме и подвергается мутациям в 40% опухолей человека [1, 3, 6]. Уровень ARF (белок p14 у человека и p19 у мышей) в нормальных клетках очень низок. Однако в ответ на активацию онкогенов, таких как *ras*, *myc*, E2F1, E1a, v-Abl и других, экспрессия ARF значительно увеличивается. Активированный ARF стабилизирует опухолевый супрессор p53, что приводит к остановке клеточного цикла и запрограммированной гибели клетки. В то же время ARF может действовать как опухолевый супрессор независимо от присутствия p53 в клетке и повышение его экспрессии в опухолевых клетках приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу даже при отсутствии в них опухолевого супрессора p53 [12]. Данные наблюдения привели к активному поиску механизмов, с помощью которых ARF подавляет канцерогенез. Было показано, что ARF взаимодействует в ядре с нуклеофосмином (B23), что сопровождается ингибированием синтеза и транспорта рРНК в цитоплазму, уменьшением количества зрелых рибосом и приводит к нарушению роста опухолевых клеток [5,11]. Также было показано, что ARF регулирует транскрипцию таких онкогенов как *Myc*, E2F1 и DP1 путем непосредственного взаимодействия с ними. Данная функция ARF не зависит от статуса p53 в клетке [9].

Было установлено, что ARF локализуется в митохондриях и индуцирует неселективную аутофагию [2, 4]. В последние десятилетия, благодаря усовершенствованию технологических приемов, было доказано существование селективной аутофагии [13, 15], в том числе селективной деградации митохондрий (митофагии) [14]. Оказалось, что митофагия играет важное значение в жизни клеток как в нормальных условиях, так и при патологии [7, 8]. Однако молекулярные механизмы активации митофагии до конца не выяснены. В то же время изучение механизмов защиты клетки от дисфункции митохондрий позволит найти более эффективные пути борьбы с онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями.

Целью исследования явилось изучение роли транскрипционного фактора ARF в процессе селективной деградации митохондрий.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили клетки остеосаркомы человека (U2OS) с внедренным в них вектором pcDNA 4/TO-ARF. Экспрессия гена ARF в данной клеточной линии контролируется присутствием в среде доксициклина. Культивирование клеток в присутствии 100 нг/мл доксициклина приводит к увеличению продукции ARF до уровня, сравнимого с количеством ARF в некоторых опухолях. Локализация транскрипционного фактора ARF в митохондриях подтверждалась выделением митохондриальной фракции из клеток остеосаркомы при помощи набора Mitochondria Isolation Kit for Cultured Cells (PIERCE, США) и ее последующим анализом методом Вестерн-блоттинга с использованием антител к ARF (Abcam, США), GRP75 и PCNA (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, США).

Изменения трансмембранного электрохимического потенциала митохондрий ($\Delta\psi$) выявляли методом проточной цитометрии с использованием красителя JC-1 (Guava Mitochondrial Depolarization Kit, Millipore, США). Этот катионный флуорохром встраивается в митохондрии и образует красные агрегаты с максимумом флуоресценции при длине волны 590 нм. Однако JC-1 способен изменять свои спектральные характеристики в зависимости от величины $\Delta\psi$. Регистрация подобных изменений в клетках остеосаркомы до и после индукции ARF осуществлялась на проточном цитометре производства Guava Technologies. В качестве положительного контроля деполяризации митохондрий использовался известный разобщитель окислительного фосфорилирования CCCP (Abcam, США) в концентрации 10 мкМ.

Способность ARF индуцировать аутофагию/митофагию изучалась после повышения экспрессии ARF следующими методами: 1) количественный анализ маркеров аутофагии и белков митохондрий проводили методом иммуноблоттинга по стандартной методике с использованием антител к белкам p62/SQSTM1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, США), LC3

(Novus Biologicals, США), актин (Sigma, США), p53 (Calbiochem, США) и белкам митохондрий BAK NT (Upstate, США) и NIX (Sigma, США); 2) методом иммуноцитофлуоресцентного анализа, в котором клетки выращивали на покровных стеклах размером 18×18 мм, помещенных в стерильные шестилуночные планшеты. Затем для визуализации аутофагосом, содержащих митохондрии, клетки трансфицировали плазмидой, кодирующей маркер аутофагии белок LC3, меченный зелёной флуоресцентной меткой, и маркер митохондрий MitoTracker Red CMXRos (Invitrogen, США). Для микроскопии клеточные культуры фиксировали 4% раствором параформальдегида в течение 10 минут. Клетки на покровных стеклах переносили на предметное стекло. Полученные препараты анализировали с помощью конфокальной микроскопии, используя микроскоп Nikon E600. Последующая оценка количества окрашенных митохондрий проводилась с помощью программы ImageJ.

Существование ARF-NIX комплекса подтверждалось методом иммунопреципитации по ранее описанной методике с последующей детекцией преципитированных белков методом иммуноблоттинга [1].

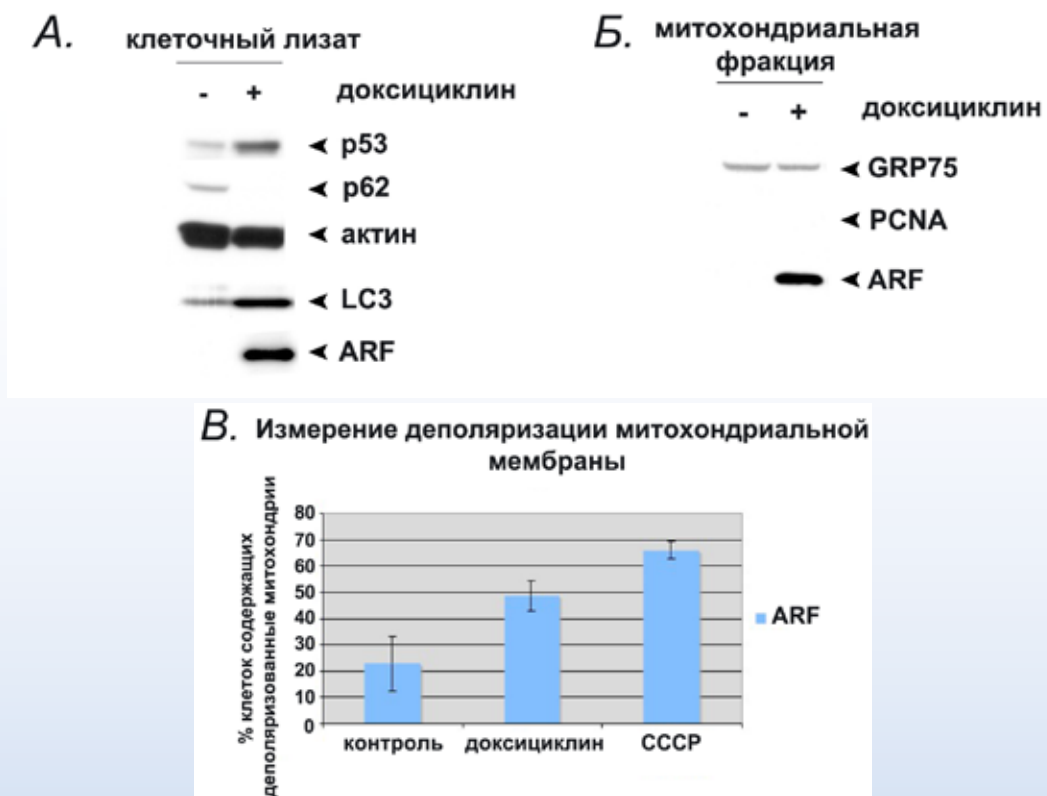
Для всех полученных результатов были подсчитаны средние арифметические значения и их стандартные ошибки. Полученные данные обрабатывались статистически по t-критерию Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, а m – стандартная ошибка среднего. Значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. В каждом случае проводили не менее 3 измерений. Построение графиков и диаграмм проводили в программе Microsoft Excel, на графиках указаны стандартные отклонения. Обработку изображений проводили в программе Adobe Photoshop 7.0.

Результаты исследования

Исследования показали, что увеличение экспрессии ARF в клетках остеосаркомы сопровождалось деградацией белка p62 (вхо-

дит в состав аутофагосомы и деградирует в процессе аутофагии) и накоплением расщепленной формы белка LC3, что свидетельствует об активации ARF-опосредованной аутофагии. Наблюдалось также повышение экспрессии p53 в результате индукции ARF, что соответствует хорошо изученной роли ARF по стабилизации опухолевого супрессора p53 (рисунок 1А). Для доказательства митохондриальной локализации белка ARF была выделена митохондриальная фракция из клеток остеосаркомы до и после индукции ARF. Вестерн блоттинг анализ показал, что часть белка ARF действительно локализуется в митохондриях (рисунок 1Б). Отсутствие в этой фракции цитоплазматического/ядерного белка PCNA и присутствие митохондриального белка GRP75 служили контролем чистоты митондрий в данном эксперименте.

Учитывая, что митохондриальный трансмембранный потенциал ($\Delta\psi_m$) тесно связан с функциональным состоянием митондрий в клетке, мы измерили $\Delta\psi_m$ в U2OS-ARF клетках с отсутствием либо повышенным уровнем опухолевого супрессора ARF. Кроме того, в качестве положительного контроля к данному эксперименту было проанализировано изменение $\Delta\psi_m$ в клетках остеосаркомы, инкубированных с протонофором CCCP (carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone), способным разобщать окислительное фосфорилирование путем повышения протонной проводимости через бислойные участки мембраны. Проточный цитометрический анализ выявил, что повышение экспрессии ARF в клетке приводит к деполяризации митондрий до уровня, сравнимого с CCCP (рисунок 1В).



А – Вестерн блоттинг анализ клеточного лизата, полученного до и после активации ARF в U2OS-ARF клетках, достигнутой инкубацией их с доксициклином в течение 48 часов; Б - Вестерн блоттинг анализ содержания ARF в митохондриальной фракции клеток остеосаркомы после повышения экспрессии белка доксициклином; В – количественный анализ клеток содержащих деполяризованные митохондрии в клетках U2OS-ARF с повышенной экспрессией ARF или после их инкубации с протонофором CCCP (в % по сравнению с контролем).

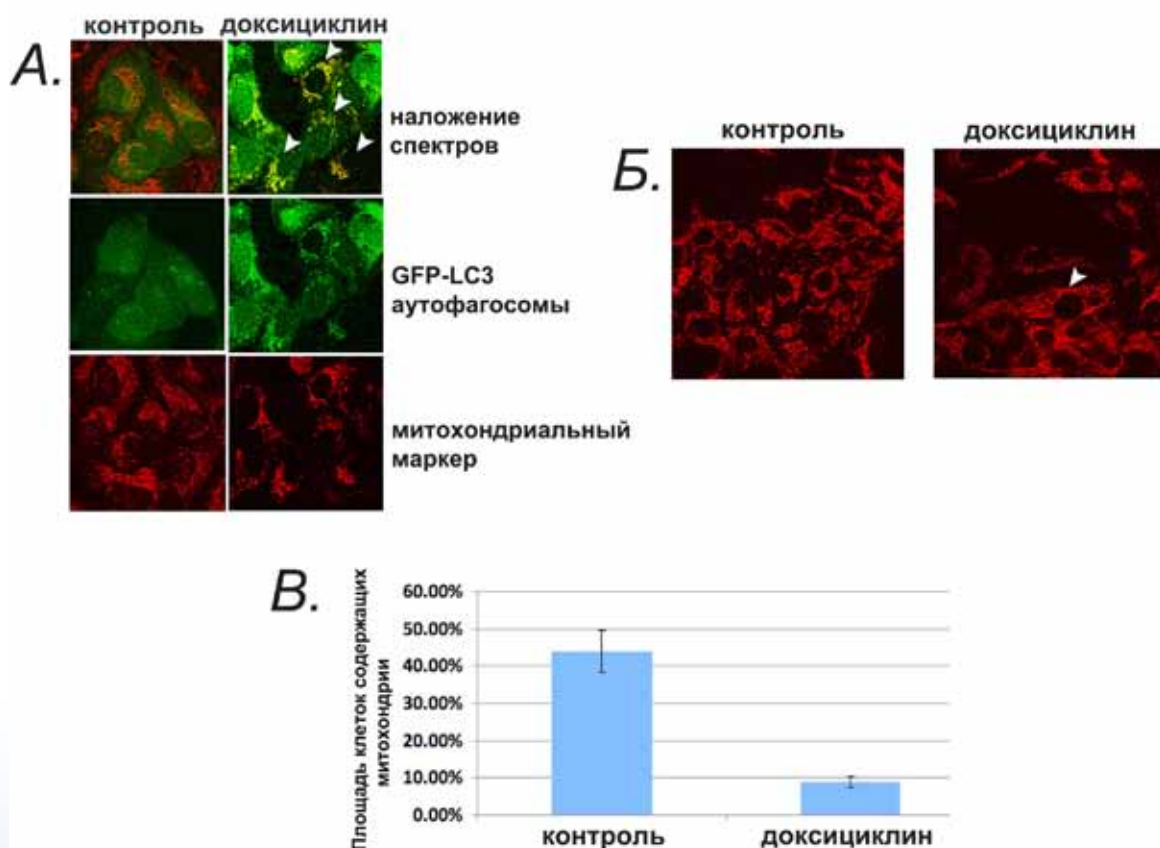
Рисунок 1 – Активация опухолевого супрессора ARF индуцирует неселективную аутофагию и деполяризацию мембран митондрий

Известно, что изменение мембранного потенциала митохондрий является ключевым звеном в запуске митохондриального пути каспазного каскада во время апоптоза. В то же время было показано, что ARF не активирует митохондриальный путь активации апоптоза [1]. Учитывая эти данные, можно предположить, что опухолевый супрессор ARF активирует селективную аутофагию митохондрий, с помощью которой клетки элиминируют поврежденные митохондрии. Для проверки данного предположения был использован метод изучения митофагии – исследование локализации аутофагосом с митохондриями с помощью конфокальной микроскопии. Активация деградации митохондрий сопровождается образованием аутофагосом, в которые доставляются поврежденные митохондрии. Таким образом, при использовании различных флуоресцентных меток для аутофагосом (например зеленой метки) и для митохондрий (например красной метки) можно наблюдать наложение спектров при активации митофагии (в данном случае наложение зеленого цвета на красный дало бы желтый цвет). Следуя данной методике, мы трансфецировали клетки U2OS-ARF двумя векторами: 1) вектором pDsRed-Mito, содержащим ген флуоресцентного белка DsRed слитый с сигналом локализации в митохондриях от эукариотической формы цитохром с-оксидазы; 2) вектором GFP-LC3, кодирующим белок аутофагосом LC3, меченный зеленой меткой GFP. Внедрение вектора pDsRed-Mito в клетки привело к флуоресцентному окрашиванию 100% митохондрий. Результаты конфокальной микроскопии полученной культуры показали, что в клетках с повышенным содержанием ARF маркер митохондрий Mito-DsRed локализован в тех же субклеточных компартментах, что и зеленый белок аутофагосом GFP-LC3 (рисунок 2А, наложение спектров указано стрелками). Эти данные говорят об активации деградации митохондрий при экспрессии ARF. Для исследования влияния ARF – опосредованной аутофагии на количество митохондрий проводилось

культивирование клеток остеосаркомы с мечеными красным флуорохромом митохондриями в присутствии доксициклина в течении 48 часов. Изменение флуоресценции оценивали методом конфокальной микроскопии. Было найдено, что количество клеток, содержащих митохондрии было значительно меньше после индукции ARF по сравнению с контролем. Количественный анализ площади митохондрий показал, что в результате экспрессии ARF площадь клеток содержащих митохондрии уменьшилась в 5 раз (рисунок 2В). Митохондрии, не подвергшиеся деградации, формировали взаимосвязанную тубулярную сеть (рисунок 2Б, указано стрелкой). Можно предположить, что изменение морфологии митохондрий защищает их от митофагии так как, по-видимому, размер тубулярных органелл превышает размер аутофагосом.

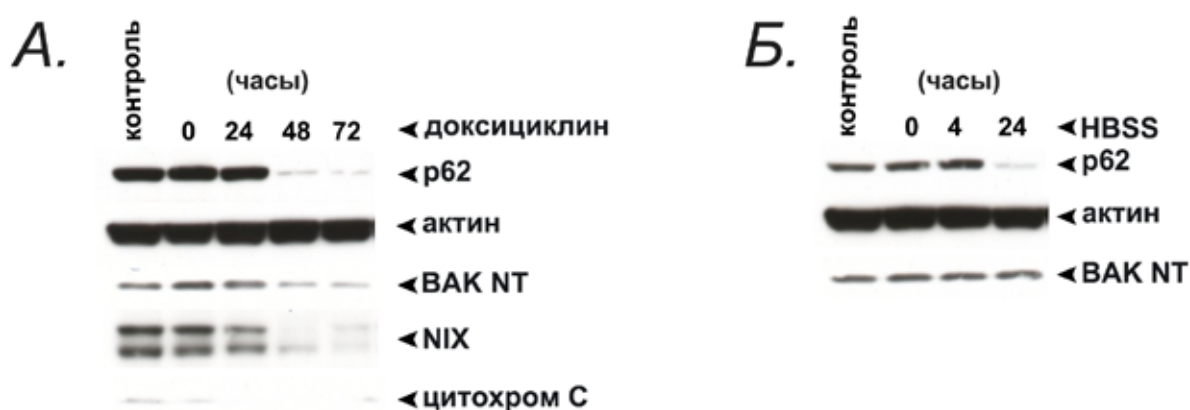
Если ARF действительно активирует митофагию, то экспрессия ARF должна сопровождаться уменьшением уровня митохондриальных белков в клетке. Вестерн блоттинг анализ подтвердил, что активация ARF – опосредованной аутофагии в клетках остеосаркомы человека приводит к деградации белков митохондрий, таких как NIX, BAK NT и цитохром С (рисунок 3А). Полученные результаты свидетельствуют о селективном характере ARF – индуцированной аутофагии. Активация аутофагии в U2OS-ARF клетках подвергшихся голоданию, достигнутому инкубацией клеток с HBSS буфером, носила неселективный характер. При этом активация аутофагии не сопровождалась изменением уровня митохондриального белка BAK NT (рисунок 3Б).

Известно, что белки внешней митохондриальной мембраны BNIP3 и NIX/BNIP3L способствуют транспорту деполяризованных органелл в аутофагосомы путем непосредственного взаимодействия с белком аутофагосомальной мембраны LC3 [10]. Мы предположили, что одним из потенциальных механизмов активации ARF – опосредованной митофагии может быть взаимодействие ARF с белком-регулятором митофагии NIX. Наличие комплекса между



А и Б – иммуноцитофлуоресцентный анализ клеточной линии U2OS-ARF до и после активации ARF, достигнутой инкубацией клеток с доксициклином в течение 48 часов; В – таблица отражает количественный анализ площади клеток, содержащих меченные флуорохромом митохондрии в эксперименте.

Рисунок 2 – Опухолевый супрессор ARF активирует селективную деградацию митохондрий



А – Вестерн блоттинг анализ уровня митохондриальных белков BAK NT, NIX, цитохром С а также маркера аутофагии p62 до и после инкубации клеток остеосаркомы с доксициклином; Б – количественный анализ белка митохондрий BAK NT и маркера аутофагии p62 в U2OS-ARF клетках до и после индукции метаболического стресса буфером HBSS.

Рисунок 3 – ARF активирует деградацию белков митохондрий клеток остеосаркомы (U2OS-ARF)

этими белками было подтверждено методом иммунопреципитации (рисунок 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение экспрессии ARF, по-видимому, запускает NIX-зависимый путь деградации митохондрий.

Заключение

Полученные данные доказывают роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной деградации митохондрий. Увеличение экспрессии ARF сопровождается деполяризацией мембран митохондрий с последующей активацией аутофагии, при которой поврежденные митохондрии целенаправленно доставляются в аутофагосомы и элиминируются в процессе митофагии. В этом процессе, по-видимому, важную роль играет взаимодействие между ARF и белком митохондрий NIX.

Библиографический список

1. Пимкина, Ю.С. Роль опухолевого супрессора ARF в канцерогенезе и молекулярных механизмах активации аутофагии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Санкт-Петербург, 2009. – 82 л.
2. Abida, W.M. p53-Dependent and p53-independent activation of autophagy by ARF / W.M. Abida, W. Gu. // *Cancer Res.* – 2008. – V. 68. – P. 352-357.
3. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest / D.E. Quelle [et al.] // *Cell.* – 1995. – V. 83. – P. 993-1000.
4. ARF induces autophagy by virtue of interaction with Bcl-x1 / J. Pimkina [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – V.284. – P. 2803-2810.
5. ARF impedes NPM/B23 shuttling in an MDM2-sensitive tumor suppressor pathway / S.N. Brady [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – V.24. – P. 9327-9338.
6. De Duve C. Functions of lysosomes / C. De Duve, R. Wattiaux // *Ann. Rev. Physiol.* – 1966. – V.28. – P. 435-492.
7. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1 / E.M. Va-

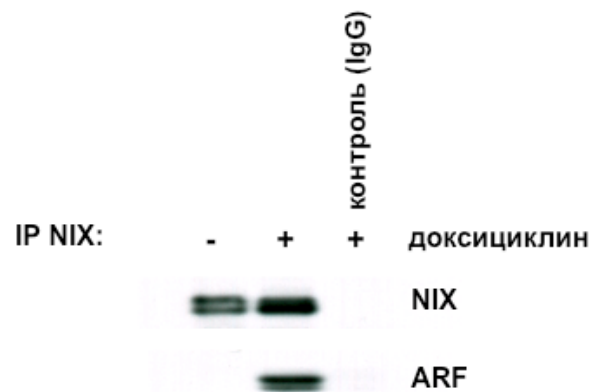


Рисунок 4 – Опухолевый супрессор ARF взаимодействует с митохондриальным белком NIX: реакция ко-иммунопреципитации белка ARF с белком NIX до и после инкубации клеток остеосаркомы с доксициклином в течение 24 часов

lente [et al.]. // *Science.* – 2004. – V.304. – P. 1158-1160.

8. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism / T. Kitada [et al.] // *Nature.* – 1998. – V.392. – P. 605-608.

9. Myc-ARF (alternate reading frame) interaction inhibits the functions of Myc / A. Datta [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 352-357.

10. NIX is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance / I. Novak [et al.] // *EMBO reports.* – 2010. – V.11. – P. 45-51.

11. Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export / Y. Yu [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2006. – V.26. – P. 3798-3809.

12. p53-independent functions of the p19(ARF) tumor suppressor / J.D. Weber [et al.] // *Genes. Dev.* – 2000. – V.14 – P. 2358-2365.

13. The adaptor protein p62/SQSTM1 targets invading bacteria to the autophagy pathway / Y.T. Zheng [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – V.183. – P. 5909-5916.

14. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes / S.P. Elmore [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – V. 15. – P. 2286-2287.

15. Tuttle, D.L. Selective autophagy of peroxisomes in methylotrophic yeasts / D.L. Tuttle, A.S. Lewin, W.A. Dunn // *Eur. J. Cell. Biol.* – 1993. – V.60. – P. 283-290.

A.P. Budina, A.S. Soloviev

**THE ROLE OF ARF TUMOR SUPPRESSOR IN
ACTIVATION OF SELECTIVE AUTOPHAGY**

Increasing cancer incidence creates the necessity to study molecular mechanisms of malignant transformation as well as molecular basis of tumor suppression by tumor suppressor genes. In this report we established the role of ARF tumor suppressor in activating selective degradation of mitochondria (mitophagy). Using osteosarcoma cell line, we showed that ARF overexpression leads to mitochondrial membrane depolarization and autophagy activation, in which damaged mitochondria are selectively delivered to autophagosomes for degradation by the process called mitophagy. One of the possible mechanisms of ARF-mediated mitophagy could be the interaction between ARF and a regulator of mitophagy NIX.

Key words: *autophagy, mitochondria, mitophagy, tumor suppressor, ARF*

Поступила 26.08.2014

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ПРОИЗВОДСТВЕННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В УСЛОВИЯХ ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

При изучении в 2008-2012 гг. динамики заболеваемости нарушениями менструального цикла и лейомиомой матки работниц ОАО «Гродно Азот» и женщин фертильного возраста, проживавших в г. Гродно, а также заболеваемости врождёнными аномалиями (пораками развития), деформациями и хромосомными нарушениями у детей, которые были рождены пациентками, установлено, что химические токсиканты оказывают выраженное негативное влияние на функционирование репродуктивной системы. В связи с этим оценке потенциала репродуктивного здоровья женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства, должно придаваться особое значение, а полученные данные должны стать основой технологий профилактики.

Ключевые слова: *заболеваемость, женская репродуктивная система*

Введение

В современных условиях состояние репродуктивного здоровья (РЗ) женщин фертильного возраста имеет стратегическое значение, а его охрана является важным аспектом национальной безопасности [1].

Нарушение состояния РЗ является одним из интегральных показателей санитарно-эпидемиологического неблагополучия территории и отражает степень агрессивности окружающей, в том числе производственной, среды [7]. При этом эксперты Всемирной организации здравоохранения относят женщин фертильного возраста и беременных к группам повышенного риска по неблагоприятному воздействию химических, физических и биологических агентов, физической тяжести и нервно-эмоциональной напряженности труда, а также антропогенному загрязнению населенных мест [11].

Особое внимание уделяется исследователями состоянию здоровья женщин, занятых на химическом производстве, что, прежде всего, обусловлено достаточно высокой опасностью исходных продуктов, а также образованием токсичных ингредиентов в процессе производства [3]. Причем пока-

зано, что для современного этапа развития химической промышленности при постоянном совершенствовании технологических процессов характерно действие факторов малой интенсивности, приводящее к увеличению числа «неспецифических» полиэтиологических заболеваний [10], которые возникают не только при воздействии вредных и опасных факторов непосредственно в процессе производственной деятельности, но и в целом под влиянием неблагоприятной экологической обстановки, так как в крупных промышленных центрах регистрируются значительные выбросы химических токсикантов в окружающую среду [4]. Однако до настоящего времени динамика состояния РЗ женщин-работниц химического производства все еще остается недостаточно изученной, что не позволяет объяснить основные закономерности и механизм воздействия разного рода причин на уровни заболеваемости, смертности и процессы воспроизводства, соотношение и взаимосвязь их между собой и, в конечном итоге, разработать необходимые профилактические мероприятия [8], что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить динамику заболеваемости репродуктивной системы женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Оценка состояния здоровья работников предприятий и организаций г. Гродно и Гродненской области на основе данных социально-гигиенического мониторинга и разработка профилактических мероприятий по его сохранению и укреплению» (№ госрегистрации 20121940 от 20.06.2012).

Изучены условия труда работниц, осуществлявших в 2008-2012 гг. производственную деятельность в ОАО «Гродно Азот» (224 пациентки).

На основании результатов периодических медицинских осмотров и по данным обращаемости при разработке «Статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов» изучены показатели заболеваемости патологией репродуктивной системы работниц ОАО «Гродно Азот» в возрасте 18-49 лет и женщин фертильного возраста (15-49 лет), проживавших в г. Гродно в 2008-2012 гг. (106650 женщин).

Была также изучена сравнительная динамика заболеваемости врождёнными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями у детей, которые были рождены работницами ОАО «Гродно Азот» и пациентками, проживавшими в 2008-2012 гг. в г. Гродно.

Показатели первичной заболеваемости были рассчитаны по следующей формуле:

$$\text{Первичная заболеваемость} = \frac{\text{Число всех острых и впервые возникших хронических заболеваний}}{\text{Средняя численность населения}} \times 10\,000$$

Показатели распространенности (болезненности, накопленной заболеваемости) рассчитаны следующим образом:

$$\text{Распространенность (болезненность)} = \frac{\text{Число имевшихся заболеваний у населения за год}}{\text{Средняя численность населения}} \times 10\,000$$

Для обнаружения различия между средними двух независимых выборок использован t-критерий Стьюдента.

Значимость разности показателей была определена по следующей формуле:

$$t = \frac{|P_1 - P_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где}$$

P – показатель; m – ошибка показателя.

Средняя ошибка показателя рассчитывалась по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}, \text{ где}$$

m – средняя ошибка; p – статистический коэффициент (относительная величина); q – величина, равная 10000-p; n – число наблюдений в выборочной совокупности.

При значении критерия Стьюдента $t \geq 2$ разность показателей признавалась значимой.

Результаты исследования

Установлено, что в 2008-2012 гг. в процессе производственной деятельности работницы ОАО «Гродно Азот», который является крупнейшим в Республике Беларусь химическим производством с замкнутым технологическим циклом, подвергались хроническому воздействию химических веществ, которые являются токсикантами 2, 3, 4 классов: метанол, оксид углерода, аммиак, разного рода щёлочи в концентрациях, которые, однако, не превышали предельно допустимые концентрации. При этом влияние химических веществ на организм пациенток сочеталось с повреждающим действием и иных производственных факторов (шума, вибрации, сезонно изменяющимися параметрами микроклимата), а также высокой интенсивностью труда [5].

При проведении профилактических осмотров доля пациенток, работавших на ОАО «Гродно Азот», у которых была выявлена гинекологическая и экстрагенитальная патология, составила $18,7 \pm 2,4\%$. В связи с выявлением профессионально обусловлен-

ной патологии $3,12 \pm 0,12\%$ пациенток были отстранены от выполняемых видов деятельности и переведены на работу, не связанную с наличием профессиональных вредностей.

Учитывая, что нарушения менструального цикла являются наиболее ранними и частыми проявлениями воздействия химических токсикантов (далее – ХТ) на женскую репродуктивную систему [12] и, согласно Э.К. Айламазяну (2005), могут быть использованы в качестве критерия благополучности экологической ситуации в регионе [2], нами была изучена динамика заболеваемости данной патологией.

Установлено, что показатель первичной заболеваемости нарушениями менструального цикла у женщин-работниц химического синтеза в 2008-2012 гг. характеризовался разнонаправленной динамикой: составляя 71,8 на 10 тыс. населения в 2008 г., он уменьшился до 15,9 на 10 тыс. населения в 2010 г., а затем снова возрос до 42,7 на 10 тыс. населения к концу рассматриваемого периода. Минимального значения показатель первичной заболеваемости нарушениями менструального цикла женского населения фертильного возраста г. Гродно достиг в 2010 г., составив 7,5 на 10 тыс. населения, максимального – в 2012 г., увеличившись до 19,7 на 10 тыс. населения (рисунок 1).

Средний показатель первичной заболеваемости нарушениями менструального цикла у женщин, осуществлявших профессиональную деятельность в условиях химического производства, за пятилетие составил $50,13 \pm 13,13$ на 10 тыс. населения и был почти в 3 раза выше, чем среди женщин фертильного возраста, проживавших в г. Гродно – $13,92 \pm 0,91$ ($t=2,75$).

Показатель распространенности нарушений менструального цикла среди женщин-работниц химического синтеза уменьшился со 105,9 на 10 тыс. населения в 2008 г. до 78,5 на 10 тыс. населения в 2011 г., а затем снова возрос – до 93,6 на 10 тыс. населения в 2012 г. Показатель распространенности нарушений менструального цикла среди женского населения фертильного возраста г. Гродно в период 2008-



Рисунок 1 – Динамика первичной заболеваемости нарушениями менструального цикла в 2008-2012 гг.

2011 гг. изменялся в пределах от 19,4 на 10 тыс. населения в 2009 г. до 21,0 на 10 тыс. населения в 2010-2011 гг. В 2012 г. показатель значительно возрос и составил 27,3 на 10 тыс. населения (рисунок 2).

Средний показатель накопленной заболеваемости нарушениями менструального цикла у женщин, осуществлявших профессиональную деятельность в условиях химического производства, за пятилетие составил $86,47 \pm 9,52$ на 10 тыс. населения и был почти в 5 раз выше, чем среди женщин контрольной группы – $21,82 \pm 1,72$ ($t=6,69$).

Выявленные нами высокие уровни заболеваемости нарушениями менструального цикла у работниц, осуществлявших трудовую деятельность в условиях воздействия ХТ, подтверждают результаты исследований T. Wang, S. Charette, M.I. Smith (2006), установивших, что нарушения РЗ у женщин фертильного возраста при длительном воздействии вредных химических факторов в концентрациях, не превышающих предельно допустимых значений, мо-

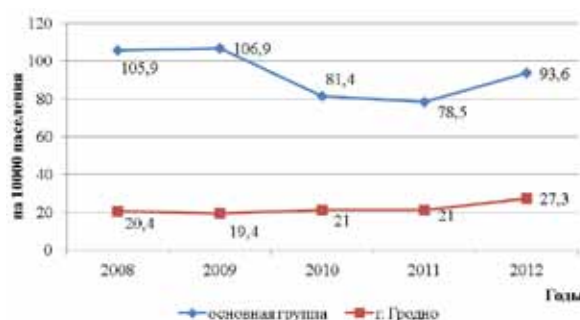


Рисунок 2 – Динамика накопленной заболеваемости нарушениями менструального цикла в 2008-2012 гг.

гут возникать и без наличия каких-либо клинических признаков отравлений [13].

Учитывая, что ряд ХТ воздействуют на метаболизм половых стероидных гормонов или стимулируют их действие на органы-мишени, что является возможной причиной развития опухолей определённых локализаций [9], нами была изучена сравнительная динамика заболеваемости лейомиомой матки пациенток, работавших на ОАО «Гродно Азот», а также женщин фертильного возраста, проживавших в г. Гродно.

Показатель первичной заболеваемости лейомиомой матки у женщин-работниц химического синтеза характеризовался разнонаправленной динамикой: увеличившись со 143,7 на 10 тыс. населения в 2008 г. до 182,0 на 10 тыс. населения в 2009 г., он значительно уменьшился в 2010 г. (до 63,7 на 10 тыс. населения) и затем снова возрос до 123,3 на 10 тыс. населения к концу рассматриваемого периода. Аналогичный показатель женского населения г. Гродно, в целом незначительно изменяясь в течение рассматриваемого пятилетия, также достиг максимального значения в 2009 г., составив 39,6 на 10 тыс. населения (рисунок 3).

Средний уровень показателя первичной заболеваемости лейомиомой матки у женщин-работниц химического синтеза в 2008-2012 гг. составил $112,7 \pm 18,78$ на 10 тыс. населения и был почти в 4 раза выше, чем среди женщин фертильного возраста г. Гродно – $35,28 \pm 2,46$ ($t=4,09$).

Динамика показателя распространенности лейомиомы матки в целом соответство-

вала таковой для первичной заболеваемости данной патологией женщин-работниц ОАО «Гродно Азот», однако его колебания были менее выражены, достигнув максимума в 2009 г. – 1176 на 10 тыс. населения, и минимума в 2011 г. – 947 на 10 тыс. населения. Значения показателя накопленной заболеваемости лейомиомой матки женского населения фертильного возраста г. Гродно в 2008-2012 гг. изменялись в пределах от 143,7 на 10 тыс. населения в 2010 г. до 161,8 на 10 тыс. населения в 2012 г. (рисунок 4).

Средний уровень показателя болезненности лейомиомой матки у женщин-работниц химического синтеза в 2008-2012 гг. составил $1002,4 \pm 11,6$ на 10 тыс. населения и был более чем в 4 раза выше, чем среди иных пациенток фертильного возраста, проживавших в г. Гродно – $135,3 \pm 13,52$ ($t=48,7$).

В связи с тем, что ряд ХТ, образующихся в процессе производственного цикла ОАО «Гродно Азот», отнесены к классу 1А (известный репродуктивный токсикант или токсикант развития) [6], нами была изучена сравнительная динамика заболеваемости врождёнными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями детей, которые были рождены работницами ОАО «Гродно Азот» и пациентками, проживавшими в 2008-2012 гг. в г. Гродно.

Установлено, что в рассматриваемое пятилетие не наблюдалось существенной динамики показателя первичной заболеваемости новорожденных детей врождёнными аномалиями (пороками развития), де-

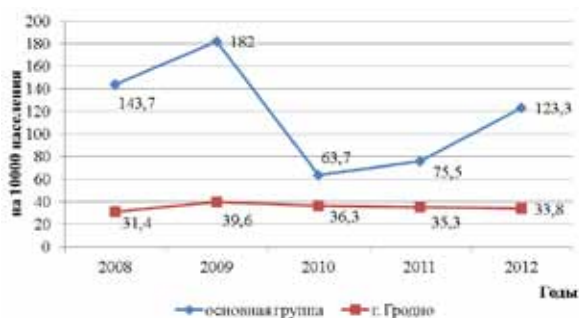


Рисунок 3 – Динамика первичной заболеваемости лейомиомой матки в 2008-2012 гг.



Рисунок 4 – Динамика показателя болезненности лейомиомой матки в 2008-2012 гг.

формациями и хромосомными нарушениями, пациенток, осуществлявших производственную деятельность на ОАО «Гродно Азот»: максимума показатель достиг в 2010 г., составив 31,83 на 10 тыс. родившихся детей, минимума – в 2011 г. – 23,84 на 10 тыс. новорожденных (рисунок 5).

В этот же период значения аналогичного показателя по г. Гродно значительно уменьшились: с 1,34 на 10 тыс. населения в 2008 г. до 0,32 на 10 тыс. населения в 2012 г. Однако средний уровень показателя первичной заболеваемости данной патологией в 2008-2012 гг. значительно превышал аналогичный показатель новорожденных по г. Гродно ($0,65 \pm 0,021$) и составлял $25,84 \pm 0,26$ на 10 тыс. населения ($t=96,9$).

Иной характер в рассматриваемое пятилетие имела динамика накопленной заболеваемости врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями. Так, у детей, которые были рождены пациентками, осуществлявшими производственную деятельность на ОАО «Гродно Азот», минимальное значение показателя было зарегистрировано в 2008 г. – 30,25 на 10 тыс. детского населения, максимальное – в 2010 г.: 123,0 на 10 тыс. детского населения с последующим уменьшением к 2012 г. – 53,0 на 10 тыс. детского населения (рисунок 6).

Среди детского населения г. Гродно динамика данного показателя была менее выраженной: достигнув максимума в 2011 г. (15,11 на 10 тыс. детского населения), в 2012 г. показатель уменьшился до минимального значения за пятилетие и составил 10,02 тыс. детского населения.

Средний уровень показателя общей заболеваемости данной патологией детей, которые были рождены работницы химического синтеза, в 2008-2012 гг. почти в 5 раз превышал аналогичный показатель по г. Гродно ($13,3 \pm 1,43$) и составлял $65,88 \pm 11,76$ на 10 тыс. населения ($t=4,44$).

Заключение

Таким образом, ХТ оказывают выраженное негативное влияние на функциони-

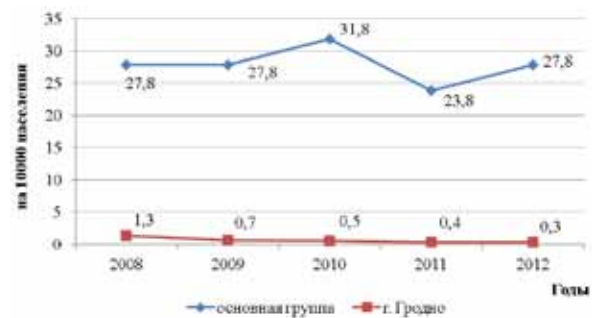


Рисунок 5 – Динамика первичной заболеваемости новорожденных врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями в 2008-2012 гг.



Рисунок 6 – Динамика накопленной заболеваемости врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями в 2008-2012 гг.

рование женской репродуктивной системы. В связи с этим оценке потенциала РЗ женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях воздействия вредных химических производственных факторов, должно придаваться особое значение, а полученные данные должны стать основой для создания технологий профилактики.

Библиографический список

1. О демографической безопасности Республики Беларусь: Закон Респ. Беларусь от 04.01.2002 г. №80-з // Консультант Плюс: Беларусь. Технология 3000 [Электронный ресурс] / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2006.
2. Айламазян, Э.К. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в усло-

- виях экологического кризиса / Э.К. Айламазян // Мед. акад. журн. – 2005. – Т. 5, №2. – С. 47-58.
3. Бакиров, А.Б. Токсикология продуктов нефтехимической промышленности. Ч. 2. Ароматические углеводороды: пособие для врачей / А.Б. Бакиров, О.М. Дубинина, Н.Ю. Хунсутдинова. – Уфа, 2010. – 52 с.
4. Даутов, Ф.Ф. Репродуктивное здоровье женщин на территориях города с разным уровнем антропогенной нагрузки / Ф.Ф. Даутов, Л.М. Тухватуллина, Е.Н. Черепанова // Гиг. и санит. – 2009. – №1. – С. 17-19.
5. Есис, Е.Л. Гигиенические факторы риска нарушений состояния здоровья работников, занятых на химическом производстве / Е.А. Есис, И.А. Наумов // Образование, медицина, физическая культура и спорт в профилактике болезней века: сб. науч. ст. участников Международ. науч.-практ. конф. «ЕМФ-2013», посвящ. 65-летию каф. физ. восп. и спорта БГУ, Минск, 21–23 нояб. 2013 г. / редкол.: В.А. Коледа (отв. ред.) [и др.]. – Минск: Изд. центр БГУ, 2013. – С. 41-45.
6. Рембовский, В.Р. Классификация состояния здоровья работающих при воздействии химического фактора / В.Р. Рембовский, Л.А. Могиленкова // Мед. труда и пром. экология. – 2006. – №11. – С. 25-31.
7. Сивочалова, О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов / О.В. Сивочалова // Жур. акуш. и жен. болезней. – 2005. – Т. 55, №1. – С. 42-51.
8. Чашин, В.П. Влияние факторов производственной среды на репродуктивное здоровье работающих / В.П. Чашин, В.И. Свиловый, Н.М. Фролова. – СПб, 2004. – С.4-23.
9. Черняк, Ю.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков / Ю.И. Черняк, Д.А. Грассман, С.И. Колесников. – Новосибирск: Наука, 2007. – 134 с.
10. Щербинская, И.П. Использование методов донозологической диагностики для оценки критериальной значимости состояния биосистем организма у работающих во вредных условиях / И.П. Щербинская, О.Н. Замбрыцкий, Н.Л. Бацукова // Мед. журнал. – 2007. – № 1. – С. 107-108.
11. Bonzini, M. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review / M. Bonzini, D. Coggon, K. Palmer // Occup. Environ. Med. – 2007. – Vol. 64, № 4. – P. 219-238.
12. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign: clinical report ACOG Committee Opinion // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.108. – P. 1323-1328.
13. Wang, T. An Unintended Consequence: Atal Amidarone Pulmonary Toxicity in a Older Woman / T. Wang, S. Charette, M.I. Smith // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2006. – Vol.7, №8. – P. 510-513.

Е.Л. Есис, И.А. Наумов

DYNAMICS OF INCIDENCE OF REPRODUCTIVE SYSTEM ORGANES IN WOMEN CARRYING OUT PRODUCTIVE ACTIVITY IN CHEMICAL PRODUCTION

During 2008-2012 the study of dynamics of primary and general incidence by disturbances of menstrual cycle of “Grodno Azot” workers and women of fertile age lived in Grodno, and also primary and general incidence of congenital anomalies (malformation), deformations and chromosomal disturbances at children who were born by patients, it is established that chemical substances have marked negative influence on function of female reproductive system. In this way to potential assessment of women reproductive health carrying out productive activity in chemical production, special significance has to be done, and obtained data have to become the basis of prevention technologies.

Key words: incidence, female reproductive system

Поступила 03.08.2014

УДК 575.224.22:612.6.052.4

В.Н. Мартинков, А.Е. Силин,
Э.А. Надыров, И.Б. Тропашко,
А.А. Силина, С.М. Мартыненко

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В КОДИРУЮЩЕЙ ОБЛАСТИ ГЕНА BRCA1 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ БЕЛАРУСИ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Впервые проведен анализ наследственных мутаций в полной кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Беларуси. Подтверждено преобладание 4 «мажорных» мутаций (5382insC, 185delAG, 300T>G и 4153delA). Выявлены шесть различных изменений структуры гена BRCA1, ранее не определявшиеся в белорусской популяции. Все варианты связаны с изменением аминокислотной последовательности (миссенс-варианты). Из них имеются данные о наличии клинического эффекта для мутации Ser1040Asn, есть основания считать вариант Leu52Phe связанным с наследственным раком молочной железы, а также вариант Met1652Ile – нейтральным полиморфизмом. Остальные три изменения являются вариантами с неизвестным значением.

Ключевые слова: рак молочной железы, BRCA1, наследственный рак, наследственные мутации

Введение

В последние десятилетия рак молочной железы (РМЖ) сохраняет за собой статус одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований среди женщин. При этом наблюдается устойчивый рост заболеваемости РМЖ во всем мире и в Республике Беларусь в частности [1]. От 5 до 10% случаев этой патологии относят к наследственной форме РМЖ [2].

Изучению наследственной предрасположенности к РМЖ уделяется особое внимание, так как именно для этой формы патологии значительный вклад формирует относительно небольшая группа генов. Важную роль играют наследуемые мутации генов BRCA1 и BRCA2, так как они выявляются у 20-50% пациенток с наследственным РМЖ (НРМЖ) [3]. Спектр выявляемых мутаций этих генов очень широк, так, например, в базе данных Breast Cancer Information Core (BIC) в настоящее время зарегистрированы более девятисот различных клинически значимых мутаций гена BRCA1 и более восьмисот мутаций гена BRCA2 [4].

Известно, что спектр и частота мутаций зависят от особенностей популяции.

Для большинства регионов и этнических групп характерно наличие преобладающих мутаций генов BRCA1 и BRCA2, так называемых «мажорных» или founder-мутаций. Для многих этнических групп такие мутации уже изучены и активно используются для формирования групп риска. Тестирование трех-пяти преобладающих мутаций позволяет выявлять до 90% от всех семей, имеющих клинически значимые дефекты указанных генов [5].

Установлено, что для восточно-европейской славянской популяции наиболее значимым является ген BRCA1, так как локализованные в нем наследственные мутации определяются у 27-65% семей с предрасположенностью к РМЖ [6]. Более того, для указанной популяции характерен сходный спектр «мажорных» мутаций гена BRCA1, что отмечено в работах исследователей из Беларуси, Польши, Латвии, Чехии, таких регионов России, как Санкт-Петербург и Москва [7-11].

Выделяют признаки НРМЖ, наличие которых является показанием для проведения генетического тестирования. К признакам НРМЖ относят, прежде всего, РМЖ у

родственников I-II степени родства, а также ранний возраст манифестации РМЖ (до 35-50 лет), первично-множественный РМЖ и билатеральное поражение молочных желез опухолевым процессом [12].

Для многих пациентов, имеющих признаки НРМЖ, среди наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 не удается идентифицировать генетический вариант, лежащий в основе заболевания. Для таких пациентов рекомендуется проведение углубленного молекулярно-генетического анализа. При этом рассматривается вопрос об анализе полной кодирующей последовательности генов BRCA1 и BRCA2 для выявления возможных редких мутаций. При отсутствии мутаций в указанных генах может быть проведен поиск мутаций других генов, связанных с НРМЖ, таких как CHEK2, NBS1, TP53 [12].

Информация, полученная при анализе всей кодирующей части гена BRCA1 у пациентов из определенного региона, позволяет определить вклад не только «мажорных», но и менее распространенных мутаций этого гена в формирование генетической предрасположенности к РМЖ в данной популяции, уточнить и расширить панель мутаций, рекомендованных для первоочередного тестирования при формировании групп повышенного риска.

Как следует из публикаций [7, 5, 13], панели мутаций гена BRCA1, используемые для выявления генетической предрасположенности к РМЖ у пациенток в Республике Беларусь, формировались на основании литературных данных о спектре мутаций этого гена в сопредельных регионах. Анализ полной кодирующей области гена BRCA1 для пациенток с РМЖ из белорусской популяции не проводился.

Целью настоящей работы было определение всех возможных наследственных мутаций гена BRCA1 в группе пациенток с диагнозом РМЖ и признаками наследственного рака из Гомельской области путем анализа кодирующей области указанного гена.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 160 пациенток с РМЖ из Гомельской области Беларуси, в том числе 123 женщины с признаками НРМЖ, которые составили основную группу. Из них:

РМЖ и/или РЯ у родственников I-III степени родства имели 42 пациентки,

ранний дебют заболевания (до 41 года) был у 20 пациенток,

первично-множественный РМЖ отмечен у 31 женщины,

по два из указанных признаков НРМЖ одновременно имели 17 женщин.

В качестве группы сравнения рассматривались 37 женщин без вышеперечисленных признаков наследственного РМЖ.

Образцы ДНК выделяли из венозной крови пациенток, забранной после подписания формы информированного согласия. Наличие мутаций определяли методом гетеродуплексного анализа, совмещенного с анализом конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов ДНК в полиакриламидном геле с последующим секвенированием фрагментов с измененной подвижностью в системе 3500 Series Genetic Analyzer (Applied Biosystems) [14]. Последовательность праймеров и условия ПЦР соответствовали описанным J. Tchou et al. [15].

Статистический анализ данных выполняли с помощью специализированного пакета программ R. Анализ различий между группами осуществляли с использованием критерия χ^2 .

Результаты исследований

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа образцов ДНК были идентифицированы изменения первичной структуры гена BRCA1 в 46 образцах из 160 (28,8%), в том числе в 41 образце из 123 (33,3%) из основной группы и в 5 образцах из 37 (13,5%) из группы сравнения, различия в частотах были статистически значимыми при уровне значимости $p=0,02$.

Из числа всех 46 образцов с выявленными изменениями гена BRCA1 в 35 образцах (76,1%) изменения были охарактеризованы как мутации, имеющие доказанный клинический эффект, в 1 образце (2,2%) – как мутация с вероятным клиническим эффектом. В остальных 10 образцах (21,7%) изменения были отнесены к числу нейтральных полиморфизмов (7 образцов – 15,2%) и вариантов с неизвестным клиническим значением (3 образца – 6,5%).

Наиболее частым изменением BRCA1 гена, выявленным в проанализированных образцах, была широко распространенная в Восточной Европе мутация 5382insC. Частота мутации 5382insC в общей группе составила 16,9% (27 из 160 образцов), при этом она была равна 21,9% (26 из 123) в основной группе и 2,7% (1 из 37) в группе сравнения (таблица 1). Мутация 5382insC

была единственной мутацией с установленным клиническим эффектом, выявленной в группе сравнения.

Второй по частоте была мутация 185delAG, которая является одной из характерных для популяции евреев-ашкенази. Все три образца с этой мутацией были из основной группы, где ее частота составила 2,4% (3 из 123 образцов).

Мутация 300T>G, локализованная в пятом экзоне гена BRCA1, была выявлена в двух образцах из основной группы (1,6%). Эта мутация описана как «мажорная» польскими и чешскими исследователями и является распространенной также и в белорусской популяции [5], [13].

Мутация, известная как 273C>T (154C>T или Leu52Phe), также была выявлена в 5 экзоне в одном образце из основной группы. Она описана в базе данных

Таблица 1 – Изменения последовательности BRCA1 гена в группе из 160 пациенток с РМЖ из Гомельской области

Наименование изменения структуры BRCA1 гена	Участок BRCA1 гена	Код в БД OMIM	Протеомные координаты NP 009225.1	Количество записей в БД BIC	Количество образцов с изменениями		
					Основ. группа N=123	Группа сравн. N=37	Всего N=160
185delAG ^a	2 экзон	113705.0003	p.Leu22-Glu23 delinsLeuValfs	1995	3	0	3
IVS2-14 C>T ^d	4 интрон	-	-	52	1	0	1
273C>T ^b	5 экзон	-	p.Leu52Phe	5	1	0	1
300T>G ^a	5 экзон	113705.0002	p.Cys61Gly	240	2	0	2
4153delA ^a (4154delA)	11 экзон	113705.0030	p.Glu1345Glu=fs	54	1	0	1
Ser1040Asn ^a	11 экзон	113705.0011	p.Ser1040Asn	68	1	0	1
Ser590Gly ^c	11 экзон	-	p.Ser590Gly	1	1	0	1
Arg866Cys ^c	11 экзон	-	p.Arg866Cys	24	1	0	1
Met1628Thr ^c	16 экзон	-	p.Met1628Thr	96	1	0	1
Met1652Ile ^d	16 экзон	-	p.Met1652Ile	60	0	3	3
5382insC ^a	20 экзон	113705.0018	p.Ser1755 delinsSerProfs	1087	27	1	28
IVS20+48 ins12 ^d	20 интрон	-	-	4	2	1	3
Итого					41	5	46

Примечание: a – изменения с подтвержденным клиническим эффектом;
b – изменения с вероятным клиническим эффектом;
c – изменения с неизвестным клиническим эффектом;
d – изменения без клинического эффекта.

dbSNP [16] как вариант с неизвестным клиническим эффектом. Вместе с тем, в публикации Ahn, S.H. et al. [17] эффект мутации, спрогнозированный по 4 алгоритмам (PolyPhen, SIFT, PANTHER и SVM), указан как повреждающий структуру белка. В нашем исследовании у пациентки с данной мутацией диагностирован первично-множественный синхронный РМЖ в возрасте 41 года. Кроме того, она сообщила о наличии РМЖ у матери. Эти факты подтверждают предположение о клинической значимости мутации. О случаях выявления мутации 273C>T у пациентов из Беларуси и сопредельных стран ранее не сообщалось.

Из 4 изменений, локализованных в 11 экзоне, наиболее значимой является делеция 4153delA, которая была обнаружена в 1 образце (0,8%) из основной группы. Она, так же как и мутация 300T>G, является характерной для белорусской популяции и упоминается в базе OMIM как одна из клинически значимых мутаций, распространенных в российской популяции [18].

Еще одна из обнаруженных, мутация Ser1040Asn, также описана в базе данных OMIM как ассоциированная с РМЖ в генетически отягощенных семьях. В 1994 году Friedman с соавторами [19] описал семью, в которой у 6 женщин в ряду поколений был диагностирован РМЖ, из них 2 женщины имели билатеральное поражение молочных желез. При этом не было выявлено других изменений структуры BRCA1 гена, кроме указанной мутации. В то же время, данная мутация в БД BIC отнесена к изменениям с неизвестным клиническим значением. Информация о случаях выявления этой мутации в белорусской популяции отсутствует. В нашем исследовании у пациентки с мутацией Ser1040Asn был диагностирован РМЖ в относительно молодом возрасте (37 лет), однако она сообщила об отсутствии случаев РМЖ или РЯ у ее родственников I-III степени родства.

Для двух других замен, Ser590Gly и Arg866Cys, обнаруженных в 11 экзоне, в базах данных генетических вариантов клинический эффект указан как неопределен-

ный [4], [16]. При этом у пациентки с мутацией Ser590Gly имелся такой признак наследственной формы заболевания, как РМЖ у родной сестры, что может свидетельствовать в пользу существования клинического эффекта для данной мутации. У пациентки с мутацией Arg866Cys диагностирован первично-множественный метакронный РМЖ с билатеральным поражением молочных желез, но при описании семейного анамнеза она не указала на наличие РМЖ или РЯ у родственников. Прогнозирование влияния мутаций на структуру белка с помощью программы PolyPhen2 свидетельствовало в пользу существования неблагоприятного эффекта для мутации Arg866Cys и нейтрального эффекта для мутации Ser590Gly [20].

В 16 экзоне гена BRCA1 были идентифицированы однонуклеотидные замены Met1652Ile в трех образцах и Met1628Thr в одном образце. Они ведут к изменению аминокислотной последовательности, но в публикациях упоминаются как не связанные с развитием РМЖ [21]. Присутствие замены Met1652Ile в трех образцах из группы сравнения при отсутствии этого варианта в группе исследования и нейтральный прогноз в PolyPhen2 можно рассматривать как свидетельство отсутствия связи этой замены с наследственным РМЖ. Следует отметить, что у родной сестры пациентки с заменой Met1628Thr так же был зарегистрирован РМЖ, так что для этого варианта невозможно сделать аналогичное заключение.

Кроме вышеуказанных мутаций, в проанализированных образцах были обнаружены 2 изменения структуры интронной части BRCA1 гена. Однонуклеотидная замена IVS2-14 C>T была выявлена в одном образце из основной группы и инсерция IVS20+48 ins12 в трех образцах – двух из основной группы и одном из группы сравнения. По литературным данным они относятся к категории полиморфизмов, не обладающих клиническим эффектом [22], [23].

Таким образом, установленная частота изменений с вероятным или подтвержденным клиническим эффектом в группе паци-

енток с РМЖ с наследственными признаками заболевания составила 28,5% (35 из 123 случаев), в том числе с подтвержденным клиническим эффектом 27,6% (34 из 123 случаев). В группе пациенток без признаков наследственного заболевания (группа сравнения) частота носительниц мутаций составила 2,7% (1 из 37), была выявлена 1 мутация с подтвержденным клиническим эффектом. Различия в частотах мутаций между основной группой и группой сравнения были статистически значимы (уровень значимости $p=0,003$ для критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса). Отношение шансов для выявления мутации с доказанным клиническим эффектом для основной группы составило 13,75 (95% ДИ 1,8-104,3).

Из рассмотренных в работе признаков наследственного РМЖ наибольшая частота мутаций соответствовала группе пациенток, имеющих более чем один признак наследственного РМЖ – 36,7%, в этой группе ОШ для наличия мутации BRCA1 гена составило 20,84 (95% ДИ 2,50 – 173,85) относительно группы сравнения (без признаков НРМЖ). В группах женщин с другими признаками НРМЖ частоты выявления мутаций были меньшими по величине – от 19,4% до 30% (рисунок 1).

Были проанализированы частоты мутаций в зависимости от наличия у пациенток других признаков, характерных для НРМЖ, помимо использованных при выделении групп исследования. Развитие РМЖ в обеих молочных железах (синхронный или метасинхронный билатеральный РМЖ) было связано со статистически значимым увеличением частоты обнаружения мутаций ($p=0,012$, ОШ 2,91; 95% ДИ 1,24-6,82). Также значительное увеличение шансов носительства мутации BRCA1 гена было в группе пациенток, имеющих в анамнезе помимо РМЖ диагноз РЯ (ОШ 11,63; 95% ДИ 1,17-115,53). Мутации были обнаружены у 3 из 4 пациенток с сочетанным поражением молочных желез и яичников, в том числе у единственной пациентки с клинически значимой мутацией из группы сравнения.

По причине высокой частоты выявления мутаций BRCA1 гена среди пациенток с РМЖ, имеющих признаки наследственного заболевания, не вызывает сомнения необходимость тестировать на наличие мутаций в первую очередь эту группу женщин. В то же время установлено, что отношение шансов наличия клинически значимых мутаций значительно варьировало в зависимости от наличия у пациенток определенных признаков наследственного РМЖ и составляло от 8,64 до 20,84, по сравнению с пациентками без таковых признаков.

В нашем исследовании из числа идентифицированных мутаций с подтвержденным или вероятным клиническим эффектом доля мажорных мутаций составила 94,4% (34 из 36 мутаций). То есть анализ полной кодирующей области гена BRCA1 позволил дополнительно выявить 2 мутации (5,6%), в том числе одну мутацию (2,8%) с вероятным и одну мутацию (2,8%) с подтвержденным клиническим эффектом.

Следует отметить, что проведение анализа полной кодирующей области гена BRCA1 сопряжено со значительными финансовыми затратами и вопрос о его целесообразности необходимо решать совмест-

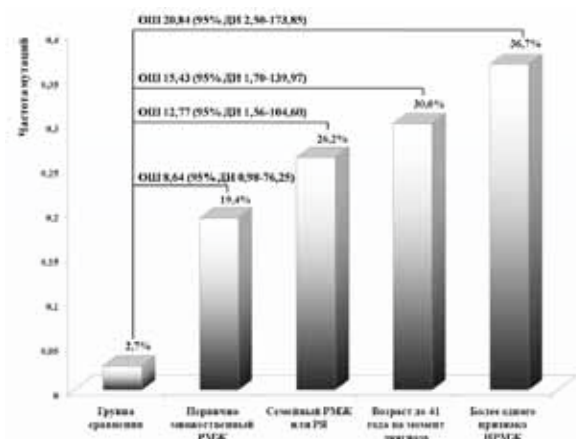


Рисунок 1 – Частота мутаций гена BRCA1 в группе пациенток с РМЖ в зависимости от наличия признаков наследственного заболевания (различия в частотах мутаций между группой сравнения и остальными группами статистически значимы на уровне $p < 0,05$)

но со специалистом-генетиком после предварительного этапа тестирования мажорных мутаций.

Заключение

Впервые для группы пациенток с РМЖ из Республики Беларусь выполнен анализ кодирующей области гена BRCA1. Подтверждено преобладание 4 мажорных мутаций (5382insC, 185delAG, 300T>G и 4153delA). Выявлены 8 различных изменений структуры BRCA1 гена, ранее не определявшихся в белорусской популяции: из них 6 вариантов, связанных с аминокислотными заменами в структуре белка, и 2 интронных полиморфизма. При этом из первых шести лишь для мутации Ser1040Asp имеются убедительные данные о наличии клинического эффекта, есть основание считать вариант 273C>T клинически значимым, а вариант Met1652Ile – нейтральным. Для остальных трех изменений не представляется возможным сделать заключение о клиническом эффекте. Вопрос о взаимосвязи этих 6 вариантов с НРМЖ требует дальнейшего изучения путем анализа семейной истории носительниц мутаций и генетического тестирования членов их семей.

Работа выполнена в рамках проекта, финансируемого Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, № дог. Б11М-056, № гос. регистрации 20112423.

Библиографический список

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002-2011) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2012. – 333 с.
2. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 258-266.
3. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок / Е.И. Батенева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 3(81). – С. 69-73.
4. Breast Cancer Information Core (BIC) [Electronic resource] // National Human Genome Research Institute. – Mode of access: <https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/index.shtml>. – Date of access: 16.11.2013.
5. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. / N. Uglanitsa [et al.] // Clinical genetics. – 2010. – Vol. 78, № 4. – P. 377-380.
6. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic / D. Stoppa-Lyonnet [et al.] // American journal of human genetics. – 1997. – Vol. 60, № 5. – P. 1021-1030.
7. Выявление наследственной предрасположенности к раку молочной железы: выборочное тестирование или генетический скрининг? / А.Е. Силин [и др.] // Онкологический журнал. – 2009. – Т. 3, № 4(12). – С. 48-56.
8. Founder BRCA1 Mutations and Two Novel Germline BRCA2 Mutations in Breast and / or Ovarian Cancer Families from North-Eastern Poland / M. Van Der Looij [et al.] // Human mutation. – 2000. – Vol. 320, – P. 1-7.
9. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. / P. Pohlreich [et al.] // Breast cancer research: BCR. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. R728-r736.
10. Search for Frequent Mutations in Genes Predisposing to Breast Cancer / M.J. Mandelshtam [et al.] // Russian Journal of Genetics. – 2001. – Vol. 37, № 12. – P. 1681-1686.
11. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. / A.N. Loginova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2003. – Vol. 136, № 3. – P. 276-278.
12. Наследственный рак молочной железы и яичников / Л.Н. Любченко [и др.] // Злокачественные опухоли. – Тезисы XVII Российского онкологического конгресса (Москва, 12-14 ноября 2013). – 2013. – № 2(6). – С. 53-61.
13. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in

breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. / N. V Bogdanova [et al.] // Clinical genetics. – 2010. – Vol. 78, № 4. – P. 364-372.

14. Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси / А.Е. Силин [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 22 (4). – С. 100-107.

15. Large genomic rearrangement in BRCA1 and BRCA2 and clinical characteristics of men with breast cancer in the United States. / J. Tchou [et al.] // Clinical breast cancer. – 2007. – Vol. 7, № 8. – P. 627-633.

16. dbSNP build 139: Database for Short Genetic Variations [Electronic resource] / National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. - Date of access: 30.10.2013.

17. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. / S.H. Ahn [et al.] // Cancer letters. – 2007. – Vol. 245, № 1-2. – P. 90-95.

18. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. MIM Number: 113705.0030 [Electronic resource] / Johns Hopkins University, Baltimore, MD. – Mode of access: <http://omim.org/entry/113705>. – Date of access: 15.11.2013.

19. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families / L.S. Friedman [et al.] // Nature Genetics. – 1994. – Vol. 8, – P. 399-404.

20. MSV3d: Database of human missense variants mapped to 3D protein structures [Electronic resource] / Laboratory of Bioinformatics and Integrative Genomics, Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology. – Mode of access: <http://decryphon.igbmc.fr/msv3d/cgi-bin/humsavar?protein=P38398>. – Date of access: 16.11.2013.

21. A guide for functional analysis of BRCA1 variants of uncertain significance. / G.A. Millot [et al.] // Human mutation. – 2012. – Vol. 33, № 11. – P. 1526-1537.

22. Biochemical and genetic characterisation shows that the BRCA1 IVS20 insertion is a polymorphism. / T. Scholl [et al.] // Journal of medical genetics. – 1999. – Vol. 36, № 7. – P. 571-572.

23. Clinically applicable models to characterize BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance. / A.D. Spearman [et al.] // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 5393-5400.

V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko

THE MUTATION ANALYSIS OF THE CODING REGION OF THE BRCA1 GENE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER FROM GOMEL REGION OF BELARUS

There has been performed the analysis of the hereditary mutations in the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Belarus for the first time. The prevalence of 4 "founder" mutations (5382insC, 185delAG, 300T> G and 4153delA) has been confirmed. There have been identified six different changes in the structure of the gene BRCA1, not previously defined in the Belarusian population. All the variants are associated with a change in the amino acid sequence (missense variants). Of these, there is the data on the clinical effect for the mutation Ser1040Asn, there is a reason to believe that Leu52Phe variant is associated with hereditary breast cancer, as well as the variant Met1652Ile – neutral polymorphism. The other three changes are variants with unknown significance.

Key words: *breast cancer, BRCA1, hereditary cancer, hereditary mutations*

Поступила 18.08.2014

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕВОГО МОЛОКА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС, ВЫЗВАННЫХ УПОТРЕБЛЕНИЕМ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

В статье представлены данные о возможности применения соевого молока для коррекции нарушений просветного биотопа толстого кишечника крыс, вызванных употреблением глутамата натрия. Установлено, что введение в рацион крыс глутамата приводит к увеличению титра условно-патогенной флоры толстого кишечника (стафилококк, плесневые грибы, кишечная палочка). Прием соевого молока уменьшает негативный эффект от употребления пищевой добавки и способствует восстановлению микробного пейзажа толстого кишечника крыс.

Ключевые слова: *глутамат натрия, соевое молоко, микрофлора, толстый кишечник*

Введение

Микрофлора желудочно-кишечного тракта человека и животных представляет собой сложную экологическую систему, ведущая роль которой состоит в регуляции отношений между макроорганизмом и окружающей средой. Это возможно за счет включения различных защитных механизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. В нормальных условиях при хорошей адаптивной способности организм самостоятельно восстанавливает кишечный биотоп, приспосабливаясь к новым условиям [8]. Однако при воздействии анормальных эндо- и экзогенных факторов, усложнении экологической обстановки, потребление продуктов питания, содержащих значительное количество искусственных красителей и консервантов, микробиоценозы выходят из состояния равновесия, что сопровождается синдромом избыточного бактериального роста [6]. Поэтому качественный и количественный состав кишечной микрофлоры играет основную роль в стабилизации или дестабилизации физиологических процессов [2]. С ростом объема производства пищевой продукции увеличилось использование пищевых доба-

вок и, в частности, глутамата натрия – мононатриевой соли глутаминовой кислоты (MSG), относящейся к заменимым аминокислотам и широко представленной в натуральных пищевых продуктах [13].

Исследованиями последних лет установлено, что употребление MSG приводит к гибели нейронов гипоталамуса [9], повышению свободных радикалов в крови и гепатотоксическому действию [14], некрозу ткани поджелудочной железы [15], что сопровождается гиперинсулинемией и гипергликемией [11]. Также ранее нами установлено, что потребление данной добавки в дозе 0,5%/кг готового продукта приводит к изменению сердечной деятельности [4], структурной реорганизации стенки двенадцатиперстной кишки и моторики тонкого кишечника [5]. В связи с изложенным выше актуальным на сегодняшний день становится поиск продуктов на основе растительного сырья, которые могут устранить или ослабить оказываемое негативное влияние на организм пищевой продукции, содержащей целый комплекс различных химических добавок. В этой связи особый интерес представляют натуральные биокорректоры, к которым можно отнести сою. В последнее время проводятся интенсивные исследования по

изучению различных компонентов, входящих в состав сои, для установления регулирующего воздействия на отдельные звенья метаболизма. В частности, установлен лечебный эффект при использовании текстурированного соевого белка при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническом гастрите [1]. Показаны антиоксидантные свойства изофлавонов сои [3] и положительные эффекты фитоэстрогенов при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза, некоторых форм рака [цит. по 12]. Как правило, внимание исследователей сосредоточено на изучении свойств отдельных компонентов сои, тогда как свойства цельного продукта, полученного из сои, в частности молока, изучаются крайне редко.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния соевого молока на состояние просветной микрофлоры толстого кишечника у крыс после длительного потребления MSG.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на самцах белых беспородных крыс начальной массой $144,3 \pm 1,72$ г. в соответствии с принципами гуманного отношения к лабораторным животным. Проведены три серии хронических опытов: 1-я серия (контроль, $n=9$) – стандартный рацион кормления; 2-я серия ($n=10$) – в рацион экспериментальных животных вводилась пищевая добавка MSG из расчета его содержания 0,5% на кг готового продукта по ГОСТу; 3-я группа крыс ($n=10$) – получала анализируемую пищевую добавку и соевое молоко в объеме 2 мл. Кормление осуществлялось на протяжении 1 месяца ежедневно.

Через 30 дней после завершения хронического эксперимента проводили посев биологического материала для анализа отдельных представителей просветной микрофлоры. Навеску кала массой 100 мг вносили в 10 мл стерильного изотонического раствора (0,9% хлорида натрия) и готовили последовательные десятикратные разведения с последующим высевом

на селективные питательные среды производства «R-Riopharm» (Германия): подложки Rida®Count *E. coli* для выявления *E.coli*, Rida®Count *Coliformi* – общего титра цитро- и энтеробактерий, клебсиелл; Rida®Count *St. aureus* – золотистого стафилококка, Rida®Count Yeast&Mold Rapid – дрожжеподобных грибов и плесени (*Fungi*) путем внесения 1 мл микробной взвеси из соответствующих разведений [7].

По истечении сроков инкубации на подложках Rida®Count проводили подсчет типичных колоний, и количество выражали в log КОЕ/г согласно формуле:

$$\text{КОЕ/г} = na/b,$$

где a – разведение; b – объем посеваемого материала; n – количество колоний.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Statistica 6.0. Нормальность распределения данных проверялись тестом Шапиро-Уилка. Для сопоставления трех выборок и установления статистической значимости результатов использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок или непараметрический тест Манна-Уитни. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Введение в рацион животных MSG сопровождается выраженным изменением фекального микробиоценоза. Так, у особей, получавших глутамат, наблюдалось увеличение титра колиформных бактерий на 19,2% (с $4,90 \pm 0,19$ до $5,84 \pm 0,13$ log КОЕ/г) в основном за счет изменения пула кишечной палочки на 26,7% (с $4,64 \pm 0,21$ до $5,88 \pm 0,06$ log КОЕ/г) в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Содержание золотистого стафилококка увеличивалось на 23% (с $4,54 \pm 0,01$ до $5,56 \pm 0,10$ log КОЕ/г) по отношению к показателям интактных животных ($p < 0,05$). Количество дрожжеподобных грибов и плесеней также было увеличено на 37,8% (с $3,68 \pm 0,21$ до $5,07 \pm 0,10$ log

КОЕ/г) по сравнению с особями контрольной группы ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 1 (графики 1, 2).

При анализе данных, полученных в группе крыс, потреблявших соевое молоко на фоне пищевой добавки MSG, выявлено значимое ($p < 0,05$) снижение количества колоний золотистого стафилококка на 17% ($5,56 \pm 0,10$ до $4,63 \pm 0,16$ log КОЕ/г), титра кишечной палочки на 6% ($5,88 \pm 0,06$ до $5,57 \pm 0,03$ log КОЕ/г), содержания дрожжеподобных грибов и плесеней на 7% ($5,07 \pm 0,10$ до $4,76 \pm 0,11$ log КОЕ/г) по отношению к особям, получавшим в качестве добавки только глутамат (рисунок 1, *E. coli*, *St. aureus*, *Fungi*; графики 2, 3). Однако, несмотря на наблюдаемый положительный эффект, титр плесневых грибов и энтеробактерий оставался на повышенном уровне и не достигал значений контрольной группы (рисунок 1, *Coliformi*, *Fungi*; графики 1, 3) ($p < 0,05$).

Как видно из полученных данных, введение в кормовой рацион экспериментальных животных соевого молока влечет значимое ($p < 0,05$) снижение уровня условно патогенной флоры кишечника, выявленного при потреблении MSG.

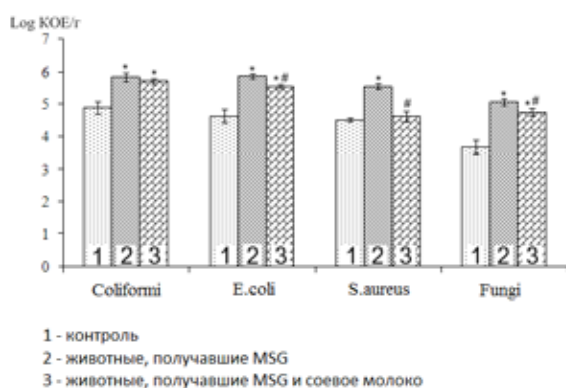
Ранее нами установлено [5], что потребление глутамата натрия лабораторными животными приводит к структурной пере-

стройке стенки двенадцатиперстной кишки, выражающееся в снижении объема бокаловидных клеток крипт и их гиперплазией, появлением локальных дистрофических изменений на уровне столбчатых эпителиоцитов. Отмеченные изменения могут быть следствием высвобождения ионов кальция из внутриклеточного пула, приводящее к некрозу клетки, и белков, инициирующих процессы апоптоза, накопления кислородосодержащих метаболитов в интерстиции [цит. по 5]. Нельзя исключить, что подобные нарушения могут возникать и в нижних отделах толстого кишечника, что может привести к возникновению благоприятных условий для размножения условно-патогенной флоры.

Исходя из данных литературы, известно, что в соевых бобах содержится 17-25% углеводов, причем водорастворимые углеводы соевых семян, а именно они входят в состав соевого молока, на 99% состоят из олигосахаридов (раffinозы и стахиозы) [10]. Поскольку олигосахариды используются бифидо- и лактобактериями кишечника в качестве энергетического субстрата, потребление соевого молока на фоне отрицательного действия MSG способствует оздоровлению микрофлоры кишечника за счет замедления патологических процессов.

Закключение

В настоящее время в состав большинства продуктов питания входит огромное количество различных пищевых добавок, главенствующее место среди которых занимает глутамат натрия. Длительное потребление продуктов, содержащих MSG, даже в допустимых дозах, приводит к нарушению баланса микрoэкологических связей кишечника в организме – увеличению титра условно-патогенной флоры. Проведенные нами исследования свидетельствуют, что соевое молоко, потребляемое на фоне введения в кормовой рацион крыс MSG, способствует замедлению выявленных патологических процессов в кишечнике.



* – различия значимы относительно контроля; # – различия значимы относительно группы животных, употреблявших MSG ($p < 0,05$)

Рисунок 1 – Изменение микробиоценоза толстого кишечника при употреблении MSG и при сочетанном действии MSG и соевого молока

Библиографический список

1. Барановский, А.Ю. Применение соевого изолята “Супра-760” для коррекции белковой энергетической недостаточности при некоторых заболеваниях / А.Ю. Барановский, Л.И. Назаренко, Райхельсон // Материалы II Международной конференции “Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека-1999”, 21 – 23 апреля, 1999, Москва. М., 1999. – С. 43-44.
2. Дисбактериоз как следствие нарушения иммунологической толерантности к индигенной микрофлоре / С.М. Попкова [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – Т. 55, № 3. – С. 57-62.
3. Константинова, О.В. Биологически активные соединения сои, их состав и использование / О.В. Константинова, А.Н. Лисицин, В.Н. Григорьева // Материалы Международной конференции “Функциональные продукты питания-Кубань, 2001”. Краснодар: КГАУ, 2001. – С. 115.
4. Марцинкевич, Е.В. Влияние длительного потребления глутамата натрия на сердечную деятельность крыс / Е.В. Марцинкевич // XIX Межгородская научная конференция молодых ученых “Актуальные проблемы патофизиологии”, 10-11 апреля, 2013, Санкт-Петербург. СПб., 2013. – С. 85-87.
5. Марцинкевич, Е.В. Влияние длительного потребления глутамата натрия на структурно-функциональные особенности двенадцатиперстной кишки / Е.В. Марцинкевич, Е.О. Полещук // Сборник тез. докл. 8 Международной научной конференции “Донозология-2012”, 13-14 декабря, 2012, Санкт-Петербург. СПб., 2012. – С. 226-227.
6. Митрохин, С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения / С.Д. Митрохин // Антибиотика и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 7. – С. 22-33.
7. Оптимизированные методы выявления санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов с использованием подложек «RIDA® COUNT» / Н.Д. Коломиец [и др.]. – Мн. : БелМАПО, 2010. – С. 5-7.
8. Хурай, Р.Я. Дисбактериоз животных / Р.Я. Хурай, Т.В. Марченко // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 6. – С. 10-11.
9. Effects of chronic administration of sibutramin on body weight, food intake and motor activity in neonatally monosodium glutamate-treated obese female rats: relationship of antiobesity effect with monoamines / T. Nakagawa [et al.] // Exp. Anim. – 2000. – Vol. 49, N1. – P. 239-249.
10. Hymowitz, T. On the domestication of the soybean / T. Hymowitz // Economic Botany. – 1970. – V. 24, N 4. – P. 408-421.
11. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats / L. Macho [et al.]. // Physiol. Res. – 2000. – Vol. 49, N 1. – P. S79-85.
12. Messina, M. The role of soy in vegetarian diets / M. Messina, V. Messina // Nutrients. – 2010. – Vol. 2. – P. 855-888.
13. Ninomiya, K. Natural occurrence / K. Ninomiya // Food Reviews International. – 1998. – Vol. 14, N. 2-3. – P. 177-211.
14. Onema, O.O. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats / O.O. Onema, E.O. Farombi, G.O. Emerole // Indian J Biochem. Biophys. – 2006. – Vol. 43, N1. – P. 20-24.
15. The influence of long-term monosodium glutamate feeding on the structure of rats pancreas / I.V. Leshchenko [et al.]. // Fiziol. Zh. – 2012. – Vol. 58, N 2. – P. 59-65.

E.V. Martsynkevich, T.M. Lukashenko

**USE OF SOY MILK CORRECTING MICROBIOCENOSIS COLON OF
RATS CAUSED BY THE USE OF MONOSODIUM GLUTAMATE**

The article presents the data on the possibility of using soy milk for correcting disturbances of luminal biotop of rats' colon caused by the consumption of monosodium glutamate. It was determined that the including of glutamate in the diet of rats leads to the increase in titer of opportunistic flora of the colon (staphylococcus, fungi, colon bacillus). The intake of soy milk reduces the negative effect of the use of food additives and facilitates to the recovery of the microbial landscape of the colon of rats.

Key words: *monosodium glutamate, soy milk, intestinal microflora, colon*

Поступила 21.10.2013

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В АРТЕРИАЛЬНОЕ РУСЛО

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет» г. Гомель, Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» г. Минск, Беларусь

Электронно-микроскопические исследования бедренной вены через 6 месяцев после её пересадки в сонную артерию собак показали, что эндотелиальный слой интимы трансплантата сформирован и представлен ядродержащими эндотелиоцитами с длинными цитоплазматическими отростками и выраженной пролиферативной активностью. Выявлена гиперплазия субэндотелиального слоя интимы, в котором отмечается разрастание соединительной ткани и видоизмененных мышечных клеток.

Через 12 месяцев после пересадки бедренной вены в сонную артерию отмечается дальнейшее утолщение интимального слоя за счет разрастания волокнистой соединительной ткани и миграции в его толщу малодифференцированных миоцитов из мышечных пучков подэндотелиального и мышечных слоев средней оболочки бедренной вены. Выявление функционально активных фибробластов в интиме свидетельствует об интенсивно протекающих процессах коллагенообразования и уплотнении стенки аутоотрансплантата, а новообразование капилляров (*vasa vasorum*) в данной области – о процессах реваскуляризации и восстановлении трофической функции стенки венозного аутоотрансплантата.

Электронно-микроскопические исследования показали, что после пересадки поверхностной вены в сонную артерию через 6 месяцев перестроенные процессы формирования эндотелиального слоя интимы венозного трансплантата продолжают. Отмечается утолщение интимального слоя подкожной вены за счет разрастания соединительной ткани и миоинтимальных клеток, мигрирующих из мышечного слоя средней оболочки поверхностной вены, а так же новообразование *vasa vasorum*. К 12 месяцам после операции интимальный слой сформирован, однако клетки эндотелия и миоинтимальные клетки, имеющие длинные цитоплазматические отростки и обладающие пролиферативной активностью, продолжают прорастать в толщу интимы, делая ее более утолщенной и плотной.

Ключевые слова: ультраструктурные изменения, интима сосудов, эндотелий

Введение

По всему миру острое нарушение мозгового кровообращения – это вторая лидирующая причина смерти после ишемической болезни сердца, что составляет около 10% от всех смертей (5,4 миллиона человек) [1]. Каротидный стеноз в 20% случаев является причиной острых нарушений мозгового кровообращения у взрослого населения. Острое нарушение мозгового кровообращения с ипсилатеральным стенозическим поражением развивается у 1-2% пациентов в год. На сегодняш-

ний день в профилактике ишемического инсульта научно доказана эффективность оперативного лечения [2]. Каротидная эндартерэктомия на сегодняшний день является одной из наиболее часто выполняемых сосудистых реконструкций. Для снижения частоты рестенозов при проведении операции используются различные пластические материалы. Наиболее распространенные пластические материалы в современной хирургии – это большая подкожная вена и политетрофторэтиленовый протез. Однако независимо от вида применяемого

ками с длинными отростками, присущими для эндотелиоцитов нормальных сосудов (рисунок 1а). В некоторых эндотелиальных клетках проявляется пролиферативная активность, которая определяется изменением формы и величины эндотелиальной клетки, резко выступающей в просвет сосуда, а также новообразованием и гиперплазией эндотелия (рисунок 1 б). В других участках трансплантата, наоборот, отмечается дегенерация эндотелиоцитов, приводящая к истончению эндотелиального слоя.

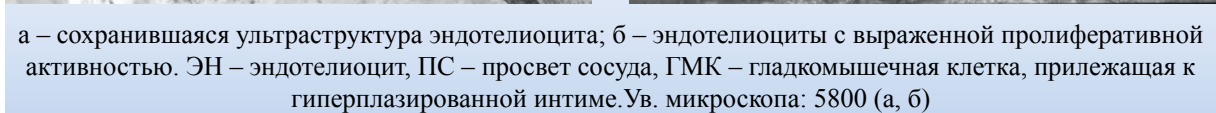
В трансплантате отмечается реорганизация и утолщение субэндотелиального слоя, приводящего к неоинтимальной фибромускулярной гиперплазии в разной степени выраженности. Под эндотелием отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани, в которой локализуются видоизмененные гладкомышечные клетки, мигрирующие в интиму через эластическую мембрану из мышечного слоя и составляющие группу миоинтимальных клеток. Полагают, что эти пролиферирующие мышечные клетки являются источником мукополисахаридов и определяют толщину неоинтимы аутотрансплантата [4].

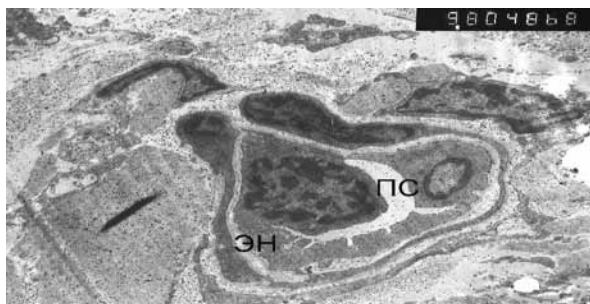
В толще трансплантата отмечается новообразование капилляров, прилегающих к интимальной оболочке (рисунок 2).

Через 12 месяцев стенка бедренной вены претерпевает дальнейшие репара-

Электронно-микроскопическое исследование состояния интимальной оболочки глубоких вен через 6 и 12 месяцев после их имплантации в сонную артерию

Исследована ультраструктура глубоких вен через 6 месяцев после их пересадки в сонную артерию собаки. Установлено, что через 6 месяцев после операции интимальный слой в трансплантате сохраняется и в разных его областях имеет разную организацию, обусловленную его перестройкой. Эндотелиальный слой представлен плоскими вытянутыми ядродержащими клет-





ПС – просвет сосуда, ЭН – эндотелий новообразованного сосуда. Ув. микроскопа: 5800

Рисунок 2 – Ультраструктура эндотелия трансплантата бедренной вены через 6 месяцев после операции: новообразование сосуда в стенке трансплантата

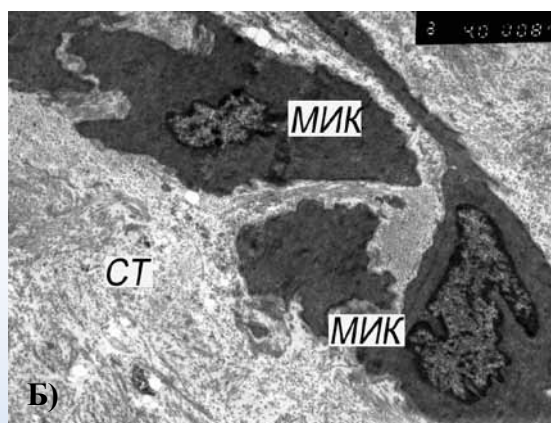
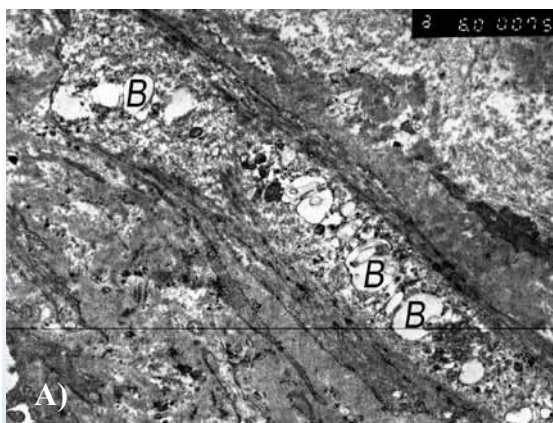
тивные изменения. Эндотелиальный слой сформирован и представлен дифференцированными эндотелиоцитами, прилегающими к скоплениям эластических волокон, расположенных в субэндотелиальном слое венозного трансплантата. О продолжающемся структурном перестроющем процессе в интиме стенки сосуда свидетельствует выявление, наряду с пролиферативно активными эндотелиальными клетками, клеточных структур с выраженными очагами деструкции, а также вакуолизированных участков интимы (рисунок 3 а). Субэндотелиальный слой интимы утолщен, в нем отмечаются массивные разрастания волокнистой соединительной ткани, среди которой выявляются скопления миоинтималь-

ных клеток, мигрирующих из мышечных пучков субэндотелиального и мышечного слоя средней оболочки вены (рисунок 3 б). Выявляемые гладкомышечные клетки находятся на разной стадии дифференцировки, но являются функционально активными, о чем свидетельствует наличие плотных гетерохромных ядер и многочисленных цитоплазматических отростков. Наряду с последними в интимальном слое аутоотрансплантата определяются многочисленные активные фибробласты, присутствие которых свидетельствует об интенсивно протекающих процессах коллагенообразования в стенке сосуда (рисунок 4 а).

Утолщение интимального слоя стенки трансплантата сопровождается новообразованием капилляров. В субэндотелиальном слое, а также в прилегающей средней оболочке сосудистой стенки выявляются тонкостенные сосуды с хорошо выраженной эндотелиальной выстилкой (рисунок 4 б).

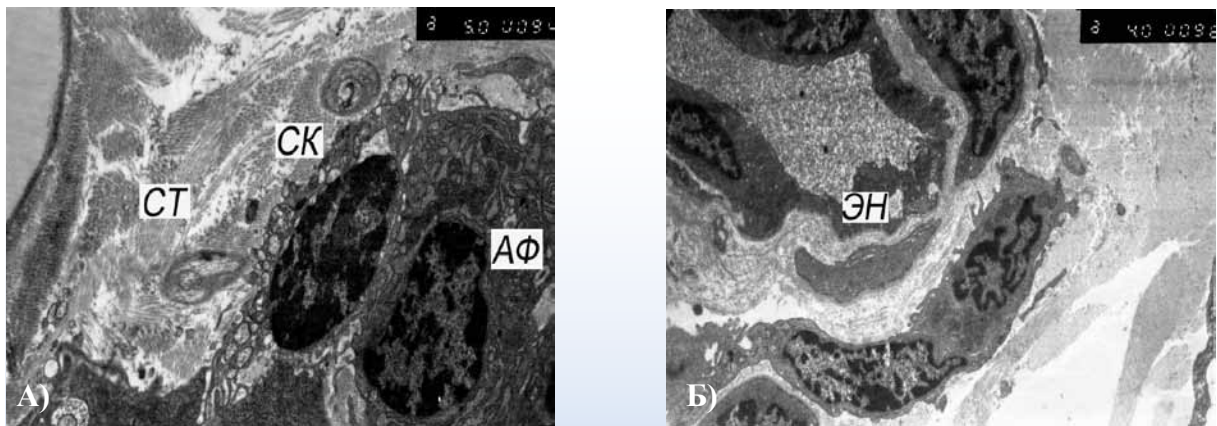
Таким образом, электронно-микроскопические исследования показали, что в аутоотрансплантатах глубоких вен к 6 месяцам выражена гиперплазия субэндотелиального слоя интимы, в котором отмечаются разрастания соединительной ткани и видоизмененных мышечных клеток.

К 12 месяцам после пересадки венозного аутоотрансплантата в сонную артерию от-



В – вакуоль, МИК – миоинтимальная клетка, СТ – соединительная ткань. Ув. микроскопа: 6000 (а), 4000 (б)

Рисунок 3 – Ультраструктура эндотелия трансплантата бедренной вены через 12 месяцев после операции: а – вакуолизированные участки интимы; б – миоинтимальные клетки, мигрирующие из мышечного слоя средней оболочки вены в подинтимальный слой



а – функционально активный фибробласт в интима сосуда; б – новообразованный капилляр в интима. АФ – активированный фибробласт, СК – соединительнотканная клетка, ЭН – эндотелий новообразованного сосуда, СТ – соединительная ткань. Ув. микроскопа: 5000 (а), 4000 (б)

Рисунок 4 – Ультраструктура эндотелия трансплантата бедренной вены через 12 месяцев после операции

мечается дальнейшее утолщение интимального слоя за счет разрастания волокнистой соединительной ткани и миграции в его толщу малодифференцированных миоцитов из мышечных пучков подэндотелиального и мышечного слоя средней оболочки стенки бедренной вены. Выявление функционально активных фибробластов в интима свидетельствует об интенсивно протекающих процессах коллагенообразования и уплотнении стенки аутооттрансплантата, а новообразование капилляров (*vasa vasorum*) в данной области – о процессах реваскуляризации и улучшении трофической функции стенки венозного аутооттрансплантата.

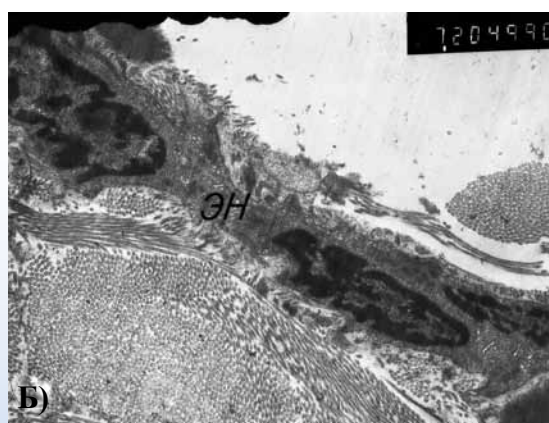
Электронно-микроскопическое исследование состояния интимы поверхностных вен через 6 и 12 месяцев после их имплантации в сонную артерию

Исследование ультраструктуры поверхностных вен через 6 месяцев после их пересадки в сонную артерию собак показало, что интимальный слой в трансплантате сохраняется и на разных участках трансплантата имеет различную организацию в связи с процессами перестройки. Эндотелиальный слой в отдельных областях вены отсутствует. В пограничных, рядом расположенных сохранившихся эндотелиоцитах отмечается компенсаторная пролиферативная активность, которая выражается в увеличении ядродержащей части цито-

плазмы эндотелиальной клетки, значительно выступающей в просвет сосуда. Ее тонкие периферические отростки нарастают на люминальную сращенную поверхность вены, лишенную эндотелиального слоя. В других участках вены отмечается тонкий эндотелиальный слой, расположенный на утолщенной эластической мембране (рисунок 5 а, б). В интимальной оболочке трансплантатов отмечаются единичные гладкомышечные клетки, рассеянные в значительно разросшейся волокнистой соединительной ткани.

В толще трансплантата отмечается новообразование капилляров, прилегающих к интимальной оболочке и содержащих в просвете эритроциты. Увеличивается количество выявляемых эндотелиоцитов с пролиферативной активностью, нарастающих на «оголенную» интиму.

Через 12 месяцев после операции в интима поверхностной вены выявляются эндотелиоциты с выраженной пролиферативной активностью, имеющие многочисленные удлинённые цитоплазматические отростки, часть из которых прорастает в толщу мышечных волокон, а другие выступают в просвет сосуда (рисунок 6а). Пролиферативную активность проявляют и миоинтимальные клетки, которые выявляются в толще соединительнотканых разрастаний в интима поверхностной вены и также



а, б – тонкий слой эндотелия, сформированный плоскими эндотелиоцитами на люминальной поверхности интимы трансплантата. Эн – эндотелиоцит. Ув. микроскопа: 5.800 (а), 7.200 (б)

Рисунок 5 – Ультраструктура эндотелиального слоя интимы трансплантата поверхностной вены через 6 месяцев после операции

имеют длинные ветвящиеся цитоплазматические отростки (рисунок 6 б). В цитоплазме данных клеток присутствуют многочисленные вакуоли, наличие которых свидетельствует об активизации внутриклеточных синтетических процессов.

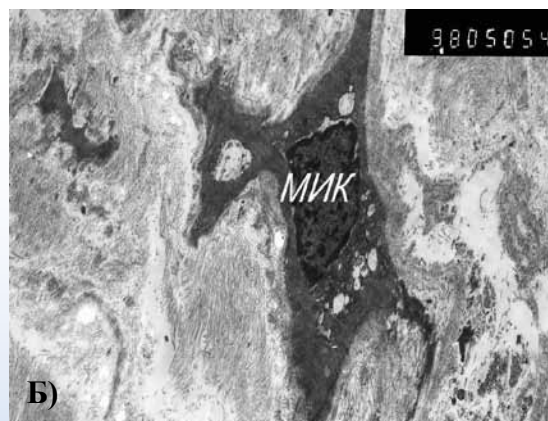
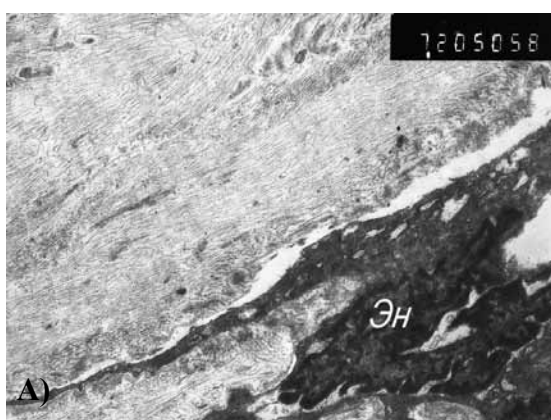
Таким образом, электронно-микроскопические исследования показали, что к 6 месяцам после пересадки поверхностной вены в сонную артерию перестроечные процессы формирования эндотелиального слоя интимы венозного трансплантата продолжают. Отмечается утолщение интимального слоя подкожной вены за счет разрастания соединительной ткани и миоинтимальных клеток, мигрирующих из мышечного слоя сред-

ней оболочки поверхностной вены, а также новообразование *vasa vasorum*.

К 12 месяцам после операции интимальный слой сформирован, однако, клетки эндотелия и миоинтимальные клетки, имеющие длинные цитоплазматические отростки и обладающие пролиферативной активностью, продолжают прорастать в толщу интимы, делая ее более утолщенной и плотной.

Электронно-микроскопическое исследование интимальной оболочки, выстилающей искусственный протез сонной артерии через 6 и 12 месяцев после операции

Электронно-микроскопическими исследованиями показано, что при использо-



а – эндотелиоцит с выраженной пролиферативной активностью, выступающий в просвет сосуда, б – миоинтимальная клетка, расположенная в интиме трансплантата. Эн – эндотелиоцит, МИК – миоинтимальная клетка. Ув. микроскопа: 7200 (а), 5800 (б)

Рисунок 6 – Ультраструктура эндотелия трансплантата поверхностной вены через 12 месяцев после операции:

вании синтетических трансплантатов реконструкция эндотелия в сонной артерии осуществляется клетками и тканями артериальной стенки в отличие от экспериментов с венозными трансплантатами, где репарация артериального сосуда происходит за счёт клеток и тканей трансплантируемых вен. На границе с синтетическими трансплантатами все слои артериальной стенки находятся в активизированном состоянии. Эндотелиальные клетки имеют хорошо организованную цитоплазму и развитые отростки, которые образуют хорошо выраженный эндотелиальный слой, прилежащий к трансплантату. Эндотелий в данных областях сосуда располагается на базальной мембране, отделяющей его от подлежащего субэндотелиального слоя и его клеток – фибробластов и миоцитов. Субэндотелиальный слой внутренней оболочки граничит с внутренней эластической мембраной в форме эластической пластинки.

Показано, что в отдельных областях артерии, прилежащей к синтетическому трансплантату, субэндотелиальный слой может отсутствовать. Эндотелий в этих случаях активизируется и располагается на эластической мембране, имеющей однородную структуру и вид эластической пластинки. Однако, в отдельных участках артерии субэндотелиальный слой значительно разрастается и вместе с эндотелием образует неоинтимальную оболочку, содержащую в большом количестве миоинтимальные клетки и фибробласты. В стенке артерии отмечается новообразование капилляров, заполненных элементами крови.

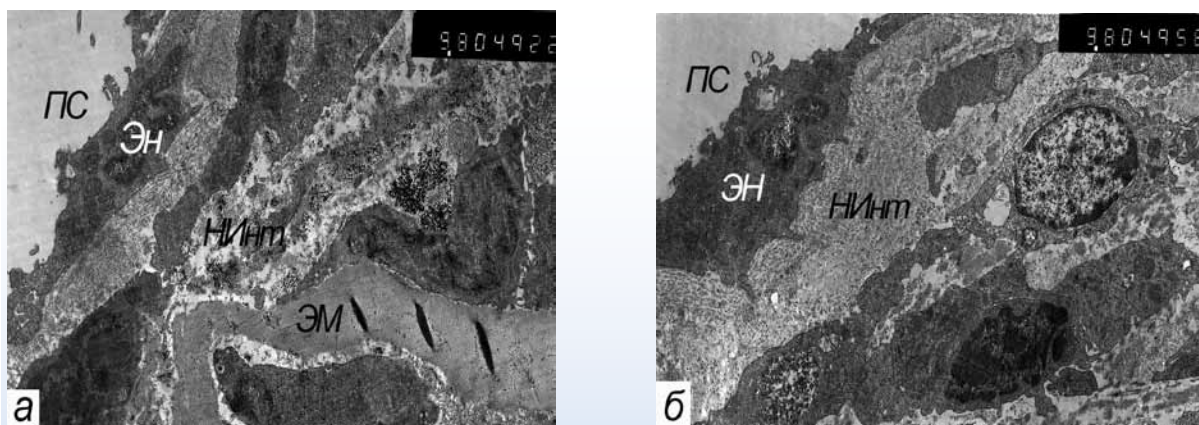
Под внутренней эластической мембраной интимальной оболочки отмечаются миоциты, участвующие в образовании среднего слоя артериальной стенки – мышечной оболочки.

На начальных этапах после операции отмечается новообразование и репарация эндотелиальной выстилки и субэндотелиального слоя сосуда. Выявляются малодифференцированные эндотелиоциты, прерывистая тонкая эндотелиальная выстилка, субэндотелиальный слой с мало-

численными клетками. В ходе репарации эндотелий и гладкомышечные клетки из артерии путем миграции и пролиферации покрывают поверхность протеза.

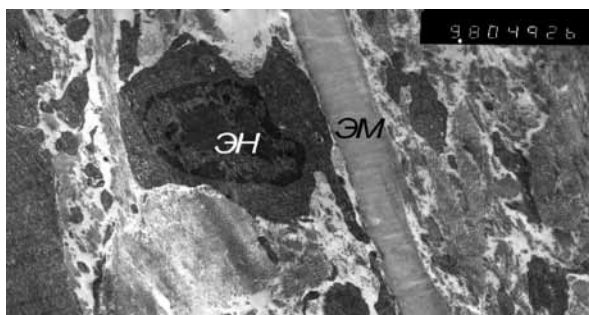
Через 6 месяцев после операции поверхность искусственного протеза покрывают хорошо развитые эндотелиоциты (рисунок 7) и их отростки, непрерывно выстилающие просвет сосуда, а также хорошо развитый субэндотелиальный слой с неоинтимальными клетками. Поверхность протеза обрастает новыми капиллярами, которые могут быть дополнительными источниками эндотелиальных клеток, продолжают пролиферировать и образовывать очаги интимального утолщения в стенке сосуда. На продолжение пролиферации эндотелия на имплантатах артерии свидетельствует рисунок 8, который иллюстрирует активизированную пролиферирующую эндотелиальную клетку, расположенную на внутренней эластической мембране артерии, прилежащей к синтетическому сосудистому трансплантату – протезу, в эти же сроки после операции. Эндотелиальная клетка обладает сферической цитоплазмой с пролиферирующими отходящими эндотелиальными отростками, «стелющимися» по внутренней поверхности эластической мембраны, неоинтимальный слой отсутствует. В таких случаях процесс репарации эндотелия может принять затяжной характер и привести к утолщению сосудистой стенки.

Далее процессы гиперплазии, регенерации и репарации в интимальной оболочке искусственного протеза замедляются и начинается процесс частичной либо полной инволюции некоторых участков новообразованной интимы и эндотелия. В связи с этим среди элементов хорошо сформированной интимальной оболочки в стенке сосуда с имплантированным протезом наблюдаются отдельные участки с дегенеративными изменениями в эндотелии и неоинтиме, их частичная деструкция и лизис. Такие процессы носят очаговый характер. Процессы инволюции на данном сроке после операции касаются в основном участ-



а, б – эндотелиальная клетка, выстилающая просвет артерии, прилежит к гиперплазированному субэндотелиальному слою (неоинтима), состоящему из рыхлой соединительной ткани и малодифференцированных интимальных клеток. ЭН – эндотелиоцит, ЭМ – эластическая мембрана, НИнт – неоинтима, ПС – просвет сосуда. Увеличение микроскопа: 5800 (а, б)

Рисунок 7 – Репарация эндотелия и образование неоинтимального слоя на поверхности полимерного протеза через 6 месяцев после операции



ЭН – эндотелиоцит, ЭМ – эластическая мембрана.
Увеличение микроскопа: 5800

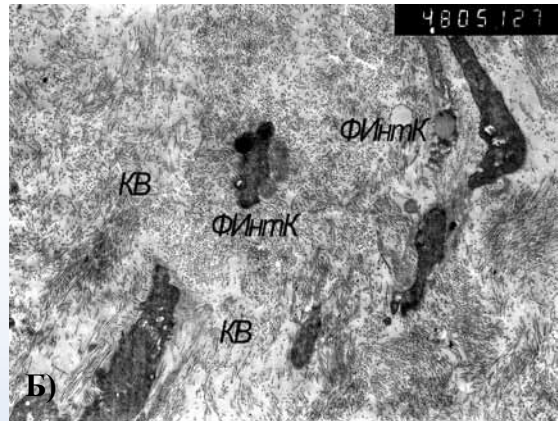
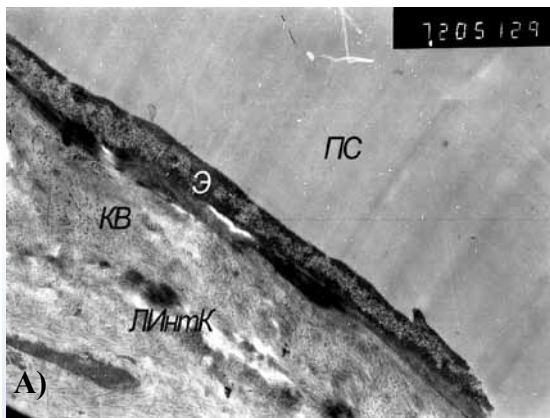
Рисунок 8 – Процесс репарации, в ходе которого эндотелий из артерии путем миграции и пролиферации покрывает поверхность протеза. 6 месяцев после операции

ков с «избыточной» гиперплазией интимы и приводят к реорганизации структуры внутренней оболочки в сосудах с имплантированным протезом.

Через 12 месяцев после операции в стенке сосуда с имплантированным протезом электронно-микроскопически наблюдается хорошо развитый эндотелий, выстилающий люминальную поверхность сосуда (рисунок 9 а). Субэндотелиальная область, прилежащая к базальному полюсу эндотелия, содержит разросшиеся волокна соединительной ткани, в которой рассеяны лизированные фрагменты интимальных клеток (рисунок 9 б). Наряду с ними выявляются

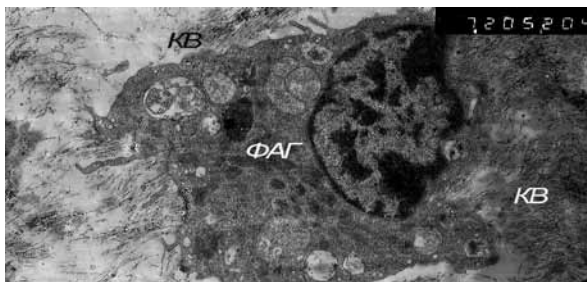
гладкомышечные клетки с неизменной структурой, а также клетки с разной степенью деструкции, врастающие в эндотелий из среднего слоя сосуда. На некоторых участках в эндотелии с имплантированным протезом отмечаются дефекты в виде нарушения его целостности вследствие деструкции сосудистой стенки. В интимальном слое стенки сосуда выявляются также гипертрофированные активированные интерстициальные соединительнотканые клетки – фибробласты, синтезирующие и формирующие в стенке сосуда коллагеновые волокна. В их цитоплазме присутствуют многочисленные лизосомы, заполненные гомогенным содержимым с электронноплотными включениями, что свидетельствует о фагоцитарной функции данных клеток (рисунок 10). Фибробласты выделяют в межклеточное пространство лизосомальные ферменты, которые расщепляют коллагеновые волокна на фрагменты и осуществляют лизис межклеточного вещества и волокон в интима. Активированные фибробласты поглощают нелизированные фибриллярные фрагменты волокон соединительной ткани интимы и формируют объемные аутофаголизосомы.

Наряду с фибробластами в интима сосуда с имплантированным протезом выявляются отростчатые интерстициальные



Э – эндотелий, ПС – просвет сосуда, КВ – коллагеновые волокна соединительной ткани, ЛИнтК – лизированные интимальные клетки, ФИнтК – фрагменты дегенерирующих клеток интимы. Увеличение микроскопа: 7200 (а), 4800 (б)

Рисунок 9 – Эндотелий, выстилающий люминальную поверхность сосуда с имплантированным протезом (а), разросшаяся волокнистая соединительная ткань с деградирующими фрагментами интимальных клеток в стенке сосуда с имплантированным протезом (б). 12 месяцев после операции



ФАГ – фагоцит, КВ – коллагеновые волокна соединительной ткани. Увеличение микроскопа: 7200

Рисунок 10 – Активированная фагоцитарная клетка в стенке сосуда с имплантированным протезом, цитоплазма которой содержит лизосомы, фагосомы, секреторные везикулы, вакуоли. 12 месяцев после операции

(миоинтимальные) клетки, участвующие в синтезе коллагена и формировании заместительного фиброза, а также фагоциты, цитоплазма которых содержит лизосомы, фагосомы, секреторные везикулы и вакуоли, что характеризует данные клетки как активированные фагоцитарные клетки. Их функция заключается в поглощении и расщеплении дегенерирующих клеток интимы и реорганизации стенки сосуда в области имплантации протеза.

Таким образом, электронно-микроскопические исследования показали, что к 6 месяцам поверхность искусственного

протеза покрывает хорошо развитая эндотелиальная выстилка, включающая пролиферирующие эндотелиоциты и их отростки, хорошо сформирован субэндотелиальный слой с неоинтимальными клетками. Поверхность протеза обрастает новыми капиллярами. Репаративные процессы продолжаются, эндотелий активно пролиферирует и покрывает поверхность протеза.

Через 12 месяцев после операции в стенке сосуда, нарастающей на имплантированный протез, наблюдается хорошо развитый эндотелий, выстилающий люминальную поверхность сосуда, выявляются гладкомышечные клетки с неизменной и деструктивно измененной структурой, врастающие в эндотелий из среднего слоя сосуда. Выявление в интиме многочисленных фибробластов с лизосомальными электронноплотными включениями, секреторными везикулами и вакуолями свидетельствует о повышении их фагоцитарной функции, направленной на поглощение разрушенных нелизированных фрагментов соединительной ткани интимы, а выявление отростчатых интерстициальных клеток говорит о протекании процессов коллагенообразования и активизации процессов заместительного фиброза в стенке, покрывающей искусственный протез [7].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в стенке сосуда собак в области имплантированного искусственного протеза через 12 месяцев после операции наблюдается интенсивное разрастание соединительной ткани в виде коллагеновых волокон, которые постепенно замещаются более плотными фиброзными волокнами, т.е. развивается заместительный фиброз, который может привести к склерозу стенки сосуда, ее деформации и сужению просвета сосуда.

Заключение

Таким образом проведенное исследование показало, что при использовании синтетических трансплантатов реконструкция эндотелия в артерии осуществляется клетками и тканями артериальной стенки, в отличие от экспериментов с венозными трансплантатами, где репарация артериального сосуда происходит за счёт клеток и тканей трансплантируемых вен. Уже к 6 месяцам после операции поверхность протеза обрастает новыми капиллярами, которые могут быть дополнительными источниками эндотелиальных клеток. Последние отличаются пролиферативной активностью и способствуют развитию очагов интимального утолщения сосудистой стенки. На отдельных участках стенки артерии с имплантированным протезом процессы гиперплазии в интимальной оболочке замедляются и сменяются процессами частичной либо полной инволюции. Через 12 месяцев после операции в стенке сосуда с имплантированным протезом наблюдаются пролиферативно-дегенеративные процессы, приводящие к очаговому разрастанию коллагеновых волокон и развитию заместительного фиброза, приводящего к уплотнению сосудистой стенки и ее деформации.

Из вышеизложенного следует, что бедренная вена является наиболее оптимальным пластическим материалом среди изучаемых и обладает наименьшими признаками ультраструктурных изменений, которые могли привести к наруше-

нию функционирования шунта в исследуемом периоде времени.

Библиографический список

1. Lopez A B, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367: 1747-1757.
2. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 445-453.
3. Fluri F, Hatz F, Voss B, Lyrer PA, Engelter ST. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri, F. Hatz, B. Voss, P. Lyrer, S. Engelter // *Eur J Neurol.* – 2010. Mar;17(3): 493-498.
4. Schanzer, A. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer, A. Hoel, C. D. Owens, et al. // *Vasc. Endovasc. Surg.* - 2007; 41 (3): 200-205.
5. Holbrook K.A., Byers P.H. Skin is a window on heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet* 1989; 34: 105-121.
6. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 16-29.
7. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998; 44: 281-285.
8. Uhlig P., Bruckner P., Dittrich R. et al. Aberrations of dermal connective tissue in patients with cervical artery dissection (sCAD). *J Neurol* 2008; 255: 340-346.
9. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. – М., 1976. – 71 с.
10. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in elec-

- tron microscopy // J. Cell. Biol. – 1963. – Vol. 17, № 2. – P. 208-210
11. Millonig G. Advantages of a Phosphate Buffer for OsO₄ Solutions in Fixation // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32, № 8. – P. 1637.

A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov, S.A. Novakovskaya, L.A. Martemyanova

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE BLOODSTREAM
VESSELS WITH PLASTIC MATERIAL**

To study the ultrastructural changes in the vessels of plastic materials using electron microscopy.

The experimental studies used different materials of graft; as an artificial prosthesis material of polytetrafluoroethylene as a top autovein use more subcutaneous veinna, as the deep femoral used autovein veinna.

Electron microscopic studies showed that at 6 months after transplantation superficial veins in carotid artery endothelial formation processes of reformation vein graft intimal layer continues. Marked thickening of intimal layer saphenous vein due to proliferation of the connective tissue and miointimalnyh cells migrating their muscular layer of the tunica superficial vein, and tumor *vasa vasorum*.

By 12 months after surgery intimal layer is formed, however, endothelial cells and miointimalnye cells with long cytoplasmic processes and have proliferative activity continue to grow in the thickness of the intima, making it more dense and thickened.

12 months after the operation in the vessel wall with an implanted prosthesis observed proliferative degenerative processes leading to patchy proliferation of collagen fibers and the development of replacement fibrosis, which leads to compaction of the vascular wall and its deformation.

Key words: *ultrastructural changes, intima vascular, endothelium*

Поступила 27.08.2014

ОСОБЕННОСТИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТЕЛ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЯ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», г. Минск, Беларусь

Проведен анализ данных магнитно-резонансной томографии и остеоденситометрии 52 женщин с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника. Установлено, что наиболее ранние и наиболее выраженные дистрофические изменения возникают в телах позвонков L_{II} и L_{IV}.

Ключевые слова: дистрофические изменения тел позвонков

Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с разнообразными функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1-3]. Эти изменения могут избирательно затрагивать как отдельные элементы позвоночно-двигательных сегментов, так и целые отделы позвоночного столба [2, 3].

Пока нет ясности относительно того, на каком уровне и в какой последовательности «запускаются» процессы дистрофической перестройки тел позвонков на уровне поясничного отдела позвоночника. Есть только предположения, что эти изменения зависят от функционального предназначения конкретного позвонка [3]. В связи с чем и возникает необходимость в оценке характера структурных изменений позвонков, адаптивная перемена положения которых (согласно структуральной остеопатической концепции) происходит при различных функциональных нарушениях пространственного положения костей стоп, коленных, тазобедренных или крестцово-подвздошных суставов, а также сопредельных, функционально связанных с ними структур. И в этом контексте особый интерес представляют позвонки L_{III} (так назы-

ваемый «статический» позвонок, через который проходит гравитационная ось [3]), а также позвонок L_V (так называемый «шарнирный» позвонок, который гасит колебания фасеток L_V-S_I и крестца, изменяющего своё положение при ходьбе) [3].

Каких либо конкретных данных относительно сроков появления дистрофических изменений, а также их выраженности и степени взаимосвязи с аналогичными изменениями в других поясничных позвонках при остеохондрозе нет. Есть описание таких изменений (в виде «стертости», «сглаженности» нормальной костной структуры губчатого вещества тела позвонка) [4], но без указания на наличие или же отсутствие каких-либо особенностей, которые могли бы быть обусловлены функциональным предназначением конкретных позвонков.

Цель исследования: оценка характера и выраженности дистрофических изменений тел поясничных позвонков у пациентов с остеохондрозом с учетом функциональных особенностей позвонков.

Материал и методы исследования

С целью определения характера и выраженности структурных изменений позвонков на уровне поясничного отдела позвоночника была сформирована группа из 52

женщин (средний возраст $58,73 \pm 11,66$ года), проходивших обследование в отделении лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по поводу синдрома боли в нижней части спины.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась на МР-томографе Signa infinity 1,5T, производства GE, США. Использовались протоколы: сагиттальные T2, коронарные T1 и аксиальные T2 в зоне интереса. При необходимости исследование дополнялось сагиттальными T2 STIR протоколами (с подавлением сигнала от жира). Оценка интенсивности МР-сигнала тел позвонков проводилась по T1 взвешенным изображениям в коронарной плоскости. Параметры сканирования: TR 1930, TE 20,0, FOV 30×30 , толщина среза 4,0, расстояние между срезами 4,0. Для количественного определения усредненного показателя интенсивности сигнала на средину тела позвонка выставлялся круг площадью 130 квадратных миллиметров. При этом круг выставлялся ближе к передней поверхности тел позвонков, чтобы в зону интереса не попадали питающие артерии тел позвонков, окруженные жировой клетчаткой. Также избегали попадания изменений Modic, которые существенно влияют на интенсивность МР-сигнала.

Денситометрия поясничного отдела позвоночника выполнялось методом двухэнергетической абсорбциометрии на денситометре Prodigy Lunar, производства GE, США. Исследование проводилось по стандартной методике с определением минеральной плотности в позвонках от L1 до L4. С целью оценки минерализации костной ткани использовался T-критерий для каждого указанного позвонка.

Интерпретация данных лучевых исследований производилась параллельно двумя врачами лучевой диагностики по единой схеме.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, Stat Soft Inc. Оценка нормальности распределения призна-

ков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что в большинстве случаев распределение показателей не отличалось от нормального, поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов параметрической статистики. В случае распределения количественных показателей, отличавшихся от нормального, данные были представлены в виде медианы и 25-о и 75-о перцентилей: Me (25%-75%), при нормальном распределении признаков – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Взаимосвязь между показателями определялась методом корреляционного анализа с определением коэффициентов Пирсона (r). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты исследования

Дистрофические изменения позвоночно-двигательных сегментов были выявлены у всех пациентов (преимущественно на уровне L_{IV} - L_V и L_V - S_I). Эти изменения у $97,0 \pm 2,8\%$ пациентов были полисегментарными (изменения определялись на двух и более уровнях).

Учитывая такой полисегментарный характер изменений, была проведена оценка степени взаимосвязи показателей, характеризующих выраженность дистрофических изменений (жирового перерождения) тел позвонков. Оценивалась взаимосвязь дистрофических изменений статического позвонка L_{III} и шарнирного позвонка L_V с изменениями в других функционально связанных с ними поясничных позвонках. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, коэффициент корреляции между возрастом и выраженностью дистрофических изменений в теле позвонков оказался наименьшим на уровне статического позвонка L_{III} (позвонка, соединяющего среднюю дугу C_{VI} - Th_{VIII} и нижнюю дугу Th_X - L_{IV} позвоночника) и

Таблица 1 – Корреляция возраста с выраженностью жировой дистрофии тел поясничных позвонков (Pearson Rank Order Correlations)

Показатели	Уровень поясничного отдела позвоночника				
	L _I	L _{II}	L _{III}	L _{IV}	L _V
Коэффициент корреляции между возрастом и коэффициентом плотности жёлтого костного мозга	R = 0,49 p = 0,001	R = 0,52 p = 0,0004	R = 0,32 p = 0,01	R = 0,47 p = 0,001	R = 0,33 p = 0,02

шарнирного позвонка L_V (позвонка, гасящего колебания фасеток L_V-S_I и крестца).

Не исключено, что существуют механизмы, уменьшающие влияние возрастного фактора на такие ключевые структуры, как статические (например, на позвонок L_{III}), так и на шарнирные позвонки (например, на позвонок L_V).

При этом сопредельные с L_{III} и L_V позвонки (L_{II} и L_{IV}), судя по всему, оказавшись в состоянии функциональной перегрузки, реагируют на неё более ранними и более выраженными дистрофическими изменениями. Это как раз и подтверждают показатели интенсивности МР-сигнала в Т1 последовательности, отражающие степень перерождения красного костного мозга в желтый костный мозг (степень жировой дистрофии) в телах поясничных позвонков, представленные в таблице 2.

Проведенный сравнительный анализ по возрастной динамике показателей интенсивности МР-сигнала в Т1 последовательности показал нарастание дистрофических изменений в телах позвонков, сопредельных с L_{III} и L_V. Так, при сравнительном анализе в различных возрастных группах показано: дегенеративные изменения в возрастной группе 35-44 лет начинаются в позвонках L1 и L4, где показатели интенсивности МР-сигнала по сравнению с возрастной группой 65-74 лет были значимо ниже (p<0,04 и p<0,008 соответственно). В возрастной группе 45-54 лет отмечается дальнейшее прогрессирование дегенеративных изменений, которые уже затрагивают позвонки L1, L2, L3 и L4, где, по сравнению с возрастной группой 65-74 лет, показатели интенсивности МР-сигнала значимо ниже (p<0,003, p<0,005, p<0,02 и p<0,01 соответственно). В возрастной группе 55-64 лет нарастание дегенеративных изменений замедляется и, по сравнению с возрастной группой 65-74 лет, показатели интенсивности МР-сигнала значимо выше только в L1 позвонке (p<0,02). А в возрастной группе 45-54 лет по сравнению с возрастной группой 55-64 лет показатели интенсивности МР-сигнала значимо ниже в позвонках L1 и L2 (p<0,02 и p<0,01 соответственно).

Таблица 2 – Показатели интенсивности МР-сигнала в Т1 последовательности, отражающие степень перерождения красного в желтый костный мозг (степень жировой дистрофии) на различных уровнях поясничного отдела позвоночника Me (Q₂₅-Q₇₅)

Возрастной диапазон (ВОЗ)	Уровень поясничного отдела позвоночника				
	L _I	L _{II}	L _{III}	L _{IV}	L _V
25-34 лет	210,0 (210,0–210,0)	182,0 (182,0–182,0)	178,0 (118,0–178,0)	182,0 (182,0–182,0)	137,0 (137,0–137,0)
35-44 лет	247,0 (78,0–333,0)	268,0 (72,0–298,0)	253,0 (113,0–265,0)	240,0 (135,0–270,0)	237,0 (139,0–287,0)
45-54 лет	189,0-303,0)	201,0 (195,0-282,0)	229,0 (208,0-308,0)	250,0 (206,0-300,0)	259,0 (160,0–269,0)
55-64 лет	286,0 (262,0-327,0)	276,0 (250,0-325,0)	266,0 (225,0-315,0)	259,0 (233,0-378,0)	257,0 (221,0–297,0)
65-74 лет	327,5 (306,0-327,5)	294,0 (284,0-335,0)	293,0 (270,0-352,0)	312,0 (274,0-378,0)	310,0 (225,0–339,0)
75+	239,0 (233,0-333,0)	259,0 (253,0-325,0)	232,0 (220,0-308,0)	261,1 (236,0-264,0)	307,0 (220,0–311,0)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тенденции к более ранним и более высоким темпам нарастания дистрофических изменений в телах позвонков, сопредельных с L_{III} и L_V (то есть в телах L_I , L_{II} и L_{IV}). Особенно эти различия заметны в возрастном периоде 45-54 года. Выявленные закономерности подтверждают мнение А.М. Орла (2008 г.), утверждавшего, что организм как бы «оберегает» позвонки, располагающиеся на уровне схождения силовых линий, обрекая при этом на перегрузку сопредельные элементы позвоночного столба [3].

Учитывая тот факт, что дистрофические изменения в любом отделе позвоночника даже одного структурного элемента (в данном случае позвонка) отражаются на функционировании остальных [2, 5, 6], была проведена оценка силы взаимосвязи дистрофических изменений в телах позвонков на различных уровнях поясничного отдела позвоночника (данные корреляционного анализа приведены в таблице 3).

Как следует из таблицы 3, наименьшая корреляция (в данном случае – умеренная) по критерию «выраженность жировой дистрофии тел позвонков» отмечена между позвонками L_{III} и L_V . При этом обращает на себя внимание то, что коэффициент корреляции, отражающий силу взаимосвязи между дистрофическими изменениями тел указанных позвонков с анало-

гичными изменениями в сопредельных с ними L_{II} и L_{IV} , оказался наиболее высоким. А это дает основания полагать, что в L_{II} и L_{IV} позвонках дистрофические изменения, судя по наличию сильной связи между изменениями в них и изменениями в статическом и осевом позвонках, будут манифестировать наиболее рано. Любопытно, что при оценке денситометрических показателей, характеризующих выраженность остеопенической дистрофии, таких особенностей не наблюдалось (данные представлены в таблице 4).

Как следует из таблицы 4, между изменениями минеральной плотности позвонков L_I , L_{II} , L_{IV} и L_{III} имеется сильная прямая связь. Причем, показатели, характеризующие минеральную плотность тел позвонков, имели более тесную связь с возрастом ($R=0,7$, $p<0,001$), чем показатели, отражающие степень присутствия желтого костного мозга ($R=0,34$, $p=0,01$).

Не исключено, что эти различия в величине коэффициентов корреляции обусловлены тем, что показатели плотности желтого костного мозга (в отличие от денситометрических показателей, отражающих преимущественно системные изменения [2, 7]), в большей степени отражают локальные изменения именно в тех зонах, где сходятся, согласно остеопатической концепции, векторы статики и перемещения частей тела [3].

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции по критерию «выраженность жировой дистрофии тел позвонков» между L_{III} и L_V с одной стороны, и сопредельными позвонками – с другой Pearson Rank Order Correlations, $p<0,05$)

Уровень корреляции по критерию «выраженность фиброзно-жировой дистрофии позвонков»	Уровень поясничного отдела позвоночника				
	L_I	L_{II}	L_{III}	L_{IV}	L_V
Позвонки L_{III} (статический)	$R = 0,75$	$R = 0,8$	-	$R = 0,8$	$R = 0,56$
Позвонки L_V (шарнирный)	$R = 0,7$	$R = 0,7$	$R = 0,56$	$R = 0,7$	-

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между L_{III} и сопредельными позвонками по Т-критерию, характеризующему минеральную плотность позвонков (Spearman Rank Order Correlations, $p < 0,05$)

Уровень корреляции по критерию «минеральная плотность»	Уровень поясничного отдела позвоночника				
	L_I	L_{II}	L_{III}	L_{IV}	L_V
Позвонки L_{III} (статический)	$R = 0,88$	$R = 0,94$	-	$R = 0,9$	-

Заключение

Таким образом, наиболее ранние и наиболее выраженные дистрофические изменения в телах позвонков (жировая дистрофия) появляются на уровне позвонков L_I-L_{II} и L_{IV}, то есть в местах, сопредельных с зонами наибольшего напряжения двигательной и статической активности позвоночника.

Выявление этих изменений возможно путём вычисления показателей интенсивности МР-сигнала (то есть показателей, косвенно характеризующих выраженность жировой дистрофии тел позвонков). Однако на данный момент нет возрастных нормативов, которые бы позволили адекватно интерпретировать этот показатель. В связи с этим возникает необходимость в разработке таких возрастных (разумеется, с учетом индекса массы тела) показателей, отражающих плотность желтого костного мозга.

Библиографический список

1. Low back pain as perceived by the pain specialist / M. Rizk [et al.] // M.E.J. Anesth. – 2011. – Vol. 21, №2. – P. 215-238;
2. Pathophysiology and biomechanics of the aging spine / M. Papadakis [et al.] // The Open Orthop. J. – 2011. – Vol. 5. – P. 335-342.
3. Орел, А.М. Результаты системного анализа рентгенограмм позвоночника, подтверждающие структуральную остеопатическую концепцию / А.М. Орел // Мануальная терапия. – 2008. – № 30. – С.17-24.
4. Баева, Т.В. Возрастные изменения тел позвонков и межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии / Т.В. Баева // Радиология 2005: материалы всероссийского научного форума, Москва, 31 мая - 3 июня 2005. – М.: МЕДИЭкспо, 2005. – С.27-28.
5. Орел, А.М. Новые принципы лучевой диагностики позвоночника с позиций остеопатической концепции / А.М. Орел // Мануальная терапия. – 2007. – №3, № 27. – С. 48-53.
6. Филлюстин, А.Е. Дистрофические изменения межпозвонковых дисков и морфометрические параметры замыкающих пластинок поясничных позвонков / А.Е. Филлюстин, А.М. Юрковский, И.А. Гончар // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – №1. – С. 99-103.
7. Жарков, П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей / П.Л. Жарков. – М.: Видар-М, 2009. – С. 191-200.

A.E. Filyustsin, A.M. Yurkovskiy, A.A. Gontchar

FEATURES OF DEGENERATIVE CHANGES OF VERTEBRAL BODIES OF LUMBAR SPINE DEPENDING ON THEIR FUNCTIONAL MISSION

There has been performed data analysis of magnetic resonance imaging and osteodensitometry 52 women with osteochondrosis of the lumbosacral spine. It has been established that the earliest and most expressed dystrophic changes occur in the bodies of the vertebrae L_{II} and L_{IV}.

Key words: *degenerative changes of the vertebral bodies*

Поступила 28.08.2014

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРМЕР ПО КРИТЕРИЮ НАКОПЛЕННОЙ ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

²УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины», г. Гомель, Беларусь

Предложен метод оценки эффективности контрмер на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях. Разработана модель, основанная на результатах СИЧ-измерений жителей загрязнённых чернобыльскими радионуклидами НП Республики Беларусь за период 1987-2010 гг., согласно которой вся территория РБ разбита на регионы, однородные по факторам, влияющим на формирование дозы внутреннего облучения. Для регионов, однородных по условиям формирования дозы внутреннего облучения, построены регрессионные линейные зависимости дозы от плотности загрязнений. Модельные, и экспериментальные по результатам СИЧ-измерений, зависимости имеют разный угол наклона, который в работе трактуется как влияние контрмер. Предложен т.н. «фактор контрмер» для оценки эффективности контрмер в различных регионах РБ.

Ключевые слова: ¹³⁷Cs, доза внутреннего облучения человека, плотность загрязнения территории РБ чернобыльскими радионуклидами, контрмеры, регрессионная зависимость

Введение

На территориях, загрязнённых радиоактивными выпадениями в результате аварии на ЧАЭС, проживало несколько сотен тысяч человек, подвергшихся радиоактивному воздействию в различной степени. Критерием оценки радиационного воздействия является доза облучения человека, которая определяет основные медико-биологические последствия пострадавшего от радиационного воздействия населения. Доза состоит из дозы внешнего и внутреннего облучения человека. Базовой пространственной структурой для реконструкции дозы облучения населения, подвергшегося воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, является населённый пункт (НП) проживания [1].

Мощность дозы внешнего облучения монотонно снижается вследствие распада радионуклидов, заглубления их по профилю почвы, контрмер; закономерности изменения ожидаемой дозы внутреннего облучения являются более сложными, менее прогнозируемыми вследствие нерегулярности изменения и зависят от большого

числа факторов, в том числе и от эффективности контрмер. Эффективность проведенных контрмер сложно оценить вследствие различий в радиационной обстановке в НП, возможностей, объемов и времени проведения противорадиационных мероприятий, а также в соблюдении населением вводимых ограничений на разных территориях.

Реконструкция дозы внутреннего облучения опирается на расчетные методы, подкрепляемые результатами инструментальных измерений. При проведении расчетных оценок разделяют источники и пути формирования дозы и периоды развития аварии [2].

Целью работы является оценка эффективности проведенных контрмер в масштабе регионов и административных районов, расположенных на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях. Эффективность контрмер оценивали по величинам накопленных доз внутреннего облучения жителей НП Республики Беларусь за период 1987-2010 гг. по модели, основанной на результатах СИЧ-измерений равновесной активности изотопов цезия, содержащихся в организме человека.

Материал и методы исследования

Материалами для проведения сравнительных оценок являлись средние дозы облучения жителей НП Республики Беларусь. Данные СИЧ-измерений были взяты из банка данных дозиметрического регистра ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» за период 1987-2010 гг. Информация о плотности загрязнения ^{137}Cs была предоставлена Департаментом по гидрометеорологии Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды. Реконструкция средних накопленных доз внутреннего облучения жителей НП была проведена с использованием методологических подходов [2, 3]. Было показано, что основными факторами, влияющими на формирование дозы внутреннего облучения жителей НП, расположенных на загрязненных черномыльскими радионуклидами территориях, является потребление молока и пищевых продуктов леса, особенно грибов. При этом молочный компонент дозы уменьшается вследствие проведенных контрмер и радиационного улучшения пастбищного хозяйства; в то время как уровень загрязнения даров леса практически не меняется. Потребление даров леса жителями сельских НП в значительной степени варьирует в зависимости от урожайности грибов и лесных ягод. В течение послеаварийного периода менялось отношение людей к существующим запретам на потребление загрязненных пищевых продуктов.

Используя обоснованный в работах [4, 5] методический подход, была оценена динамика доз внутреннего облучения взрослых жителей загрязненных черномыльскими радионуклидами НП во времени по результатам СИЧ-измерений, для трех регионов, отличающихся по условиям формирования дозы.

На рисунке 1 приведены средние по годам значения дозы внутреннего облучения жителей НП, отнесенные к плотности загрязнения территории проживания, для трех регионов: Полесье (регион 1), Центр (регион 2) и Северо-Восток (регион 3).

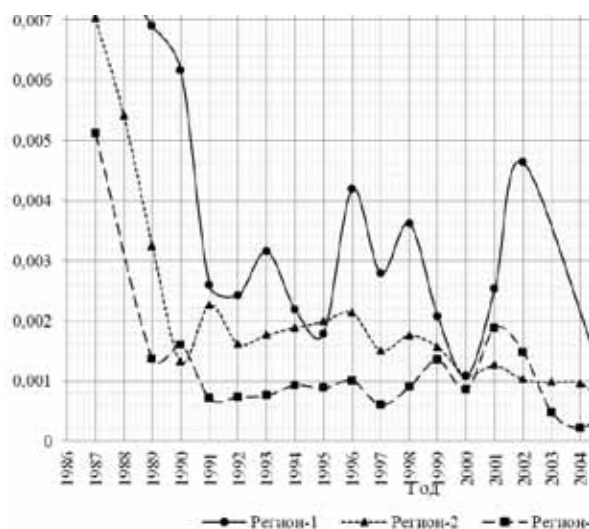


Рисунок 1 – Динамика приведенной дозы внутреннего облучения в период 1987-2008 гг. по данным массовых СИЧ-измерений

Для разработки модели использовались значения средних приведенных доз НП (доза, отнесенная к плотности загрязнения), рассчитанные по результатам СИЧ-измерения с 1987 по 2010 гг. Была сформирована выборка наиболее обследованных и представительных НП, где в качестве выбора использовались значения численности НП (до 100 чел., 100-300 чел. и НП с численностью более 300 чел.) и величина удельной площади леса (менее 0,35, 0,35-0,70, более 0,70).

Среднюю накопленную дозу внутреннего облучения для k -го НП j -го региона с 1987 г. можно рассчитать по зависимостям изменения дозы, приведенных на рисунке 1 при помощи следующего выражения:

$$E_{jk} = \sum_{i=1}^n \sigma_{ik} \cdot K_{ij} \quad (1)$$

где E_{jk} – накопленная доза внутреннего облучения в k -м НП j -го региона, мЗв; K_{ij} – значение приведенной дозы j -го региона в i -й год, мЗв·м²/кБк; σ_{ik} – плотность загрязнения территории НП ^{137}Cs , кБк/м².

Эти зависимости были получены для НП со средними по региону значениями удельной площади леса. Поправки на влияние фактора леса вносили с помощью поправочных коэффициентов, определяемых по про-

цедуре, изложенной в работе [4]. Накопленную дозу для НП с отличными от средних по региону значениями удельной площади леса рассчитывали по соотношению:

$$E_{jk} = K_{\text{попр.к}} \cdot \sum_{i=1}^n \sigma_{ik} \cdot K_{ij} \quad (2)$$

где $K_{\text{попр.}}$ – величина поправочного коэффициента k -го НП, отн. ед.

Для анализа влияния лесного фактора на величину дозы внутреннего облучения весь период после аварии был разбит на четыре характерных временных отрезка.

Первый: 1987-1993 гг. характеризуется соблюдением, в основном, запретительных контрмер: на потребление молока из личных подсобных хозяйств (ЛПХ), на потребление пищевых продуктов леса (грибы, ягоды, дичь), тотальная закупка государством молока, производимого в ЛПХ и, как следствие, постепенная ликвидация личного молочного стада. В этом периоде зафиксированы наиболее высокие уровни загрязнения цезием и стронцием сельскохозяйственной и пищевой продукции.

Второй: 1994-1998 гг. характеризуется началом масштабного проведения контрмер в ЛПХ, началом восстановления личного молочного стада, диверсификация источников получения продуктов питания, часто связанная с игнорированием запретов на использование пищевых продуктов леса.

Третий: 1999-2004 гг. характеризуется стабилизацией радиационной обстановки, проведением контрмер в ЛПХ, резким снижением уровня загрязнения радионуклидами сельскохозяйственной и пищевой продукции, производимой и потребляемой населением (за исключением пищевой продукции леса).

Четвёртый: 2005 г. и по настоящее время характеризуется минимальным за весь послеаварийный период уровнем загрязнения сельскохозяйственных и лесных пищевых продуктов (при этом уровень загрязнения пищевых продуктов леса снизился несущественно), практически недействи-

тельными ограничениями на сбор и потребление «даров леса» на территории проживания, снижением количества обращений лиц из населения по вопросам радиационного контроля продуктов питания.

Результаты исследования

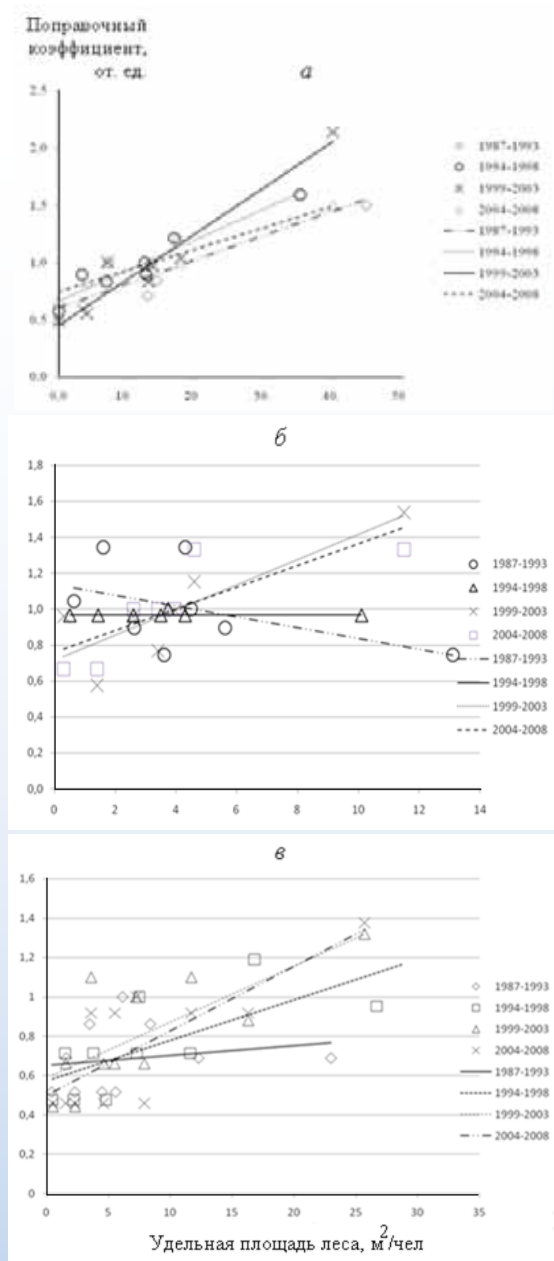
Были получены зависимости значения $K_{\text{попр.}}$ от величины удельной площади леса в виде линейных уравнений вида:

$$y = ax + b \quad (3)$$

где y – значение поправочного коэффициента, относительные единицы, a – угол наклона, b – свободный член. Линейные регрессии для временных отрезков определены по процедуре, описанной в работе [5]. Полученные зависимости приведены на рисунке 2.

Статистические параметры полученных линейных регрессий приведены в таблице 1.

Мы предположили, что различия между модельными и экспериментальными оценками от плотности загрязнения обусловлены непредставительностью выборок сравнения по отношению к исходным выборкам измеренных значений вследствие контрмер. На загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях сложно разграничить НП по применению контрмер, их характеру, объёмам, времени применения, эффективности. Практически во всех НП в той или иной степени были применены противорадиационные меры, имеющие различную эффективность по критерию снижения дозы. Наряду с жесткими контрмерами: эвакуация в мае 1986 г., отселение в августе-сентябре 1986 г., дополнительное отселение в 1991-1992 гг., вывоз детей и беременных женщин на летний период, принятие йодных препаратов, запрет на употребление молока, пищевых продуктов леса, запрет на посещение зон рекреации, охоту и рыбную ловлю; ликвидация молочного стада в ЛПХ и др., проводили сельскохозяйственные мероприятия: выделение новых пастбищ и сенокосов на пахотных землях, известкование почв, внесе-



а – регион 1, б – регион 2, в – регион 3

Рисунок 2 – Зависимости величин и регрессий поправочных коэффициентов от удельной площади леса

ние повышенных доз минеральных удобрений, применение кормовых добавок в виде цезий-связывающих препаратов. Объем и эффективность контрмер коррелирует с величиной плотности загрязнения НП, поэтому мы предложили модифицирующий фактор, т. н. «фактор контрмер», для коррекции модельных значений в виде обратной показательной функции вида:

$$F_c = \frac{m}{z_k^n - 0,5} \quad (4)$$

Где F_c – безразмерный фактор контрмер; m – коэффициент пропорциональности равный для региона 1 – 1,4, региона 2 и 3 – 1; Z – величина, численно равная плотности загрязнения НП в 1986 г., деленная на 37, отн. ед.; n – показатель степени, равный 0,5 для региона 1; 0,6 для региона 2 и 0,33 для региона 3.

Результирующее значение средней накопленной дозы внутреннего облучения жителей НП Республики Беларусь можно рассчитать следующим образом:

$$E_{jk} = F_c \cdot K_{\text{попр.к}} \cdot \sum_{i=1}^n \sigma_{ik} \cdot K_{ij} \quad (5)$$

Используя формулы 4 и 5, проведена оценка средних доз внутреннего облучения жителей для населенных пунктов разных регионов территории радиоактивно-загрязнения Республики Беларусь. Результаты сравнения данных обследования жителей на СИЧ и результатов модельных оценок представлены на рисунке 3.

Таблица 1 – Коэффициенты линейной регрессии $K_{\text{попр}}$ на удельной площади леса в 3-х регионах

Регион	1987-1993 гг.			1994-1998 гг.			1999-2004 гг.			2005-2010 гг.			Среднее	
	a	b	r	a	b	r	a	b	r	a	b	r	a	b
1	0,021	0,60	0,88	0,027	0,66	0,95	0,040	0,45	0,97	0,018	0,74	0,97	0,027	0,61
2	-0,030	1,14	0,40	0	0,97	0	0,070	0,72	0,84	0,060	0,76	0,81	0,065	0,74
3	0,005	0,65	0,18	0,02	0,57	0,70	0,028	0,59	0,74	0,032	0,50	0,78	0,027	0,56

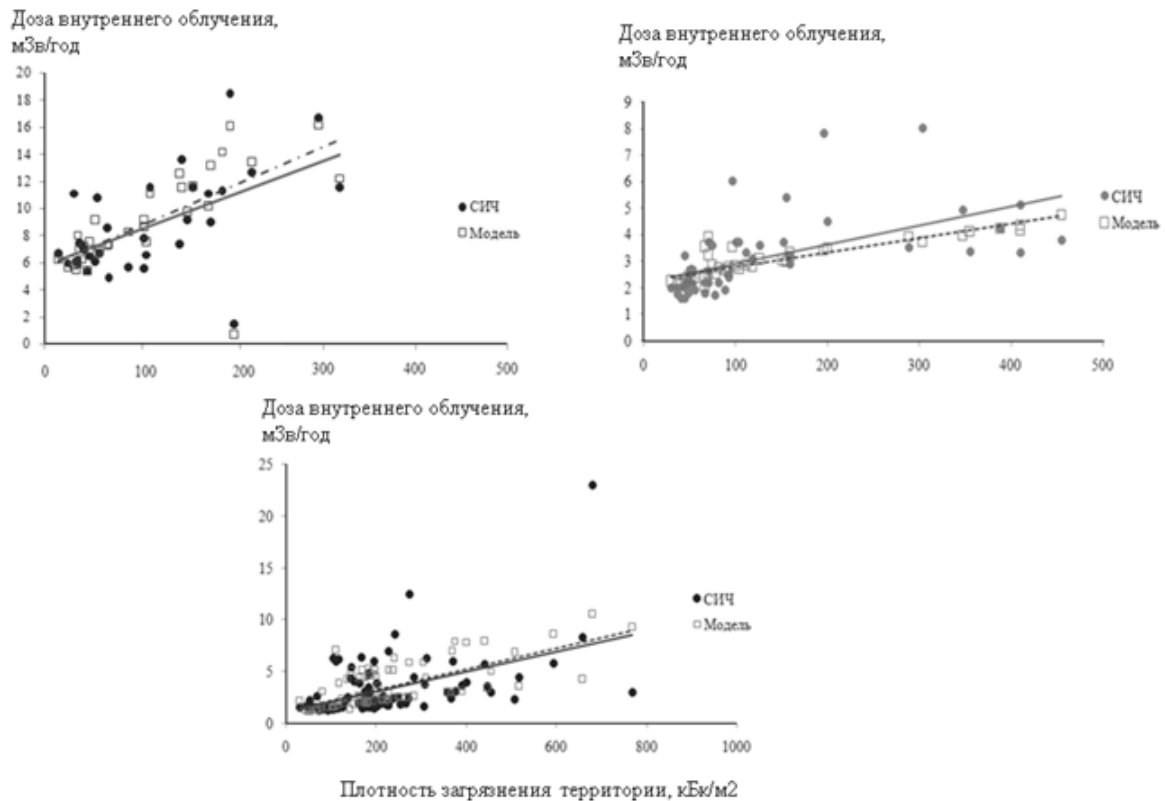


Рисунок 3 – Результаты сравнения данных обследования жителей на СИЧ и результатов модельных оценок

Анализ результатов, полученных на выборках сравнения для 3-х регионов, показал, что с помощью предложенной модели можно адекватно и корректно оценить средние эффективные накопленные дозы внутреннего облучения жителей НП Республики Беларусь, проживающих на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях, начиная с 1987 г.

Результаты сравнения средних доз внутреннего облучения по критерию Манна-Уитни, оцененных по данным обследования жителей на СИЧ и модельных оценок представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Статистические характеристики выборок сравнения

Регион	Средняя доза внутреннего облучения, мЗв		уровень р
	СИЧ	модель	
1	8,6±0,62	8,9±0,60	0,72
2	3,1±0,22	3,3±0,11	0,41
3	3,2±0,33	3,5±0,31	0,63

Модельные оценки, как показано в таблице 2, имеют небольшой консерватизм, что, с одной стороны, не предполагает получение заниженных дозовых оценок, с другой стороны, дают оценки дозы, близкие к значениям, полученным по результатам СИЧ-измерений. Оценки накопленных доз внутреннего облучения, выполненные по предложенной модели, могут, таким образом, являться надёжной основой для индивидуализации дозовых оценок для лиц из Регистра. Зависимости кинетики дозового показателя во времени, приведенные на рисунке 1, получены на измеренных данных большой статистической мощности для выборок, представительных по отношению к совокупности НП, расположенных на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях Республики Беларусь.

Впервые была проведена коррекция дозовых оценок, учитывающая снижение дозы внутреннего облучения в результате проведенных противорадиационных мероприятий. Сравнение экспериментальных и

модельных оценок показало, что модельные оценки дают заниженные значения в области малых плотностей загрязнения и резко повышаются в области больших. Анализ показал, что это связано с включением в выборки НП с различным объемом и эффективностью проведенных контрмер. Применение фактора контрмер F_c привело к однородности соответствующих экспериментальных и расчетных выборок по критерию Манна-Уитни. Использование для оценки эффективности контрмер 10% НП с самыми низкими плотностями загрязнения и 10% НП с самыми высокими привело к следующим значениям эффективности контрмер по дозе внутреннего облучения в интервале 1987-2010 гг.: для 1 региона составляет 2,0, 2 – 3,5, 3 – 2,5. Для отдельных районов рассчитанная эффективность контрмер составляет: Брагинский – 3,3, Хойникский – 3,0, Лоевский – 3,1, Речицкий – 1,3, Буда-Кошелевский – 2,1, Ветковский – 1,7, Добрушский – 2,5, Чечерский – 1,7, Ельский – 1,7, Лельчицкий – 1,7, Наровлянский – 3,2. Иными словами снижение накопленной дозы внутреннего облучения вследствие проведения противорадиационных мероприятий составляет для Полесского региона – 2 раза, Центрального – 3,5 раза, Северо-Восточного – 2,5 раза. Наибольшая эффективность контрмер проявилась в Брагинском, Наровлянском и Хойникском районах (более 3 раз) вследствие наиболее раннего начала и большого объема проведенных контрмер. Следует при этом учесть, что наряду с контрмерами, особенно в первые годы после аварии, проводились и соблюдались самоограничения населения практически на всей загрязненной территории. Поэтому очень сложно определить подлинную эффективность контрмер, и приведенные оценки могут трактоваться как относительные величины эффективности относительно регионов с малыми объемами и масштабами проведенных противорадиационных мероприятий.

Заключение

Накопленная доза облучения, взятая в качестве интегрального критерия эффективности контрмер, является наиболее обоснованным показателем, т.к. контрмеры проводили в разное время в различных регионах, в разных объемах, при различных почвенно-климатических, хозяйственных и социальных условиях, и результаты проведенных контрмер нелинейно распределялись во времени.

Библиографический список

1. Постановление Кабинета Министров Республики Беларусь № 283. – 05.05.1993.
2. Реконструкция средних групповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: утв. гл. сан. вр. Республики Беларусь В.И. Ключеновичем 30.06.2002 г. – Минск, 2002. – 41 с.
3. Реконструкция средней накопленной в 1986-2001 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов РФ, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на ЧАЭС в 1986 г. Методические указания МУ 2.6.1.114-02: утв. гл. сан. вр. РФ Г.Г. Онищенко. – М.: Минздрав России, 2002. – 23 с.
4. Власова, Н.Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н.Г. Власова, Д.Н. Дроздов, Л.А. Чунихин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – №4. – С. 397-406.
5. Рожко, А.В. СИЧ-ориентированный метод оценки годовых доз внутреннего облучения населения в отдаленный период Чернобыльской аварии / А.В. Рожко, О.К. Власов, Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов // Радиация и риск. – 2009. – т.18. – №2. – С. 48-60.

L. Chunikhin, D. Drozdov

**COUNTERMEASURES RELATED EFFECTIVITY UPON
ACCUMULATED INTERNAL DOSES CRITERIA**

A new system of evaluation methods has been developed for the assessment of the accumulated internal irradiation doses of the inhabitants of the populated areas of the Republic of Belarus that were contaminated by the Chernobyl radionuclides. The system is based on the results of WBC measurements. The model is based on the WBC-results of the State Dosimeter Register, made at 1987-2010 years. The dose assessment model is based on the classification of populated areas, on the regional features of the soils, which cause ^{137}Cs to enter the locally grown and produced foods. The model is also based on the building of regressive correlations of accumulated internal doses to the contamination density of the territory of a populated area. Such regressive correlations are made for each region. The influence of indirect factors of dose forming was taken into consideration in dose assessment. Among these factors are the population of the area, and the amount of forested territory around it, which were taken as correction coefficients. The coefficients were determined from the regressive correlation of the correction coefficients to a specific area of forest for each region. So called “countermeasures factor” was used for specification other model results.

Key words: ^{137}Cs , internal irradiation dose, density of contamination of Chernobyl radionuclides, counter-measures, regression dependence

Поступила 18.04.2014

ТИРОЗИНКИНАЗНЫЙ РЕЦЕПТОР FLT3 ПРИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», г. Минск, Беларусь

²УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь

³ГНУ «Объединенный институт проблем информатики
НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

⁴ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Изучена экспрессия рецепторов FLT3 бластными клетками костного мозга при первичных МДС и ОМЛ. Определен статистически значимо высокий уровень экспрессии FLT3 при ОМЛ по сравнению с группой первичных МДС. Проведен анализ соотношения экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга при МДС. Установлено, что выраженность экспрессии FLT3 имеет значительные изменения в зависимости от варианта и характера прогрессирования первичных МДС. При вариантах МДС высокого риска уровень экспрессии FLT3 коррелирует с увеличением количества бластных клеток, пролиферативный потенциал которых возрастает с угнетением апоптотической активности. Уровень экспрессии рецептора FLT3 $\geq 60\%$ статистически значимо снижает кумулятивную вероятность выживания пациентов, что может быть использовано в качестве прогностического критерия при первичных МДС.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, рецептор FLT3, прогноз

Известно, что система передачи сигналов в клетке имеет очень сложную организацию и, несмотря на многочисленные исследования, информация по этому вопросу достаточно фрагментарна. Наиболее подробно из белков, вовлеченных в процесс регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, исследованы тирозин-специфические протеинкиназы, катализирующие перенос фосфата от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней. К этому семейству клеточных белков относится FLT3 (CD135), который представляет собой трансмембранный протеин. Его синтез кодируется одноименным геном, находящимся на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2). Молекулу FLT3 можно условно разделить на две функциональные единицы: рецептор и внутриклеточный каталитический домен, связанные друг с другом трансмембранно. Рецепторная часть рас-

положена на клеточной мембране и состоит из пяти иммуноглобулиноподобных доменов, которые могут связываться с лигандом. Внутриклеточная часть складывается из юкстамембранного домена (JM) и двух каталитических тирозинкиназных доменов (TKD). Связывание с лигандом индуцирует димеризацию тирозинкиназных рецепторов, что приводит к аутофосфорилированию цитоплазматических доменов и нарастанию тирозинкиназной активности. Активация тирозинкиназы стимулирует множество путей дальнейшей передачи сигналов, которые влияют на синтез ДНК, деление клеток, рост, прогрессию, миграцию, дифференцировку и гибель клетки. Экспрессия FLT3-тирозинкиназы обнаруживается преимущественно на гемопоэтических клетках-предшественницах костного мозга, на лимфоцитах тимуса и лимфоузлов, в меньшей степени выраженности – на клетках плаценты, головного мозга, мозжечка и

половых клетках. FLT3 как представитель третьего класса семейства тирозинкиназ (наряду с рецепторами Kit, FMS и PDGF) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток [1]. Его мутации ведут к повреждению и дефектному восстановлению ДНК, повышенной клеточной пролиферации и резистентности к апоптозу. Подобные нарушения процесса рецепторной регуляции внутриклеточных структур являются основным звеном в патогенезе опухолевых заболеваний.

Впервые мутации гена FLT3 были обнаружены при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) в 1996 г. М. Nakao и соавт. [2]. Последующие многочисленные исследования показали, что локализованы они в основном в двух функциональных доменах рецептора: JM и в активационной петле TKD [3, 4]. Внутренние tandemные дубликации FLT3 (FLT3/ITD), по данным разных исследователей, определяются при ОМЛ в 13,2-32% случаев [4, 5]. Со значительно меньшей частотой эта мутация обнаруживается при ОЛЛ, в основном с бифенотипическим иммунофенотипом, и абсолютно отсутствует при хроническом миелолейкозе, хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах и у здоровых доноров в клетках костного мозга и пуповинной крови. Во всех исследованиях у пациентов с FLT3/ITD были статистически значительно выше количество лейкоцитов и процент бластных клеток в крови и костном мозге, что подтверждает возможную роль FLT3 в пролиферации и выживании лейкозных бластных клеток [3, 6]. Хотя одновременно с этим фактом существует и значительная гетерогенность клинических исходов ОМЛ как в группе пациентов с наличием FLT3-ITD, так и с диким типом FLT3 [7]. Мутации в киназном домене FLT3 (FLT3/TKD) при ОМЛ встречаются значительно реже (6,4-7,7%), при этом в основном при М4 эозинофильном варианте и inv16, а также при М5b варианте ОМЛ [8].

При первичных миелодиспластических синдромах (МДС) мутации FLT3 об-

наруживаются достаточно редко (у 0,95-4% пациентов) [9, 10], в связи с чем определение прогностического потенциала этого параметра затруднительно. Информация различных исследователей в отношении прогностического значения мутаций FLT3 при МДС весьма противоречива. По данным одних авторов у пациентов с МДС наличие FLT3-ITD коррелирует с множественными хромосомными aberrациями, избыточным количеством бластов в костном мозге и неблагоприятным течением заболевания [10, 11]. По информации других исследователей обнаружение мутаций FLT3 не предсказывает неблагоприятный исход как МДС, так и хронического миеломоноцитарного лейкоза, хотя частота FLT3-ITD возрастает по мере прогрессирования заболевания и трансформации в острый лейкоз [9].

В этой связи, возможно, будет информативен анализ экспрессии FLT3 рецепторов на клетках костного мозга. Исследование экспрессии рецептора FLT3 на бластных клетках при гемобластозах показало её высокий уровень в 70-100% случаев ОМЛ и в 87-100% случаев острых лимфобластных лейкозов [12]. Экспрессия FLT3 не была обнаружена на клетках крови и костного мозга при хроническом миелолейкозе, но при этом наблюдалось очень высокое количество рецепторов во время бластного криза независимо от его иммунологического варианта [13]. Тот факт, что уровень экспрессии FLT3 бластными клетками миелоидной, В- и Т-лимфоидных лейкоэмических линий значительно превосходит уровень экспрессии клетками нормального костного мозга, позволил предположить, что экспрессия FLT3 может играть роль в пролиферации и выживании лейкоэмических клеток. Также при ОМЛ обнаружена зависимость между количеством FLT3 рецепторов и цитогенетическими аномалиями: прямая с MLL aberrациями и обратная с inv(16). При этом степень экспрессии FLT3 значительно коррелировала с ответом на индукционную и постиндукционную терапию и абсолютно не была свя-

зана с наличием FLT3/ITD [14]. При первичных МДС данные по изучению степени экспрессии FLT3 на клетках костного мозга практически отсутствуют.

Целью работы явилось изучение экспрессии рецепторов FLT3 бластными клетками костного мозга при первичных МДС для оценки прогностического потенциала и установления связи с прогрессированием заболевания.

Материал и методы исследования

В настоящем исследовании анализ экспрессии рецепторов FLT3 на клетках костного мозга проведен у 60 пациентов с первичными МДС и 24 пациентов с ОМЛ (группа сравнения), находившихся на лечении в отделениях гематологии УЗ «9 городская клиническая больница» (г. Минск) и ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель). Материалом исследования служили клетки костного мозга. Забор костного мозга осуществлялся после подписания пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании. Экспрессию рецепторов FLT3 на клетках костного мозга определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США), оснащенном тремя лазерами (488 нм, 633 нм, 405 нм), с помощью набора моноклональных антител FLT3 (CD135), R&DSystems (США). В статистическом анализе результаты измерений количественных переменных исследования представлены медианой и размахом (медиана (мин...макс)), категориальных переменных – количеством и процентами от численности группы (n (%)). Анализ данных выживаемости проводился на основе оценки Каплан-Майера. Данные по выживаемости представлены процентом выживших и стандартной ошибкой. Для установления различий по выживаемости в группах использовался лог-ранговый критерий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты и рисунки выполнены в статистическом пакете R версия 3.0.1. [15].

Результаты исследования

В результате исследования определен статистически значимо высокий уровень экспрессии FLT3 при ОМЛ по сравнению с группой первичных МДС (80,6 (7,24...98,5) и 49,05 (0,7...97)% соответственно, $p=0,002$) (рисунок 1). При этом установлена высокая вариабельность экспрессии FLT3 при различных вариантах МДС. Так, наименьшее количество рецепторов зарегистрировано при вариантах RA и 5q-синдром (11,5 (0,7...76)%). По сравнению с этими вариантами у пациентов с RCMD и RAEB уровень экспрессии FLT3 был статистически значимо выше (52 (4,5...91,5)% и 62 (1,4...97)% соответственно) (рисунок 1).

Для принятия клинического решения варианты МДС условно распределяются по степени риска с учетом количества бластных клеток костного мозга согласно классификации ВОЗ (2008). Анализ экспрессии FLT3 в зависимости от количества бластных клеток в костном мозге выявил значительные различия между низкой и высокой группами риска. Так, варианты МДС низкого риска с количеством бластов до 5% характеризовали 22,8 (0,7...91,5)% клеток с экспрессией рецепторов FLT3. В то время как при вариантах МДС с количеством бла-

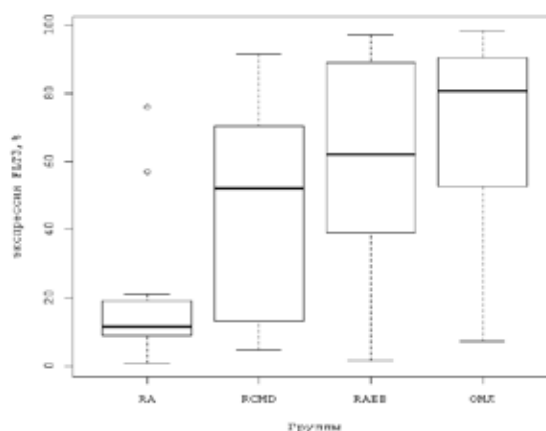


Рисунок 1 – Экспрессия FLT3 на клетках костного мозга при первичных миелодиспластических синдромах и острых миелобластных лейкозах

стов 5-9% экспрессия FLT3 составила 51,1 (1,4...94,0)%, а при вариантах с количеством бластов $\geq 10\%$ – 76,0 (14,3...97,0)%. Таким образом, при увеличении количества бластных клеток в костном мозге и прогрессировании первичных МДС повышается выраженность экспрессии FLT3.

Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от экспрессии FLT3 показал, что высокий уровень данного рецептора ($\geq 60\%$) статистически значимо снижает кумулятивную вероятность сохранения жизни (рисунок 2). Так, при экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга до 60% трехлетняя выживаемость составляет 58,7 (11,2)%. В группе с уровнем экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга $\geq 60\%$ половина пациентов имеют показатель общей выживаемости в пределах одного года, а максимальное зафиксированное значение продолжительности жизни достигает 18 мес. (рисунок 2).

Современные данные о генезе МДС позволяют предположить мозаичный характер кроветворения, когда гемопоэз представлен как генетически нестабильным клоном, так и нормальными кроветворными элементами. При этом большой

интерес вызывает изучение механизмов и проявлений прогрессирования нестабильного клона, а также конкурирующих отношений между злокачественными и нормальными клеточными элементами. На сегодняшний день предполагают участие повышенного апоптоза в ограничении опухолевой прогрессии при МДС. Это положение послужило основанием для исследования взаимодействия процессов пролиферации и апоптоза у пациентов с первичными МДС. Анализ соотношения уровня экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга позволил выделить три клеточных кластера (рисунок 3). Практически у всех пациентов при уровне экспрессии CD95 $>40\%$ количество рецепторов FLT3 не превышает 60%. Подобное соотношение выраженности экспрессии CD95 и FLT3 указывает на разнонаправленность процессов апоптоза и пролиферации в костном мозге при МДС. В группе пациентов с экспрессией CD95 $\leq 40\%$ уровень экспрессии FLT3 значительно варьирует. При сохранении соотношения, когда экспрессия FLT3 составляет до 60% при уровне экспрес-

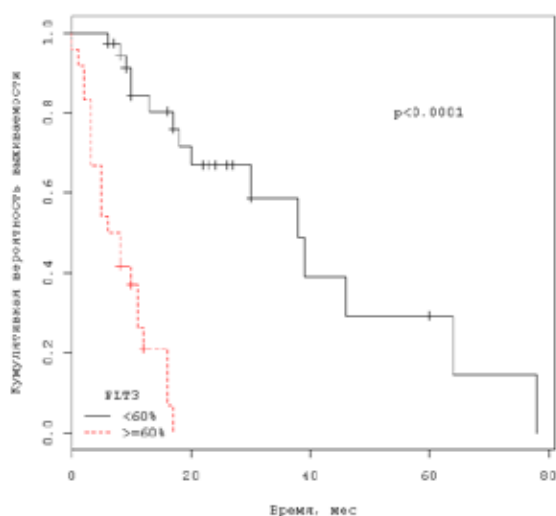


Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от уровня экспрессии FLT3

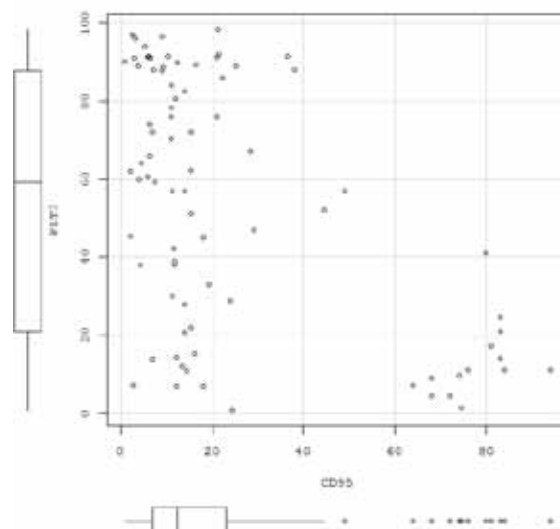


Рисунок 3 – Соотношение уровня экспрессии рецепторов CD95 и FLT3 бластными клетками костного мозга у пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами

сии CD95 >40%, летальный исход отмечен в 25% случаев (16/4), медиана выживаемости составляет 25 (9...78) месяцев. При этом трансформация в острый лейкоз произошла у 31,2% (16/5) пациентов в течение 24,5 (2...78) месяцев. Однако с угнетением апоптотической активности пролиферативный потенциал бластных клеток костного мозга возрастает. И в группе пациентов, имеющих уровень экспрессии FLT3 $\geq 60\%$ при экспрессии CD95 $\leq 40\%$, регистрируется наиболее неблагоприятное течение заболевания: летальность 87,5% (24/21), трансформация в острый лейкоз 54,2 % (24/13) в течение 3 (2...16) месяцев и медиана выживаемости всего 7 (1...17) месяцев. Среди пациентов со сниженной активностью процессов апоптоза (CD95 $\leq 40\%$), но уровнем экспрессии FLT3 еще не превышающем 60%, летальный исход составляет 55% случаев (20/11), средняя длительность периода до трансформации – 8 (2...46) месяцев с частотой наступления события 75% (20/15), а медиана выживаемости – 10 (6...46) месяцев.

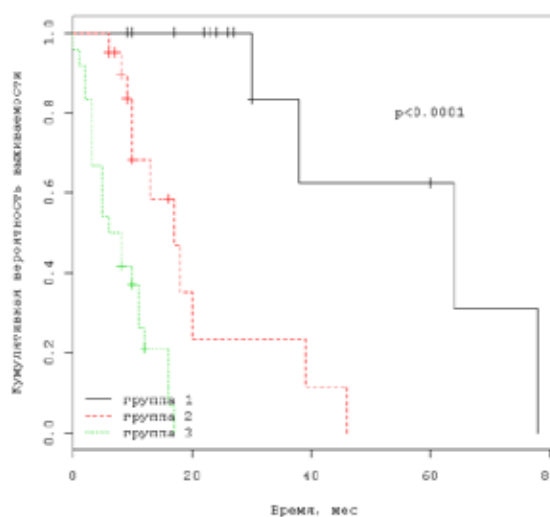
Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от соотношения выраженности экспрессии FLT3 и CD95 бластными клетками костного мозга показал статистически значимую низкую кумулятивную вероятность выживания в группе с высокой экспрессией FLT3 ($\geq 60\%$) и низкой CD95 ($\leq 40\%$), где 50 % пациентов имеют продолжительность жизни менее 12 месяцев. При этом максимальное значение продолжительности жизни составляет 18 мес. По сравнению с этой группой у пациентов, имеющих уровень экспрессии CD95 более 40% и FLT3 <60%, и у пациентов, имеющих количество клеток с рецепторами CD95 $\leq 40\%$ и FLT3 <60%, показатели общей выживаемости статистически значимо выше. Так, трехлетняя выживаемость в группе с уровнем экспрессии CD95 более 40% и FLT3 <60% составляет 83,3 (15,2) % и 23,4 (14,0) % в группе уровнем экспрессии CD95 $\leq 40\%$ и FLT3 <60% (рисунок 4).

Такое сочетание разнонаправленности уровня экспрессии рецепторов FLT3

($\geq 60\%$) и CD95 ($\leq 40\%$) на бластных клетках костного мозга при МДС является отражением патологических процессов, характеризующих прогрессирование заболевания. При МДС высокая апоптотическая активность служит фактором, ограничивающим клоновую прогрессию. Угнетение процессов апоптоза сопровождается потерей контроля над клеточным циклом и процессами пролиферации, что ведет к экспансии патологического клона. То есть, при МДС процесс клеточной клоновой пролиферации нарастает с угасанием апоптотической активности, что является весьма неблагоприятным прогнозом относительно выживаемости.

Заключение

Исследование экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга показало статистически значимо высокий процент клеток, имеющих тирозинкиназные рецепторы, при ОМЛ по сравнению с группой



группа 1 - степень экспрессии CD95 >40%, FLT3 <60%
группа 2 - степень экспрессии CD95 $\leq 40\%$, FLT3 <60%
группа 3 - степень экспрессии CD95 $\leq 40\%$, FLT3 $\geq 60\%$

Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от соотношения уровня экспрессии FLT3 и CD95 бластными клетками костного мозга

первичных МДС. При этом выраженность экспрессии FLT3 при МДС весьма неоднородна и имеет значительные изменения в зависимости от варианта и характера прогрессирования. Уровень экспрессии тирозинкиназного рецептора FLT3 повышается при увеличении количества бластных клеток в костном мозге и прогрессировании первичных МДС. Анализ соотношения уровня экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга показывает разнонаправленность процессов апоптоза и пролиферации в костном мозге при МДС. Угнетение апоптотической активности сопровождается возрастанием пролиферативного потенциала бластных клеток. Тот факт, что высокий уровень экспрессии рецептора FLT3 ($\geq 60\%$) статистически значимо снижает выживаемость пациентов, можно использовать для определения прогностических критериев прогрессирования первичных МДС. Наличие уровня экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга 60% и выше в сочетании со снижением экспрессии CD95 менее 40% служит неблагоприятным прогностическим фактором, резко ограничивающим вероятность выживания при МДС

Библиографический список

1. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases / H. Liu [et al.] // EMBO J. – 2007. – Vol. 26. – P. 891-901.
2. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia / M. Nakao [et al.] // Leukemia. – 1996. – Vol. 10. – P. 1911-1918.
3. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: Association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis / Ch. Thiede [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 4326-4335.
4. FLT3 mutation and leukemia / P.D. Kottaridis [et al.] // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 122. – P. 523-538.
5. Gene mutations, epigenetic dysregulation, and personalized therapy in myeloid neoplasia: Are we there yet? / O. Odenike [et al.] // Semin Oncol. – 2011. – Vol. 38. – P. 196-214.
6. FLT3-ITD up-regulates MCL-1 to promote survival of stem cells in acute myeloid leukemia via FLT3-ITD-specific STAT5 activation / G. Yoshimoto [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 5034-5043.
7. Functional pathway analysis using SCNP of FLT3 receptor pathway deregulation in AML provides prognostic information independent from mutational status / A. Cesano [et al.] // PLoS ONE. 2013. – Vol. 8(2): e56714. doi:10.1371/journal.pone.0056714
8. Point mutations of the FLT3-receptor tyrosine kinase in patients with acute myeloid leukemia – results of an intergroup analysis of the AML CG study and the AML96 study of the SHG / Ch. Thiede [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 606a, abstr. 2237
9. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia / N.Daver [et al.] // Am J Hematol. – 2013. – Vol. 88. – P. 56-59.
10. Изучение мутаций генов FLT3 и NPM1 у больных миелодиспластическим синдромом и смешанными миелоидными заболеваниями / С.В. Грицаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – № 6. – С. 671-676.
11. Internal tandem duplication of *fms*-like tyrosine kinase 3 is associated with poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome / L.Y. Shih [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 101. – P. 989-998.
12. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia / M. Nakao [et al.] // Leuk: Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK. – 1996. – Vol. 10. – P. 1911-1918.
13. Expression of the FMS/KIT-like gene FLT3 in human acute leukemias of the myeloid and lymphoid lineages / F. Birg [et al.] // Blood. – 1992. – Vol. 80. – P. 2584-2593.
14. Disease characteristics and prognostic implications of cell surface FLT3 Receptor (CD135) expression in pediatric acute myeloid leukemia – A Report from Children's Oncology Group / K. Tarlock [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 21. – P. 2609.

15. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing / R Core Team // Vienna, Austria. – 2013. – Available at: <http://www.R-project.org/>.

N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva

**FLT3 RECEPTOR TYROSINE KINASE IN DE NOVO
MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME**

We have investigated the expression of FLT3 receptor on bone marrow blast cells in de novo MDS and AML. We have defined a higher level of FLT3 expression in AML compared with MDS. We analyzed the ratio of the degree of expression FLT3 and CD95 receptors on bone marrow blasts in MDS. We found that the degree of FLT3 expression is changing depending on the variant and the MDS progression. When high-risk MDS variants FLT3 expression correlates with the number of blasts, their proliferative potential increases with decreasing of activity apoptosis. FLT3 receptor expression $\geq 60\%$ significantly reduces the overall survival of patients and can be used as a prognostic factor in MDS.

Keywords: *myelodysplastic syndromes, receptor FLT3, prognosis*

Поступила 30.06.2014

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НУТРИЦЕВТИКА «ЛЮТАКС
АМД ПЛЮС» У ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

¹УЗО «Гомельская областная специализированная
клиническая больница», г. Гомель, Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

³ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Длительный прием нутрицевтика Лютакс АМД плюс (Santen) способствует повышению зрительных функций, уменьшает выраженность патологических изменений на глазном дне, хорошо переносится и тем самым повышает качество жизни пациента. Лютакс АМД плюс может быть рекомендован для профилактики и лечения возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дистрофия, макулярный пигмент, лютеин, Лютакс АМД плюс, качество жизни*

Введение

Увеличение общей продолжительности жизни человека сопровождается ростом дистрофических заболеваний сетчатки, что является основной причиной слепоты и слабо зрения этой категории пациентов. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) составляет от 40% до 76,5% и занимает третье место среди причин значительного снижения зрения у людей старше 50 лет. ВМД – основная причина стойкой утраты центрального зрения в развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире к 2050 году число людей старше 60 лет увеличится приблизительно втрое. Примерно треть населения в экономически развитых странах к этому времени будет относиться к старшей возрастной группе, что повлечет увеличение заболеваний, связанных с возрастом, в том числе и со стороны органа зрения [1, 2].

ВМД – хроническое прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной сетчатки [3, 4]. Особая значимость ВМД объясняется центральной локализацией процесса. По мнению ряда авторов, вероятность вовлечения парного глаза составляет 10-15%

в год после поражения первого, и через 5-8 лет уже 70% больных страдают потерей центрального зрения обоих глаз [5].

В настоящее время существует четыре основные теории патогенеза ВМД: первичное старение пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха, окислительный стресс, первичные генетические дефекты, нарушение кровоснабжения глазного яблока. В последнее время существенную роль в патогенезе ВМД отводят окислительному стрессу, заключающемуся в повреждении тканей глаза вследствие дисбаланса в системе образования свободных радикалов и антиоксидантной защиты [6].

Потеря зрительных функций у пациентов старшей возрастной группы в настоящее время становится крайне серьезной как в медицинском, так и в экономическом плане.

Одним из основных направлений профилактики и лечения ВМД является применение лекарственных препаратов, которые содержат каротиноиды, витамины, микроэлементы и антоцианины. Конечный результат лечения на различных стадиях заболевания – замедление дистрофического процесса, стабилизация зрительных функций и сохранение качества жизни на протяжении длительного времени.

Исследования в области качества жизни, в том числе и у офтальмологических больных, являются одним из наиболее актуальных направлений современной медицины. Впервые термин «качество жизни» появился в западногерманской и американской социологии при обсуждении проблем индустриального и постиндустриального общества. Вместе с тем в литературе встречаются различные формулировки понятия «качество жизни». В современной медицине используется термин Health-Related Quality of Life (HRQOL – «качество жизни, связанное со здоровьем»). HRQOL – это степень комфортности человека, как внутри себя, так и в рамках своего общества. Изучение HRQOL позволяет определить факторы, которые способствуют улучшению жизни и обретению ее смысла [7, 8]. Качество жизни, являясь комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального статуса человека, основанного на его субъективном восприятии, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем.

Цель работы: оценить изменение качества жизни пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фоне применения нутрицевтика Лютакс АМД плюс (Santen).

Материал и методы исследования

Обследовано 48 пациентов (96 глаз), страдающих возрастной макулярной дегенерацией: мужчин 20 человек (41,7%), женщин – 28 (58,3%).

Средний возраст составил $62,31 \pm 2,31$ года (от 53 до 68 лет). Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование до лечения и через 3 месяца после непрерывного приема нутрицевтика Лютакс АМД плюс. Выполнялись: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, фундускопия, ультразвуковое В-сканирование, электроретинография (ЭРГ), оптическая когерентная томография сетчатки.

Лютакс АМД плюс назначали по 1 капсуле 1 раз в день непрерывно в течение трех месяцев, в состав которого входит:

лютеин – 3 мг, зеаксантин – 0,19 мг, омега-3 ПНЖК – 150 мг, в т.ч.: докозагексаеновая кислота – 64,5 мг, эйкозапентаеновая – 9 мг, антоцианины – 5 мг, витамин С – 120 мг, витамин Е – 40 мг, цинк – 15 мг, медь – 0,5 мг (инструкция по применению).

Для определения качества жизни использовался опросник National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEIVFQ). Среди основных задач при создании NEIVFQ называлось максимальное отражение всего разнообразия изменений в жизни больного в связи со снижением функции зрения. NEIVFQ состоит из 51 вопроса, ответы на которые составляют значения 13 субъективных показателей: общее здоровье, общий показатель состояния зрительных функций, боль в глазах, зрение вдаль и зрение вблизи, периферическое зрение, цветовое зрение, вождение автомобиля, участие в общественной жизни, психическое здоровье в связи с изменением зрения, ожидаемые изменения в состоянии зрительных функций, ограничения в привычной деятельности и степень зависимости от окружающих в связи с состоянием зрительных функций [9, 10].

Обработка данных проводилась с использованием программы Statistica версии 8,0, StatSoft, Австралия-США. Определение распределения количественных параметров проведено в соответствии с W-критерием Шапиро-Уилка. Приводимые параметры представлены в формате: среднего значения (M) $\pm$ ошибка среднего (m).

Для повторных внутригрупповых сравнений использовалась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. Обработка результатов опросников по качеству жизни выполнялась в рамках научной работы на кафедре общественного здоровья и здравоохранения УО «Гомельский государственный медицинский университет». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

При офтальмоскопии на глазном дне у исследуемых пациентов обнаруживались

множественные друзы (рисунок 1А), перераспределение пигмента с участками гипер- и гипопигментации. У 30 % количество друз насчитывалось от 8 до 15, у 70% – 16 и более. Диаметр друз более 65 мкн.

На томограммах среди обследованных пациентов отмечено, что друзы выглядят в виде «бугорков», располагающихся на уровне пигментный эпителий – хориокапилляры.

После проведенного курса терапии Лютакс АМД плюс отметилась повышение остроты зрения. До лечения скорректированная острота зрения лучшего глаза составила $0,47 \pm 0,03$, после – $0,53 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), при обследовании парного глаза скорректированная острота зрения до лечения составляла $0,12 \pm 0,04$, после – $0,20 \pm 0,06$ ($p > 0,05$).

При исследовании глазного дна визуально отмечалось уменьшение количества друз (рисунок 1Б), уменьшение диспигментации в макуле, выравнивание плотности пигментного эпителия. У 15% – количество друз после лечения насчитывалось

меньше 6, размеры менее 63 мкн (соизмеримо с $\frac{1}{2}$ диаметра венулы у ДНЗ).

Положительная динамика в состоянии комплекса пигментный эпителий-хориокапилляры зарегистрировано также было на томограммах макулярной зоны сетчатки (рисунок 2).

Многочисленными исследованиями установлено, что риск возникновения ВМД напрямую зависит от оптической плотности макулярных пигментов. Международные исследования AREDS (Age-Related Eye Disease Study), LUNA (Lutein nutrition effects measured by autofluorescence) Study убедительно показали, что использование лютеина и зеаксантина может замедлить течение ВМД [3, 5].

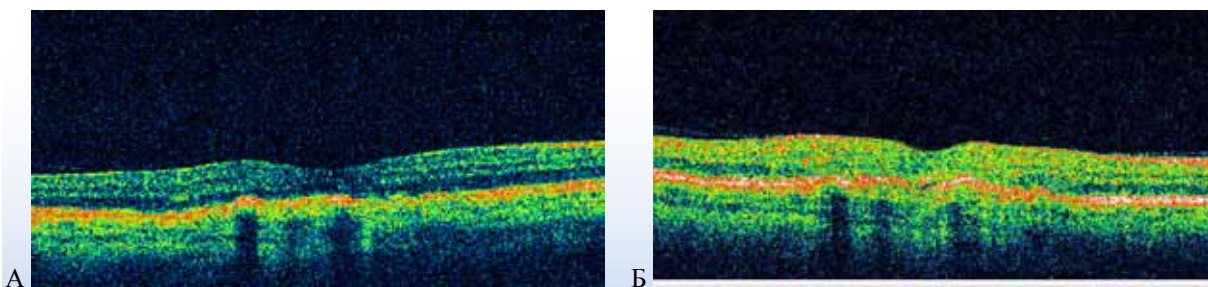
При проведении повторного электрофизиологического исследования получено увеличение амплитудных показателей различных видов ЭРГ (таблица).

Как следует из данных таблицы, увеличилась амплитуда как а-, так и b-волны



А – до лечения, Б – после

Рисунок 1– Глазное дно пациента с ВМД



А – до лечения, Б – после

Рисунок 2 – Томограмма макулярной зоны сетчатки пациента с ВМД

Таблица – Результаты электрофизиологического исследования ($M \pm m$)

Вид исследования	До лечения		После лечения (через 3 месяца)	
	амплитуда а-волны, (мкВ)	амплитуда b-волны, (мкВ)	амплитуда а-волны, (мкВ)	амплитуда b-волны, (мкВ)
	n=96	n=96	n=96	n=96
Общая ЭРГ	18,50±3,19	49,60±5,10	25,57±3,38*	59,83±5,02*
Палочковая ЭРГ	13,49±2,15	40,78±3,52	20,26±2,37*	55,96±4,04*
Колбочковая ЭРГ	10,55±2,15	38,90±2,42	18,02±2,40*	58,37±4,31*
	амплитуда волн (мкВ)		амплитуда волн (мкВ)	
Ритмическая ЭРГ (30 Гц)	22,85±1,12		28,19±1,43*	

Примечание: * – $p < 0,05$.

различных видов ЭРГ. Наибольшее увеличение амплитуды волн в сравнении и исходными данными получено при регистрации колбочковой ЭРГ: увеличение амплитуды а-волны на 70%, b-волны – на 50% ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Динамика ретинального электрогенеза коррелировала с клиническими данными. Улучшение функционального состояния центральных отделов сетчатки связано с уменьшением количества и диаметра ретинальных друз, их уплощением, частичным восстановлением контакта нейральной сетчатки с ретинальным пигментным эпителием и хориокапиллярным слоем. Так же параллельно с возрастанием ретинальной функции макулярной области отмечалось повышение функциональной активности периферических отделов сетчатки.

Данный эффект объясняется тем, что для нормального функционирования клеток сетчатки требуются полиненасыщенные омега-3 докозогексаеновая и эйкозогексаеновая жирные кислоты, что содержит нутрицевтик Лютакс АМД плюс. Омега-3 жирные кислоты содержатся в сетчатке глаза, но с возрастом их концентрация снижается и требует восстановления. Омега-3 ПНЖК обеспечивают приток энергии, необходимой для передачи импульсов, передающих сигнал от клетки к клетке, защищают фоторецепторы от окислительного повреждения [11].

В ходе исследования, оценивая результаты опроса (опросник NEIVFQ) и сопоставляя их с показателями остроты зрения,

нами установлено, что снижение остроты зрения приводит к снижению показателей качества жизни. 68,5 % пациентов с ВМД состояние зрения оценивали как плохое, 31,5 % оценивали как удовлетворительное, отмечали трудности при шитье, мелком ремонте, снижении активности чтения. Все пациенты испытывали чувство тревоги из-за возможного прогрессирования заболевания, приводящего к снижению зрительных функций. 69,5% вели достаточно активный образ жизни, 34,0 % продолжали работать.

Через 3 месяца после непрерывного приема Лютакс АМД плюс пациенты оценивали свое состояние как плохое в 24,6% случаев и как удовлетворительное – в 75,4 %. Все пациенты отметили улучшение общего состояния и улучшение настроения. Также все пациенты отметили субъективное повышение остроты зрения, улучшение четкости изображения. Были отмечены улучшение сумеречного зрения у 40,7 % пациентов, 52,5 % отметили улучшение цветовосприятия и различение оттенков, у 11,2 % отмечалось уменьшение пресбиопических жалоб. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата.

Таким образом, насыщение сетчатки глаза каротиноидами, антоцианинами, микроэлементами, витаминами, омега-3 ПНЖК способствует повышению функциональной активности клеток, улучшению метаболических процессов, препятствует чрезмерному проявлению фототоксического эффекта, что тормозит прогрессирова-

ние заболевания, приводит к повышению качества зрения и качества жизни.

Заключение

Длительный прием нутрицевтика Лютакс АМД плюс способствует повышению зрительных функций, уменьшает выраженность патологических изменений на глазном дне, хорошо переносится и тем самым повышает качество жизни пациента.

Лютакс АМД плюс может быть рекомендован для профилактики и лечения ВМД.

Библиографический список

1. Шадричев, Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация / Ф.Е. Шадричев // Современная оптометрия. – 2008. – №6. – С. 27-34.
2. Возрастная макулярная дегенерация / Приложение к журналу «Офтальмологические ведомости» // Американская Академия Офтальмологии, Экспертный Совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная Ассоциация врачей-офтальмологов. – 2009. – 84 с.
3. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8 // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P. 1417-1436.
4. Морфофункциональные изменения макулярной области сетчатки при су-

хой форме возрастной макулодистрофии (обзор) / О.Н. Онуфрийчук [и др.] // Клин. офтальмол. – 2013. – №3. – С. 123-130.

5. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study / M. Trieschmann [et al.]. – Exp. Eye. Res. – 2007. – Apr. 84(4). – P. 718-728.

6. Кравчук, Е.А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз / Е.А. Кравчук // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120, №5. – С. 48-51.

7. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова // М., ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.

8. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project / G.S. Rubin [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42 (1). – P. 64-72.

9. Yelin, E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace / E. Yelin // NAP. – 1999. – 123p.

10. Лисочкина, А.Б. Применение опросника NEI VFQ-25 для оценки качества жизни пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / А.Б. Лисочкина, Т.И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т. III, № 1. – С. 26-30.

11. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy / R. Klein [et al.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – P. 1767-1778.

A. Kurilenko, T. Bobr, Yu. Razhko

EXPERIENCE OF APPLICATION OF NUTRACEUTICAL «LUTAX AMD PLUS» IN PATIENTS WITH INITIAL STAGE OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Prolonged intake of nutraceutical Lutax AMD plus (Santen) improves visual functions, reduces the severity of pathological changes in the eyeground, is well tolerated and thereby improves the quality of life of the patient. Lutax AMD plus can be recommended for preventing and treating age-related macular degeneration.

Key words: *age-related macular degeneration, macular pigment, lutein, Lutax AMD plus, quality of life*

Поступила 27.07.2014

УДК 617.7-007.681+617.7-073.178-071

А.В. Куроедов^{1,2}, Р.В. Авдеев³, А.С. Александров¹,
Н.А. Бакунина⁴, А.С. Басинский⁵, Е.А. Блюм⁶,
А.Ю. Брежнев⁷, Е.Н. Волков⁸, И.Р. Газизова⁹,
А.Б. Галимова¹⁰, О.В. Гапонько¹¹, В.В. Гарькавенко¹²,
А.М. Гетманова¹³, В.В. Городничий¹, М.С. Горшкова¹⁴,
А.А. Гусаревич¹⁵, С.В. Диордийчук¹, Д.А. Дорофеев¹⁶,
С.А. Жаворонков¹⁴, П.Ч. Завадский¹⁷, О.Г. Зверева¹⁸,
У.Р. Каримов¹⁹, А.В. Кулик²⁰, С.Н. Ланин²¹,
Дж.Н. Ловпаче²², И.А. Лоскутов²³, Е.В. Молчанова²⁴,
В.Ю. Огородникова¹, О.Н. Онуфрийчук²⁵,
С.Ю. Петров²⁶, Ю.И. Рожко²⁷, Т.А. Сиденко²⁸

ПЕРВИЧНАЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНАЯ ГЛАУКОМА: В КАКОМ ВОЗРАСТЕ ПАЦИЕНТА И ПРИ КАКОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЖЕТ НАСТУПИТЬ СЛЕПОТА

¹ФКГУ «МУНКЦ им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; ³ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ⁴ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, Москва; ⁵ООО ОЦ проф. С.Н. Басинского, Орел; ⁶КДП ООБ, Шымкент, Казахстан; ⁷ГОУ ВПО КГМУ, Курск; ⁸ГБОУЗ ОКБ им. П.А. Баяндина, Мурманск; ⁹ГБОУ ВПО БГМУ, Уфа; ¹⁰ФГБУ «ВЦГПХ» МЗ РФ, Уфа; ¹¹ГБОУЗ ККБ № 2, Владивосток; ¹²ГОУ ВПО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ¹³ОБ №1, Брянск; ¹⁴ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М. Филатова, Москва; ¹⁵НУЗ «ДКБ» ОАО «РЖД», Новосибирск; ¹⁶ГБУЗ ОКБ №3, Челябинск; ¹⁷УО «ГГМУ», Гродно, Беларусь; ¹⁸ГАУЗ РКОБ МЗРТ, Казань; ¹⁹Сырдарьинская ООБ, Гулистан, Узбекистан; ²⁰ОАО Медицина, Москва; ²¹КГБУЗ ККОКБ им. П.Г. Макарова, Красноярск; ²²ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва; ²³НУЗ ДКБ им. Н.А. Семашко, Москва; ²⁴ГБОУ ВПО ГМА, Омск; ²⁵СПб ГБУЗ ДЦ № 7, Санкт Петербург; ²⁶ФГБУ НИИ ГБ РАМН, Москва; ²⁷ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», УО «ГомГМУ», Гомель, Беларусь; ²⁸МБУЗ ГКП № 5, Пермь; Группа исследователей Российского глаукомного общества «Научный авангард», 2011-2014 ©

Для определения предполагаемой продолжительности сроков течения заболевания и возраста пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в протокол исследования включены данные 120 человек (189 глаз). Диагноз установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. В базу данных вошли результаты трех квалифицированных заключений, включающих показатели тонометрии и статической периметрии, полученные ретроспективно и проспективно при сроке наблюдения от 5 до 7 лет.

Авторами установлено, что средний предполагаемый возраст пациентов на момент наступления слепоты составил 75,1 лет, а период, когда такие изменения наступят, был ограничен сроком от 1,4 до 16 лет, в зависимости от стадии болезни. Возраст пациента при вероятном возникновении глаукомы составил 59,6 лет, а само заболевание могло начаться в срок -3,2 года до момента постановки диагноза на практике. Рекомендуемые авторами профилактические осмотры населения с целью выявления глаукомы должны быть ориентированы на возрастную группу от 55 до 60 лет.

Ключевые слова: глаукома, прогнозирование, длительность заболевания, внутриглазное давление, периметрия, слепота

Введение

Термин «глаукома» объединяет группу заболеваний глаз со схожими признаками, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением и протекающих, как правило, с повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного, характерным поражением слоя нервных волокон сетчатки и диска зрительного нерва, а также специфическими изменениями полей зрения [6]. Диапазон клинических признаков глаукомы широк, что определяет спектр диагностических методик, направлений для динамического наблюдения и возможностей лечения [2]. Глаукому относят к нейродегенеративным заболеваниям, а механизм гибели клеток сетчатки и их аксонов, как и при прочих аналогичных расстройствах, – это физиологически запрограммированный апоптоз. Развитие заболевания от нормы до аксональной дисфункции и далее, до клинических и субъективных проявлений протекает за определенный период времени [1]. К сожалению, даже на современном этапе все еще недостаточно четко сформулированы критерии, позволяющие диагностировать глаукому на начальном этапе и давать оценку ее прогрессирования. Помимо этого, до настоящего времени нет четких знаний, определяющих возможность прогнозирования течения заболевания. Наконец, проблема первичной глаукомы по праву считается приоритетной в силу своей медико-социальной значимости, т.к. ни в одной стране мира до сих пор нет достаточного количества ресурсов для проведения массовых профилактических осмотров разных категорий населения [5]. В этом случае возможность воспроизведения модели, которая позволит прогнозировать возникновение глаукомы и ее развитие во времени, должно стать необходимым инструментом для практического здравоохранения. Все это предопределило цель нашего исследования.

Цель – определить предполагаемую продолжительность сроков течения заболевания до наступления слепоты и возраст

пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций.

Материал и методы исследования

Научно-клиническое исследование проводилось с июля по ноябрь 2013 года на 28 клинических базах в 4 (четырёх) странах СНГ (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан). В модель поперечного исследования наблюдательной комбинированной работы были включены такие показатели как: возраст, пол, анамнез, а также результаты тонометрии и периметрии пациентов с подозрением на глаукому и больных с первичной ПОУГ. На первом этапе ретроспективному анализу были подвергнуты анамнестические данные (возраст, стадия глаукомы и уровень офтальмотонуса на момент постановки диагноза). Далее, также ретроспективно, были проанализированы аналогичные показатели вместе с результатами статической автоматической периметрии (САП), полученные в летне-осеннем периоде 2010 года. Наконец, на заключительном этапе, проведенном в аналогичные сезоны 2013 года, клинические исследования были выполнены путем активного вызова пациентов. Таким образом, протокол исследования каждого пациента включал минимум 3 (три) квалифицированных заключения.

В итоговый протокол исследования были включены данные 120 человек (189 глаз: 102 правых и 87 левых глаз), что составило 86,9/85,1% пациентов/глаз от общего числа полученных протоколов. Исключенные из исследования протоколы содержали неполный набор данных. Участие пациентов в исследовании было подтверждено их письменным согласием. Пациентов мужчин было 50 человек (41,7%), женщин – 70 (58,3%). Возраст пациентов варьировал от 45 до 80 лет, при этом медиана возраста всех пациентов на момент диагностирования ПОУГ составила 61,6 лет (58,4; 66,9), в 2010 году она составляла 63,9 лет (60,2; 69,9), на момент проведения финального исследования в 2013 году – 66,9 лет (63,4; 72,8).

В соответствии с целью исследования все пациенты были линкованы на 4 (четыре) группы согласно стадии заболевания на момент выполнения периметрического исследования с использованием метода САП, которое проводилось в 2010 году. В первую группу (28 человек, 44 глаза) вошли пациенты с показателем MD (mean deviation, среднее отклонение) от 0 до -2 дБ, что, в соответствии с общепринятой международной классификацией, определено как «подозрение на глаукому» [3, 10]. Вторую группу (53 человека, 84 глаза) составили пациенты с показателем MD от -2,01 до -6,0 дБ (начальная стадия глаукомы), третью (21 пациент, 33 глаза) – с показателем от -6,01 до -12,0 дБ (развитая стадия глаукомы), четвертую (18 пациентов, 28 глаз) – с показателем MD от -12,01 до -20,0 дБ (далеко зашедшая стадия). Пациенты с развитой, далеко зашедшей стадиями заболевания на момент включения в исследование составили 32,5%, больных с начальной стадией глаукомы насчитывалось 44,2%, а лиц с подозрением на глаукому было включено 23,3% от общего числа включенных в исследование.

Критерии включения и исключения

Критериями включения стали: подозрение на глаукому и разные стадии ПОУГ (с псевдоэкзофалиативным синдромом или без); возраст от 45 до 80 лет (на момент постановки диагноза пациенты должны быть не моложе 45 лет); установленный анамнез заболевания не менее 3-х лет; клиническая рефракция в пределах $\pm 6,0$ дптр и астигматизм в пределах $\pm 1,5$ дптр; на момент финального исследования пациенты должны получать любую местную комбинированную антиглаукомную терапию.

Критериями исключения были приняты: любая другая форма первичной и вторичной глаукомы, кроме указанных выше; выраженные помутнения оптических сред, искажающие или не позволяющие проводить исследование глазного дна при помощи специальных методов диагностики и САП; заболевания сетчатки (любая форма и стадия возрастной макулодистрофии, а также состояния после тромбозов и пр.);

пациенты с общими заболеваниями, требующими гормональной терапии; офтальмохирургические вмешательства в анамнезе, кроме антиглаукомных операций.

Верификация диагнозов и методы

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Стадия глаукомы при диагностировании заболевания устанавливалась по данным медицинской документации (на основании данных офтальмоскопии и кинетической/статической периметрии). Стадия глаукомы в 2010 и 2013 годах была подтверждена данными офтальмоскопии и/или оптической когерентной томографии (ОКТ) и/или Гейдельбергской томографии и САП. Исследовалась острота зрения, определялась клиническая рефракция, измерялся тонометрический уровень ВГД (тонометрия по Маклакову, грузом 10 гр.) на момент диагностирования глаукомы, в 2010 и 2013 годах. Статическая автоматическая периметрия выполнялась на аппаратах Humphrey 745i/750i, Carl Zeiss Meditec Inc., США, с использованием программы пороговой периметрии SITA Threshold 30-2. В 2010 и 2013 годах определяли MD, общую светочувствительность сетчатки, по 4-м секторам и ее стандартное отклонение (PSD).

Методы статистического анализа

Обработка полученных данных проводилась двумя независимыми экспертами с использованием программы Statistica версии 8,0, StatSoft, Австралия-США. Определение распределения количественных параметров было проведено в соответствии с W-критерием Шапиро-Уилка. Приводимые параметры представлены в формате: Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), где Me – медиана, $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ – квартили. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовалась Z-аппроксимация U-критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений – Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали непараметрический ранговый г-коэффициент кор-

реляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

В первую очередь были проанализированы возрастные характеристики включенных в исследование пациентов. Первичный расчет этого показателя производился исходя из статистических данных, полученных в 2010 году из амбулаторных карт. В таблице 1 приведены их результаты в динамике.

Было установлено, что пациенты с момента диагностирования заболевания до финальной даты стали старше в среднем на 6 лет, а периоды между контрольными наблюдениями были сопоставимы по времени ($p > 0,05$). Достоверной разницы в возрастных характеристиках гендерных групп обнаружено не было. Проанализированы данные изменений возраста в разных группах пациентов, распределенных согласно стадии заболевания, эти результаты обобщены в таблице 2.

Показатель медианы возраста для пациентов с подозрением на глаукому на момент

диагностирования заболевания составил 60,4 лет, для больных с I стадией – 61,5 лет, со II стадией – 62,0 года, а с III стадией – 63,7 лет. В среднем, наблюдение за пациентами с подозрением на глаукому продолжалось 5,3 лет (3,3; 9,3), больные с начальной стадией глаукомы находились под наблюдением 5,1 лет (3,2; 6,7), с развитой – 4,0 года (3,1; 6,4), далеко зашедшей – 5,6 лет (3,2; 10,6). При этом достоверной разницы в сроках наблюдения установлено не было (интервал p составил от 0,055 до 0,522).

Прогрессирующий характер течения заболевания диктует необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами с глаукомой. В таблице 3 приведены данные, характеризующие динамику глаукомного процесса за период 2010-2013 гг.

Приведенные в таблице 3 результаты указывают на неуклонное прогрессирование заболевания. Так пациентов с подозрением на глаукому стало меньше на 35,7%, а больных с начальной стадией заболевания – на 20,8%. За счет этого увеличилось число лиц с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы (на 32,3% и 37,9% соответственно). Эти данные коррелируют с

Таблица 1 – Показатели возраста пациентов, $n=120$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), годы

Группа наблюдения	Момент наблюдения		
	диагностирование заболевания (ретроспективно)	включение в исследование (ретроспективно)	финальное исследование (проспективно)
Все пациенты	61,6 (58,4; 66,9)	63,9 (60,2; 69,9) ¹	66,9 (63,4; 72,8) ¹
Мужчины, $n=50$	60,2 (58,4; 65,2)	63,4 (60,5; 69,2) ¹	66,4 (63,7; 72,2) ¹
Женщины, $n=70$	63,2 (58,5; 67,8)	64,2 (60,1; 70,4) ¹	67,3 (63,3; 73,1) ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,0001$ (между всеми группами).

Таблица 2 – Показатели возраста пациентов в зависимости от стадии глаукомы, $n=120$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), годы

Стадия заболевания	Момент наблюдения		
	диагностирование заболевания	включение в исследование	финальное исследование
Подозрение на глаукому, $n=28$	60,4 (56,7; 66,2)	62,9 (58,1; 68,4) ¹	65,8 (60,9; 71,1) ¹
Начальная, $n=53$	61,5 (58,2; 65,4)	63,6 (60,3; 69,9) ¹	66,7 (63,3; 73) ¹
Развитая, $n=21$	62,0 (59,9; 68,2)	64,4 (61,4; 69,4) ²	67,2 (64,7; 72,4) ¹
Далеко зашедшая, $n=18$	63,7 (58,4; 67,4)	65,3 (62,4; 70,6) ³	68,6 (65,7; 73,4) ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,0001$; ² – $p < 0,0002$; ³ – $p < 0,0005$ (между данными на момент включения в исследование и результатами, полученными при установлении диагноза).

ранее опубликованными результатами исследования о прогрессировании ПОУГ [4].

Был проведен анализ структурно-функциональных характеристик, включающих результаты исследования уровня офтальмотонуса и данных периметрии. В таблице 4 суммированы результаты исследования уровня ВГД во все периоды наблюдения.

На момент установления диагноза все пациенты имели уровень ВГД, характеризующийся в соответствии с действующей классификацией как нормальный или умеренно повышенный. Более того, такие показатели практически полностью соответствовали данным, которые были получены нами в ранее проведенных исследованиях [4, 8, 9]. Отметим, что во всех случаях при включении пациентов в наблюдение (2010 год) было установлено статистически значимое понижение уровня офтальмотонуса ($p < 0,0001$) и тенденция к такому понижению была установлена в финале работы, т.е., в среднем, еще через 3 года динамического наблюдения. Однако при выполнении это-

го измерения в финале работы у больных с развитой стадией глаукомы уровень ВГД не отличался от данных 2010 года, что может свидетельствовать в пользу подтверждения прогрессирования болезни ($p = 0,064$). Также следует отметить, что результаты больных с продвинутыми стадиями глаукомы на фоне проводимого лечения традиционно выходили за рамки рекомендованного Российским глаукомным обществом (2011 г.) безопасного коридора уровней офтальмотонуса для таких пациентов [6]. Настоящие результаты вместе с ранее опубликованными могут быть использованы для построения алгоритмов по динамическому наблюдению за пациентами с глаукомой.

Функциональное исследование светочувствительности проводилось с интервалами разной частоты, но в соответствии с целью работы мы использовали результаты 2-х таких тестов от 2010 и 2013 гг., данные которых приведены в таблицах 5 и 6.

Таким образом, именно показатель MD, характеризующий среднее отклоне-

Таблица 3 – Количество пациентов/глаз в зависимости от стадии глаукомы, $n=120/189$ чел/глаз, абс.

Стадия заболевания	Срок наблюдения	
	на момент включения в исследование	на момент финального исследования
Подозрение на глаукому	28 (44)	18 (34)
Начальная	53 (84)	42 (63)
Развитая	21 (33)	31 (47)
Далеко зашедшая	18 (28)	29 (45)

Таблица 4 – Показатели уровня ВГД по Маклакову, $n=189$, Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), мм рт.ст.

Стадия глаукомы	Момент наблюдения		
	диагностирование заболевания	включение в исследование	финальное исследование
Подозрение на глаукому	26 (24; 27)	22 (20; 24) ¹	19 (17; 22) ¹
Начальная	27 (26; 28)	21 (20; 23) ¹	20 (18; 22) ²
Развитая	28 (25; 29)	22 (20; 24) ¹	22 (19; 23) ³
Далеко зашедшая	30 (29; 32)	23 (20; 24) ¹	20 (19; 21) ⁴
Все глаза	27 (25; 29)	21 (20; 24) ¹	20 (18; 22) ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,0001$ (между данными на момент включения в исследование и результатами, полученными при установлении диагноза); ² – $p < 0,003$; ³ – $p = 0,064$; ⁴ – $p < 0,001$ (между данными на момент включения в исследование и при выполнении финальной тонометрии).

Таблица 5 – Показатели САП всех пациентов, n=189, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), дБ

Показатель	Срок наблюдения	
	на момент включения в исследование	на момент финального исследования
MD	-4,31 (-7,45; -2,1)	-5,68 (-11,69; -2,92) ¹
PSD	3,10 (1,77; 5,68)	4,04 (1,93; 6,77) ¹

Примечание: ¹ – p<0,0001 между данными на момент включения в исследование и при выполнении финального периметрического теста.

Таблица 6 – Показатели САП в зависимости от стадии заболевания, n=189, Me (Q_{25%}; Q_{75%}), дБ

Стадия заболевания	Срок наблюдения			
	на момент включения в исследование		на момент финального исследования	
	MD	PSD	MD	PSD
Подозрение на глаукому	-0,75 (-1,55; -0,21)	1,78 (1,47; 2,56)	-1,87 ¹ (-3,11; -0,72)	1,93 ² (1,62; 3,55)
Начальная	-3,64 (-4,72; -2,82)	2,61 (1,72; 3,56)	-4,98 ¹ (-7,19; -3,38)	3,75 ¹ (1,92; 6,04)
Развитая	-7,55 (-9,94; -6,70)	5,68 (3,76; 6,50)	-10,47 ¹ (-12,29; -7,97)	6,03 ³ (3,27; 9,46)
Далеко зашедшая	-14,79 (-18,73; -13,07)	9,95 (7,04; 11,65)	-17,79 ¹ (-21,51; -15,18)	9,39 ⁴ (6,02; 12,18)

Примечание: ¹ – p<0,0001; ² – p=0,134; ³ – p=0,354; ⁴ – p=0,716 между данными на момент включения в исследование и при выполнении финального периметрического теста.

ние светочувствительности сетчатки, т.е. общую разницу между нормальной чувствительностью, с учетом возраста, и чувствительностью сетчатки у данного пациента, был наиболее информативен в динамике (p<0,0001 для всех групп). В то время, как мера отличия поля зрения пациента от нормативного возрастного поля с учетом разброса показателя видимости метки (PSD) была статистически недостоверной. Оценивая результаты изменений показателей MD в 2010 и 2013 гг., следует отметить, что для пациентов с подозрением на глаукому их дефицит увеличился в среднем на -1,07 дБ (-2,01; -0,16), у пациентов с начальной стадией на -1,07 дБ (-3,52; -0,24), у больных с развитой глаукомой на -1,16 дБ (-3,81; -0,16) и, наконец, у пациентов с III стадией – на -4,74 дБ (-2,02; -0,66). Несмотря на кажущуюся разницу в этом показателе между пациентами с подозрением на глаукому и больными с диагностирован-

ным заболеванием, статистически значимая разница была выявлена только между группами 1 и 4 (p<0,005). Во всех остальных случаях различия были недостоверны. Дополнительно были рассчитаны ежегодные изменения показателя MD, достоверные различия были выявлены между вышеуказанными группами пациентов. Они составили -0,36 дБ (-0,7; -0,05) и -0,65 дБ (-1,45; -0,25) соответственно (p<0,004). Вместе с этим был проведен поиск дефицита показателя MD в течение года у пациентов мужского и женского пола. Для мужчин он составил -0,37 дБ (-0,78; -0,11), для женщин – -0,40 дБ (-1,16; -0,07), p=0,67. Таким образом, не было установлено значимых различий в прогрессировании заболевания в зависимости от пола пациентов.

Были проанализированы показатели светочувствительности по квадрантам поля зрения у всех пациентов и в зависимости от стадии заболевания (таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Показатели светочувствительности по квадрантам, n=189, Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), дБ

Квадрант	Срок наблюдения	
	на момент включения в исследование	на момент финального исследования
Верхне-темпоральный	374 (297; 442)	331 (227; 410) ¹
Верхне-назальный	370 (278; 443)	334 (184; 402) ¹
Нижне-темпоральный	383 (310; 461)	337 (258; 432)
Нижне-назальный	372 (295; 458)	335 (223; 428) ^{1*}

Примечание: ¹ – $p < 0,0001$ между данными на момент включения в исследование и при выполнении финального периметрического теста.

Таблица 8 – Показатели суммарной светочувствительности в зависимости от стадии заболевания, n=189, Ме ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), дБ

Стадия заболевания	Срок наблюдения	
	на момент включения в исследование	на момент финального исследования
Подозрение на глаукому	1624 (1489; 2121)	1632 (1441; 1968) ¹
Начальная	1648 (1341; 1849)	1390 (1177; 1762) ²
Развитая	1247 (1032; 1457)	1048 (787; 1276) ³
Далеко зашедшая	613 (376; 942)	522 (232; 662) ⁴

Примечание: ¹ – $p = 0,0013$; ² – $p < 0,0001$; ³ – $p = 0,0011$; ⁴ – $p = 0,0008$ между данными на момент включения в исследование и при выполнении финального периметрического теста.

Нами установлены изменения во всех квадрантах, а у больных с начальной стадией глаукомы они были наиболее выражены за вышеуказанный период времени ($p < 0,0001$), что подтверждает данные о том, что наиболее масштабные потери ганглиозных клеток сетчатки в процессе прогрессирования происходят именно в начальной стадии болезни.

Вторым этапом исследования стало изучение характера корреляционных связей между исследуемыми показателями, такими как возраст, анамнез, уровень ВГД и показатели САП. В частности, была установлена обратная слабой и умеренной силы корреляция между показателями офтальмотонуса в 2010 и 2013 гг. и анамнезом заболевания: чем продолжительнее был период наблюдения за пациентами, тем ниже был уровень ВГД. При этом связь этих двух количественных признаков ослабевала вместе с увеличением срока заболевания. Сначала значения коэффициентов корреляции находились в интервале от -0,34 до -0,36, а затем уменьшились к интервалу от -0,16 до -0,21 ($p < 0,05$). Такие находки могут свидетельствовать о недостаточном контроле уровня ВГД при продолжи-

тельном наблюдении, и, как следствие, косвенно указывают на неуклонное прогрессирование заболевания. Подтверждением этого могут служить и установленные обратные корреляции между ежегодным дефицитом показателя MD и уровнем ВГД. Не смотря на компенсацию уровня ВГД, отмечалось ускорение прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. Вместе с тем, не было обнаружено значимых взаимосвязей между показателями возраста пациентов (во все периоды наблюдения) и уровнем офтальмотонуса, а также между значениями возраста и продолжительностью заболевания и данными САП.

Финальным этапом исследования стало составление модели прогноза динамики установленных изменений. В этой связи были подготовлены 2 (две) теоретические модели. Первая из них подразумевала расчет времени и возраста, когда у пациентов может наступить слепота (за показатель слепоты были приняты данные MD в цифровом значении, без учета минусового знака, выше -20,01 дБ, что соответствует терминальной стадии ПОУГ по данным САП). Во второй – была предпри-

нята попытка расчета возраста пациента, в котором он мог заболеть глаукомой, и, соответственно, оценка продолжительности временного периода недиагностированной глаукомы. В этом случае количественным критерием стал показатель MD в цифровом значении менее -2,0 дБ, что, как было указано выше, трактуется как «подозрение на глаукому». Допущением в обеих моделях стало решение о расчете скорости прогрессирования, которую было принято указывать неизменной, т.е. принять во внимание, что показатель MD будет меняться ежегодно на строго установленное количество дБ, в соответствии с данными, полученными за период 2010-2013 гг. В этой связи были проведены исключения ряда пациентов, не соответствующих таким критериям.

В первой модели на 34 глазах значение показателя MD уменьшалось, а не увеличилось, и значит, что при неизменной скорости прогрессирования они никогда не достигнут слепоты. Еще на 13 глазах показатель MD увеличивался, но эти глаза уже достигли слепоты (т.е. их показатель был более -20,01 дБ на момент выполнения первого периметрического исследования). Наконец, еще на 24 глазах при неизменной скорости прогрессирования возраст, когда наступит слепота, превышал 100 лет. Все эти случаи были исключены, и в модель были включены данные 118 глаз пациентов с различными стадиями глаукомы (таблица 9).

Средний предполагаемый возраст пациентов на момент наступления слепоты составил 75,1 лет, а период, когда такие изменения наступят, был ограничен периодом в 6,1 (от 1,4 до 16,0) лет. Сроки вероятного наступления слепоты для пациентов с продвинутыми стадиями составили 3,7 и 1,4 лет для развитой и далеко зашедшей стадий глаукомы соответственно и статистически значимо отличались от найденных сроков для больных с начальной глаукомой ($p < 0,05$).

Во второй модели из общего числа лиц были исключены следующие, как не соответствующие дополнительным критериям включения: на 34 глазах значения показателя MD при неизменной скорости прогрессирования никогда не достигли бы цифрового значения менее -2,0 дБ; еще на 16 глазах показатель MD изначально был меньше, чем -2,0 дБ; на 8 глазах скорость прогрессирования была крайне низкой, что не позволяло принять их во внимание; на 49 глазах предварительный анализ показал, что пациент должен быть здоров, хотя клинически глаукома уже была диагностирована, а на 7 глазах течение глаукомного процесса было незамеченным более 10 лет, что также видится нам неубедительным. Логично предположить, что количество случаев с недиагностированной глаукомой имеет обратную связь с анамнезом наблюдения. Другими словами – количество случаев с необнаруженной в течение 10 лет

Таблица 9 – Предполагаемый возраст и срок наступления слепоты в зависимости от стадии заболевания, $n=118$, Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), годы

Стадия заболевания	Возраст пациента при вероятном наступлении слепоты	Сроки вероятного наступления слепоты, вследствие заболевания
Подозрение на глаукому	83,0 (80,3; 96,9)	16,0 (13,9; 22,3)
Начальная	79,5 (72,9; 85,9)	11,4 (6,9; 15,3)
Развитая	71,0 (68,2; 77,5)	3,7 (2,6; 8,6)
Далеко зашедшая	71,4 (66,3; 75,3)	1,4 (0,6; 2,5)
Все пациенты	75,1 (69,6; 82,6)	6,1 (2,5; 13,2)
Значимость различий	$p_{1,2}=0,097$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}=0,46$	$p_{1,2}=0,017$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$

глаукомой гораздо меньше тех, в которых глаукома была диагностирована в течение года. Итого в эту модель было включено 75 глаз. Такое количество было недостаточным, чтобы произвести прогнозирование, поэтому были рассчитаны суммарные показатели для всех стадий.

Возраст пациента при вероятном возникновении глаукомы у всей группы составил 59,58 (56,14; 64,36) лет, а сроки вероятного возникновения заболевания были в пределах -3,24 (-5,38; -1,20) лет.

Установленные данные сопоставимы с возрастными характеристиками пациентов, обнаруженными в ранее проведенных исследованиях. Так, например, в приведенных выше и опубликованных нами ранее работах по изучению факторов риска развития и прогрессирования глаукомы и изучению глаукомы и макулодистрофии возраст пациентов, у которых глаукома обнаруживалась впервые в жизни, варьировал от 59,6±5,9 до 65,5±8,6 лет [4, 8]. Суммируя средние результаты сроков от вероятного возникновения глаукомы до наступления слепоты, было получено значение около 9,24 лет (включая возможный срок до постановки диагноза -3,24 лет (-5,38; -1,20) и срок возможного наступления слепоты 6,1 лет (2,5; 13,2), соответствующее промежуток жизни пациентов от 59,6 (56,1; 64,4) до 75,1 (69,6; 82,6) лет. В опубликованных ранее исследованиях по установлению средней длительности болезненности (без предполагаемого периода до фактической постановки диагноза) было установлено, что продолжительность такого периода варьирует от 7,5 до 13,6 лет, а основное ухудшение состояния происходило в первое десятилетие болезни (с 59 до 69 лет) [7].

Заключение

В итоговый протокол научно-клинического исследования, которое проводилось с июля по ноябрь 2013 года на 28 клинических базах в 4 (четырех) странах СНГ (Беларусь, Казахстан, Россия, Узбекистан), были включены данные 120 человек

(189 глаз: 102 правых и 87 левых глаз). Медиана возраста пациентов-мужчин на момент включения в исследование составила 63,4 года, женщин – 64,2 года. Больные с начальной стадией глаукомы находились под наблюдением в среднем 5,1 лет (3,2; 6,7), с развитой стадией – 4,0 года (3,1; 6,4), с далеко зашедшей глаукомой – 5,6 лет (3,2; 10,6). За такой период наблюдения пациентов с подозрением на глаукому стало меньше на 35,7%, а больных с начальной стадией заболевания – на 20,8%. За счет этого увеличилось число лиц с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы на 32,3% и 37,9% соответственно.

На момент установления диагноза все пациенты имели уровень ВГД, характеризующийся в соответствии с действующей классификацией как нормальный или умеренно повышенный, а на фоне проводимого лечения офтальмотонус был статистически значимо понижен. Установленные показатели уровня ВГД у больных с продвинутой стадиями глаукомы на фоне проводимого лечения не соответствовали рамкам рекомендованного Российским глаукомным обществом (2011 г.) безопасного коридора уровней офтальмотонуса для этих групп пациентов.

Выявлены статистически значимые различия между данными группы больных с подозрением на глаукому и группы пациентов с далеко зашедшей стадией заболевания при изучении данных дефицита MD. В первом случае ежегодные изменения составили -0,36 дБ, во втором – -0,65 дБ. Вместе с тем, не было установлено различий в скорости прогрессирования в зависимости от стадии болезни.

Прогрессирование заболевания, безусловно, зависит от показателей уровня офтальмотонуса, однако обнаруженные обратные корреляции между ежегодным дефицитом показателя MD и уровнем ВГД только увеличивали силу, хотя уровень офтальмотонуса при этом был компенсирован. Такие данные могут быть подтверждением неуклонного прогрессирования глаукомной оптической ней-

ропатии у больных с диагностированной глаукомой, независимо от компенсации уровня ВГД.

Расчет предполагаемого возраста и срока наступления слепоты в зависимости от стадии заболевания указывает, что для пациентов с диагностированной начальной стадией заболевания срок 11 лет является актуальным для проведения интенсивных лечебно-профилактических манипуляций, а для пациентов с далеко зашедшей стадией болезни он составляет около 1,5 лет.

Установленные возрастные характеристики позволяют рекомендовать проведение профилактических осмотров населения с целью выявления глаукомы, которые должны быть ориентированы на возрастную группу от 55 до 60 лет.

Конфликт интересов

Авторы исследования не преследуют прямых финансовых интересов от публичного представления методов диагностики, лечения и динамического наблюдения, упомянутых в рамках данного исследования.

Библиографический список

1. Газизова, И.Р. Головной мозг и глаукома / И.Р. Газизова // СПб.: «ИЦ Эдидия». – 2013. – 145 с.
2. Глаукома. Национальное руководство / под. ред. Е.А. Егорова // М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2013. – 824 с.
3. Еричев, В.П. Периметрия. Пособие для врачей, интернов, клинических ординаторов / В.П. Еричев // М.: «Эй Би Ти Групп». – 2009. – 33 с.
4. Клиническое многоцентровое исследование эффективности синусотрабекулэктомии / Р.В. Авдеев [и др.: гр. авторов «Научный авангард»] // Глаукома. – 2013. – №2. – С. 53-60.
5. Куроедов, А.В. Клинико-экономические подходы в лечении больных глаукомой / А.В. Куроедов // Офтальмологические ведомости – 2010. – №1. – С.51-62.
6. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей // под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко) // М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2011. – 280 с.
7. Собянин, Н.А. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой / Н.А. Собянин, А.Г. Максимов, Т.В. Гаврилова // Военно-медицинский журнал – 2007. – №2. – С. 62-63.
8. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией / Р.В. Авдеев [и др.: гр. авторов «Научный авангард»] // Казакстан офтальмологиялык журналы (Офтальмологический журнал Казахстана). – 2013. – № 2-3 (43). – С. 27-35.
9. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования российского глаукомного общества / Р.В. Авдеев [и др.: гр. авторов «Научный авангард»] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2012. – №2. – С. 57-69.
10. Categorizing the stage of the glaucoma from the pre-diagnosis to end-stage disease / R.P. Mills [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol.141. – №1. – P.24-30.

**A.V. Kuroyedov, R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky,
E.A. Blyum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, I.R. Gazizova, A.B. Galimova,
O.V. Gaponko, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, M.S. Gorshkova,
A.A. Gusarevitch, S.V. Diordiychuk, D.A. Dorofeev, S.A. Zhavoronkov, P.Ch. Zavadskiy,
O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov,
E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufrichuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Razhko,
T.A. Sidenko**

**PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA: AT WHAT AGE AND AT
WHAT DISEASE DURATION BLINDNESS CAN OCCUR**

In study protocol data included 120 patients (189 eyes) with primary open-angle glaucoma to determine the timing of the planned duration of disease and the age of patients. The diagnosis established in accordance to the system of differential diagnosis and confirmed by special methods of investigation. The database includes the results of three qualified opinions, including indicators static perimetry and tonometry obtained during follow-up of 5 to 7 years retrospectively and prospectively.

The average estimated age of the patients at the onset of blindness was 75,1 years. The disease duration was limited to period of 1,4 to 16,0 years, depending on the stage of glaucoma. Patient's age at the probability of occurrence of glaucoma was 59,6 years, and glaucoma could start on time -3,2 years before the date of diagnosis in practice.

The preventive examinations of the population should be targeted at the age group of 55 to 60 years in order to detect glaucoma.

Key words: *glaucoma, prognosis, disease duration, intraocular pressure, perimetry, blindness*

Поступила 18.07.2014

**ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ВОСПРИЯТИИ АКЦЕНТИРОВАННЫХ РИТМИЧЕСКИХ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ И ИХ МАНУАЛЬНОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ
У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОФИЛЕМ АСИММЕТРИИ**

Восточноевропейский университет им. Леси Украинки, Луцк, Украина

Исследовано электрическая активность коры головного мозга у 170 мужчин и женщин с правым и левым профилями слуховой и мануальной асимметрии. В группах обследованных оценивали уровень успешности восприятия и воспроизведения акцентированных ритмических последовательностей, показатели мощности и когерентности в θ -, α -, β - и γ -диапазонах ЭЭГ в состоянии покоя, во время слухового восприятия и мануального воспроизведения ритмических паттернов. Установлено снижение мощности и возрастание когерентности θ -, α - и β -колебаний ЭЭГ в задних височных, центральных и теменных областях коры. Такая активность модулируется увеличением мощности θ - и β -колебаний ЭЭГ в лобовых долях, генерализованной γ -активностью. Роль таких изменений, а также успешность восприятия и воспроизведения ритмических последовательностей более значима у левопрофильных лиц, в половом аспекте у женщин.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, профиль асимметрии, ритм, монофоничный паттерн

Введение

Изучение физиологических процессов ритмического чувства человека, их научное обоснование является актуальным вопросом физиологии, поскольку раскрывает принципы синхронизированного взаимодействия между различными структурами нервной системы, которые реализуются в процессе моторного воспроизведения навязанных ритмов. Среди физиологических методик, позволяющих прямо оценить особенности деятельности головного мозга любого человека, является регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Стоит отметить, что современных работ, посвященных исследованию электрической активности коры головного мозга во время ритмического ощущения человека, немного. Больше внимание уделено исследованию влияния на параметры ЭЭГ ритмической фоно- и фотостимуляции различной интенсивности и частоты, аудио- и зрительно-моторного реагирования [1, 2]. Поэтому постановка данной проблематики

как ключевого вопроса исследования позволит развить нынешние представления о мозговых процессах ритмообразования.

При обработке и мануальном воспроизведении ритмических последовательностей человеком важное значение имеет специализация полушарий головного мозга [3, 4]. С другой стороны, согласно результатам ряда авторов [5, 6] на распределение функций между полушариями коры важное влияние оказывает индивидуальный профиль сенсорной и моторной асимметрии. Поэтому чрезвычайно важным является учет индивидуальной межполушарной асимметрии при изучении процессов ритмообразования. Вместе с тем, такие вопросы на сегодня недостаточно исследованы. Актуальным остаётся установление характерных черт динамической активности корковых долей, характера межполушарных взаимодействий, участия подкорковых и стволовых структур при обеспечении процесса субъективного ритмообразования. Выполнение этих исследовательских задач неизбежно выдвигает необходи-

мость установления роли такого ведущего биологического фактора, как пол человека.

Цель работы

В связи с этим целью нашей работы является изучение особенностей деятельности коры головного мозга при восприятии и воспроизведении акцентированных ритмических последовательностей у мужчин и женщин с правым и левым профилями сенсорной и моторной асимметрии.

Материал и методы исследования

В эксперименте при соблюдении норм биомедицинской этики приняли участие 170 человек 19-20 лет. Формирование контингента обследуемых осуществляли согласно результатам психофизиологического тестирования, которое включало определение состояния самочувствия по методике САН [7, 8], индивидуального профиля мануальной и слуховой асимметрии [6-8]. В зависимости от профиля слуховой и мануальной асимметрии были сформированы две группы обследуемых с противоположными подгруппами: с правосторонним профилем мануальной и слуховой асимметрии (ППА, 50 мужчин и 50 женщин), с левосторонним профилем мануальной и слуховой асимметрии (ЛПА, 35 мужчин и 35 женщин). Обследование женщин проводили с учетом циклических изменений в организме. У всех обследуемых определяли успешность чувства ритма [7]. На первом этапе, с помощью он-лайн тестирования (Дж. Мендел, 2011, <http://tonometric.com/rhythmdeaf>), оценивали уровень восприятия (различения) акцентированных ритмических последовательностей. На втором этапе с помощью специалистов по искусствоведению осуществляли тестирование способности воспроизводить акцентированные ритмические последовательности. Каждый обследуемый воспроизводил по памяти ударами карандаша по столу по 3 только что прослушанные последовательности, которые проигрывали на фортепиано. Успешность их воспроизведения оценивали по 4-бальной шкале.

Протокол экспериментальной процедуры регистрации ЭЭГ включал следующие этапы: 1) состояние функционального покоя (фон), 2) слуховое восприятие и мануальное воспроизведение пальцами кисти ведущей и неведущей руки монофонических ритмических паттернов. Мануальное воспроизведение предложенных паттернов предусматривало движение пальцев кисти с минимальной амплитудой в ответ на каждый звуковой стимул. Воспроизведение ритмических паттернов обследуемые выполняли в две пробы. В первой пробе – с участием пальцев кисти ведущей руки (лица с правым профилем асимметрии – правой руки, с левым – левой руки), во второй пробе – неведущей руки (лица с правым профилем асимметрии – левой руки, с левым – правой руки).

Все ритмические паттерны были разработаны с помощью программного обеспечения Finale-2006. Звуковые стимулы в паттернах представляли бинаурально с помощью 4 колонок, находящихся в разных углах комнаты на расстоянии 1,2 м от обследуемого. Громкость на выходе колонок не превышала 55-60 дБ (регламентировали с помощью шумомера DE-3301 №0507011882 – свидетельство о государственной регистрации №B025-2009, действительно до 21.12.2014 г.). Все паттерны имели одинаковый ритмический рисунок (/ // // /), который включал одиночные и сдвоенные стимулы. В паттернах в качестве стимулов использовали звуки барабанного боя с равной высотой.

ЭЭГ регистрировали с поверхности кожи головы с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейроком», разработанного научно-техническим центром радиоэлектронных медицинских приборов и технологий "ХАИ-Медика" Национального аэрокосмического университета "ХАИ" (свидетельство о государственной регистрации № 6038/2007 от 26.01.2007 года). При записи ЭЭГ активные электроды размещали по международной системе 10/20 в 19 точках на скальпе головы: лобных (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8), центральных

(C3, C4), височных (T3, T4, T5, T6), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2) и сагиттальных (Fz, Cz, Pz) отведениях. Регистрацию осуществляли монополярно, как референтные использовали ушные электроды A1 и A2.

С помощью программного обеспечения «Нейроком» осуществляли анализ ЭЭГ-данных. Оценивали мощность электрической активности коры во всех отведениях, когерентность междуполушарных симметричных (8 пар) и всех внутрислоушарных (56 пар по 28 в каждом полушарии коры) отведений. Мощность позволяет проанализировать энергию отдельных частотных диапазонов ЭЭГ, дать их количественную характеристику, которая определяется как квадрат амплитуды колебаний (мкВ^2). Когерентность является функцией, показывающей синхронность изменений ЭЭГ двух различных отведений. Количественным показателем когерентности является коэффициент, варьирующий в диапазоне от 0 до +1. Чем выше значение коэффициента когерентности, тем сильнее связь мозговых структур во время деятельности. Показатели мощности и когерентности колебаний ЭЭГ исследовали в диапазонах: тета (θ) – частота 4-7 Гц, альфа (α) – частота 8-13 Гц, бета (β) – частота 14-35 Гц, гамма (γ) – частота 36-45 Гц.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Нормальность распределения данных в подгруппах обследуемых оценивали в тесте Шапиро – Уилка (показатель SW). Исходя из результатов проверки, было установлено, что все исследуемые нами выборки имели нормальное распределение данных. Для оценки значимости отличий между подгруппами обследуемых использовали критерий Стьюдента (показатель t) для зависимых выборок (между тестами), независимых с равными (между половыми подгруппами) и неравными (между правопрофильными и левопрофильными лицами) выборкам. Значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,001$.

Результаты исследований

Успешность восприятия и воспроизведения акцентированных ритмических последовательностей. Более высокие показатели успешности восприятия (различения) акцентированных ритмических последовательностей установили у левопрофильных мужчин ($63,42\% \pm 1,97\%$), по сравнению с таковыми с ППА ($61,4\% \pm 2,3\%$) ($p \leq 0,05$). В группе правопрофильных лиц успешность восприятия (различения) ритма была выше у женщин ($65,2\% \pm 3,0\%$), чем у мужчин ($p \leq 0,05$). Напротив, у лиц с ЛПА значимых половых различий не установлено. Не обнаруживаются значимые межгрупповые изменения у женщин с правым и левым профилями асимметрии (соответственно: $65,2\% \pm 3,0\%$ и $64,5\% \pm 2,7\%$). Высшие баллы успешности воспроизведения ритмических последовательностей фиксировали у всех левопрофильных обследуемых (у мужчин $2,21 \pm 0,19$, у женщин $2,35 \pm 0,13$), по сравнению с правопрофильными мужчинами ($1,36 \pm 0,17$) и женщинами ($1,92 \pm 0,15$), ($p \leq 0,05$). Половые отличия фиксировали в правопрофильной группе – высокие показатели были у женщин ($p \leq 0,05$). У левопрофильных обследуемых значимых половых отличий не выявлено.

Мощность ЭЭГ при восприятии и воспроизведении ритмических паттернов у мужчин и женщин с различным профилем асимметрии. При восприятии и воспроизведении ритмических паттернов в θ -диапазоне ЭЭГ у обследуемых регистрировали увеличение мощности в лобной области коры, $p \leq 0,05$ (рисунок 1:1-4). Более значимые изменения ($p \leq 0,001$) выявили у мужчин с ППА при воспроизведении паттернов правой и левой руками. У женщин с ППА возрастание мощности такой значимости установлено только при работе правой рукой. У лиц с ЛПА более значимые возрастание θ -мощности в лобных отведениях ($p \leq 0,001$) фиксировали у мужчин во время воспроизведения монофонических паттернов правой рукой, у женщин – правой и левой руками (рисунок 1:3-4). Мощность α -колебаний ЭЭГ во время тести-

рования уменьшалась во всех группах обследуемых (рисунок 1:1-4). У мужчин с ППА указанные изменения регистрировали в центральных, височных и теменно-затылочных областях коры, $p \leq 0,05$ (рисунок 1:1). Причем более значимые ($p \leq 0,001$) показатели в этой группе фиксировали при работе правой рукой. У женщин с ППА воспроизведение паттернов сопровождалось локальным снижением показателей в височных и теменных отведениях коры, $p \leq 0,05$ (рисунок 1, 2). У лиц с ЛПА снижение α -мощности было значимым ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$) по всей коре, особенно у женщин (рисунок 1:3-4). Более диффузные изменения в коре регистрировали в группе с ЛПА.

В β -диапазоне ЭЭГ отмечено снижение мощности в центральных и темен-

ных областях коры ($p \leq 0,05$), более значимое у женщин с ППА и у мужчин с ЛПА ($p \leq 0,001$, рисунок 1:1-4). Кроме того, у женщин с ППА и лиц с ЛПА в лобных областях коры установлено увеличение мощности β -колебаний ЭЭГ, которое усиливалось при работе левой рукой, ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 1:1-4). У всех обследуемых при тестировании обнаружили генерализованное возрастание мощности γ -активности в коре головного мозга ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 1:1-4). У мужчин и женщин с ППА прослеживали весомое увеличение показателей при воспроизведении паттернов правой рукой, более локальное – левой рукой, ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 1:1-2). Мужчины и женщины с ЛПА характеризовались ростом γ -мощности ЭЭГ в коре при реализа-

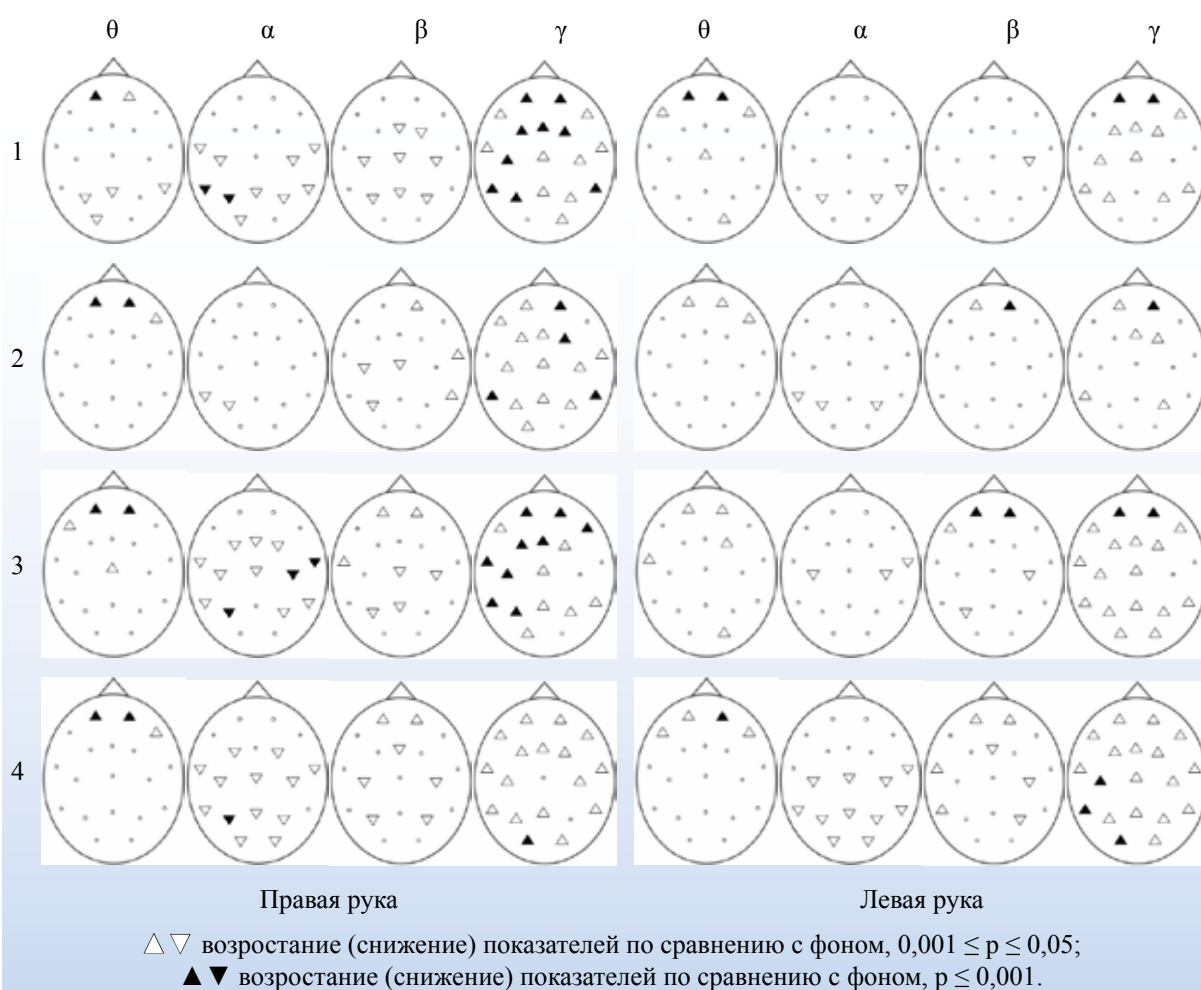


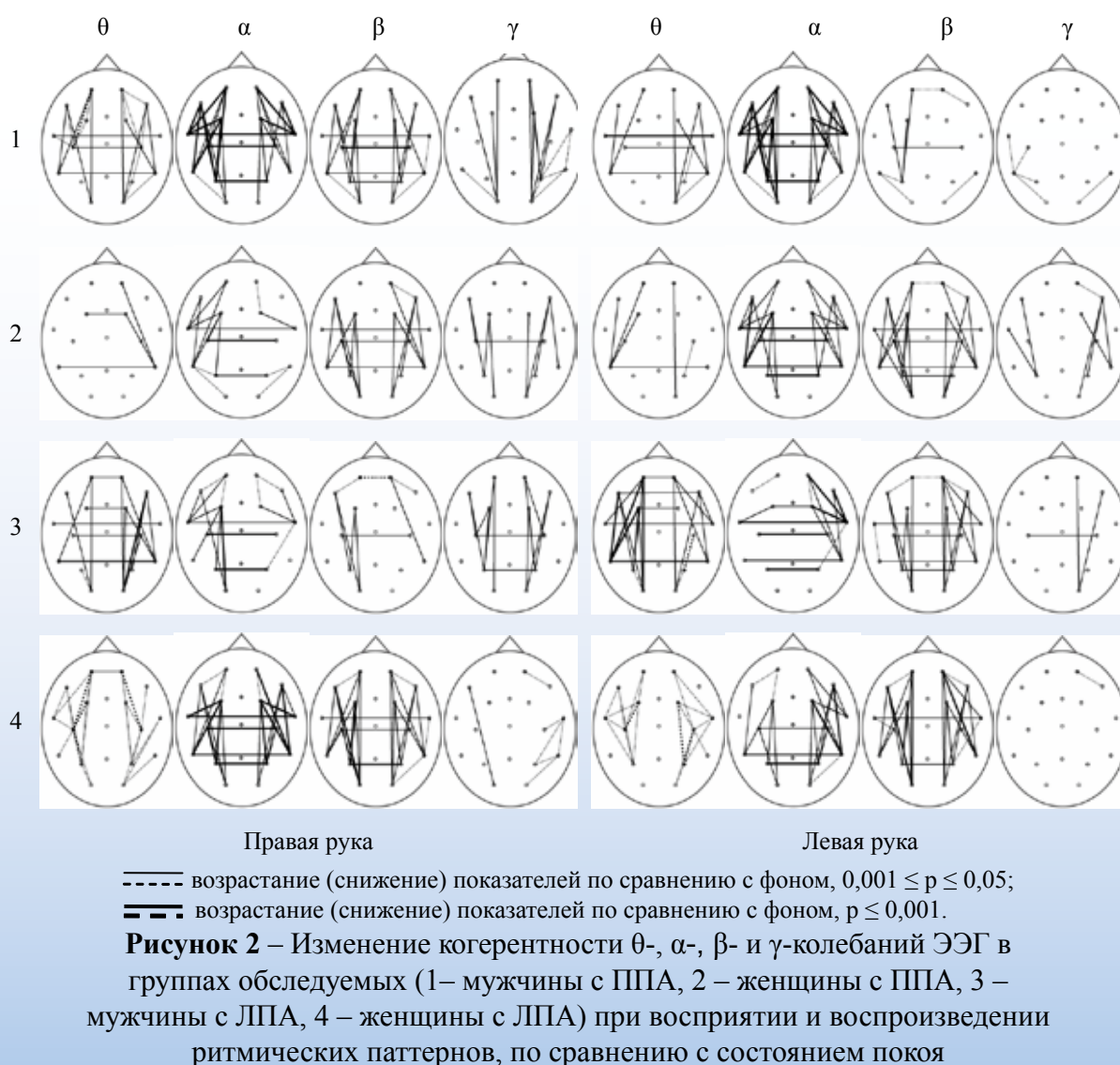
Рисунок 1 – Изменение мощности θ -, α -, β - и γ -колебаний ЭЭГ в группах обследуемых (1 – мужчины с ППА, 2 – женщины с ППА, 3 – мужчины с ЛПА, 4 – женщины с ЛПА) при восприятии и воспроизведении ритмических паттернов, по сравнению с состоянием покоя

ции задач и правой, и левой руками. Изменения в задних корковых структурах были более дифференцированными, а именно, фиксировали увеличение показателей в затылочных долях у левопрофильных лиц ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 1:3-4).

Когерентность (Ког) ЭЭГ во время восприятия и воспроизведения ритмических паттернов у мужчин и женщин с различным профилем асимметрии. Восприятие и воспроизведение ритмических паттернов сопровождалось характерными изменениями когерентности θ -, α -, β - и γ -колебаний ЭЭГ в группах обследуемых, по сравнению с состоянием функционального покоя (рисунок 2:1-4).

В θ -диапазоне ЭЭГ восприятие и воспроизведение ритмических паттернов у

лиц с ППА и мужчин с ЛПА сопровождалось возрастанием меж- и внутриполушарной Ког ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 2:1-3). При воспроизведении паттернов правой рукой обнаружено локальное снижение Ког у мужчин с ППА в лобных отведениях, у мужчин с ЛПА – в задних областях коры, ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$). У женщин с ППА в условиях всего тестирования установили возрастание межполушарной и правополушарной когерентности в лобно-височной области коры ($p \leq 0,05$, рисунок 2:2). Снижение внутриполушарной Ког в коре фиксировали у женщин с ЛПА ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 2:4). При воспроизведении ритмических паттернов в группах обследуемых установили возрастание межполушарной (в височных, центральных и темен-



ных участках) и внутриполушарной Ког α -активности ЭЭГ ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$, рисунок 2:1-4). Эта закономерность у мужчин с ППА и женщин с ЛПА была более значимой и распространённой в коре, локальной – у мужчин с ЛПА и женщин с ППА. Снижение Ког фиксировали у женщин с ППА и лиц с ЛПА между отведениями лобной области, ($p \leq 0,05$, рисунок 2:2-4). Кроме этого, у обследованных установили дополнительное уменьшение Ког α -колебаний в височной доли ($p \leq 0,05$, рисунок 2:1-4).

Восприятие и воспроизведение ритмических последовательностей в группах обследуемых сопровождалось возрастанием меж- и внутриполушарной Ког β -колебаний ЭЭГ по всей коре ($p \leq 0,05$, рисунок 2:1-4). Более значимые изменения были в подгруппах женщин, у мужчин – при воспроизведении паттернов ведущей рукой. Стоит отметить, что в других тестовых пробах в группах мужчин прослеживали более локальные изменения (рисунок 2:1, 3). Уменьшение Ког β -колебаний ЭЭГ регистрировали в лобных структурах, особенно правого полушария. Такие изменения были более значимые у женщин с ППА и у лиц с ЛПА ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$). Снижение Ког также зафиксировали у мужчин с ППА и лиц с ЛПА, особенно у женщин, в височных и затылочных долях правого полушария ($p \leq 0,05$, рисунок 2:1, 3, 4). Восприятие и воспроизведение паттернов у обследуемых сопровождалось локальным увеличением меж- и внутриполушарной Ког γ -колебаний ЭЭГ ($p \leq 0,05$, рисунок 2:1-4). Напротив, в правом полушарии у женщин с ЛПА и у мужчин с ППА между височными и затылочными отведениями отмечали снижение внутриполушарной Ког ($p \leq 0,05$, рисунок 2:1, 4).

Обсуждение результатов

Успешность восприятия (различения) и воспроизведения акцентированных ритмических последовательностей выше в левопрофильной группе, чем в правопрофильной. В группе правопрофильных лиц успешность восприятия (различения) и воспроизведения ритмических последова-

тельностей выше у женщин, чем у мужчин. В группе левопрофильных обследуемых значимых половых отличий не выявлено.

Восприятие и мануальное воспроизведение ритмических паттернов во всех группах обследуемых в основном отмечалось снижением мощности и возрастанием когерентности θ -, α - и β -колебаний ЭЭГ в задних височных, центральных и теменных областях коры. Согласно данным литературы [4] снижение мощности ЭЭГ в теменных и задних височных участках коры является отражением процессов активной обработки сенсорной информации и сенсорно-пространственного внимания. Выявленные изменения в центральных отведениях коры являются коррелятом запуска моторной программы и отбора мышц, участвующих в текущей деятельности [9]. Установленное увеличение уровня Ког ЭЭГ между этими зонами создает благоприятные условия для распространения в коре процессов возбуждения, интеграции и передачи сенсорной и моторной информации [10]. При выполнении задач правой рукой активационные процессы смещались в контралатеральное левое полушарие, левой рукой – в правое. Такие межполушарные различия могут быть обусловлены отличием иннервационных воздействий на периферический нейромоторный аппарат доминантного и субдоминантного полушария относительно работающей конечности.

Процессы активации, обеспечивающие обработку сенсорных стимулов, сенсорно-пространственное внимание, запуск моторной программы сопровождаются локальным увеличением мощности, прежде всего в θ - и β -диапазонах ЭЭГ в лобной области. Согласно данным литературы [5;8;11] такие изменения могут быть критерием настраивания на восприятие значимой информации, увеличения напряжённости обследуемых. Обнаруженное правополушарное преобладание таких изменений в лобной области мы связываем с автоматизированным характером выполняемых мануальных движений, с возрастанием роли непроизвольного внимания, которое, по мне-

нию Айдаркина Е.К., Posner M.I. [3;12], превалирует при восприятии слуховых стимулов. На фоне увеличения когерентности в коре, как общей тенденции, привлекает внимание снижение когерентных связей между лобными отведениями, прежде всего в α - и β -диапазонах. По нашему мнению и согласно данным Posner M.I. [12], это может указывать на уменьшение направленного воздействия лобной области коры на участки, связанные с восприятием и обработкой сенсорной и моторной информации, в период их активности. Это дает основание предположить, что такие участки коры получают большую степень «автономности», что может облегчать процессы возбуждения в них. Роль соответствующих изменений мощности и когерентности увеличивается у левопрофильных лиц, в половом аспекте – у женщин. Интересным оказывается и уменьшение Ког колебаний в задневисочных и затылочных областях коры. По нашему мнению, такое явление может отражать реципрокное переключение фокуса внимания от обработки сенсорных стимулов к процессам организации моторики. Такая особенность прослеживается в широком частотном спектре ЭЭГ у правопрофильных мужчин, в θ - и α -диапазонах – у мужчин с ЛПА и у женщин. Все процессы обработки информации происходили на фоне генерализованного увеличения мощности γ -колебаний ЭЭГ, что отражает состояние готовности к действию и создаёт условия для связывания различных процессов, одновременно происходящих в коре.

Заключение

Успешность восприятия (различения) и воспроизведения акцентированных ритмических последовательностей выше у левопрофильных обследуемых, в половом аспекте – у женщин.

Восприятие и мануальное воспроизведение ритмических паттернов характеризуется снижением мощности θ -, α - и β -колебаний ЭЭГ в задних височных, центральных и теменных областях коры, осо-

бенно доминантного полушария относительно работающей конечности. Такая активность сопровождается увеличением мощности θ -и β -колебаний ЭЭГ в лобной области, γ -активности – по всей в коре.

При восприятии и мануальном воспроизведении паттернов отмечается возрастание когерентности θ -, α - и β -колебаний ЭЭГ в коре. Наряду с этим установлено локальное уменьшение когерентности α - и β -колебаний ЭЭГ в лобных отведениях, чаще всего у женщин с ППА и левопрофильных лиц.

Библиографический список:

1. Palva, S. New vistas for alpha-frequency band oscillations / S. Palva, J.M. Palva // Trends in Neurosciences. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 150-158.
2. Моренко, А.Г. Кіркові активаційні процеси у чоловіків із високою та низькою вихідною індивідуальною частотою α -ритму під час сенсомоторної діяльності різної складності / А.Г. Моренко, О.С. Павлович, І.Я. Коцан // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 41-49.
3. Айдаркин, Е.К. Динамика функциональной межполушарной асимметрии в процессе реализации сенсомоторной реакции / Е.К. Айдаркин // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности: материалы Всеросс. конф. с междунар. участием. – М.: Науч. мир, 2008. – С. 4-8.
4. Боброва, Е.В. Современные представления о корковых механизмах и межполушарной асимметрии контроля позы (Обзор литературы по проблеме) / Е.В. Боброва // Ж. высш. нерв. деятел. – 2007. – Т. 57, № 6. – С. 663-678.
5. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии / Г.Н. Болдырева [и др.] // Ж. высш. нервн. деятел. – 2003. – Т. 53, № 4. – С. 391-401.
6. Жаворонкова, Л.А. Правши и левши: особенности межполушарной асимметрии мозга и параметров когерентности ЭЭГ / А.Л. Жаворонкова // Ж. высш. нерв.

деятельн. – 2007. – Т. 57, № 6. – С. 645-662.

7. Успішність відчуття ритму в чоловіків та жінок з правобічним та лівобічним профілями асиметрії / О.С. Павлович [та ін.] // Наук. вісн. Східноєвроп. націон. ун-ту ім. Лесі Українки. Біол. науки. – 2013. – № 14. – С. 106-110.

8. Cortical Arousal Strategies in Left-Handers during the Aural Perception and Manual Playback of Mono- and Polyphonic Rhythmic Patterns / O.S. Pavlovych [et all.] // J. of Life Sciences. – 2012. – № 5. – P. 454-459.

9. Иоффе, М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обуче-

нии: эволюция классических представлений / М.Е. Иоффе // Ж. высш. нервн. деятельность. – 2003. – Т. 53, № 1. – С. 5-21.

10. Buzsáki, G. Rhythms of the brain / G. Buzsáki // Oxford University Press, 2006. – 448 p.

11. Klimesch, W. EEG alpha oscillations: the inhibition–timing hypothesis / W. Klimesch, P. Sauseng, S. Hanslmayr // Brain Research Reviews. – 2007. – Vol. 53, № 1. – P. 63-88.

12. Analyzing and shaping human attentional networks / M.I. Posner [et all.] // Neural Networks. – 2006. – Vol. 19. – P. 1422-1429.

O.S. Pavlovych, A.I. Rozik, A.G. Morenko

THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE CEREBRAL CORTEX IN PERCEPTION OF ACCENTED RHYTHMIC SEQUENCES AND THEIR MANUAL REPRODUCTION IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT PROFILE ASYMMETRY

In this scientific research the cerebral cortex electrical activity of the 170 men and women with right- and left-hand profile of auditory and manual asymmetry. In test groups it was estimated level of success perception (discrimination) and reproduction accented rhythmic sequences EEG reactivity index change of power, performance power and cohesiveness of θ -, α -, β -, and γ -band EEG in resting state functional during auditory perception and playing accented rhythm patterns of monophonic sounds. Decrease the power and increase the coherence θ -, α - and β - EEG oscillations in the posterior temporal, parietal and central regions of the cortex is set. Such activity is modulated by increasing the power θ - and β - EEG oscillations in the frontal lobes, generalized γ -activity. The role of these changes, as well as the success of perception (discrimination) and reproduction accented rhythmic sequences is higher in left-sided persons and in terms of gender it is higher in women.

Key words: *electroencephalogram, profile asymmetry, rhythm, monophonic patterns*

Поступила 27.12.2013

КЛИНИКО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Проведено изучение клинико-вегетативных соотношений у пациентов с инфарктом мозга различных возрастных групп с целью выявления особенностей патогенеза и поиска возможных новых средств лечения.

В исследовании принимали участие 104 пациента с инфарктом мозга в возрасте до 45 лет и 60 человек старшей возрастной категории с тем же диагнозом. Было продемонстрировано, что динамика клинической картины инфаркта мозга в различных возрастных группах зависит от направления изменения вегетативного тонуса и реактивности в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: инфаркт мозга у лиц молодого возраста, вегетативный тонус, вегетативная реактивность, клинико-вегетативные взаимоотношения

Проблема цереброваскулярных заболеваний имеет большое медико-социальное значение, актуальность которого возрастает с каждым годом. Второе место среди причин смерти, огромные экономические затраты и значительные трудовые потери, связанные с выходом на инвалидность, определяют научно-практическую и социально-экономическую значимость проблемы.

Первичная заболеваемость инсультом в разных странах мира колеблется от 2,6 до 7,43 случаев на 1000 жителей и составляет до 15 млн. случаев в год. Из них ежегодно умирают 5 млн. человек (чел.) [1]. Треть всех пациентов, перенесших инсульт, являются лицами трудоспособного возраста [2], а доля лиц молодого возраста равна 11-15% и достигает 6,7-17,1 случая на 100 тыс. населения в год [3]. Уменьшение возраста пациентов с инфарктом мозга (ИМ) происходит повсеместно, как в странах ближнего, так и дальнего зарубежья [4]. При этом первичная инвалидность после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения насчитывает 3,4 случая на 10 тыс. населения [5].

Повреждение головного мозга сосудистого генеза, как типовой патологический

процесс, является результатом взаимодействия всех систем организма, строго детерминированным во времени [6, 7]. Этапность развития стресс-реализующих механизмов была представлена В.Н. Казаковым с выделением компонентов различного временного включения в него, зависящим от скорости реагирования [6]. Внешнее или внутреннее воздействие, вызывающее отклонение от исходного уровня какой-либо константы гомеостаза, в первую очередь, активирует вегетативную нервную систему (ВНС), обеспечивающую наиболее быстрые эффекты с точной локализацией, которые реализуются в течение нескольких секунд и минут [6]. Изменения в регулирующих отделах ВНС предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим сдвигам при любом патологическом процессе и направлены на поддержание постоянства параметров внутренней среды [8]. Установление взаимозависимостей направленности реагирования ВНС и клинических характеристик динамического развития ИМ в возрастном аспекте ранее не проводилось и представляет интерес.

Целью данной работы было выявление клинико-вегетативных взаимоотношений у

пациентов моложе и старше 45 лет при инфаркте мозга.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе I неврологического отделения Учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ». Обследовано 164 чел., которые были распределены на две группы:

1 группа (основная) – в нее вошли 104 пациента молодого возраста в остром периоде ИМ (средний возраст $39,3 \pm 6,2$ лет), среди них 60 мужчин (57,7%) и 44 женщины (42,3%);

2 группа (сравнения) – 60 пациентов старше 45 лет в остром периоде ИМ (средний возраст $61,8 \pm 9,5$ лет), из них 33 мужчины (55,0%) и 27 женщин (45,0%).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие ИМ в острейшем периоде (поступление в стационар в течение 3 суток от момента появления очаговой неврологической симптоматики), возраст пациентов основной группы от 18 до 45 лет. Исключались пациенты, имеющие крайне тяжелый неврологический дефицит (балл по шкале инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS) выше 23), с кровоизлиянием в головной мозг, лица в терминальной стадии соматических заболеваний. При проведении исследования у пациентов или их законных представителей было получено письменное информированное согласие и разрешение этического комитета университета.

Все пациенты во время пребывания в стационаре проходили клиническое обследование, включавшее оценку неврологического статуса согласно шкал NIHSS, Бартела, Ренкина, Глазго. Для подтверждения диагноза проводилась нейровизуализация на 1-3 сут заболевания с помощью рентгеновской компьютерной томографии, а в сложных диагностических случаях пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга.

Оценка особенностей вегетативного статуса осуществлялась путем регистра-

ции и анализа параметров variability сердечного ритма (BCP), выполняемой на программно-аппаратном комплексе «FUCUDA Kardi-MAX-7202» на 1-3 и 14 сут пребывания пациентов в стационаре. Исследование выполнялось в положении «лежа на спине», в состоянии покоя после 10-ти минутной адаптации [9]. Для оценки вегетативной реактивности проводилась пассивная ортостатическая проба в виде подъема головного конца функциональной кровати на 60° [10]. При этом регистрировались следующие показатели BCP: среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс – показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, отражает общий тонус ВНС; мода (Mo), мс – наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов; количество пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % – рассматривается как степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим; амплитуда моды (AMo), % – доля R-R интервалов анализируемого временного ряда; вариационный размах (ΔX), мс – разность между длительностью наибольшего и наименьшего R-R интервала анализируемого временного ряда. На основании полученных данных для определения вегетативного тонуса вычисляли индекс напряжения (IN) – степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными по следующей формуле: $IN = AMo / 2 * Mo * \Delta X$, где: IN – индекс напряжения, AMo – амплитуда моды, Mo – мода, ΔX – вариационный размах. По отношению IN после и до нагрузки вычисляли коэффициент вегетативной реактивности (KR) [10]. Из анализа исключались лица с выраженным нарушением сердечного ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия) и лица, принимавшие препараты группы β -блокаторов.

Статистический анализ данных проводили с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «STATISTICA» 7.0. Данные,

не соответствующие нормальному распределению, были представлены нами в виде медианы (Me) и верхнего-нижнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. Отличия количественных признаков в зависимых группах оценивались согласно критерия Вилкоксона. Наличие корреляционной связи между показателями уточнялось с помощью анализа Спирмена. К достоверным различиям относили значение $p < 0,05$, тенденцией к отличию считали показатель $p < 0,1$.

Результаты исследования

Неврологический и функциональный дефицит у пациентов с ИМ в основной и группе сравнения были объективизированы и количественно учтены с помощью клинических и функциональных шкал NIHSS, Бартела, Ренкина и Глазго, результаты чего приведены в таблице 1.

Согласно представленной таблицы, показано уменьшение выраженности неврологического дефицита в обеих группах в динамике как на 7 сут (по сравнению с баллом на 1 сут; Wilcoxon test, $p < 0,001$), так и на 14 сут (по сравнению с баллом на 7 сут; Wilcoxon test, $p < 0,001$). На 1 сут от мо-

мента поступления в стационар основная и группа сравнения не различались по тяжести неврологического дефицита согласно шкалы NIHSS, что отличалось от результатов других авторов, показавших изначально меньшую выраженность неврологического дефицита у пациентов молодого возраста [11]. На 7 сут терапии у пациентов молодого возраста восстановление неврологических нарушений происходило лучше (по сравнению с группой старше 45 лет; Mann-Whitney U-test: $p = 0,004$), а к 14 сут эта разница в обследуемых группах снова нивелировалась ($p > 0,1$). Данная клиническая особенность была установлена впервые и указывала на различия протекания ранних стадий ишемического повреждения головного мозга у пациентов моложе 45 лет.

С помощью шкал Бартела и Ренкина показано, что функциональный дефицит прогрессивно уменьшался у лиц обеих групп на 7 сут (по сравнению с баллом на 1 сут; Wilcoxon test, $p < 0,001$) и к концу 2 недели (по сравнению с баллом на 7 сут; Wilcoxon test, $p < 0,001$). Функциональные нарушения согласно шкалы Бартела при ИМ в молодом возрасте были менее выражены в течение всего периода пребывания пациентов в инсультном стационаре, что подтверждалось более высокими значениями

Таблица 1 – Динамика восстановления неврологического и функционального дефицита у лиц обследуемых групп

Оценочная шкала	День оценки	Балл у пациентов основной группы, n=104	Балл у пациентов группы сравнения, n=60
Шкала NIHSS	1 сут	6,0 (4,0; 11,0)	7,0 (5,0; 11,5)
	7 сут	4,0 (2,0; 6,0)*,×	5,0 (3,0; 7,0)*,×
	14 сут	2,0 (1,0; 4,0)#	3,0 (1,0; 5,0)#
Шкала Бартела	1 сут	70,0 (30,0; 80,0)*	57,5 (22,5; 75,0)*
	7 сут	90,0 (75,0; 100,0)*,×	80,0 (60,0; 90,0)*,×
	14 сут	100,0 (90,0; 100,0)*,#	97,5 (80,0; 100,0)*,#
Шкала Ренкина	1 сут	2,0 (2,0; 4,0)*	3,0 (2,0; 4,0)*
	7 сут	1,0 (1,0; 3,0)*,×	2,0 (1,0; 3,0)*,×
	14 сут	1,0 (1,0; 2,0)**,#	1,0 (1,0; 2,0)**,#
Шкала Глазго	1 сут	15,0 (15,0; 15,0)	15,0 (15,0; 15,0)
	7 сут	15,0 (15,0; 15,0)**,×	15,0 (15,0; 15,0)**
	14 сут	15,0 (15,0; 15,0)*	15,0 (15,0; 15,0)*

Примечание – согласно критерия Mann-Whitney U-test: * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,1$ при сравнении групп пациентов моложе и старше 45 лет; согласно Wilcoxon test: × – $p < 0,001$ в динамике на 7 сут; # – $p < 0,001$ в динамике на 14 сут

балла по шкале Бартела на 1, 7 и 14 сут (по сравнению с группой старше 45 лет; Mann-Whitney U-test: $p<0,05$). Нарушения жизнедеятельности по шкале Ренкина у пациентов основной группы проявлялись в меньшей степени на 1 и 7 сут (по сравнению с группой сравнения; Mann-Whitney U-test: $p<0,05$), и данная тенденция сохранялась к 14 сут (Mann-Whitney U-test: $p=0,07$).

По степени нарушения сознания, согласно шкалы Глазго, группы молодого и пожилого возраста сравнимы на 1 сут, но к 7 сут выраженность нарушения сознания у лиц молодого возраста была несколько меньше, чем в группе сравнения, что выражалось в наличии тенденции к отличию в балльных оценках (Mann-Whitney U-test: $p=0,053$). На 14 сут у пациентов молодого возраста данное различие достигало степени значимости (по сравнению с группой старше 45 лет; Mann-Whitney U-test: $p=0,04$).

Для установления особенностей реагирования первого звена стресс-реализующей системы была проведена объективизация уровня функционирования вегетативной нервной системы с помощью исследования ВСР с регистрацией показателей в покое и ортостазе в группах разного возраста. Результаты сравнения представлены в таблице 2.

Выявлено, что у пациентов молодого возраста показатели вегетативной регуляции функции на 1 сут острого периода ИМ были несколько выше, чем в группе сравнения (тенденция к отличию по уровню KR; Mann-Whitney U-test, $p=0,09$).

У лиц молодого возраста по отношению к группе сравнения зафиксировано относительное уменьшение симпатической активации, что выражалось в более низких значениях АМо 2 (по сравнению с группой старше 45 лет; $p=0,03$).

Через 2 недели наблюдалась совершенно иная картина – у пациентов старше 45 лет появилась склонность к ваготонии (тенденция к уменьшению IN 2 по сравнению с лицами молодого возраста; $p=0,09$) и увеличились парасимпатические влияния (тенденция к уменьшению ΔX 2 на 14 сут между основной и группой сравнения; $p=0,09$). На 14 сут было показано снижение тонуса периферических сосудов и гуморальных влияний у лиц молодого возраста по сравнению с группой сравнения (уменьшение Мо 2; $p=0,003$). Это указывало на достаточно сильные компенсаторные возможности вегетативного звена стресс-регуляции в основной группе, позволяющие длительно сохранять симпатическую

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей variability сердечного ритма в динамике у пациентов основной и группы сравнения

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	1 сут, Med (LQ;UQ)	14 сут, Med (LQ;UQ)	1 сут, Med (LQ;UQ)	14 сут, Med (LQ;UQ)
SDNN 1, мс	34,0 (23,0; 46,0)	33,0 (26,0; 48,0)	33,0 (21,0; 53,0)	30,0 (25,0; 43,0)
SDNN 2, мс	33,0 (23,0; 51,0)	35,5 (21,5; 43,5)	36,5 (26,0; 73,0)	36,5 (30,0; 82,0)
pNN50 1, %	4,2 (3,1; 5,1)	4,3 (3,3; 5,5)	3,8 (2,5; 6,1)	3,4 (2,6; 5,6)
pNN50 2, %	5,3 (3,7; 6,9)	5,5 (3,8; 6,4)	5,1 (3,8; 9,7)	4,7 (3,7; 8,6)
Мо 1, с	0,8 (0,73; 0,91)	0,79 (0,69; 0,88)	0,84 (0,75; 0,92)	0,85 (0,75; 0,96)
Мо 2, с	0,68 (0,61; 0,74)	0,65 (0,59; 0,73) *	0,7 (0,64; 0,74)	0,72 (0,69; 0,79) ×, *
АМо 1, %	18,0 (12,0; 25,0)	18,0 (13,5; 21,5)	20,0 (13,0; 27,0)	22,0 (17,0; 25,0)
АМо 2, %	18,0 (14,0; 23,0) *	18,5 (14,0; 27,0)	21,1 (16,0; 27,0) *	20,0 (18,0; 21,0)
ΔX 1, с	0,17 (0,12; 0,23)	0,16 (0,11; 0,23)	0,19 (0,1; 0,28)	0,15 (0,11; 0,24)
ΔX 2, с	0,17 (0,11; 0,25)	0,16 (0,1; 0,18)	0,21 (0,12; 0,54)	0,19 (0,13; 0,34)
IN 1	66,4 (29,3; 140,4)	70,9 (35,5; 115,3)	62,5 (24,7; 135,1)	74,9 (39,1; 129,4)
IN 2	74,5 (46,9; 156,0)	87,2 (56,5; 192,3)	85,3 (33,7; 126,8)	66,6 (24,3; 82,0)
KR	1,3 (0,8; 2,3)	1,3 (1,1; 1,8)	0,9 (0,5; 1,8)	1,4 (0,8; 2,3)

Примечания: 1 – ВСР в покое, 2 – ВСР в ортостазе; согласно критерия Mann-Whitney U-test: * – $p<0,05$ при сравнении групп моложе и старше 45 лет; согласно Wilcoxon test: × – $p<0,05$ в динамике на 14 сут

активность ВНС на высоком уровне без срыва адаптационных резервов.

Таким образом, была показана относительная симпатическая активация у пациентов молодого возраста с ИМ, которая сохранялась в течение двух недель острого периода и сопровождалась синергичным уменьшением парасимпатических влияний.

Имеются литературные данные о положительном влиянии симпатикотонии на исход ишемического процесса у пациентов пожилого возраста [12]. При этом нужно отметить отсутствие в литературных источниках сведений о влиянии вышеописанных показателей ВНС на клиническую картину в различных возрастных группах.

Для уточнения связи клинических особенностей течения ИМ у лиц молодого возраста с параметрами первого звена стресс-реализующей системы, представленной ВНС, нами был проведен корреляционный анализ по Spearman количественных показателей неврологических и функциональных нарушений, согласно оценочных шкал, и значений ВСР у пациентов выделенных групп.

У лиц молодого возраста с ИМ была выявлена положительная корреляционная связь между показателями, отражающими симпатическую направленность ВСР, и тяжестью неврологического и функционального дефицита.

Показатели ВСР, определяемые в покое, на клиническую картину ИМ существенно не оказывали. При проведении нагрузочной пробы появлялась средняя корреляционная связь между АМо (1 сут) и оценкой по шкале NIHSS на 14 сут ($r=0,49$; $p<0,05$), отрицательная связь между уровнем SDNN (1 сут) и показателем по шкале Глазго на 1 сут ($r=-0,4$; $p<0,05$), по шкале Бартела на 14 сут ($r=-0,39$; $p<0,05$), что свидетельствовало об отрицательном влиянии реактивной симпатикотонии на динамику неврологического и функционального дефицита в изучаемой группе лиц.

Однако при этом нами также выявлена отрицательная корреляционная связь между значением KR (1 сут) и оценкой по шка-

ле Ренкина на 14 сут ($r=-0,44$; $p<0,05$), указывающая на более активную реализацию процессов восстановления нарушений жизнедеятельности при повышении данного показателя. Возможным объяснением выявленного парадокса может быть участие в расчете KR не только параметров симпатического отдела ВНС, но и учета влияния парасимпатического звена ВНС (ΔX).

В группе сравнения имела место несколько иная картина. Здесь исходное состояние ВНС оказывало влияние на протекание ишемических процессов в ткани головного мозга. Нами была установлена положительная корреляционная связь между парасимпатическим звеном (ΔX в покое на 1 сут) и значениями Ренкина на 1 сут ($r=0,39$; $p<0,05$), что отражает отрицательный характер выявленных взаимовлияний.

При проведении нагрузочной пробы четких указаний о влиянии симпатического отдела ВНС на клинические проявления ИМ выявлено не было. Однако наличие отрицательной корреляционной связи между значениями IN (1 сут), отражающего преобладание симпатического отдела ВНС над парасимпатическим, и оценкой по шкале NIHSS на 14 сут ($r=-0,6$; $p<0,05$), показателями IN в ортостазе на 14 сут и значениями по шкале Ренкина на 14 сут ($r=-0,76$; $p<0,05$) косвенно отражало положительное влияние симпатикотонии на клиническое восстановление для лиц группы сравнения.

Вагусное влияние, представленное значением ΔX (1 сут), было связано с показателями по шкале NIHSS на 14 сут ($r=0,53$; $p<0,05$), значениями ΔX (14 сут) и баллом по шкале Ренкина на 14 сут ($r=0,76$; $p<0,05$), и отражало отрицательное влияние реактивной ваготонии на показатели восстановления неврологического дефицита к концу второй недели острого периода в группе пациентов старше 45 лет. Имела место связь $pNN50$ в ортостазе (1 сут) с выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS на 14 сут: $r=0,55$; $p<0,05$.

Показатель SDNN1 в ортостазе – общий уровень функционирования ВНС при нагрузке на 1 сут, был связан положительно-

ной корреляционной связью с выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS – на 7 сут: $r=0,43$; на 14 сут: $r=0,58$; $p<0,05$, что свидетельствовало об отрицательном влиянии высокого уровня реактивности ВНС на прогноз восстановления неврологических функций. Это подтверждалось сохраняющейся положительной корреляционной зависимостью SDNN в ортостазе на 14 сут и баллом Ренкина на 14 сут ($r=0,76$; $p<0,05$). Полученные нами данные несколько противоречат результатам других авторов, указывающих на нарушение процессов восстановления при уменьшении общего тонуса ВНС [8].

Заключение

Таким образом, проведенный корреляционный анализ установил взаимосвязь между изменениями вегетативного статуса и динамикой процесса клинического восстановления у пациентов с ИМ, разнонаправленную в группах различного возраста.

Нами выявлены специфические возраст-зависимые черты реализации вегетативного обеспечения функции, состоящие у пациентов молодого возраста в более значимом отрицательном влиянии реактивной симпатикотонии на функциональный исход к концу острого периода инфаркта мозга и зависимости восстановления от нарастания ваготонии, а также положительном влиянии активации симпатического звена стресс-реализующей системы на уменьшение неврологического дефицита и негативных взаимодействий с проявлениями реактивной ваготонии у лиц старше 45 лет.

Полученные результаты можно объяснить исходными различиями вегетативного статуса у здоровых волонтеров молодого и старшего возраста. Так, в литературных данных имеют место упоминания о преобладании ваготонии у лиц молодого возраста, и нарастании симпатикотонии по мере увеличения возрастного ценза [13]. Исходя из этого, правомочно предположить, что ВНС в обоих случаях острого на-

рушения мозгового кровообращения после быстрого отклонения параметров стремилась к возврату в исходное состояние, обуславливая разную направленность изменения индексов и оказывая соответствующее возраст-обусловленное влияние на протекание ишемического каскада, что и отражалось в клинической картине ИМ.

Библиографический список

1. Кулеш, С.Д. Эпидемиология инсульта в различных регионах мира / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев // *Здравоохранение*. – 2007. – № 12. – С. 16–20.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
3. Дзяк, Л.А. Инсульт у молодых пациентов / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // *Здоров'я України*. – 2009, № 5/1. – С. 12-15.
4. Banet, G.A. Stroke in young adults: a retrospective analysis / G.A. Banet // *J. Vasc. Nurs.* – 1994. – Vol. 12, № 4. – P. 101-105.
5. Семак, А.Е. Проблема мозговых инсультов и пути ее решения / А.Е. Семак, Ю.С. Карнацевич, А.В. Борисов // *Мед. новости*. – 2002. – № 1. – С. 3-7.
6. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / В.Н. Казаков [и др.] // *Арх. клинич. и эксперим. медицины*. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 3-10.
7. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции / В.А. Ткачук // *Соросовский образовательный журн.* – 1998. – № 6. – С. 16-20.
8. Самохвалова, Е.В. Инфаркты мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли / Е.В. Самохвалова, Л.Я. Гераскина, А.Б. Фоякин // *Неврол. журн.* – 2006. – № 4. – С. 10-15.
9. Жемайтите, Д.И. Анализ сердечного ритма / Д.И. Жемайтите, Л. Телькнис. – Вильнюс, 1992. – 130 с.
10. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М.

Баевский [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.

11. Фурсова, Л.А. Церебральные инсульты в молодом возрасте / Л.А. Фурсова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. Вып. 7 / Под ред. А.Ф. Смеяновича, И.П. Антонова. – Минск: Бел. навука, 2005. – С. 147-150.

12. Сон, А.С. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемиче-

ского инсульта / А.С. Сон, Ю.А. Солодовникова // Междунар. неврол. журн. [Электронный ресурс]. – 2010. – №7 (37). – Режим доступа: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-14907/article-14999/print.html>. – Дата доступа: 13.08.2011.

13. Бабунц, И.В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Мшаех. – Ставрополь, 2002. – 112 с.

N.N. Usova, N.V. Halinouskaya, A.N. Tsukanov

CLINICAL VEGETATIVE INTERACTION IN CEREBRAL INFARCTION

There has been performed the study of clinical vegetative ratios in patients with cerebral infarction of various age groups, aimed to identify pathogenesis distinction and search for possible new treatments.

The study involved 104 patients with cerebral infarction age under 45 and 60 patients over the age category with the same diagnosis. It has been demonstrated that the dynamics of the clinical picture of cerebral infarction in different age groups, depends on the direction of autonomic tone change and reactivity in acute cerebrovascular disturbance.

Key words: *cerebral infarction in young individuals, autonomic tone, autonomic reactivity, clinical vegetative interaction*

Поступила 03.03.2014

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТОВ ЗДОРОВЬЯ ПОДОПЕЧНЫХ СЛУЖБЫ СЕСТЕР МИЛОСЕРДИЯ БЕЛОРУССКОГО ОБЩЕСТВА КРАСНОГО КРЕСТА ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ НА ДОМУ

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Беларусь

²РОО «Белорусское общество Красного Креста» г.Минск, Беларусь

В статье проанализированы в динамике показатели физического и психологического компонентов здоровья, характеризующих качество жизни подопечных Службы сестер милосердия Белорусского общества Красного Креста при оказании медико-социальной помощи на дому. Динамика показателей физического и психологического компонентов здоровья подопечных Службы сестер милосердия при оказании медико-социальной помощи на дому свидетельствует о незначительных изменениях данных параметров, значения которых колебались от -1,8 до +3,4 баллов.

Ключевые слова: *физический и психологический компоненты здоровья, качество жизни, медико-социальная помощь на дому, служба сестер милосердия*

Введение

Мировое сообщество переживает период устойчивого демографического старения, которое сопровождается увеличением численности лиц в возрасте 60 лет и старше [1-4]. Изменение структуры населения ставит перед обществом, государством, здравоохранением и социальными службами многих стран мира ряд задач, среди которых наиболее сложными являются [1-4, 8]:

- продление активного долголетия с минимальными потерями от дисфункциональных расстройств, связанных с возрастом;
- снижение заболеваемости лиц старших возрастных групп;
- обеспечение достойного завершения жизни стареющего человека.

Коренные сдвиги в демографической структуре населения побудили ООН сформировать систему взглядов на проблему стареющего населения, установить ряд базовых принципов, целевых установок, определяющих политику в интересах пожилых людей и защиту их прав, которая базируется на универсальных гума-

нитарных нормах и служит обоснованием соответствующих мер в поддержку пожилых людей на международном и национальном уровнях [1-4, 6, 8, 13]. В связи с этим в последние годы получила развитие новая инициатива ООН, которая нашла отражение в «Программе ООН по исследованию старения в XXI веке», цель которой заключается в создании всемирной программы исследований для воздействия на политику в области старения, направленную на большее понимание проблем старения, уменьшение неравенства и обеспечения социального и гуманитарного развития [1-4, 6, 8, 13].

В «Программе ООН по исследованиям старения в XXI веке», принятой в 2002 г. на Второй Всемирной ассамблеей ООН по проблемам старения, подчеркивается, что, поскольку продолжительность жизни во всем мире увеличивается, то одной из стратегических задач общества становится проведение исследований, связанных с качеством жизни пожилых, и направленных на обеспечение того, чтобы дополнительные годы их жизни были активными, здоровыми и продуктивными. В настоя-

щее время повсеместное распространение получили общеевропейские исследования состояния здоровья и качества жизни пожилых людей в различных странах, инициированные Европейской комиссией проектов Euroage и Eurogeron [1-4, 6-13].

Специалисты многих стран мира считают, что только истинная заинтересованность всех слоёв общества в судьбе стареющего населения, осознание необходимости изменения позиции в отношении этой группы населения могут способствовать решению стратегической задачи геронтологии – обеспечению качества жизни пожилого человека [1-4, 6-13].

В рамках совместного проекта Белорусского общества Красного Креста (БОКК) и Швейцарского Красного Креста «Укрепление Службы сестер милосердия БОКК» было проведено исследование, цель которого заключалась в сравнительной оценке показателей физического и психологического состояния здоровья в динамике как характеристики качества жизни подопечных Службы сестер милосердия Белорусского Общества Красного Креста (ССМ БОКК) при оказании медико-социальной помощи на дому.

Материал и методы исследования

При проведении исследования использовался социологический и статистический методы. В качестве инструмента социологического опроса для оценки в динамике физического и психологического компонентов здоровья, характеризующего качество жизни пациентов, применялся опросник SF-36 (Item Short Health Status Survey) [5-7, 9-12,14].

Измерение психологического и физического компонентов здоровья, характеризующих качество жизни, осуществлялось по 8 шкалам в соответствии с бальной системой оценок опросника SF-36, значения которых варьировали от 0 и 100 баллов, и где оценка в «100 баллов» составляла полное здоровье. Более высокая оценка психологического и физического компонентов

здоровья указывала на более высокий уровень качества жизни у респондентов [5-7, 9-12, 14].

Для оценки клинически значимых различий показателей физического и психологического компонента здоровья респондентов использовалась шкала градаций отличий, по которой изменения показателей физического и психологического компонента здоровья респондентов оценивались следующим образом: слабые (разность показателей (Δ) колеблется от 5 до 10 баллов), умеренные (Δ =10-20 баллов), очень большие (Δ = более 20 баллов) [5].

Изучение показателей физического и психологического состояния здоровья как характеристики качества жизни подопечных Службы сестер милосердия БОКК при оказании медико-социальной помощи на дому проводилось в 4 районах Беларуси с 2012 по 2014 гг. (когортное, проспективное, закрытое). При формировании выборки (когорты) учитывались следующие признаки:

- категории (подопечный Службы сестер милосердия БОКК в возрасте 60 лет и старше, участник исследования оценки показателей физического и психологического состояния здоровья, как характеристики показателей качества жизни, которое проводилось в 2012 году);
- условия оказания медико-социальной помощи (на дому);
- тип организации, оказывающей медико-социальную помощь (Служба сестер милосердия БОКК);
- период наблюдения (2012-2014 гг.).

Общий объем исследования составил: в 2012 году – 86 единиц наблюдения, в 2014 году – 50 единиц наблюдения. За период наблюдения с 2012 по 2014 гг. объем когортного исследования снизился на 36 единиц наблюдения (с 86 до 50). Причинами 36 несостоявшихся интервью были: смерть респондента (32 случая), смена места жительства (3 случая), лечение в больнице (1 случай). Таким образом, анализ качества жизни, связанного со здоровьем, в динамике

ке проводился у 50 пациентов Службы сестер милосердия БОКК.

За анализируемый период произошло естественное старение подопечных Службы сестер милосердия БОКК. В 2012 году средний возраст респондентов, которым оказывалась медико-социальная помощь на дому, составил 81,6 (95%ДИ 79,6-83,6) лет, в 2014 г. – 83,9 (95%ДИ 81,9-85,8) лет. Распределение респондентов по возрасту статистически значимо не отличалось в зависимости от периода оказания медико-социальной помощи (Chi-square test: $\chi^2=0,96$; $p>0,05$). При оказании медико-социальной помощи на дому среди подопечных Службы сестер милосердия БОКК в 2012 и 2014 годах преобладали лица в возрасте от 80 до 89 лет, удельный вес которых составлял 64,0% (32 из 50) и 62,0% (31 из 50) соответственно. Однако следует отметить, что почти 2/3 респондентов, которым оказывалась медико-социальная помощь на дому Службой сестер милосердия БОКК в 2012 и 2014 гг., были лица в возрасте 80 лет и старше, удельный вес которых соответственно составил 74,0% (37 из 50) и 78,0% (39 из 50).

В 2014 году в опросе приняло участие 16,0% (8 из 50) мужчин и 84,0% (42 из 50) женщин. Отмечается та же закономерность, выявленная в предыдущем исследовании, что при оказании медико-социальной помощи на дому Службой сестер милосердия БОКК численность мужчин почти в 5,3 раз была ниже численности женщин. Преобладание в структуре опрошенных удельного веса женщин обусловлено более высокой продолжительностью жизни и более низким уровнем смертности по сравнению с мужчинами.

За анализируемый период среди подопечных Службы сестер милосердия БОКК увеличилось число лиц, у которых была установлена группа инвалидности, с 27 до 30, почти на 11,1%. В 2012 году удельный вес инвалидов среди лиц в возрасте 60 лет и старше Службы сестер милосердия БОКК составил 54,0% (27 из 50), в 2014 году – 60,0% (30 из 50). Статистиче-

ски значимых различий удельного веса инвалидов среди лиц в возрасте 60 лет и старше Службы сестер милосердия БОКК в 2012 и 2014 годах не выявлено (Chi-square test: $\chi^2=0,37$, $p=0,54$).

Среди подопечных Службы сестер милосердия БОКК с установленной группой инвалидности преобладали инвалиды со второй группой инвалидности независимо от периода наблюдения (Chi-square test: $\chi^2=0,4$, $p=0,84$), удельный вес которых соответственно составил в 2012 году – 85,2% (23 из 27), в 2014 году – 80,0% (24 из 30). В 2012 году удельный вес инвалидов с первой группой составил 14,8% (4 из 27), в 2014 году – 16,7% (5 из 30). В 2012 году среди подопечных ССМ БОКК не было респондентов с третьей группой инвалидности, в 2014 году – один (1 из 30).

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки достоверности. Обработка данных исследования осуществлялась с использованием «Statistica 6».

Результаты исследования

Анализ показателей физического и психологического компонентов здоровья как характеристики качества жизни, связанного со здоровьем, у респондентов, которым оказывалась медико-социальная помощь на дому Службой сестер милосердия БОКК, осуществлялся в динамике с учетом следующих факторов: возраста, пола, наличию группы инвалидности.

За анализируемый период отмечалось статистически не значимое изменение показателей физического и психологического компонентов здоровья (Wilcoxon test: $z=1,2$, $p_{\text{ph}}=0,2$; $z=0,36$, $p_{\text{mn}}=0,71$) у респондентов Службы сестер милосердия БОКК, которым оказывалась медико-социальная помощь на дому (таблица). С 2012 по 2014 гг. показатель физического компонента здоровья увеличился с 25,8 (95% ДИ 23,7-27,9) до 29,2 (95% ДИ 27,1-31,4) баллов; пока-

Таблица – Физический и психологический компоненты здоровья у лиц разных возрастных групп при оказании медико-социальной помощи на дому Службой сестер милосердия БОКК в динамике (М, 95%ДИ, балл)

Возрастные группы (лет)	2012 (n=50)		2014 (n=50)		Δ РН 2012- 2014	Δ МН 2012- 2014	Статистическая значимость различия, (Wilcoxon test, z, p)
	РН ₁	МН ₁	РН ₂	МН ₂			
60-69 лет	23,3 (1,2-44,5)	48,9 (21,1-66,8)	23,3 (21,5-25,1)	36,1 (33,1-39,1)	0	-12,8	$z=1,6$, $p_{\text{РН}}=0,1$; $z=0,53$, $p_{\text{МН}}=0,59$
70-79 лет	25,4 (21,6-29,1)	39,9 (30,8-48,9)	31,7 (24,5-38,9)	43,6 (36,4-50,8)	+6,3	+3,7	$z=0,05$, $p_{\text{РН}}=0,95$; $z=0,86$, $p_{\text{МН}}=0,36$
80-89 лет	26,2 (23,3-29,0)	42,7 (38,9-46,4)	29,5 (26,8-32,1)	42,2 (38,6-45,8)	+3,3	-0,5	$z=0,8$, $p_{\text{РН}}=0,4$; $z=0,54$, $p_{\text{МН}}=0,58$
90 лет и старше	26,3 (15,0-37,5)	47,1 (33,7-60,6)	26,9 (21,4-32,4)	35,3 (23,2-47,4)	+0,3	-11,8	$z=0,67$, $p_{\text{РН}}=0,5$; $z=2,02$, $p_{\text{МН}}=0,04$
Всего	25,8 (23,7-27,9)	42,9 (39,7-46,1)	29,2 (27,1-31,4)	41,1 (38,1-44,1)	+3,4	-1,8	$z=1,2$, $p_{\text{РН}}=0,2$; $z=0,36$, $p_{\text{МН}}=0,71$
Статистическая значимость различия, (Kruskal Wallis, test: H, p)	*H=0,35, p=0,9	**H=2,1, p=0,5	*H=2,9, p=0,39	**H=5,2, p=0,15			

Примечания: *H – статистическая значимость различия РН₁ компонентов состояния здоровья респондентов в разных возрастных группах в 2012 году;

**H – статистическая значимость различия МН₁ компонентов состояния здоровья респондентов в разных возрастных группах в 2012 году;

*H – статистическая значимость различия РН₂ компонентов состояния здоровья респондентов в разных возрастных группах в 2014 году;

**H – статистическая значимость различия МН₂ компонентов состояния здоровья респондентов в разных возрастных группах в 2014 году.

затель психологического компонента здоровья снизился с 42,9 (95% ДИ 39,7-46,1) до 41,1 (95% ДИ 38,1-44,1) балла. Однако эти изменения по шкале градаций отличий оценивались как слабые.

Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, показал, что в каждой возрастной группе отмечались определенные изменения показателей физического и психологического компонентов здоровья респондентов с течением времени, значения которых колебались от слабых до умеренных (таблица). За период наблюдения в возрастной группе 60-69 лет отмечалось умеренное, но статистически не значимое снижение показателя психологического компонента здоровья с 48,9 (95% ДИ 21,1-66,8) до 36,1 (95% ДИ 33,1-39,1) балла, почти на 12,8 балла (Wilcoxon test: $z=0,53$, $p_{\text{МН}}=0,59$). Показатель физического компонента здоровья респондентов не изменился и достигал в 2012 году 23,3 (95%

ДИ 1,2-44,5) балла, в 2014 году – 23,3 (95% ДИ 21,5-25,1) балла (Wilcoxon test: $z=1,6$, $p_{\text{РН}}=0,1$).

В возрастной группе 70-79 лет отмечалось статистически незначимое увеличение показателей физического и психологического компонентов здоровья респондентов. Показатель психологического компонента здоровья увеличился с 39,9 (95 % ДИ 30,8-48,9) до 43,6 (95% ДИ 36,4-50,8) баллов, почти на 3,7 балла (Wilcoxon test: $z=0,86$, $p_{\text{МН}}=0,36$). Показатель физического компонента здоровья подопечных Службы сестер милосердия БОКК увеличился на 6,3 балла с 25,4 (95% ДИ 21,6-29,1) до 31,7 (95% ДИ 24,5-38,9) балла (Wilcoxon test: $z=0,05$, $p_{\text{РН}}=0,95$).

В более старшей возрастной группе респондентов (80-89 лет) также отмечалось статистически незначимое изменение показателей физического и психологического компонентов здоровья респондентов.

Показатель физического компонента здоровья подопечных Службы сестер милосердия БОКК увеличился с 26,2 (95% ДИ 23,3-29,0) до 29,5 (95% ДИ 26,8-32,1) балла, почти на 3,3 балла (Wilcoxon test: $z=0,8$, $p_{\text{PH}}=0,4$). Показатель психологического компонента здоровья практически не изменился: снизился всего лишь на 0,5 балла – с 42,7 (95% ДИ 38,9-46,4) до 42,2 (95% ДИ 38,6-45,8) балла (Wilcoxon test: $z=0,54$, $p_{\text{MH}}=0,58$).

В возрастной группе респондентов 90 лет и старше лет отмечалось статистически значимое снижение показателя психологического компонента здоровья с 47,1 (95% ДИ 33,7-60,6) до 35,3 (95% ДИ 23,2-47,4) баллов (Wilcoxon test: $z=2,02$, $p_{\text{MH}}=0,04$). Показатель физического компонента здоровья практически не изменился и колебался от 26,3 (95% ДИ 15,0-37,5) баллов в 2012 году, до 26,9 (95% ДИ 21,4-32,4) баллов – в 2014 году (Wilcoxon test: $z=0,67$, $p_{\text{PH}}=0,5$).

Анализ показателей физического и психологического компонентов здоровья в зависимости от пола в динамике показал незначительные изменения, значения которых оценивались как умеренные или слабые. За период наблюдения у мужчин отмечалось статистически значимое снижение показателя психологического компонента здоровья с 52,2 (95% ДИ 46,3-58,1) до 41,4 (95% ДИ 30,7-51,9) балла, почти на 10,8 балла (Wilcoxon test: $z=1,96$, $p_{\text{MH}}=0,04$). Показатель физического компонента здоровья мужчин статистически не значимо увеличился с 28,3 (95% ДИ 19,6-37,0) до 32,5 (95% ДИ 26,6-38,3) баллов (Wilcoxon test: $z=0,42$, $p_{\text{PH}}=0,67$). У женщин показатель психологического компонента здоровья практически не изменился и незначительно колебался от 41,2 (37,7-44,7) до 41,0 (37,8-44,3) баллов (Wilcoxon test: $z=0,6$, $p_{\text{MH}}=0,53$). Показатель физического компонента здоровья женщин статистически не значимо увеличился с 25,4 (95% ДИ 23,2-27,5) до 28,6 (95% ДИ 26,3-30,9) баллов.

Анализ показателей физического и психологического компонентов здоровья в динамике у подопечных Службы сестер

милосердия БОКК с установленной группой инвалидности и без нее показал, что отмечались незначительные изменения с течением времени. За период наблюдения у респондентов без группы инвалидности отмечалось статистически не значимое увеличение показателей физического и психологического компонента здоровья (Wilcoxon test: $z=0,48$, $p_{\text{PH}}=0,6$; $z=0,69$, $p_{\text{MH}}=0,48$). Показатель физического компонента здоровья увеличился на 3,4 балла – с 27,2 (95% ДИ 23,7-30,7) до 30,6 (26,5-34,7) балла, показатель психологического компонента здоровья вырос на 1,3 балла – с 44,8 (95% ДИ 39,6-50,0) до 46,1 (95% ДИ 41,3-50,9) баллов.

За период наблюдения с 2012 по 2014 гг. также произошли изменения показателей физического и психологического компонента здоровья у подопечных Службы сестер милосердия БОКК с установленной группой инвалидности. Показатель физического компонентов здоровья статистически не значимо увеличился с 24,7 (95% ДИ 21,9-27,4) до 28,2 (95% ДИ 25,9-30,7) баллов, на $\Delta \text{PH}_{2012-2014}=+3,5$ балла (Wilcoxon test: $z=1,0$, $p_{\text{PH}}=0,27$). Показатель психологического компонента здоровья статистически не значимо снизился с 41,3 (95% ДИ 37,1-45,5) до 37,8 (95% ДИ 34,1-41,4) баллов, на $\Delta \text{MH}_{2012-2014}=-3,5$ (Wilcoxon test: $z=1,1$, $p_{\text{MH}}=0,26$).

Необходимо отметить статистическое незначимое увеличение показателя физического компонента здоровья и снижение показателя психологического компонента здоровья у инвалидов первой и второй группы. Показатель физического компонента здоровья незначительно увеличился у инвалидов первой группы с 26,5 (9,8-43,2) до 27,9 (21,2-34,6) баллов на 1,4 балла, у инвалидов второй группы – с 24,4 (21,7-27,1) до 28,3 (25,4-31,3) на 3,9 балла (Wilcoxon test: $z=0,36$, $p_{\text{PH}}=0,7$; $z=1,3$, $p_{\text{PH}}=0,16$). Показатель психологического компонента здоровья снизился у инвалидов первой группы с 44,5 (95% ДИ 18,4-70,7) до 34,3 (95% ДИ 28,0-40,6) на 10,2 балла, у инвалидов второй группы – с 40,8 (95% ДИ 36,6 -44,9)

до 38,3 (95% ДИ 33,9-42,8) на 2,5 балла (Wilcoxon test: $z = 1,0$, $p_{\text{MH}} = 0,27$; $z = 0,6$, $p_{\text{MH}} = 0,5$).

Выводы

1. Изменения медико-демографических параметров подопечных, влияющих на качество их жизни, связанного со здоровьем, характеризуются процессом естественного старения, увеличением числа лиц с ограничением жизнедеятельности.

2. Наиболее значительные изменения показателей физического и психологического компонента здоровья качества жизни, связанного со здоровьем, отмечаются у респондентов в возрастных группах 60-69 лет и 90 лет и старше, у мужчин, у инвалидов первой группы и характеризуются:

- снижением показателя физического компонента здоровья на 11,8 баллов среди категории долгожителей (в возрастной группе 90 лет и старше);
- снижением психологического компонента здоровья на 12,8 балла в возрастной группе 60-69 лет ($\Delta \text{MH}_{2012-2014} = 12,8$ балла);
- снижением психологического компонента здоровья у мужчин ($\Delta \text{MH}_{2012-2014} = -10,8$ балла) и у инвалидов первой группы ($\Delta \text{MH}_{2012-2014} = -10,2$ балла).

3. Изменения физического и психологического компонентов здоровья респондентов, значения которых колеблются от слабых до умеренных, подтверждают целесообразность использования потенциала Службы сестер милосердия БОКК для оказания медико-социальной помощи на дому, деятельность которой способствует поддержанию здоровья и качества жизни пожилых граждан, несмотря на их старение и увеличение среди них инвалидов.

Библиографический список

1. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2т. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: «Наука», 2008. – Т.2. – 434с.

2. Дупленко, Ю.К. Наукометрический анализ современных тенденций и приоритетов развития геронтологии / Ю.К. Дупленко, С.Г. Бурчинский // Пробл. старения и долголетия. – 2000. – Т. 9. – С. 3-9.

3. Малыхин, Ф.Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) / Ф.Т. Малыхин // Качеств. клин. практика. – 2001. – № 1. – С. 11-18.

4. Михайлова, О.Н. Основные направления и перспективы международного сотрудничества в геронтологии. Роль Международной ассоциации геронтологии / О.Н. Михайлова, М.А. Забежинский, В.Н. Анисимов // Успехи геронтол. – 2001. – Т. 9. – С. 7-16.

5. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова / Под ред. Ю.Л. Шевченко. 3-е изд. М.: РАЕН, 2012. – 528 с.

6. Подопригора, Г.М. Качество жизни пожилых людей и организация их медико-социального обслуживания / Г.М. Подопригора // Мед. сестра. – 2008. – № 5. – С. 15-16.

7. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»)/ В.Н. Амирджанова [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36-48.

8. Эндрюс, Г.Р. Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологии / Г.Р. Эндрюс // Успехи геронтологии. – 2001. – Вып.8. – С.7-13.

9. Becker, M. Mental health service use and cost of care for older adults in assisted living facilities: implications for public policy / M. Becker, P. Stiles, L. Schonfeld // J. Behav. Health Serv. Res. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 91-98.

10. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 Scores, and nursing and home admission / R.G Cumming [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. M299-M305.

11. Quality of institutional care of older people as evaluated by nursing staff / A.T. Iso-la [et al.] // J. Clin. Nurs, 2008. – Vol. 17, № 18. – P. 2480-2489.

12. Quality of life in elderly people in Kashan, Iran / V. Nejati [et al.] // Middle East J. Age Ageing. – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 21-25.

13. The United Nation research agenda on ageing for the 21st century / G.R. Andrews [et al.] //

Успехи геронтол. – 2001. – Т. 7. – С. 7-25.

14. Ware, J.E. Interpreting SF-36 summary health measures: a response / J.E. Ware, M. Kosinski // Qual. Life Res. – 2001. – Vol. 10, № 5. – P. 405-413.

I. Moroz, T. Svetlovich

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE INDICATORS OF PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL COMPONENTS OF HEALTH OF THE BENEFICIARIES OF THE VISITING NURSES SERVICE OF THE BELARUSIAN RED CROSS IN MEDICAL AND SOCIAL HOME CARE PROVISION

The article presents the analysis of physical and psychological health components characterizing the quality of life of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarus Red Cross Society for rendering home medical and social care. Dynamics of indicators of physical and psychological health components of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarusian Red Cross, who had been provided with medical and social home care indicated insignificant change of the parameters ranged from -1,8 to +3,4 points.

Key words: *physical and psychological health components, quality of life, medical and social care at home, Visiting Nurses Service*

Поступила 20.06.2014

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ IGA-НЕФРОПАТИЕЙ**

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного
образования», г. Минск, Беларусь*

Проведено определение количества интерлейкина (ИЛ) -1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-3, ИЛ-5, фактора некроза опухоли- α , трансформирующего ростового фактора- β 1, фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1), фактора роста тромбоцитов - BB (PDGF-BB) в сыворотке и утренней порции мочи 59 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом идиопатическая IgA-нефропатия. Установлено статистически значимое увеличение у пациентов концентраций сывороточных MCP-1, PDGF-BB и ИЛ-6, экскретируемого с мочой ИЛ-4, наряду с повышением фитогемагглютининов – индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5. Ассоциация уровня сывороточного MCP-1 с тубулярной атрофией, ИЛ-4 с наличием фокально-сегментарного склероза, экскретируемого ИЛ-8 с уровнем суточной протеинурии свидетельствует о целесообразности определения количественных показателей цитокинов с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода IgA-нефропатии.

Ключевые слова: *IgA-нефропатия, цитокины, тубулоинтерстициальные изменения*

Введение

В настоящее время IgA-нефропатия (IgAN) является одной из социально-значимых проблем, в связи с увеличением количества пациентов среди молодого трудоспособного населения (2,5 случая/100 000 населения в год [1]), превалированием более быстрого и тяжёлого течения заболевания, частым развитием резистентности к традиционной терапии. По данным Appel G.B. (2006) у 30-40% пациентов с IgAN терминальная стадия хронической почечной недостаточности развивается в течение первых 10-20 лет [2]. Прогноз и результативность лечения IgAN зависят от максимально раннего выявления неблагоприятного течения данной патологии и своевременного назначения адекватной терапии.

Развитие IgAN обусловлено депозицией IgA в мезангиуме почечных клубочков, что приводит к активации мезангиальных клеток и запускает развитие локального воспалительного процесса с последующим повреждением всех почечных структур [3]. Учитывая то, что регуляция биохимических и иммунологических процессов, составля-

ющих основу иммунокомплексной воспалительной реакции, осуществляется большим количеством гуморальных медиаторов, актуальным является определение роли цитокинов в развитии и прогрессировании IgAN. Согласно литературным данным, вовлечение цитокинов в процессы деструкции почечной ткани связано с их способностью индуцировать структурные изменения IgA, обуславливающие депозицию иммуноглобулиновых молекул в мезангиуме (интерлейкин (ИЛ) – 6, ИЛ-5) [4,5]; оказывать митогенное воздействие на клетки почечных клубочков [6-8]; вызывать трансформацию мезангиальных и эндотелиальных клеток [7]; индуцировать синтез элементов внеклеточного матрикса и вазоактивных веществ (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1 (ТРФ- β 1), фактор роста тромбоцитов-BB (PDGF-BB)) [8, 9]; увеличивать цитотоксический потенциал резидентных макрофагов (белок хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), ФНО- α); проявлять иммуносупрессивное действие в отношении протективного иммунного ответа (ИЛ-10) [10] и т.д. Следу-

ет отметить, что работы, посвященные роли цитокинов при IgАН, в основном носят экспериментальный характер [4-9] и лишь единичные исследования посвящены оценке их клинического значения [10-12].

Цель исследования – характеристика цитокинового профиля пациентов с идиопатической IgАН и определение роли цитокинов в формировании клинкоморфологической картины заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование включено 59 пациентов с идиопатической IgАН, средний возраст – $32,8 \pm 10,7$ лет (мужчин – 56%, женщин – 44%). Диагноз IgАН подтвержден методами световой и иммунофлуоресцентной микроскопии биоптатов почечной ткани. Продолжительность заболевания от момента морфологической верификации диагноза варьировала от 1 месяца до 6 лет. Уровень суточной протеинурии пациентов составлял $1,3 (0,6 \div 2,4)$ г/сут, скорость клубочковой фильтрации – $79,9 (64,0 \div 112,0)$ мл/мин.

Контрольная группа включала 40 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу.

Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», РФ), а также ИЛ-3, ИЛ-5, ТРФ- β 1, MCP-1, PDGF-BB («R&DSystems», США) определяли в сыворотке периферической крови и в утренней порции мочи методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты регистрировали на спектрофотометре «Brio», Италия.

Для определения уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокинов циркулирующие мононуклеары (МНК) выделяли путем центрифугирования стабилизированной гепаринатом натрия (25 Ед/мл) периферической крови на градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077$ г/см³, «Sigma», Германия) при 1500 об/мин. в течение 30 минут. Образовавшееся интерфазное кольцо дважды отмывали центрифугированием (1500 об/мин., 10 мин.) в фосфатно-буферном растворе («Sigma»,

Германия) с 5% инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС, «HyClone», Великобритания). Выделенные МНК культивировали в концентрации 2×10^6 клеток/мл в течение 4 дней в питательной среде RPMI-164 («Lonza», Бельгия) с 10% ЭТС, 2мМ глутамина, 100 Ед/мл бензилпенициллин натрия, стрептомицин сульфата и неомицин сульфата при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂. Для стимуляции секреторной активности МНК в пробы вносили 10 мкг/мл фитогемагглютина (ФГА, «Sigma», Германия). После инкубации клетки осаждали центрифугированием, супернатант переносили в полипропиленовые пробирки и замораживали при -70°C для дальнейшего определения уровня цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Индекс стимуляции (ИС) рассчитывали как соотношение концентрации анализируемого фактора в супернатантах от ФГА-активированных МНК (индуцированная продукция) к его уровню в отсутствии стимуляции (спонтанная продукция).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программы Statistica 8.0. Полученные данные не соответствовало закону нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова и W- критерия Шапиро-Уилка), что позволило применить для статистической обработки результатов непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25-й ÷ 75-й процентиля). Наличие связи между изучаемыми показателями определяли методом ранговой корреляции Спирмена.

Для вероятностной оценки информативности показателей проводили построение характеристических ROC (Receiver Operator Characteristic) кривых в программе MedCalc 12.5.0.0. С целью количественной характеристики ROG – кривых определяли пло-

щадь под кривой (Area Under Curve, AUC) и ее 95% доверительного интервала (95% ДИ). Чем выше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает показатель.

Результаты исследования

В сыворотке периферической крови пациентов с IgАН по сравнению с контрольной группой наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации хемокиновой молекулы MCP-1 (таблица 1). По данным ROC-анализа, уровень сывороточного MCP-1 более 252 нг/л ассоциирован с наличием у пациентов тубулярной атрофии почечной ткани с диагностической чувствительностью – 93%, диагностической специфичностью – 70%, AUC – 0,75 (95% ДИ: 0,54 – 0,89) и $p=0,01$.

Согласно Оксфордской классификации IgАН (2009), наличие у пациентов тубулярной атрофии способствует прогрессированию IgАН уже на ранних стадиях заболевания [13, 14]. По данным Freese P. и соавт. (1998) развитие в данной группе пациентов терминальной стадии хронической почечной недостаточности происходит, в среднем, в течение $3,5 \pm 2,7$ лет [15]. Роль MCP-1 в развитии тубулярной атрофии связана со способностью привлекать в интерстициальную ткань моноциты и запускать неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации. Накопление активированных моноцитов/макрофагов вблизи клеток канальцевого эпителия способствует генерации большого количества кислородных радикалов, липидных медиаторов и цитокинов, что инициирует деструкцию тубулярных клеток и способствует развитию локальной воспалительной реакции [16].

Роль цитокинов в развитии хронического почечного повреждение заключается в индукции ими фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек, обусловленной активацией мезангиаль-

ных и эпителиальных клеток, увеличением продукции элементов интерстициального экстрацеллюлярного матрикса (фибронектин, гепарансульфатпротеогликаны, интерстициальный коллаген I и III типа и др.) и снижением степени матриксной дегградации [17]. У пациентов с IgАН выявлено статистически значимое повышение концентраций сывороточных PDGF-BB и ИЛ-6 (таблица 1), которые относятся к потенциальным медиаторам мезангиальной гиперклеточности и экспансии внеклеточного матрикса. Содержание других профиброгенных факторов – ФНО- α и ТРФ- $\beta 1$ – не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе.

Кроме того, установлена корреляционная зависимость уровня ИЛ-6 с концентрацией сывороточного IgA ($R=0,5$, $p<0,05$), что свидетельствует о вовлечение данного цитокина в синтез иммуноглобулиновых молекул.

Нефритогенная роль IgA определяется структурными особенностями иммуно-

Таблица 1 – Особенности цитокинового профиля пациентов с IgАН

Показатель		Концентрация, нг/л		Уровень р
		Пациенты с IgАН	Контрольная группа	
Сыворотка	МСР-1	339,6 (232,8÷493,4)	113,9 (86,1÷380,7)	0,01
	PDGF-BB	1555,2 (1271,7÷2840,2)	1215,7 (746,5÷1813,2)	0,04
	ТРФβ1	350,9 (186,9÷708,9)	293,1 (72,8÷541,1)	-
	ИЛ-1β	3,5 (0,0÷3,8)	3,8 (0,0÷3,9)	-
	ИЛ-6	2,8 (0,5÷5,6)	н/о	0,01
	ФНОα	2,0 (0,3÷18,1)	0,8 (0,0÷2,1)	-
	ИЛ-4	0,5 (0,4÷0,7)	0,6 (0,5÷0,8)	-
	ИЛ-5	2,9 (2,0÷4,4)	3,1 (1,3÷5,8)	-
	ИЛ-3	1,5 (0,2÷2,7)	1,3 (0,1÷1,8)	-
	ИЛ-8	3,9 (2,6÷7,0)	5,5 (3,0÷6,5)	-
Моча	PDGF-BB	27,8 (24,3÷34,1)	27,8 (24,3÷29,2)	-
	ТРФβ1	н/о	н/о	-
	ФНОα	3,3 (1,2÷9,7)	2,3 (1,8÷7,7)	-
	ИЛ-4	4,1 (0,9÷7,5)	0,8 (0,6÷0,9)	0,03
	ИЛ-5	6,1 (3,8÷8,1)	8,0 (4,9÷9,7)	-
	ИЛ-8	10,2 (3,1÷60,6)	11,1 (7,4÷63,4)	-

Примечание: н/о – концентрация не определялась (ниже порогового уровня).

глобулиновых молекул. При IgАН наблюдается снижение уровня гликозилирования О-связанных гликанов на шарнирном участке IgA и повышенная их сиалинизация, что способствует изменению стабильности IgA и повышению его сродства к мезангиуму почечных клубочков [18, 19]. По данным Н. Suzuki et al. (2014) ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α , являются ключевыми цитокинами, увеличивающими синтез IgA *in vitro*, при этом только ИЛ-6 и, в меньшей степени, ИЛ-4 влияют на уровень галактозилирования IgA. Высокие концентрации ИЛ-6 способствуют увеличению активности сиалилтрансферазы – фермента, участвующего в сиалинизации терминальной галактозы IgA [4].

Достоверных изменений в сывороточном содержании ИЛ-4 и ИЛ-5 установлено не было (таблица 1), однако повышение у пациентов с IgАН концентрации ИЛ-4 выше 0,5 пг/мл ассоциировалось с наличием фокально-сегментарного склероза почечных клубочков с диагностической чувствительностью и специфичностью 77% и 83%, соответственно, AUC – 0,81 (95% ДИ: 0,60-0,94) и статистической значимостью (p) менее 0,01.

Для характеристики потенциальной возможности клеток отвечать на антигенную стимуляцию продукцией цитокинов, инициирующих развитие IgA-зависимого иммунного ответа, ИЛ-4 и ИЛ-5 определяли в супернатантах от нестимулированных и ФГА-активированных МНК.

Исследование уровней спонтанной секреции данных цитокинов *in vitro* не выявило существенных различий между пациентами с IgАН и контрольной группой (таблица 2). При этом установлено статистически значи-

мое увеличение концентраций ИЛ-4 и ИЛ-5 в супернатантах от ФГА-активированных клеточных культур пациентов с IgАН. ИС ИЛ-4 для пациентов составил 77,5 (58,5÷112,0) усл. ед., для контрольной группы – 14,5 (10,1÷21,4) усл. ед. ($p<0,01$). Аналогичные результаты получены и для ИЛ-5 (ИС ИЛ-5 для пациентов – 23,9 (16,8÷29,0) усл. ед.; для контрольной группы – 13,3 (12,1÷19,3) усл. ед., $p=0,05$). Таким образом, ИС ИЛ-5 у пациентов с IgАН увеличен в среднем в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой, а ИС ИЛ-4 – в 1,8 раза. Способность ФГА-стимулированных МНК пациентов с IgАН продуцировать на высоком уровне ИЛ-4 и ИЛ-5 свидетельствует о высокой резервной возможности клеток секретировать медиаторы воспаления в условиях пролонгированной клеточной активации.

Иммунокомпетентные клетки, попадая в ходе развития воспалительной реакции в почечную ткань, активно секретируют цитокины, что способствует повреждению гломерул и тубулоинтерстициальных структур почки и приводит к клиническим проявлениям IgАН [17]. Определение в моче гуморальных медиаторов является информативным неинвазивным методом оценки уровня продукции цитокинов в почечной ткани и отражает степень интерстициального воспаления и/или фиброза. Определение количества экскретируемых с мочой цитокинов (таблица 1) выявило статистически значимое повышение концентрации ИЛ-4 у пациентов с IgАН по сравнению с контрольной группой, что подтверждает роль данного цитокина как локального воспалительного фактора. Концентрации остальных цитокинов в моче не отличались от аналогичных по-

Таблица 2 – Характеристика спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5 мононуклеарами периферической крови пациентов с IgАН

Показатель	Спонтанная продукция, нг/л		ФГА-индуцированная продукция, нг/л	
	Пациенты	Контрольная группа	Пациенты	Контрольная группа
ИЛ-4	0,9 (0,8÷1,0)	0,9 (0,8÷1,1)	94,9 (51,9÷100,5)*	18,5 (4,0÷58,1)
ИЛ-5	19,9 (16,2÷21,5)	14,5 (10,1÷21,4)	520,5 (423,9÷616,8)**	240,0 (224,3÷425,0)

Примечание: * – $p<0,01$, ** – $p=0,05$, по сравнению с контрольной группой.

казателей в контрольной группе. При этом, концентрация экскретируемого ИЛ-8 коррелировала с уровнем суточной протеинурии ($R=0,7$, $p<0,05$) и концентрацией общего белка крови ($R=-0,8$, $p<0,05$). По сравнению с референтными значениям, составляющим 3,3-128 нг/л, повышенная мочевая экскреция ИЛ-8 наблюдалась у 10% пациентов с IgАН. Данные Wada T. et al. (1994) свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня экскреторного ИЛ-8 с гиперfiltrацией гломерул лейкоцитами [12].

Заключение

У пациентов с идиопатической IgАН выявлено статистически значимое увеличение концентраций сывороточных MCP-1, PDGF-BB и ИЛ-6, экскретируемого с мочой ИЛ-4, в сочетании с повышением ФГА-индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-5.

Ключевыми медиаторами развития тубулоинтерстициальных изменений при IgАН являются: MCP-1 – на этапах инфильтрации интерстициума; PDGF, ИЛ-6 и ИЛ-4 – в процессе формирования фиброза почечной ткани.

Ассоциация уровня сывороточного MCP-1 с тубулярной атрофией, ИЛ-4 с наличием фокально-сегментарного склероза, экскретируемого ИЛ-8 с уровнем суточной протеинурии свидетельствует о целесообразности определения количественных показателей цитокинов с целью разработки новых подходов к прогнозированию течения и исхода IgАН.

Библиографический список

1. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature / A. McGrodan [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 414-430.
2. The IgA nephropathy treatment dilemma / G.B. Appel [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1939-1944.
3. Donadio, J.V. IgA nephropathy / J.V. Donadio, J.P. Grande // *New Eng. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 738-748.

4. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6Gal NAc-II enzymes / H. Suzuki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 8. – P. 5330-5339.

5. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy / S.R. Chintalacharuvu [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 153. – P. 456-462.

6. Bimodal effect of platelet derived growth factor on rat mesangial cells proliferation and death, and the role of lysophosphatide acid in cell survival / C.N. Inoe [et al.] // *Clin. Science.* – 2001. – Vol. 101. – P. 11-19.

7. Gelatinase A (MMP2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation / S. Cheng [et al.] *American J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162, № 3. – P. 1939-1949.

8. Tumor necrosis factor α from peripheral blood mononuclear cells of IgA nephropathy and mesangial cells proliferation / T.W. Lee [et al.] // *The Korean J. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 9, № 1. – P. 1-8.

9. Regulation of human mesangial cells collagen expression by transforming growth factor $\beta 1$ / A.C. Poncet [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 458-466.

10. Influence of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism on recurrent IgA nephropathy / C. Bantis [et al.] // *Nephrol.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 941-946.

11. Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokine determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy / C.S. Lim [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 10. – P. 267-269.

12. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular disease / T. Wada [et al.] // *Kidney Intern.* – 1994. – Vol. 46. – P. 455-460.

13. Картамышева, Н.Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова, А.Г. Кучеренко. – М.: Медицина, 2005. – 96 с..

14. Working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society the oxford classification of

IgA nephropathy: pathology definitions, correlations and reproducibility / working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society // S.D. Roberts [et al.] // *Kidney Intern.* – 2009. – Vol. 79. – P. 546-556.

15. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy / P. Freese [et al.] // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79. – P. 420-425.

16. Segeres, S. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basis science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segeres, P.J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 152-176.

17. Вашурина, Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Вашурина, Т.В. Сергеева // *Нефрология и диализ.* – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 171-181.

18. Defective immunoglobulin A (IgA) glycosylation and IgA deposits in patients with IgA nephropathy / R. Kolka [et al.] // *APMIS.* – 2013. – Vol. 121, Issue. 9. – P. 890-897.

19. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity / H. Suzuki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 6. – P. 1668-1677.

M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES DETECTION IN IDIOPATHIC IGA-NEPHROPATHY

Interleukin (IL) -1 β , IL-6, IL-4, IL-8, IL-3, IL-5, tumor necrosis factor α , transforming growth factor β 1, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), platelet derived growth factor – BB (PDGF-BB) were determined in serum and morning urine portion of 59 idiopathic IgA nephropathy patients. The high concentration of serum MCP-1, PDGF-BB, IL-6, urine IL-8 as well as the increase of phytohemagglutinin-stimulated production of IL-4 and IL-5 were typical for IgA nephropathy. The association of serum MCP-1 level with tubular atrophy, IL-4 with focal segmental glomerulosclerosis, urine IL-8 with daily proteinuria indicate the importance of cytokines detection in prediction of IgA nephropathy course and outcome.

Key words: *IgA-nephropathy, cytokines, tubulointerstitial disorders*

Поступила 07.07.2014

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА**¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия²Городская клиническая больница №10, г. Уфа, Россия³Центр лазерного восстановления зрения «OPTIMED», г. Уфа, Россия

Представлен клинический опыт лечения пациента с тяжелым блефарокератоконъюнктивитом на фоне синдрома Стивенса-Джонсона. Под наблюдением находился пациент Э., 18 лет, с диагнозом обоих глаз: инфекционно-аллергический блефарокератоконъюнктивит, тяжелое течение с угрозой перфорации роговицы. Синдром Стивенса-Джонсона. В анамнезе дебют системного заболевания в апреле 2014 года, по поводу которого получил курс интенсивной терапии в аллергологическом отделении. На фоне лечения в офтальмологическом отделении при отсутствии системной поддерживающей стероидной терапии произошла перфорация роговицы левого глаза. Была проведена экстренная кератопластика аллогенно консервированной роговицей. В послеоперационном периоде продолжены инстилляции препарата циклоспорин А 2 раза в день, который не влиял на скорость эпителизации роговицы, препятствовал отторжению трансплантата.

Ключевые слова: синдром Стивенса-Джонсона, перфорация роговицы, кератопластика высокого риска, циклоспорин А.

Синдром Стивенса-Джонсона впервые описан в 1922 году американскими педиатрами А.М. Stevens и F.C. Johnson. Большинство авторов отождествляют данный синдром с токсическим эпидермальным некролизом, многоформной эритемой. Так многие исследователи рассматривают этот симптомокомплекс как тяжелый вариант течения многоформной эритемы с распространенным поражением слизистых оболочек и кожи, в основе которого лежит аллергическая реакция замедленного типа [4, 6]. А с 1993 года синдром Стивенса-Джонсона был выделен из определения многоформной эритемы и объединен с токсическим эпидермальным некролизом, как разные варианты течения единого патологического процесса, в зависимости от площади отслойки эпидермиса [3, 5].

Синдром Стивенса-Джонсона – редкое заболевание с частотой распространения на 1 млн. населения от 0,4 до 6,0 случаев в год. Данной патологии характерна сезонность: повышение заболеваемости зимой и

ранней весной. По данным авторов, заболеванию подвержены лица молодого трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола [3]. Летальность при синдроме составляет 3-30% [3, 6].

Этиология заболевания окончательно не ясна. В развитии синдрома выделяют четыре группы триггерных факторов: инфекционные агенты, лекарственные препараты, злокачественные заболевания и не установленные причины. В основе патогенеза заболевания лежат иммунокомплексные реакции III типа, которые характерны для коллагенозов [2]. Клиника представлена симптомами интоксикации, распространенными кожными высыпаниями, тяжелым поражением слизистых оболочек. Нередким осложнением этой патологии со стороны глаз является блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит тяжелого течения, зачастую приводящий к потере зрения больного. Слепота вследствие вторичного тяжелого кератита регистрируется у 3-10%

больных. Лечение глазных проявлений синдрома требует адекватной патогенетически направленной системной поддерживающей терапии. В этой связи хотим привести собственный опыт лечения пациента с тяжелыми офтальмологическими осложнениями синдрома Стивенса-Джонсона.

Клинический случай

В офтальмологическое отделение городской клинической больницы №10 г. Уфа в начале мая 2014 года был госпитализирован молодой человек Э., 18 лет с жалобами на слезотечение, светобоязнь, чувство инородного тела, снижение зрения обоих глаз.

Из анамнестических данных стало известно, что пациент больным себя считает с начала апреля текущего года, когда без видимых причин резко ухудшилось общее самочувствие в виде слабости, недомогания, повышения температуры тела, появления болезненных пузыревидных высыпаний на коже лица, туловища, конечностей и слизистой оболочке полости рта. В связи с выше перечисленным больной в экстренном порядке с диагнозом «Многоформная экссудативная эритема. Синдром Стивенса-Джонсона» был госпитализирован в аллергологическое отделение городской клинической больницы №21 г. Уфа. На фоне проводимой дезинтоксикационной, глюкокортикоидной, противоаллергической и симптоматической терапии в отделении у пациента появились жалобы на боли режущего характера в глазах, гнойное отделяемое из глаз. После осмотра штатным офтальмологом начал местное лечение каплями нормакс, дексаметазон, опатанол 5 раз в сутки. На фоне данного лечения улучшение состояния глаз отмечено не было.

После выписки из стационара молодой человек с направляющим диагнозом «Кератоконъюнктивит обоих глаз» был госпитализирован в офтальмологическое отделение городской клинической больницы №10 г. Уфа. При поступлении острота зрения правого глаза составила 0,09 н.к., левого глаза – 0,06 н.к. Уровень внутриглазного давления – 17/17 мм рт.ст. («Торсон»).

При биомикроскопии обоих глаз на фоне инстилляции каплей инокаин 0,1% выявлены: выраженный рефлексорный блефароспазм, гиперемия, плотный деревянистый отек век, трихиаз, энтропион; на конъюнктиве век и глазного яблока множество глубоких эрозий с изъязвлениями, некоторые из них покрыты гнойно-геморрагической корочкой, выраженная смешанная инъекция сосудов глазного яблока, скудное слизистое отделяемое в виде нитей; эпителий роговицы отечный студенистой консистенции, тотальная отслойка эпителия роговицы, строма роговицы отечна, в нижнем ее секторе инфильтрат серого цвета полулунной формы, с тенденцией к перфорации слева; передняя камера средней глубины, зрачок круглый, реагирует на свет, последующие среды без изменений (рисунки 1 и 2).



Рисунок 1 – Биомикроскопическая картина правого глаза (описание в тексте)



Рисунок 2 – Биомикроскопическая картина левого глаза (описание в тексте)

Также при биомикроскопии наше внимание привлекло тотальное прокрашивание роговицы, конъюнктивы век и глазного яблока обоих глаз при окраске лиссаминовым зеленым, что свидетельствовало о выраженном ксерозе данных оболочек. При постановке проб Ширмера и Норна отмечено резкое снижение объема слезопродукции и нарушение стабильности слезной пленки.

Относительно общего статуса пациента были отмечены депигментированные очаги на коже туловища, конечностей с отторжением ногтевых пластинок; отечные губы и десны с наличием множества язвочек и афт с гнойно-геморрагическими корочками на их поверхности, кровоточащие болезненные эрозии на слизистой полости рта, покрытые рыхлыми корковыми массами (рисунки 3 и 4). Температура тела была повышена до субфебрильных цифр.

После осмотра пациенту в стационаре был выставлен диагноз: Инфекционно-аллергический блефарокератоконъюнктивит обоих глаз, тяжелое течение. Угроза перфорации роговицы слева. Синдром Стивенса-Джонсона.

В общем анализе крови выявили: лейкоцитоз до $16,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия, значительное повышение СОЭ до 50 мм/ч. При биохимическом исследовании крови отмечено значительное повышение острофазных белков и ферментов аланинами-

нотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ), что свидетельствует об остром течении патологического процесса и повреждении внутренних органов.

Предполагая аутоиммунную природу заболевания, больному была проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) слезных желез с цветным доплеровским картированием (ЦДК) сосудов. Сканирование выполнялось на аппарате «MEDISON My Sono U5» (Южная Корея) транспальпебрально путем установки через гелевую подушку линейного датчика 7-12 МГц на верхнее веко.

Слезная железа визуализировалась как неоднородное образование с участками гиперэхогенности и четкими границами. Было выявлено увеличение продольных и поперечных размеров слезных желез: справа – до $1,98 \times 1,05$ см; слева – до $1,78 \times 1,11$ см (в норме до $1,7 \times 0,5$ см) (рисунок 5).

В режиме ЦДК было зарегистрировано увеличение скоростных параметров кровотока в *a. lacrimalis* и незначительное снижение пульсационного и резистентного индексов кровотока. Выявленные изменения указывали на воспалительный характер в слезной железе (рисунок 6).

В отделении проводилось следующее местное лечение: капли левофлоксацина 0,5% 6 раз в день, тропикамида 0,5% 2 раза в сутки, солкосерил гель 8 раз в день. Затем, учитывая патогенез основного заболевания, добавили глазную эмульсию цикло-



Рисунок 3 – Депигментированные пятна на коже нижней конечности у пациента с синдромом Стивенса-Джонсона



Рисунок 4 – Отторжение ногтевых пластинок у пациента с синдромом Стивенса-Джонсона

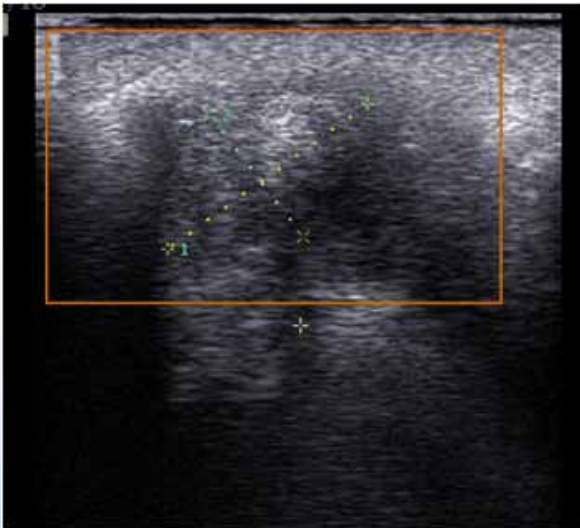


Рисунок 5 – Косо-сагиттальный срез увеличенной слезной железы. УЗДГ (режим серой шкалы)

спорина А 0,05% (Рестасис®) 2 раза в сутки. Также больному проводилась системная терапия противовоспалительной, противомикробной и противоаллергической направленности. Принимая во внимание возраст пациента, системное назначение патогенетически оправданной стероидной терапии в условиях нашего отделения в первые дни не представлялось возможным. В этой связи молодой человек был проконсультирован у ревматолога, который назначил дообследование. Был проведен консилиум, решением которого было назначено системное лечение преднизолоном по малой схеме. На фоне стероидной терапии в течение двух недель отмечалась тенденция к улучшению и успокоению процесса в обоих глазах. Зрение правого глаза составило 0,5 с диафрагмой, левого – 0,06 н.к.

В последующую неделю без стероидной терапии было установлено резкое ухудшение состояния левого глаза в виде тотального отека роговицы с перфорацией ее в нижнем секторе с ущемлением радужки. Зрение левого глаза снизилось до движения руки у лица. В отделении офтальмохирургии было принято решение о проведении экстренной кератопластики с лечебной целью. Ввиду отсутствия свежего донорского материала, пересадку роговицы решено провести аллогенно консервированной роговицей 10,0.

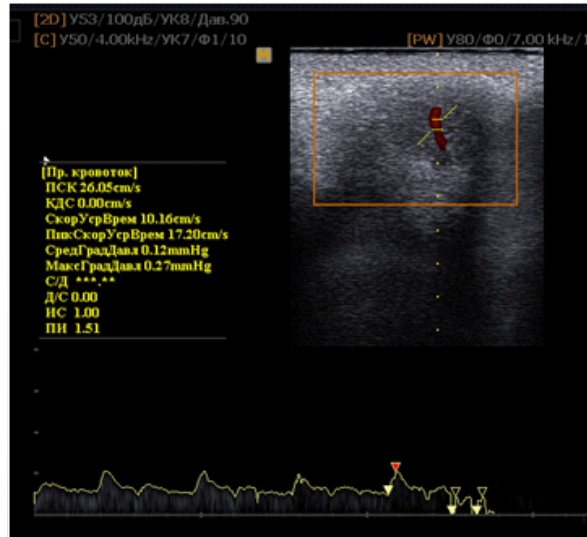


Рисунок 6 – Фрагмент ультразвунограммы, регистрирующей кровотоки по артериальному типу в слезной железе (режим ЦДК)

Сквозная кератопластика проведена по классической методике, с захватом зоны перфорации и наложением узловых погружных роговичных швов. В интраоперационном периоде отметили трудности в виде прорезывания швов при их наложении на отечную рыхлую роговицу реципиента. Несмотря на это, трансплантат был зафиксирован хорошо, через мутную роговицу просматривалась средней глубины стабильная передняя камера. Зрение левого глаза – 0,02 н.к.

В послеоперационном периоде проводилось традиционное медикаментозное лечение, направленное на профилактику инфекций, коррекцию иммунных нарушений. Местное лечение представлено инстилляцией антибактериальных капель, слезозаместителей и эмульсии циклоспорина А 0,05%. Препарат циклоспорин А оказывает противовоспалительный эффект и снижает продукцию активных цитокинов, что обуславливает его необходимость для подавления реакции «трансплантат против хозяина» для местного послеоперационного ведения пациентов после кератопластики высокого риска (в данном случае на фоне синдрома Стивенса-Джонсона), так как местное применение стероидной противовоспалительной терапии при отсут-

ствии полной эпителизации роговицы не представляется возможным [1, 2].

Таким образом, представленный нами клинический случай показывает, насколько тяжело и непредсказуемо протекает кератит, ассоциированный с синдромом Стивенса-Джонсона, на фоне местного лечения при отсутствии системной патогенетически обусловленной терапии. Местное применение циклоспорина А в пред- и послеоперационном периодах обеспечивает приживание трансплантата, не препятствуя эпителизации роговицы.

Библиографический список

1. Балаян, Т.Г. Дифференциальная тактика иммуносупрессивного лечения при кератопластике высокого риска: автореф. дис. ...к-та мед. наук. – Москва, 2008. – 19 с.
2. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В. В.Бржеский, Е.Е. Сомов // СПб.: Сага, 2002. – 142 с.
3. Жерносек, В.Ф. Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей / В.Ф Жерносек, Т.П. Дюбокова // Медицинские новости. – 2007. – №14. – С. 8-13.
4. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. – 928 с.
5. French, L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding / L.E. French // Allergol. Int. – 2006. – Vol. 55, №1. – P. 9-16.
6. Hurwitz, S. Erythema multiforme: a review of its characteristics, diagnostic criteria, and management / S. Hurwitz // Pediatr. Rev. – 1990. – Vol. 11, №7 – P. 217-222.

I.R. Gazizova, R.M. Shafikova, A.A. Aleksandrov

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF HEAVY OPHTHALMIC COMPLICATIONS AT STEVENS-JOHNSON SYNDROME

The article describes the clinical experience of treatment of patient with heavy blepharoconjunctivitis on background the syndrome of Stevens-Johnson. Under our supervision there was patient E., 18, with the diagnosis OU: Infectiously-allergic heavy blepharoconjunctivitis flow with the threat of perforation of cornea. Syndrome of Stevens-Johnson. In anamnesis a debut of system disease was in April 2014 year concerning that got the course of intensive therapy in an allergist separation. On a background treatment in an ophthalmology separation the perforation of cornea of the left eye happened in default of system supporting steroid therapy. Urgent keratoplasty was performed allogeneically preserved cornea. In a postoperative period instillation is continued cyclosporine-A 2 times per day that did not influence on speed of epithelization of cornea, prevented to tearing away of transplant.

Key words: *Stevens-Johnson syndrome, corneal perforation, high-risk keratoplasty, cyclosporine A*

Поступила 15.06.2014

Правила для авторов

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 2-х экземплярах. Ширина поля слева – 3,0 см, сверху и снизу – 2,0 см, справа – 1,5 см, абзацный отступ – 1 см. Текстовый редактор – Microsoft Word 97 и выше. Шрифт – Times New Roman 12 пунктов.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, 5-7 страниц (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций – до 12 страниц.

4. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью, город, страна.

6. После заглавия (на языке текста публикуемого материала) приводится резюме. Текст резюме должен содержать краткую информацию (не менее 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями. После резюме печатаются ключевые слова (не более 5).

7. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: введение, содержащее краткий обзор литературы по данной проблеме с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулированную и обоснованную цель работы; основная часть: материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы; библиографический список. В разделе «Материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. Таблицы, графики и диаграммы должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте и располагаться после их первого упоминания. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Оформление таблиц, графиков и диаграмм должно соответствовать требованиям ВАК РФ. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком тире. Заголовок следует помещать над таблицей слева, без абзацного отступа.

10. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные цветными или черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм – в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD с разрешением 300 dpi и выше. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в документ с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными для графика. Графики должны быть выполнены на белом фоне. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово «Рисунок», номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Слово «Ри-

сунок», его номер и наименование иллюстрации печатают полужирным шрифтом, причем слово «Рисунок», его номер, а также пояснительные данные к нему – уменьшенным на 1-2 пункта размером шрифта.

11. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (не более 15), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 (http://www.vak.org.by/modules/Files/pub/1216279755_instr_oforml_2007-08-15.rar) «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции не более 30, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте или в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются. На отдельной странице прилагается переведенный на английский язык библиографический указатель согласно схеме:

Автор/авторы (все, транслитерация), название статьи на английском и [название статьи на русском (транслитерация)], *название источника* (транслитерация), год, no. , pp.

Более подробно с примерами оформления русскоязычных источников можно ознакомиться на сайте журнала http://mbp.rcrm.by/science_jur_rules.html

12. После «Библиографического списка» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное) с указанием города и страны, резюме (150-250 слов) и ключевые слова на английском языке (если статья англоязычная, резюме приводится на русском языке).

13. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

15. На отдельных страницах располагаются рефераты на русском и английском язы-

ках, содержащие основные разделы публикации: цель, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение (включая основную числовую информацию), заключение или выводы. Буквального соответствия русского и английского рефератов не требуется.

16. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на носителе и название файла должны содержать фамилию автора (авторов) и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отрецензирована и выверена автором. Обязательно виза руководителя подразделения. К статье прилагается экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати и письмо-ходатайство организации, в которой выполнялась работа.

19. В обязательном порядке прилагается подписанный автором (авторами) договор о передаче авторских прав. Бланк договора размещен на сайте журнала.

20. Поступившие в редакцию статьи направляются на рецензирование профильным специалистам. Основным критерием целесообразности публикации является новизна и информативность статьи. Если по рекомендации рецензента статья возвращается на доработку, то переработанная рукопись вновь рассматривается редакционной коллегией, при этом датой поступления считается день получения редакцией ее окончательного варианта.

21. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

22. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

Плата за публикацию рукописей не взимается со всех авторов.

Плата за публикацию рукописей с аспирантов не взимается.

Компания "TRADINTEK S.A.", Швейцария, – официальный дистрибьютор компаний GE Medical Systems (GE Healthcare), Varian Medical Systems

Компания GE Medical Systems (GE Healthcare) занимает ведущие позиции на мировом рынке как производитель современного медицинского оборудования и технологий, осуществляет его обслуживание для обеспечения максимально длительного срока бесперебойной работы. На сегодняшний день номенклатура продукции включает: компьютерные томографы, рентген, магнитно-резонансное оборудование, изотопные гамма-камеры, приборы ультразвуковой и радиационной медицины, а также оборудование для маммографических исследований.

Компания непрерывно совершенствует средства диагностики и дистанционного обслуживания, используя новые технологии.



Ангиографические аппараты

GE Healthcare воплотили в реальность новейшие достижения в области получения цифровых изображений сердца и сосудов. Достигнут столь высокий уровень качества, о котором ранее кардиологи могли только мечтать. Ангиографическая система **Innova IGS 630** со встроенным эксклюзивным полупроводниковым детектором Revolution TM, стабильно обеспечивающим высочайшее качество изображения, предназначена для всех видов диагностических и интервенционных процедур. Благодаря каче-

ству изображения на уровне современных требований, новой системе снижения дозы и простоте позиционирования полностью интегрированная система визуализации Innova IGS 630 удовлетворяет всем клиническим потребностям интервенционных и диагностических исследований сосудов.



Магнитно-резонансные томографы

Интеграция передовых возможностей открытых МР-систем, техническое превосходство, удобство конструкций, удовлетворение потребностей всех пациентов, включая пациентов крупного телосложения и пациентов, страдающих клаустрофобией. В МР-системах нового поколения используется новейшая передающая радиочастотная система с максимальной пропускной способностью, а также эксклюзивная технология GE для оптико-волоконной передачи РЧ-сигналов OrTix, которая существенно повышает отношение сигнал/

шум за счет снижения уровня электрических шумов и роста уровня обнаружения сигналов.

С учетом превосходного динамического диапазона РЧ-подсистемы, беспрецедентной производительности градиентной системы, а также уникальных программных приложений МР-томографы **Discovery MR750w 3,0T** и **Optima MR450w 1,5T** представляют собой идеальную платформу для современных клинических исследований, равно как и для научной деятельности.



Специализированные МР-системы намного экономичнее традиционных МР сканеров. Использование специализированных МР-систем позволяет обеспечить повышенную степень комфорта для пациентов, благодаря конструктивным особенностям пациенты не испытывают дискомфорта от закрытого пространства и шума от работы градиентов, т.к. в центре магнита находится только исследуемая область тела. Уникальность специализированных МР-систем заключается в высокой производительности аппаратов экспертного класса для визуализации суставов.



Рентгеновские компьютерные томографы

Компания GE Healthcare является бесспорным лидером на рынке компьютерных томографов и предлагает наиболее полную гамму оборудования – от 4-х срезовых до 64-х срезовых томографов.

Принципиальным отличием систем нового поколения является принцип получения т. н. спектральных изображений с одновременным использованием 101 уровня энергии рентгеновского излучения, что обе-

спечивает широкий спектр контрастной детализации. Эти системы снабжены единственным в отрасли детектором Gemstone™ с возможностью сверхбыстрой регистрации изображений с высочайшим уровнем пространственного разрешения 230 микрон по всей длине сканирования. Новый генератор обеспечивает ультравысокую скорость переключения напряжения на трубки между двумя уровнями kVp всего за 0,4 миллисекунды.

Компьютерный томограф **DISCOVERY CT750 HD** – это новейшая разработка компании GE, сочетающая в себе компактность конструкции и самые современные технологии.

КТ-сканер Discovery CT750 HD с двухэнергетическим режимом сканирования, создан для проведения компьютерной томографии головы, всего тела, кардиологических и сосудистых исследований и является новаторской технологией для диагностики заболеваний, травм либо аномалий, а также для постановки диагноза и назначения лечения.



Optima CT660 – это аппарат нового поколения 64-срезовых компьютерных томографов компании GE, который совмещает в себе все новейшие технологии, хорошо зарекомендовавшие себя в моделях серий Discovery и LightSpeed, сочетает в себе проверенную технологию объемного КТ сканера и экспертных возможностей для неинвазивного и малоинвазивного диагностического обследования. В том числе данный компьютерный томограф оснащен инновационными возможностями, выходящими за рамки обычных мультисрезовых спиральных сканеров.



УЗИ молочных желез на U-Systems Somo•V

Somo•V – автоматизированная ультразвуковая система для обследования груди (Automated Breast Ultrasound, сокр. ABUS). Это первая и единственная на сегодняшний день ультразвуковая система, которая была одобрена в США для проведения скрининговых исследований для выявления рака молочной железы. Somo•V выступает в качестве дополнения к маммографии, и используется для обследования женщин без симптомов заболевания, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам, у которых имеется повышенная плотность ткани молочных желез (50 и более процентов).

Ультразвуковая 3D визуализация даст нам возможность объединить данные маммографии с результатами УЗИ для более успешного выявления злокачественных опухолей, – говорит Рейчел Брем, доктор медицины, руководитель клинического исследования SOMO-INSIGHT, задача которого – проверить, улучшает ли сочетание цифровой полноформатной маммографии и УЗИ с помощью Somo•V выявление рака у женщин с повышенной плотностью ткани молочных желез. Маммография – это эффективный инструмент обнаружения рака молочной железы, но она хороша не для всех. Недавние исследования показали, что дополнив ее Somo•V ABUS, мы сможем выявить на 30% больше опухолей у женщин с нормальной маммограммой и нормальными результатами физического обследования, имеющих повышенную плотность ткани молочных желез. Поскольку к последним относятся 40% женщин, речь идет о важном достижении в борьбе с раком молочной железы.

Маммографические системы

Вне зависимости от того, какой тип маммографии – аналоговый или цифровой – используется в отделении, оборудование GE Healthcare всегда обеспечит высокое качество изображений и надежность работы. Пользователю достаточно лишь выбрать те характеристики, которые лучше всего подходят для его потребностей.

Маммограф Senographe Essential расширяет стандарты цифровой визуализации молочной железы с большим полем зрения. Благодаря его улучшенной эргономике рентгенлаборант может сосредоточить свое внимание на пациентках, а прекрасное качество изображений обеспечит врачей непревзойденными по достоверности диагностическими данными. При подключении к маммографу стереотаксического устройства SENOGRAPHE ESSENTIAL INTERVENTIONAL STEREOTAXY OPTION производства компании GE аппарат позволяет выполнять тонкоигльную аспирационную биопсию, колонковую биопсию, вакуумную биопсию или размещение проволочного крючка в вертикальном или горизонтальном положении пациентки.



Наркотно-дыхательные аппараты

Наркотно-дыхательное оборудование GE Healthcare разработано с использованием большого опыта фирмы Datex-Ohmeda в области создания систем вентиляции и мониторинга для наркоза. Основой разработок послужили пожелания и конкретные усовершенствования, предложенные ведущими анестезиологами всего мира.



Реанимационное оборудование и инкубаторы для новорожденных

Оборудование для неонатологии General Electric обеспечивает оптимальные условия для реанимации, выхаживания и ухода за новорожденными.



Мониторы пациента

Модульные мониторы Datex-Ohmeda семейства S/5 - современные системы мониторинга пациента с модульной архитектурой используют моно- или многопараметрические модули с независимым микропроцессором.

Семейство прикроватных многофункциональных мониторов DASH предназначено для использования в палатах интенсивной терапии, операционных, лечебно-профилактических учреждениях различного профиля. Благодаря наличию транспортной ручки и встроенных аккумуляторных батарей возможно использование этих мониторов при транспортировках.



Мониторы пациента **B30** и **CARESCAPE B650** – это многопараметрические мониторы состояния пациента (применимы для взрослых, детей и новорожденных), предназначенные для использования в различных областях и при транспортировке в пределах лечебного учреждения.



Ультразвуковое оборудование

General Electric Ultrasound производит самое современное ультразвуковое медицинское оборудование. Широкий спектр ультразвуковых сканеров от портативных аппаратов до стационарных экспертных систем, предназначенных для получения изображений в таких областях медицины, как кардиология, акушерство и гинекология, урология, исследования сосудов и внутренних органов.



Ультразвуковое медицинское оборудование General Electric Ultrasound имеет широкие возможности для дальнейшей модернизации и полной сервисной поддержки.

LOGIQ E9 - новейший универсальный ультразвуковой сканер экспертного класса с новой технологией формирования изображений и возможностью объединения в реальном времени текущих изображений с ранее полученными снимками томографического или ультразвукового исследования.



Фирма **VARIAN MEDICAL SYSTEMS**, также представляемая компанией "TRADINTEK S.A.", занимает лидирующую позицию в производстве линейных ускорителей электронов, рентгеновских симуляторов, брахитерапевтических аппаратов, систем визуализации и верификации, систем трехмерного и инверсного планирования облучения пациентов, а также устанавливает полный комплекс сетевого оборудования и программного обеспечения для оснащения онкологических центров.

Оборудование фирмы VARIAN признано самым надежным в мире. Высококвалифицированные инженеры обеспечивают сервисное и гарантийное обслуживание всех поставляемых аппаратов.

АО TRADINTEK S.A., Швейцария

Представительство в Республике Беларусь

220004 Минск, Ул. Немига, д. 40, комн. 901

Тел./факс + 375 17 200 69 24

e-mail tradmin@open.by

Глава Представительства Карпович Илья Адамович

Разрешение МИД РБ № 4200 от 14.08.2008г до 22.09.2013г.



гамманорм®

Иммуноглобулин
человека для
подкожного введения

**Подкожное введение препарата ГАММАНОРМ®
в домашних условиях – лучшее решение
для Ваших пациентов**

- Высокое содержание IgG
- Обширный клинический опыт
- Отличная переносимость
- Высокая эффективность в лечении синдромов первичного иммунодефицита у взрослых и детей



Представительство АО "Octapharma AG"
(Швейцарская Конфедерация)
в Республике Беларусь
Тел. +375 17 237 94 92
Тел. +375 44 733 16 93
E-mail: octapharma.by@gmail.com
www.octapharma.com

octapharma

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 9645/11/13 от 04.04 2011, действительно до 04.04.2016
Производитель: Октафарма АБ, Швеция

cobas® 6000

Гибкое решение для Вашей лаборатории

Модульная платформа cobas®



Больше гибкости

cobas® 6000 – модульная конфигурируемая платформа для исследований в области рутинной химии, электролитов, определения специфических белков, лекарственного мониторинга, определения наркотиков, иммунохимических исследований (гормоны, опухолевые и кардиомаркеры, маркеры остеопороза, инфекционных заболеваний и пр.)

Больше безопасности

Рабочая станция **cobas link**, обладающая функцией электронной библиотеки, дает постоянный прямой доступ к последней обновленной информации о реагентах, контролях и калибраторах.

cobas link также является основой для дополнительных сервисных возможностей, таких как удаленная техническая и операторская поддержка, а в дальнейшем и для программы внешнего контроля качества.

Больше удобства

- Уникальная концепция упаковок реагентов **cobas c** и **cobas e** разработана для максимального удобства оператора
- Все реагенты готовы к использованию и защищены от внешней контаминации
- Стабильность реагентов до 3 месяцев после вскрытия гарантирует их эффективное использование даже для редко выполняемых тестов
- Более 90% всех реагентов требуют калибровки один раз на лот
- Упаковки **cobas c** могут быть заменены «на лету» во время работы прибора

Большая эффективность

cobas® 6000 может консолидировать на базе одной системы более 95% рутинной работы в области биохимии и иммунохимии. При этом исследования выполняются из одного образца всего одним оператором. В Вашем распоряжении постоянный прямой доступ к полному меню из 191 различного теста и 3 электролитов.

Выше качество

- Быстрота получения результата для маркеров критических состояний значительно уменьшает время принятия клинического решения
- Высокое качество реагентов, детекция сгустка, тест-специфичные сывороточные индексы и исключение эффекта переноса обеспечивают достоверность всех результатов
- Технология электрохемилюминесценции обеспечивает высочайшие аналитические характеристики тестов и времени получения результата
- Полная отслеживаемость внутренних процессов рабочей зоны, безошибочное архивирование и поиск образцов



Официальный дистрибьютор Roche Diagnostics GmbH в Республике Беларусь

ANYMED Handels GmbH

Представительство в Республике Беларусь:

г. Минск, ул. Восточная 33, офис 3

Тел. +375 17 2876631; Факс +375 17 2876634; e-mail: info@anymed.at

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

отделение

ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



Современные методики косметологии:

- химический пилинг
- ультразвуковой пилинг на аппарате «Starvac» L300
- мезотерапия
- инъекционная контурная пластика
- коррекция функциональных морщин на основе ботулотоксина
- криодеструкция и криотерапия
- электрорадиокоагуляция различных новообразований, вирусных поражений и сосудистых дефектов кожи
- радиочастотная электромагнитная терапия на аппарате «Q-Frequency»

Современные методики пластической эстетической хирургии:

- хирургия лица
- хирургия молочной железы
- хирургия тела

**НОВОЕ
У НАС!**

Предлагаем лечение кожных заболеваний, в том числе с применением новейших методов профилактики и коррекции возрастных изменений кожи

Контактные телефоны: 38 95 55 , 38 98 88