

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»  
THE RUSSIAN ACADEMY OF NATURAL HISTORY  
PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ  
SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

№ 5  
2016

Учредитель:  
Издательский дом  
«Академия Естествознания»,  
440026, Россия, г. Пенза,  
ул. Лермонтова, д. 3

Founding:  
Publishing House  
«Academy Of Natural History»  
440026, Russia, Penza,  
3 Lermontova str.

Адрес редакции  
440026, Россия, г. Пенза,  
ул. Лермонтова, д. 3  
Тел. +7 (499) 704-1341  
Факс +7 (8452) 477-677  
e-mail: edition@rae.ru

Edition address  
440026, Russia, Penza,  
3 Lermontova str.  
Tel. +7 (499) 704-1341  
Fax +7 (8452) 477-677  
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 14.06.2016  
Формат 60x90 1/8

Типография ИД  
Издательский дом  
«Академия Естествознания»,  
440026, Россия, г. Пенза,  
ул. Лермонтова, д. 3

Signed in print 14.06.2016  
Format 60x90 8.1

Typography  
Publishing House  
«Academy Of Natural History»  
440026, Russia, Penza,  
3 Lermontova str.

Технический редактор Митронова Л.М.  
Корректор Андреев А.М.

Тираж 1000 экз.  
Заказ НО 2016/5

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено  
Академией Естествознания

From 2014 edition of the journal resumed by  
Academy of Natural History

Главный редактор: М.Ю. Ледванов  
Editor in Chief: M.Yu. Ledvanov

Редакционная коллегия (Editorial Board)

А.Н. Курзанов (A.N. Kurzanov)

Н.Ю. Стукова (N.Yu. Stukova)

М.Н. Бизенкова (M.N. Bizenkova)

Н.Е. Старчикова (N.E. Starchikova)

Т.В. Шнуровозова (T.V. Shnurovozova)

---

**НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

**SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES**

**[www.science-education.ru](http://www.science-education.ru)**

**2016 г.**

---



***В журнале представлены научные обзоры,  
литературные обзоры диссертаций,  
статьи проблемного и научно-практического  
характера***

The issue contains scientific reviews, literary dissertation reviews,  
problem and practical scientific articles

---

**СОДЕРЖАНИЕ**

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ <i>Акрамова Э.Г.</i> .....	5
АКУШЕРСКАЯ ТРАВМА И РУБЦОВАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ШЕЙКИ МАТКИ. НЕКОТОРЫЕ СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Бадретдинова Ф.Ф., Глебова Н.Н., Короткова Л.А., Хасанов А.Г., Трубин В.Б.</i> .....	23
СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНОВ КАЗАХСТАНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К., Казимирова О.В., Абдикаликова Д.Р., Абдил А., Ташенов М.</i> .....	32
ПРОБЛЕМА СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Григоренко Е.А.</i> .....	40
КРАТКИЙ ОБЗОР БЕЛКОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК У ЧЕЛОВЕКА <i>Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Егорова И.Э., Непомнящих С.Ф., Ясько М.В.</i> .....	46
НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗРАСТНОЙ КРИТЕРИЙ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Карамова Р.Ф., Хасанов А.Г., Нафикова Р.А.</i> .....	57
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИИ И МЕХАНИЗМОВ ЕЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ <i>Лопатина А.Б.</i> .....	63
К ВОПРОСУ РЕГИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН <i>Мохова О.С., Остроушко А.П.</i> .....	72
АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭТАПЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОИМОСТНОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГРИБКОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И НОГТЕЙ <i>Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М., Магомедова Р.Г.</i> .....	75
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ <i>Нурмагомаев М.С., Магомедова З.С., Каграманова З.С.</i> .....	77
ОБЩАЯ АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА В РОССИИ СЕГОДНЯ <i>Петренко В.М.</i> .....	92
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА <i>Петрова Н.Г., Погосян С.Г.</i> .....	109
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ТРИХОМОНАДЫ И КАК ЛЕЧИЛИ ТРИХОМОНИАЗ В «ДОМЕТРОНИДАЗОЛЬНУЮ ЭПОХУ» <i>Софьин В.С., Горчаков Д.А.</i> .....	117
КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЫ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА <i>Шевырина Л.С., Шиланкова С.О.</i> .....	120
ВЛИЯНИЕ ВИЛОНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕЛЕЗЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Щербак В.А.</i> .....	123

---

**CONTENTS**

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF KOMORBIDNY FORMS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE <i>Akramova E.G.</i> .....	5
OBSTETRIC TRAUMA AND CICATRICIAL DEFORMITY OF THE CERVIX. SOME CONTROVERSIAL ISSUES OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW) <i>Badretdinova F.F., Glebova N.N., Korotkova L.A., Khasanov A.G., Trubin V.B.</i> .....	23
STATUS OF POPULATION HEALTH ECOLOGICALLY DISADVANTAGED REGIONS OF KAZAKHSTAN (LITERATURE REVIEW) <i>Gazaliyeva M.A., Akhmetova N.Sh., Zhumabekova B.K., Kazimirova O.V., Abdikalikova D.R., Abdil A., Tashenov M.</i> .....	32
PROBLEM OF SUICIDE BEHAVIOUR OF TEENAGERS (REVIEW OF LITERATURE) <i>Grigorenko E.A.</i> .....	40
CONCISE REVIEW OF EXCISION DNA REPAIR PROTEINS IN HUMANS <i>Gutsol L.O., Minakina L.N., Egorova I.E., Nepomniashikh S.F., Yasko M.V.</i> .....	46
A NEW LOOK AT THE AGE CRITERION SURGICAL PATIENTS <i>Karamova R.F., Khasanov A.G., Nafikova R.A.</i> .....	57
THEORETICAL BASES OF ADAPTATION AND MECHANISMS OF ITS NATURE <i>Lopatina A.B.</i> .....	63
ON THE QUESTION OF THE LOCAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS <i>Mokhova O.S., Ostroushko A.P.</i> .....	72
ANALYSIS OF THE USE OF ANTIFUNGAL MEDICATIONS AT THE STAGE OF A COURSE OF TREATMENT AND DEFINITION OF VALUATION THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FUNGAL LESIONS OF THE SKIN AND NAILS <i>Nasrulaeva Kh.N., Alkhazova R.T., Magomedova P.M., Magomedova R.G.</i> .....	75
CHRONIC HEPATITIS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES <i>Nurmagomaev M.S., Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S.</i> .....	77
GENERAL HUMAN ANATOMY IN RUSSIA NOW <i>Petrenko V.M.</i> .....	92
HEALTH' STATUS AND PROBLEMS OF NURSING TRAINING <i>Petrova N.G., Pogosyan S.G.</i> .....	109
THE RESISTANCE OF UROGENITAL TRICHOMONAS AND AS TREATED TRICHOMONIASIS IN «BEFORE METRIDAZOLE AGE» <i>Sofin V.S., Gorchakov D.A.</i> .....	117
COMPLEX TECHNIQUE OF INSPECTION OF THE MENTAL SPHERE OF THE PATIENT WITH THE SYNDROME OF THE ANGRY INTESTINES <i>Shevyrina L.S., Shilankova S.O.</i> .....	120
EFFECT ON VILON ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF SPLEEN IN EXPERIMENT <i>Shcherbak V.A.</i> .....	123

УДК 616.124.3-073.97(07):616.24-002.2

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

<sup>1,2,3</sup>Акрамова Э.Г.

<sup>1</sup>ГАУЗ Центральная городская клиническая больница № 18, Казань;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань,  
e-mail: akendge@rambler.ru

В представленном обзоре обсуждается распространенность ХОБЛ, в том числе его коморбидных форм, особенности диагностики бронхиальной обструкции по данным спирометрии, возможности эхокардиографии при верификации острого и хронического легочного сердца при ХОБЛ. Системность происходящих при ХОБЛ процессах проявляется поражением не только правых, но и левых отделов, ремоделированием не только сосудов легких с развитием легочной гипертензии, но и сосудов большого круга кровообращения с развитием различных кардиоваскулярных патологий. Представлен современный взгляд на результаты эхокардиографического обследования указанного контингента с акцентированием на анализ данных правых камер, которые на практике реже исследуют, но привлекает все большее внимание по своей информативности, что определяет актуальность обобщения представленных публикаций.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, спирометрия, эхокардиография, правый желудочек сердца

## PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF KOMORBIDNY FORMS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

<sup>1,2,3</sup>Akramova E.G.

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital № 18, Kazan;

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: akendge@rambler.ru

In the presented review prevalence of COPD, including his komorbidny of forms, features of diagnostics of bronchial obstruction according to spirometry, possibilities of an echocardiography is discussed at verification of sharp and chronic pulmonary heart at COPD. Systemacity the processes happening at COPD is shown by defeat not only the right, but also left departments, remodeling not only vessels of lungs with development of pulmonary hypertensia, but also vessels of a big circle of blood circulation with development of various cardiovascular pathologies. The modern view on results of echocardiography of the specified contingent with emphasis on the analysis of these right cameras which in practice investigate less often is presented, but draws the increasing attention on the informational content that defines relevance of synthesis of the presented publications.

**Keywords:** COPD, spirometry, echocardiography, right ventricle

### Эпидемиология ХОБЛ

Многочисленными исследованиями установлено значительное превышение истинной распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), полученной при скрининговых обследованиях с использованием спирометрии, по сравнению со статистическими отчетами, где учитываются, в основном, больные с тяжелым и среднетяжелым вариантом течения болезни. Проведение спирометрии 474 пациентам старше 40 лет, обратившимся в клинику с нереспираторными жалобами, позволило диагностировать ХОБЛ у 10,3% лиц [90]. В структуре ХОБЛ преобладали I и II стадии заболевания, на которые приходится 70,7-77,6% случаев и, по данным Европейского респираторного общества, распознаются только в 25% случаев [7].

Целенаправленное исследование среди взрослых в возрасте от 40 лет и старше выявило ХОБЛ у 8,2%, что на 64,9% больше,

чем считалось ранее [142]. В Соединенных Штатах Америки (США), по оценкам специалистов, половине из 24 миллионов больных ХОБЛ либо диагноз не выставлен, либо они имеют неправильный диагноз [50]. По результатам метаанализа исследований, осуществленных в 28 странах, распространенность ХОБЛ достигает 9,2% [1].

Одномоментный скрининг продемонстрировал, что распространенность ХОБЛ является в 5,4 раза выше официальных данных и составляет 4,8 случая на 100 обследованных, в том числе у мужчин – 7,0; у женщин – 2,2 на 100 обследованных [7].

Во всех пульмонологических изданиях разных лет подчеркивается, что сигаретный дым является самым агрессивным и распространенным из модифицируемых факторов риска ХОБЛ [54]. В Китае на 910 лицах продемонстрировали рост смертности от ХОБЛ (относительный риск соответствовал 2,30), ИБС (2,15), ишемического инсульта

(2,88), рака легких (2,00) и других причин (1,72) при пассивном курении дома и на работе. Установлена значимость дозореакции от кумулятивного воздействия [64].

В то же время есть мнение, что сосредоточение исключительно на пациентах, которые курят, способствует гиподиагностике ХОБЛ – лишь 26% случаев обусловлены табакокурением, распространенность которых существенно различается [50]. Так, во Франции и Испании активными курильщиками являлись 19,8-30% больных ХОБЛ, в Российской Федерации –  $86,7 \pm 1,9\%$  [7, 26, 31]. Следует учитывать воздействие других факторов риска ХОБЛ: профессиональные вредности (пыль и химические вещества), загрязнение воздуха внутри помещений, повторные инфекции дыхательных путей в детстве, плохое питание, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, пассивное курение и генетическую предрасположенность [19].

Среди всех причин смертности населения мира ХОБЛ занимает четвертое место. Самая высокая смертность от ХОБЛ зарегистрирована в Китае (131,5÷179,9 случая на 100 тыс. населения) и Индии (102,3 случая на 100 тыс.), что связывают, в первую очередь, с загрязнением жилищ продуктами горения топлива. Ежегодно в мире от ХОБЛ умирают

более 2 748 000 человек, из них около 50% в Китае и 20% в Индии, в которых проживает 1/3 населения планеты [28, 84, 105].

Для оценки индивидуального риска смерти пациента с ХОБЛ предложены многомерные индексы на основе индекса массы тела, степени обструкции дыхательных путей, толерантности к физической нагрузке, ограничением для широкого использования которых является недооценка сопутствующих заболеваний [23].

Первое ключевое положение: ХОБЛ – заболевание, ... характеризующееся существованием, ... характеризующееся существованием внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов [54]. Для лучшего понимания характера влияния сопутствующих заболеваний на течение ХОБЛ рекомендуют делить их на следующие группы: заболевания-осложнения – легочная гипертензия и последующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН); заболевания с общими патофизиологическими механизмами – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и рак легкого; заболевания, не связанные с ХОБЛ.

Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одним из самых распространенных и наиболее неблагоприятных в клинической практике – табл. 1.

Таблица 1

Распространенность сочетанных форм ХОБЛ

Сопутствующая патология	%	Число больных	Популяция	ОФВ <sub>1</sub> , %	Источник
АГ Сахарный диабет ИБС	34,2 9,3 17,4	322	общая	$83,7 \pm 25,9$	[30]
ИБС Цереброваскулярные Периферические сосудистые	12,5 10 16,4	1200	общая	нет данных	[42]
Анемия	21	132 424	общая	нет данных	[60]
Анемия Полицитемия	17 6	683	Общая (ветераны)	$43,2 \pm 17,0$	[38]
ХСН	20,5	405	общая	нет данных	[112]
АГ Дислипидемия Сахарный диабет	47,6 35 27,2	103	госпитализированные с ХОБЛ	$47,2 \pm 15,6$	[26]
АГ Дислипидемия Сахарный диабет ИБС ХСН Анемия	63,4 34 35,8 20,8 32,8 19,3	606	госпитализированные с ХОБЛ	$43,2 \pm 21,2$	[23]
Сахарный диабет	18,4	783	госпитализированные с ХОБЛ	нет данных	[31]
Анемия	23,1	7337	госпитализированные с ХОБЛ	нет данных	[72]
Анемия Полицитемия	24 8	150	госпитализированные с ХОБЛ	$48 \pm 21$	[96]

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду.



Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в популяции больных ХОБЛ (n = 958) США составляет 56,6%, что выше, чем в общей популяции (среди 18 432 человек старше 40 лет) – 25,6% [47]. В западной Индии аналогичный показатель среди больных ХОБЛ оказался еще выше – 71,4% [123].

В 1975-1984 гг. лишь в 5 публикациях на небольших выборках сообщалось о 10-46%-й распространенности ХСН при ХОБЛ. К настоящему времени на большом числе наблюдений показано, что не менее 20-38% больным ХОБЛ сопутствует систолическая ХСН [25, 112, 132, 140]. На примере 48 612 госпитализированных с ХСН продемонстрировано, что лица с ХОБЛ имеют больше сопутствующих заболеваний, чем другие пациенты без ХОБЛ [89]. Количество сопутствующих заболеваний на одного больного возрастает с увеличением тяжести ХОБЛ: при легком – 1,2; среднетяжелом – 2,9; тяжелом – 4,6 [7].

Среди больных ХОБЛ относительный риск развития тромбоэмболии в легочной артерии (ТЭЛА) определили как 5,46; ХСН – 3,84÷4,5; ИБС – 2,0; аритмии – 1,76÷2,4; ангины – 1,61÷2,1; инфаркта миокарда – 1,61÷2,2; недостаточности кровообращения нижних конечностей – 2,5 и инсульта – 1,1÷1,5 [12, 33, 128]. Женщины, больные ХОБЛ, по сравнению с мужчинами имели статистически более низкую распространенность ИБС и алкоголизма, но чаще страдали ХСН, остеопорозом, сахарным диабетом и анемией [23, 55].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов при ХОБЛ приводит к сокращению жизни эритроцитов, нарушению утилизации железа из ретикулоэндотелиальной ткани, отсутствию реакции костного мозга на повышение эритропоэтина. Концентрация гемоглобина у этих пациентов отражает баланс между стимуляцией эритропоэза гипоксией и ее подавлением воспалением [96]. У больных ХОБЛ+АГ выявлены патологические формы эритроцитов с повышенными агрегационными и адгезивными свойствами, отмечено развитие феномена

стресс-полицитемии с повышением количества «старых» эритроцитов со сниженным содержанием железа и формированием спикул, что характерно для микрогемолиза.

Вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов часто определяет тяжесть течения и прогноз ХОБЛ [25, 41]. Наиболее частой причиной госпитализации больных ХОБЛ является ХСН, а смерти – ИБС. Стандартизованные коэффициенты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в 1,9 и 2,0 раза соответственно были выше в когорте пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции [51, 62, 68].

Среди причин смерти больных ХОБЛ на первом месте стоит сердечно-сосудистая патология (36,7%); на втором – респираторная (26,7%) и на третьем – злокачественные новообразования или неизвестные причины (15%) [69]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ варьирует от 28,4 до 50% от общего количества смертей [1, 143]. При наличии хронической сердечной недостаточности риск смерти возрастает в 2 раза [140]. В клинической практике как простой способ определения риска смерти у больных ХОБЛ рекомендуется использовать индекс коморбидности, который у умерших больных равнялся 5,1 ± 0,6; выживших – 3,3 ± 0,2 (p < 0,01). Среди умерших пациентов с ХОБЛ в 3,3 раза чаще отмечали инфаркт миокарда и признаки недостаточности кровообращения, в 2 раза – нарушения ритма сердца [8].

Частота госпитализации и смертности снижалась при сочетании ХОБЛ с сахарным диабетом, АГ и ожирением и повышалась при снижении гемоглобина и гематокрита [55, 86] – табл. 2.

В Дании за 1980-2006 годы в общей популяции многомерные скорректированные коэффициенты риска продолжительности жизни у больных ХОБЛ (n = 313 958) составили 1,26 – для инфаркта миокарда; 2,05 – рака легких; 2,12 – перелома шейки бедра; 1,88 – депрессии и 1,21 – сахарного диабета по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Относительный риск общей смертности при ХОБЛ

Относительный риск (95% доверительный интервал – ДИ)	Возраст	Абсолютное число больных	Популяция	Источник
2,82	74% старше 65 лет	11 493	ХОБЛ	[39]
1,4 (1,2-1,6)	средний – 71 год	4132	ХОБЛ + ХСН	[41]
2,4 (1,3-4,4) 4,0 (1,4-11,3) при курении	65+13	446	ХОБЛ + ХСН ФВЛЖ < 50%	[101]
5,9 (1,9-19)	72+9	117	ХОБЛ + анемия	[85]
2,07 (1,94-2,22) 1,42 (1,36-1,49)	65-69 лет 80-84 лет	нет данных	ХОБЛ + анемия	[55]

С другой стороны, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в качестве сопутствующего заболевания в 22,2% случаев наблюдается ХОБЛ [26]. У более трети пациентов с ИБС, подтвержденной коронароангиографией, по результатам спирометрии диагностировали ХОБЛ. Среди 1015 пациентов с инфарктом миокарда респираторную патологию регистрировали в 66,8% случаев (86,4% ХОБЛ; 13,6% – бронхиальная астма – БА), среди больных нестабильной стенокардией – в 52,1%, стабильной – в 47,8%.

Без респираторной патологии инфаркт миокарда осложнялся в 28,6% случаев, на фоне ХОБЛ II стадии – в 44,6%, на фоне ХОБЛ III стадии – в 71,3% [10]. У пациентов с ХОБЛ наличие ИБС приводило к удлинению периодов обострения ХОБЛ, хотя их частота не изменялась [83, 97].

При госпитализации больных ХОБЛ + ХСН по сравнению с ХСН удлинялась средняя продолжительность пребывания [5 дней (межквартильный диапазон 3÷8) против 4 дней (3÷7);  $p < 0,0001$ ]. Во время госпитализации и при выписке при сочетанной патологии чаще применяли бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ( $p < 0,001$ ); увеличивалась внутрибольничная (4,5% и 3,7%;  $p = 0,01$ ) и сердечно-сосудистая (1,0% и 0,6%;  $p = 0,01$ ) смертность [89, 101].

У пациентов с кардиореспираторной патологией ХСН II-III ФК (функциональный класс) диагностировали в 79,6% случаев, тогда как у больных без респираторной патологии – в 66,1% [10]. Внезапная смерть вдвое чаще встречается среди пациентов с хроническим бронхитом в анамнезе [53].

Низкий показатель  $ОФВ_1$  определили специфическим предиктором кардиальной смерти в большей степени, чем повышенный уровень холестерина: снижение  $ОФВ_1$  на 10% повышало кардиоваскулярную смертность на 28% [81]. Снижение значения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (объем форсированного выдоха за первую секунду / форсированная жизненная емкость легких) приводило к росту риска развития коронарных событий на 30% [1]. При снижении  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $n > 14000$ ) выявлен умеренно высокий риск ишемических инсультов, даже у тех, кто никогда не курил и не имел респираторных симптомов. Выявлена обратная линейная зависимость между инцидентами ишемических инсультов и значениями  $ОФВ_1$ ,  $ФЖЕЛ$  ( $p < 0,01$ ) [65].

Подобное «переплетение» в немалой степени объясняют общими факторами риска ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний: курение, неблагоприятная окружающая среда, алкоголизм, пожилой возраст,

хронические инфекции и низкая физическая активность [1].

Сердечно-сосудистый континуум, описанный в 1991 г. кардиологами V. Dzau и E. Braunwald, определяет единый механизм дисрегуляции, включающий весь патофизиологический процесс от факторов риска к клиническим проявлениям болезни, и к формированию сердечной недостаточности. С определенного этапа нарушения в сердце происходят по общим закономерностям, практически не зависящим от этиологии заболевания. Процесс поражения сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ и БА предложено обозначать кардио-респираторным континуумом. У респираторных больных его первым ключевым этапом считают гипертрофию ПЖ (правый желудочек), следующим – развитие сердечной недостаточности.

Основное кардиоваскулярное осложнение ХОБЛ – легочное сердце, как правило, развивается у больных старше 50 лет в 50% случаев, повышая смертность среди них в 2-3 раза [4]. По 1077 историям болезни пациентов с ХОБЛ, лечившихся в терапевтических стационарах, хроническое легочное сердце диагностировали в 23,7% случаев: у женщин – в 12,8%; мужчин – в 29,1% [17]. Лишь 30% больных ХОБЛ с легочным сердцем жили более 5 лет [104].

По другим источникам, компенсированное легочное сердце у больных ХОБЛ в возрасте старше 50 лет проявляется в 73-94% случаев, длительность болезни составляет более 8 лет и характеризуется выраженным бронхообструктивным синдромом [16]. При декомпенсации легочное сердце проявляется центральным цианозом, повышением давления в яремных венах и отеками на голеностопных суставах, что часто интерпретируют как обострение самого ХОБЛ [120]. Сердечную недостаточность выявляли у 58,0% пациентов с хроническим легочным сердцем, что достоверно превышало ее распространенность у лиц без легочного сердца (18,0%) [17].

Обострения являются важной причиной госпитализации и смертности у пациентов с ХОБЛ. Риск повторных госпитализаций у пациентов с ХОБЛ в течение года составляет 25%, на протяжении 5 лет – 44%, хотя половина случаев обострений лечатся самостоятельно и не связана с госпитализацией. Больные ХОБЛ привыкают к частым изменениям симптомов и могут недооценивать обострения [136]. Ведущими факторами риска повторных госпитализаций и смертности считают возраст, мужской пол, ожирение, курение, низкий образовательный уровень, отсутствие физических нагрузок, предшествующие госпитализации и сопутствующие заболевания [86, 105].



Таблица 3

Распространенность ведущих причин обострения ХОБЛ

Причина	Доля, %	Число больных	Стадия ХОБЛ	Источник
Инфекция дыхательных путей	51	1016	тяжелая	[37]
Декомпенсация ХСН	26			
Неизвестна	30			
Инфекция дыхательных путей	50-70	-	нет данных	[114]
Атмосферные поллютанты	9			
Острый инфаркт миокарда	11,3	283	34,3+11,1	[1]
Внутрибольничная пневмония	18,7			
Нозокомиальная пневмония	11,9			
Декомпенсация ХСН	8,8			
ТЭЛА	2,8			
ТЭЛА	29	91	нет данных	[102]
ТЭЛА	25	211	нет данных	[124]
ТЭЛА	24,7	550	нет данных	[108]

Обострения ХОБЛ вызываются в результате сложных взаимодействий организма с бактериями, вирусами и химическим загрязнением окружающей среды, повышающих воспалительную нагрузку на нижние дыхательные отделы и подавляющих противовоспалительную защиту, приводя к повреждению тканей. Обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [54].

Идентификация причины обострения болезни является серьезной проблемой при ведении больных ХОБЛ – табл. 3.

Сопутствующая патология, обнаруживаемая у большинства пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (89,4 ± 1,6%), преимущественно является сердечно-сосудистой (63,1 ± 2,5%) и гастроэнтерологической (60,0 ± 2,6%), что вносит сложность в верификацию причины обострения [7].

Для диагностики причины обострения ХОБЛ предлагают исследование уровня биомаркеров, хотя концентрация воспалительных белков по сравнению со здоровыми лицами при этой патологии является повышенным и в стадию ремиссии [24, 114]. При обострении ХОБЛ все клинические симптомы и признаки требуют осторожной интерпретации, с учетом объективных признаков каждого состояния [106]. Использование культуральных методов диагностики для подтверждения инфекционной причины обострения ХОБЛ остается спорным из-за хронической колонизации

микроорганизмами дыхательных путей у 25-50% пациентов [76, 136].

Распространенность ХСН среди больных ХОБЛ составляет 20,5-32,8% и основной причиной ее развития в 36,5% случаев рассматривают хроническое легочное сердце [23, 112]. Для верификации декомпенсации сердечной недостаточности Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация рекомендуют учитывать: клинические признаки, данные рентгенографии, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии и уровень биомаркеров, прежде всего, BNP (натрий-уретический пептид В-типа) [83, 140]. Показано, что у нестабильных пациентов с ХОБЛ концентрация BNP помогает диагностировать клинически бессимптомную сердечную недостаточность и может служить критерием отбора пациентов для эхокардиографии [127].

Однако как у пациентов с ХСН, так и с ХОБЛ усиливается оксидативный стресс, повышается концентрация белков острой фазы, маркеров эндотелиальной дисфункции, то есть присутствуют патогенетические составляющие хронического системного воспаления [11, 13]. ХОБЛ может быть причиной или маскировать симптомы и признаки воспаления. До настоящего времени факторы, индуцирующие системное воспаление, а также механизмы его влияния на структурно-функциональное состояние сердца при каждой из этих нозологий, не совсем ясны [7].

При рентгенографии больных ХОБЛ гиперинфляция легких ложно редуцирует сердечно-легочное соотношение; ремоделирование легочных сосудов и повы-

шенная прозрачность легких маскируют типичную картину отека легких; эмфизематозная обеднение сосудистого русла преимущественно верхней доли создает ложную картину сердечной недостаточности. Эхокардиографическая картина также является неудовлетворительной в 10-50% [63].

У пациентов 2001-2005гг., госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ, по сравнению с больными 1980-1984гг. были ниже значения  $ОФВ_1$  ( $41 \pm 2\%$  и  $48 \pm 3\%$  от должного), больше сопутствующих заболеваний и снижение гемоглобина [48]. С другой стороны, анализ перекрестных шотландских данных 61 центра первичной помощи (всего 377 439 пациентов) показал, что распространенность ХОБЛ у больных с сердечной недостаточностью увеличилась с 19,8% (1999 г.) до 23,8% (2004 г.) [63].

Часто эффективность терапии в конце обострения ХОБЛ оценивают по  $ОФВ_1$ , значения которого однако не коррелирует с симптомами болезни и не отражает эффектов внелегочных проявлений и состояние других систем, хотя последние оказывают существенное влияние на частоту госпитализаций, тяжесть течения и смертность [59, 90]. Все чаще исследователи отмечают, что распространенность кардиоваскулярных заболеваний не зависит от тяжести бронхиальной обструкции [42]. У большей части пациентов с ХОБЛ I-II стадии заболевание не диагностируют, хотя в это время формируются не только необратимые легочные процессы, но и внелегочные. В результате больной ХОБЛ обращается за медицинской помощью не только с тяжелой бронхиальной обструкцией, но и с сформировавшейся кардиальной коморбидностью.

#### **Проблемы оценки данных спирометрии при ХОБЛ**

Основным методом функциональной диагностики ХОБЛ является спирометрия, определяющая бронхиальную обструкцию задолго до появления выраженных симптомов, хотя в 30% случаев среди пациентов с ХОБЛ по спирометрии обструкция не определяется [40]. Факторами, обуславливающими гиподиагностику ХОБЛ на ранних стадиях, считают низкий уровень осведомленности о ХОБЛ, принятие симптомов ХОБЛ за следствие старения или курения, астму и отсутствие старожности относительно ХОБЛ у медперсонала при проведении спирометрии [36].

Согласно руководствам Американских коллегий врачей, пульмонологов, тора-

кального общества и Европейского респираторного общества (2007) по диагностике и лечению стабильной ХОБЛ для выявления обструкции дыхательных путей у лиц без симптомов респираторных заболеваний спирометрия необязательна [62]. После оценки клинических симптомов может быть проведена базовая спирометрия, при отклонениях от нормы – постбронходилаторный тест [50].

Согласно Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) диагноз ХОБЛ верифицируют при  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  с оценкой тяжести на основе значения  $ОФВ_1$ . Эту комбинацию считают очень чувствительной (100%) для диагностики ХОБЛ, но не специфичной (38%) [107]. Использование фиксированного соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 0,7 упрощает анализ, но может привести к гиподиагностике обструкции дыхательных путей у молодых и пациентов среднего возраста и гипердиагностике у пожилых людей, поскольку функция легких физиологически снижается с возрастом [22, 27].

В отличие от GOLD рекомендации американских обществ при оценке нижней границы нормы  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  рекомендуют учитывать возрастные и гендерные особенности [23]. Вместе с тем, учет возраста пациентов многие исследователи считают спорным и неоднозначно оценивают объективность этих руководств, использование которых приводит к гиподиагностике даже тяжелой формы ХОБЛ. У 184 курильщиков с симптомами ХОБЛ распространенность бронхиальной обструкции по критериям перечисленных документов варьировала от 63,6% до 89,7%.

Анализ 18 исследований показал, что использование критериев GOLD позволяет чаще выявлять бронхиальную обструкцию [91]. В то же время экспертное сравнение заключений спирометрии 405 пожилых пациентов показало, что использование критериев GOLD приводит к появлению ложноположительных, американских рекомендаций – ложноотрицательных результатов. Учет  $ОФВ_1$  и соотношения остаточный объем/общая емкость легких повышает точность диагностики и до 50% снижает долю ошибочных диагнозов [59, 97].

При ХСН значения  $ОФВ_1$  и  $ФЖЕЛ$  пропорционально уменьшаются в среднем на 7% (на - 11÷ + 8 от должного) с нормальным соотношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  в результате интерстициального фиброза, слабости дыхательной мускулатуры, кардиомегалии и отека легких [20, 59, 63]. Существенно влияет на результат спирометрии при сер-

дечной недостаточности задержка жидкости, гипердиагностируя ХОБЛ в 68 % случаев [59].

Если по американским критериям среди 89 больных ХСН необратимую бронхиальную обструкцию выявили в 24,7% случаев, то по критериям GOLD – в 43,8%. Чувствительность критериев GOLD соответствовала 100%, специфичность – 74,6%, положительная прогностическая ценность – 56,4% и отрицательная прогностическая ценность – 100%. У 25,4% больных GOLD-критерии были ложноположительными, в первую очередь, при  $ОФВ_1 \geq 80\%$  [118]. Каждый третий пациент с ХОБЛ+ХСН не отвечал критериям GOLD. Объективизации обструкции помогает выявление увеличения общей емкости легких и остаточного объема, хотя у пациентов с ХСН общая емкость легких снижена [59, 63].

Несмотря на чрезвычайную полезность значений  $ОФВ_1$  с клинической точки зрения сам показатель при постановке диагноза ХОБЛ является неспецифичным, так как снижается и в его отсутствии [32]. Кроме того, спирометрия не выявляет изолированную обструкцию мелких дыхательных путей и локальные нарушения бронхиальной проходимости [70]. На практике при постановке тяжести и выбора терапии больных с ХОБЛ+ХСН необходимо учитывать влияние на величину  $ОФВ_1$  сердечной недостаточности [59]. По результатам ретроспективного анализа карт госпитализированных, установлено, что при обострении ХОБЛ спирометрию проводят в 31% случаях, при  $ХОБЛ_{+ХСН}$  – только в 2%. Подтвердить или опровергнуть клинический диагноз с использованием спирометрии при  $ХОБЛ_{+ХСН}$  сложно и требует последовательного измерения показателей после сердечной компенсации [59].

#### **Информативность эхокардиографии при диагностике поражений сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ**

Сердечно-сосудистая патология является как самой частой, так и серьезной группой заболеваний, которые сосуществуют с ХОБЛ. К основному и характерному сердечно-сосудистому осложнению ХОБЛ относят хроническое легочное сердце.

Согласно определению экспертов ВОЗ (1963) понятие легочное сердце включает гипертрофию правого желудочка (ПЖ) или сочетание гипертрофии с дилатацией или недостаточностью, возникающие как следствие функциональных и/или структурных изменений в легких и не связан-

ных с первичной недостаточностью левых отделов или врожденными пороками сердца. Перечисленные признаки развиваются не синхронно, а разделены во времени периодами, длительность которых может составлять многие годы. Приводимые в литературе сведения о частоте встречаемости легочного сердца колеблются в широком диапазоне, что, по-видимому, обусловлено не только трудностями клинической и анатомической диагностики данного нарушения, но и отсутствием ясности в самом понятии.

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии ПЖ хотя и отличаются высокой положительной предсказательной ценностью (100%) и достаточной специфичностью (70%), но обладают чрезвычайно низкой чувствительностью (7-55%) [16]. Поэтому заявления о том, что отсутствие каких-либо признаков гипертрофии ПЖ на ЭКГ позволяет с 95% вероятностью исключить ее у больного, являются весьма сомнительными [4]. Интерес представляет и то, что анализ 1047 историй болезни лиц с ХОБЛ установил, что даже при наличии ЭКГ признаков гипертрофии ПЖ в 43,1% диагноз хронического легочного сердца не выставляли [17].

На практике по эхокардиографии гипертрофию ПЖ визуализируют лишь на III-IV стадиях ХОБЛ [2, 11, 13]. В старшей возрастной группе больных ХОБЛ утолщение ПЖ регистрируют уже на II стадии ( $0,67 + 0,07\text{см}$ ); на III-IV оно достигает  $0,76 + 0,11\text{см}$  [3]. В то же время результаты магнитно-резонансной томографии 4123 здоровых лиц установили, что 7,3% обследованных имеют гипертрофию ПЖ и с возрастом масса ПЖ снижается [64].

Результаты обследования 229 больных ХОБЛ определили, что оптимальным соотношением чувствительности (94,4%), специфичности (85,7%) и положительной предсказательной ценности (86,8%) при диагностике дилатации ПЖ обладает увеличение конечно-диастолического размера (КДР) до 2,4см и более [16]. При ориентации только на значение  $КДР_{ПЖ}$  расширение ПЖ выявили у 55% пациентов ХОБЛ, в основном, среди больных III-IV стадиями (93%), с учетом расширения выходного тракта – у 70% [3]. Вместе с тем, по результатам магнитно-резонансной томографии статистически достоверные различия в размерах ПЖ у пациентов ХОБЛ и контрольной группы отсутствовали [43]. Показана зависимость размеров ПЖ от тяжести заболевания [119].

Вторым по распространенности и клинико-прогностической значимостью ос-

ложением у больных ХОБЛ считают острое легочное сердце, основной причиной которого является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Кроме того ХОБЛ входит в перечень нозологических форм, маскирующих признаки ТЭЛА. Известно, что при диагностике ТЭЛА 100-й % чувствительностью и отрицательной предсказательной ценностью обладает следующий комплекс показателей: диастолическая дисфункция ЛЖ (соотношение раннего к позднему диастолическому потоку –  $E/A < 1$ ), гипокинеза ПЖ (симптом McConnell),  $PJ/LJ > 1$  и  $KDP_{ПЖ} > 3$  см [79, 126, 133]. У пациентов с ТЭЛА чувствительность и специфичность значений  $PJ/LJ > 0,9$  для предсказания госпитальной летальности составили 72 % и 58 % соответственно [49]. При использовании в качестве критерия только одного показателя  $PJ/LJ > 1,0$  положительная предсказательная ценность снижалась до 10,1 % [133]. В то же время необходимо учитывать, что применение парастернальных позиций выходного тракта ПЖ косые проекции курсора в М-режиме могут привести к недооценке или переоценке размеров ПЖ [78].

Дилатация ПЖ способствует развитию недостаточности трехстворчатого клапана, которая, в свою очередь, вызывает объемную перегрузку правого предсердия [4]. Последнее, а также повышение давления в ПЖ, диастолическая дисфункция ПЖ формируют дилатацию правого предсердия. По количественной оценке правого предсердия у пациентов ХОБЛ в доступной нам литературе найдены единичные работы. У лиц с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми определяли его большие размеры ( $3,8 \pm 0,1$  см;  $2,14 \pm 0,05$  см/м<sup>2</sup>) [5]. У многих пациентов на поздних стадиях ХОБЛ с отеками лодыжек в покое определяется нормальное давление в правого предсердия. Данный парадокс, вероятно, объясняется повторяющимся растяжением предсердия (из-за повышенного диастолического давления ПЖ) при физических нагрузках или предположительного апноэ во время сна, что вызывает повышение тонуса симпатической нервной системы, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и последующее удержание соли, воды и может усугубиться гиперкапнией [94].

При всех обострениях сердечно-легочной недостаточности возникают тромбозы легочных сосудов [63]. При чреспищеводной эхокардиографии у стабильных пациентов ХОБЛ визуализировали тромбы: у 12 % в стволе ЛА (мобильные) и у 36 %

в правой ЛА (пристеночные атеросклеротические). Размеры основного ствола и правой легочной артерии были больше в группе с тромбами [110]. У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми размеры ствола легочной артерии также увеличивались ( $1,31 \pm 0,03$  см/м<sup>2</sup>) [5]. В группе пациентов старше 60 лет ствол легочной артерии составил при II ст. –  $2,6 \pm 0,2$  см; III-IV ст. –  $2,7 \pm 0,2$  см [3].

Методами спиральной компьютерной томографии, легочной ангиографии, ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей и определения d-dimer диагностические признаки ТЭЛА выявляли у 25-29 % больных ХОБЛ в стадии обострения [102, 108, 124]. В другом исследовании при клиническом подозрении на ТЭЛА ее распространенность не превышала 6,2 %, в отсутствии симптомов – 1,3 % [111]. Чувствительность и специфичность эхокардиографии (по наличию дисфункции правых отделов сердца) при диагностике ТЭЛА соответствовала 56 % и 42 % [64].

К признакам, позволяющим предположить легочную эмболию, относят дилатацию ПЖ и правого предсердия, гипокинез ПЖ, систолическое выравнивание межжелудочковой перегородки, трикуспидальную регургитацию, дилатацию легочной артерии, исчезновение или уменьшение инспираторного коллапса нижней полой вены и наличие источника эмболии [33]. При острой массивной легочной эмболии у 12 из 14 больных при эхокардиографии выявлена дилатация ПЖ или парадоксальный сдвиг межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ в систолу [79].

У взрослых резкое повышение постнагрузки ПЖ проявляется дилатацией, а хроническое – концентрической гипертрофией [77]. Значительную дилатацию ПЖ расценивают как свидетельство острой правожелудочковой недостаточности, причиной которой, вероятнее всего, является острая высокая легочная гипертензия, то есть не обострение ХОБЛ, а, например, ТЭЛА [13]. Факторами риска развития правожелудочковой сердечной недостаточности выступают пожилой возраст, легочная гипертензия, мерцательная аритмия, анемия, ожирение и, возможно, перенесенный инфаркт миокарда [14].

Ишемия миокарда ПЖ развивается из-за повышения потребности гипертрофированного ПЖ в кислороде, нарушения оксигенации и повышения вязкости крови, уменьшения продолжительности диастолы в результате тахикардии и развития стенозирующих поражений коронарного русла,



прежде всего, правой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви [4].

Третьим после гипертрофии и дилатации ПЖ ведущим признаком легочного сердца является ее недостаточность, обуславливаемая диастолической и/или систолической дисфункцией. Состояние ПЖ считают чувствительным индикатором развития сердечной декомпенсации и неблагоприятного исхода не только легочных, но и кардиальных заболеваний [74]. Расстройства легочной гемодинамики и сократительной функции ПЖ считают главными показателями неблагоприятного прогноза при ХОБЛ.

Симптомы сердечной декомпенсации при ХОБЛ тесно связаны с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией – ИБС, АГ [9]. При адекватном кровоснабжении ПЖ систолическое давление в легочной артерии преодолевается и при значениях выше 80 мм рт.ст. В условиях ишемии миокарда ПЖ, либо одновременного поражения обоих желудочков сердца, правожелудочковая недостаточность развивается и при более низкой степени легочной гипертензии [4].

Среди 100 больных стабильной ХОБЛ ( $73 \pm 8$  лет, 80% мужчины) без признаков правожелудочковой недостаточности распространенность систолической дисфункции составила 20% (систолический пик движения базального сегмента ПЖ менее 7,1 см/с), диастолической – 33% (по раннему диастолическому пику движения базального сегмента ПЖ менее 4,8 см/с) [141]. У пациентов с ХОБЛ признаки диастолической дисфункции ПЖ выявляют до развития легочной гипертензии, при осложнении ХОБЛ легочной гипертензией у всех больных диагностируют диастолическую дисфункцию ПЖ ригидного типа.

У больных сердечной недостаточностью ( $n = 1612$ ) увеличение систолического давления ПЖ на 5 мм рт.ст. (измеренного инвазивно) приводило к повышению риска смерти на 6% после поправки на фракцию выброса ЛЖ и наличия ХОБЛ [121].

Возможно, в развитие правожелудочковой недостаточности определен вклад вносит межжелудочковое взаимодействие. Снижение сократимости ПЖ, по данным радиовентрикулографии, присутствуют у 40% больных ИБС с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса. Среди 83 пациентов с ХОБЛ + ХСН не выявили ни одного случая изолированной правожелудочковой недостаточности [112].

На практике при расчете коэффициента  $E'/A'_{\text{ФКТК}}$  сталкиваются с зависимостью

этой величины от фазы дыхания пациента, поэтому чаще ориентируются на усредненную величину, чем в немалой мере объясняется значительный разброс приводимых исследователями значений данного показателя [3, 11, 13]. Величина отношения раннего к позднему диастолическому пику измеренного в импульсно-волновом режиме тканевого доплера на латеральном конце фиброзного кольца трикуспидального клапана не зависит от фазы дыхания. Следовательно, определение продольной диастолической дисфункции ПЖ при помощи  $E'/A'_{\text{ФКТК}}$  более объективное и воспроизводимое. К преимуществам данного коэффициента можно отнести то, что указанные скоростные пики с возрастом достоверно не изменяются [10].

У больных ХОБЛ диастолическую дисфункцию ПЖ регистрируют уже на II стадии заболевания и в целом наблюдают у 2/3 пациентов, при коморбидных формах с АГ и/или ИБС – практически у всех [2].

Другой важной составляющей функции ПЖ является ее сократимость, с которой тесно коррелирует смертность больных ХОБЛ [4, 74]. На функцию ПЖ оказывает влияние не только контрактильный статус миокарда, но и пред- и постнагрузки, стесняющий эффект перикарда, интраперикардальное давление, перфузионное давление правой коронарной артерии, ЛЖ и контрактильный статус межжелудочковой перегородки [10].

Согласно одной из гипотез при ишемии и гипертрофии миокарда, в первую очередь, нарушается функция продольных миокардиальных волокон, в М-режиме оцениваемой по смещению трикуспидального кольца. Сравнение демографических, клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей выживших и умерших пациентов с ХОБЛ не выявило различий. Исключением было значение экскурсии ФКТК, пороговая величина которого 17 мм может служить прогностическим признаком выживания с чувствительностью 88% и специфичностью 92% больных ХОБЛ.

«Золотым стандартом» определения сократимости ПЖ считают измерение фракцию выброса магнитно-резонансной томографией, значение которой связано с фракцией изменения площади ПЖ и систолическим пиком движения фиброзного кольца трикуспидального клапана [57, 67, 98]. В настоящее время идет процесс накопления информации для создания нормативов и рекомендаций по систолической функции ПЖ при ХОБЛ (табл. 4).



Таблица 4

## Показатели систолической функции ПЖ сердца

Показатель	Норма	Систолическая дисфункция	Чувствительность/ Специфичность, %	Источ-ник
Экскурсия ФКТК, мм	15,9 ± 0,3	< 14	87 / 90	[67]
	-	15-20	-	[109]
	-	< 16	-	[77]
	-	< 17	Внутригоспитальная летальность: 88 / 92	[78]
S' ФКТК, см/с	-	< 9,0	ФВ <sub>ПЖ</sub> (МРТ) < 30%: 83/67	[129]
	-	< 9,2	80/62	[131]
	-	< 10,0	Сердечный выброс < 2,0 л/ мин/м <sup>2</sup> : 89/87	[109]
	> 10,5	-	-	[103]
	-	< 11,0	ФВ <sub>ПЖ</sub> (МРТ) < 50%: 74/75 ФВ <sub>ПЖ</sub> (МРТ) < 30%: 95/85	[98]
	-	< 12,0	ФВ <sub>ПЖ</sub> (МРТ) = 30-55%: 84/81	[129]
	-	< 7,0	ФВ <sub>ПЖ</sub> (МРТ) < 45%: 83/86	[109]
Средняя S' ФКТК, см/с		< 9,5	-	[78]
MPI <sub>ПЖ</sub>	0,41±0,08	-	-	[139]
	-	> 0,40	-	[109]
	-	> 0,43	-	[78]
MPI <sub>ПЖ</sub> '	-	> 0,55	-	[109]
	-	> 0,54	-	[78]
IVA <sub>ПЖ</sub> , м/с <sup>2</sup>	-	< 1,9	82 / 7	[122]
	-	< 3,8	91 / 80	[131]
	2,2 (1,4-3,0)	-	-	[109]
2DStrain ПЖ, %	base 28 (18-39) mid 29 (20-38) apex 29 (19-39)	-	-	[109]
	-	> -20	-	[78]
2DStrain rate ПЖ, с <sup>-1</sup>	base 1,62(0,7-2,54) mid 1,54(0,85-2,23) apex 1,62(0,86-2,39)	-	-	[109]
3D ФВ ПЖ, %	-	< 45	-	[78]

Примечание. MPI<sub>ПЖ</sub> – миокардиальный доплеровский индекс, MPI<sub>ПЖ</sub>' – миокардиальный доплеровский индекс измеренный в импульсноволновом режиме тканевого доплера, IVA<sub>ПЖ</sub> – изоволюметрическое ускорение миокарда в режиме импульсноволнового доплера потока через трикуспидальный клапан, Strain – деформация миокарда, Strain rate – скорость деформации миокарда.

Во время обострения ХОБЛ уменьшается фракция укорочения ПЖ ( $32 \pm 0,4\%$ ) и S' ФКТК ( $13,7 \pm 2,4$  см/с), нормализующиеся после лечения ( $34,8 \pm 0,5\%$  и  $14,8 \pm 1,9$  см/с соответственно), что связывают с уменьшением давления в легочной артерии [21]. В то же время и при нормальных значениях давления в легочной артерии систолическая функция ПЖ (по изоволюметрическому ускорению миокарда в режиме импульсноволнового доплера потока через трикуспидальный клапан, экскурсии и систолическому пику движения фиброзного кольца трикуспидального клапана) у паци-

ентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой снижается [92]. За год наблюдения у 60% пациентов с ХОБЛ без сердечной недостаточности и легочной гипертензии выявили признаки прогрессирующего ухудшения функции ПЖ в виде уменьшения S' ФКТК с  $14,6 \pm 4,0$  до  $13,0 \pm 0,5$  см/с и E' ФКТК с  $6,9 \pm 2,5$  до  $5,8 \pm 2,0$  см/с ( $p = 0,005$ ), тогда как традиционные показатели эхокардиографии в двухмерном режиме не изменялись [138].

В настоящее время при верификации систолической дисфункции ПЖ предпочтение отдают измерению фракции выброса ПЖ

в 3D режиме и деформации миокарда ПЖ (strain), положительно сильно коррелирующих со значениями фракции выброса, получаемыми магнитно-резонансной томографией. Измерение экскурсии ФКТК и  $S'_{\text{ФКТК}}$  проводят только из одной точки латерального конца фиброзного кольца трикуспидального клапана. Следовательно, необходима уверенность в одинаковом равномерном сокращении всей свободной стенки ПЖ. Иначе возможны ошибки как в сторону повышения, так уменьшения сократимости ПЖ.

При использовании технологии strain используют всю свободную стенку ПЖ, что повышает достоверность и воспроизводимость результатов. Для измерения фракции выброса ПЖ необходим 3-4D датчик и специальная программа обсчета в off-line режиме, что значительно повышает стоимость и продолжительность исследования. Кроме того, для анализа фракции выброса ПЖ и strain ПЖ необходимо хорошее качество визуализации, так как измерения происходят в полуавтоматическом режиме, что часто невозможно у больных ХОБЛ, из-за сопутствующей эмфиземы легких.

Совокупное воздействие гипоксии, респираторного ацидоза, воспаления, деструкции легочной ткани, возникающие при ХОБЛ, приводит к повышению давления в легочной артерии [100]. При легочной гипертензии также снижается систолическая скорость и уменьшается деформация стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки [66, 73, 99, 135]. В обнаружении субклинического и клинического поражения ПЖ при сердечной недостаточности, АГ, ожирении, легочных и системных заболеваниях показана высокая эффективность метода strain [56, 125, 130]. Снижение показателя стрейн ПЖ рассматривают как предиктор неблагоприятного исхода сердечной недостаточности и ТЭЛА [44, 134]. У пациентов с легочной гипертензией систолическое давление в ПЖ статистически значимо коррелировало с радиальным ( $r = -0,5$ ) и продольным ( $r = 0,6$ ) значением стрейн ПЖ, тогда как с циркулярным связь отсутствовала [117].

У амбулаторных пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ и нормальным легочным давлением, повышение легочного сосудистого сопротивления проявляется отсутствием дисфункции ПЖ и не коррелирует со степенью ограничения воздушного потока [82]. Степень и скорость деформации базального сегмента свободной стенки ПЖ коррелирует с легочным сосудистым сопротивлением у пациентов с легочной гипертензией [93].

Традиционно о функции ПЖ судят по величине давления в легочной артерии,

считая, что к гипертрофии ПЖ приводит прогрессирование легочной гипертензии, которая считалась результатом медиальной гипертрофии при длительной гипоксической вазоконстрикции [120]. К гипертрофии мышечного слоя и пролиферации интимы мелких ветвей легочной артерии приводит совокупное воздействие гипоксии, респираторного ацидоза, механического стресса и/или воспаления при гипервоздушности легких и деструкции легочной ткани, сопровождаемые редукцией капиллярного русла [4, 13, 94]. Экспериментально показано, что значительное повышение давления в легочной артерии происходит только после окклюзии 1/2-1/3 легочного русла [4].

Предполагают, что значимость легочной гипертензии при ХОБЛ сильно преувеличена и давление в легочной артерии дает нам меньше информации о функции ПЖ, чем системное артериальное давление о функции ЛЖ. У больных ХОБЛ легочная гипертензия является умеренной степени и не соответствует тяжести поражения паренхимы легких; прогрессирует медленно, не меняясь от II к IV стадии, хотя и выявляется у 31,5-100% [11, 13, 15, 116, 2]. Легочная гипертензия может быть наиболее ранним гемодинамическим нарушением при ХОБЛ, но может развиваться и на поздних стадиях болезни. У пациентов в стадии ремиссии легочного заболевания при обнаружении тромботических наложений в стволе легочной артерии систолическое давление в легочной артерии незначительно выше, чем у больных без поражения ствола –  $49 \pm 18$  и  $38 \pm 18$  мм рт.ст. соответственно [110].

Легочная гипертензия при ХОБЛ в условиях нормального сердечного выброса, как правило, ограничивается увеличением среднего давления легочной артерии до 25-35 мм рт.ст. [94]. Уровень давления в легочной артерии повышается с возрастом и массой тела [4]. Так, у больных старше 60 лет при ХОБЛ III-IV наблюдали  $SD_{\text{ЛА}} 41,5 \pm 13,2$  мм рт.ст. [3]. Значительная легочная гипертензия, выявляющаяся в менее 5% случаев ХОБЛ, является характерной для пациентов с систолической дисфункцией ПЖ [137].

При ХОБЛ 74 из 112 пациентов имели нормальное среднее давление легочной артерии в покое, которая увеличилась до  $37 \pm 7$  мм рт.ст. при максимальных усилиях [92]. Данные лица в долгосрочной перспективе оказались более склонными к развитию легочной гипертензии в покое [94].

Классическое ультразвуковое определение давления в легочной артерии у пациентов с тяжелой эмфиземой относительно инвазивного измерения (катетеризация) об-

ладает чувствительностью 60-85%, специфичностью 55-74%, положительным предсказуемым значением 68% и отрицательным предсказуемым значением 67% [46, 61]. В качестве предиктора легочной гипертензии при работе в импульсно-волновом режиме тканевого доплера предлагают следующие показатели движения фиброзного кольца трикуспидального клапана:  $S' < 12$  см/с и интеграла линейной скорости кровотока  $S' < 2,5$  см [87];  $S' < 10,5$  см/с [80]; время изоволюмического расслабления в импульсно-волновом режиме  $> 65$  мс и время изоволюмического расслабления в импульсно-волновом режиме тканевого доплера  $> 70$  мс [45]. При легочной гипертензии систолическое давление в легочной артерии, измеренное инвазивным методом, коррелировало с фракцией выброса ПЖ,  $S'_{\text{ФКТК}}$  ( $r = -0,82$ ); интегралом линейной скорости кровотока  $S'$  ( $r = -0,8$ ); миокардиальным доплеровским индексом ПЖ ( $r = 0,61$ ); временем изоволюмического расслабления в импульсно-волновом режиме тканевого доплера ( $r = 0,79$ ) [29, 34]. Некоторые авторы достоверного снижения  $S'_{\text{ФКТК}}$  при легочной гипертензии не определяли [75].

У пациентов с ХОБЛ при наличии легочной гипертензии при перегрузке ПЖ объемом (умеренная/тяжелая трикуспидальная регургитация) по сравнению с перегрузкой ПЖ давлением систолическое давление в легочной артерии было выше:  $81,6 \pm 25,0$  и  $98,6 \pm 19,4$  мм рт.ст. соответственно; значения  $S'_{\text{ФКТК}}$  ( $9,0 \pm 2,7$  и  $11,9 \pm 3,3$  мм) и глобальной деформации ЛЖ ( $-12,5 \pm 4,1$  и  $-17,2 \pm 2,6\%$ ) меньше, а глобальная деформация ПЖ не различалась ( $-11,0 \pm 2,9$  и  $-14,8 \pm 5,2\%$ ) [115].

Легочная гипертензия может возникнуть не только в результате ХОБЛ (прекапиллярная легочная гипертензия), но и в результате заболевания левых отделов сердца (посткапиллярная), диагностировать последнюю с чувствительностью 91% и специфичностью 81% позволяет выявление отношения  $E/E'$  левого желудочка более 10 [95]. Влияние легочной гипертензии на региональные функции ПЖ различается в зависимости от нозологии. При ХОБЛ значительное снижение пиковой систолической strain наблюдали в базальном сегменте; ИБС – в апикальном и среднем сегментах; склеродермии – на базальном, среднем и апикальном уровнях [135].

Общие при ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях факторы риска обуславливают формирование классических «левожелудочковых» кардиальных нарушений [20, 112]. Регулярное табакокурение, как и снижение физической активности

влияют на систолическую и диастолическую функцию обоих желудочков [35].

По результатам радионуклидной вентрикулографии у больных ХОБЛ дисфункцию ЛЖ выявляли в 3,6-32% случаев, тогда как ПЖ – в 59%; величины фракции выброса правого и левого желудочков коррелировали [43, 71]. Однако достоверная связь между показателями дисфункции желудочков сердца и степенью нарушений легочной функции отсутствовала [43]. Согласно одномерной регрессионной модели снижение жизненной емкости легких определяет гипертрофию ЛЖ, но необходимо принимать во внимание возраст, пол, индекс массы тела и артериальное давление [113]. Анализ историй болезни 139 госпитализированных с обострением ХОБЛ выявил, что при диастолической дисфункции ЛЖ наблюдают более продолжительные, чем без нее ( $4,02 \pm 1,8$  и  $3,24 \pm 1,2$  суток соответственно) и частые госпитализации ( $1,28$  и  $0,67$  в год соответственно) [102].

В классическом двухмерном режиме диастолическая дисфункция левого желудочка, в основном, присутствует у больных тяжелой ХОБЛ при наличии легочного сердца – у 2/3 пациентов (ригидного типа), начиная со II стадии при  $E/A_{\text{МК}} = 1,06 \pm 0,16$ ; на III стадии – при  $0,78 \pm 0,12$  [11, 13]. Дилатация левого предсердия проявлялась на II ( $4,2 \pm 0,1$  см) и III стадиях ( $4,3 \pm 0,1$  см) [5]. Выявлена сильная отрицательная корреляция между систолическим давлением в ПЖ и показателями диастолической функции ЛЖ ( $r = -0,6$ – $-0,75$ ) [52, 119].

Распространенность систолической дисфункции ЛЖ среди больных ХОБЛ существенно различается в зависимости от величины выборки и от фазы заболевания, варьируя от 10 до 46% [14, 112]. На небольшом числе наблюдений ( $32 \div 42$ ) при обострении ХОБЛ констатировали сохранность сократимости ЛЖ [11, 21]. Однако среди 240 больных ХОБЛ старше 65 лет мужского пола, госпитализированных с острой одышкой, распространенность фракции выброса ЛЖ менее 45% составила 42% [127].

Гипертрофия ЛЖ встречалась у 34% больных ХОБЛ (23% мужчин и 48,7% женщин); в 54,5% случаев, по данным суточного мониторирования, на фоне нормального АД [18]. В то же время ряд исследователей утолщение стенок ЛЖ при ХОБЛ не находили [5, 119]. У больных тяжелой ХОБЛ регистрировали уменьшение размеров ЛЖ, при значениях конечно-диастолического размера ЛЖ менее 4,3 см 41% больных ХОБЛ умирали [88].

При ХОБЛ+ИБС по сравнению с больными ХОБЛ расширяются все камеры

сердца, учащается систолическая (до 34,1-83%) и диастолическая дисфункция ЛЖ (до 81,5%) при сохранении умеренного уровня легочной гипертензии [9, 10, 15].

У больных ХОБЛ существуют сложности в диагностике и определении тяжести сердечной недостаточности из-за неспецифичности клинических признаков. При систолическом типе ХСН пациенты с ХОБЛ в сравнении с другими больными при одинаковом функциональном классе по клиническим показателям имели лучшие показатели фракции выброса ЛЖ ( $33,2 \pm 12$  и  $30 \pm 9\%$ ) в старшем возрасте ( $65 \pm 11$  против  $57 \pm 14$  лет) [25]. Отсутствие при ХОБЛ зависимости фракции выброса ЛЖ от функционального класса ХСН отмечают и другие авторы [59]. Предполагают, что больные ХОБЛ переоценены в плане функционального класса NYHA по сравнению с другими пациентами с сердечной недостаточностью [41]. Установлена зависимость роста смертности пациентов с ХОБЛ от систолической функции ЛЖ, и, наоборот, у больных ИБС и ХСН – ПЖ [6, 9, 74].

Таким образом, у больных ХОБЛ адаптация левых отделов сердца идет параллельно правым и зависит от формирования легочного сердца. Ремоделирование ЛЖ служит общим финальным патофизиологическим звеном, приводящим к сердечной недостаточности [77].

### Заключение

В клинических и научных работах часто недооценивают важность коррекции диагноза и стратификации по тяжести двух комбинированных условий, несмотря на частую кардиореспираторную ассоциацию. Стандарты функционального обследования больных созданы для изолированных патологий: при ХОБЛ обследуют дыхательную систему, при АГ и ИБС – сердечно-сосудистую. Только 82% больным ХОБЛ+ХСН проводят эхокардиографию и 36% – спирометрию; исследование обеих систем осуществили лишь 34% [63].

Реально врач чаще всего имеет дело с несколькими коморбидными состояниями и необходимостью установления, обострение какого из них привело к госпитализации пациента. Неизменным атрибутом ХОБЛ считают структурно-геометрическое ремоделирование сердца, которое рассматривают, с одной стороны, как осложнение, а с другой – как фактор ее прогрессирования. Сердечно-сосудистые поражения у больных ХОБЛ выявляют на поздних стадиях заболевания и являются уже сформировавшимися, хотя их появление не исключают на любой стадии заболевания [58, 90, 127].

На сегодняшний день эхокардиография стала ведущей неинвазивной визуализирующей методикой при обследовании сердца, хотя еще в 1980-1990-е годы качественная эхокардиография получалась только в 61% случаев [110]. Предложена масса ультразвуковых критериев оценки структурно-функциональных характеристик сердца. В то же время результаты диагностики во многом зависят от выбора исследователем методологии: традиционный режим, технологии тканевого доплера, стрейна, объемные параметры в 2D или 3D режимах или абсолютные размеры в M-режиме.

До сих пор в отличие от левых правые камеры сердца исследуют редко, диагноз гипертрофии ПЖ выставляют в единичных случаях. Если для постановки гипертрофии ЛЖ разработаны четкие критерии и выведен индекс массы миокарда, учитывающий не только толщину стенок ЛЖ, но и его размер, антропометрические данные пациента, то для ПЖ предлагают только прямое измерение толщины стенки, что не исключает вероятность ошибок. Из нормативов принятых для ПЖ консенсус достигнут лишь относительно толщины его стенки. Параметры дилатации и недостаточности ПЖ продолжают уточняться. Недостаточно изучена прогностическая информативность, ценность ремоделирования ПЖ, что также сдерживает целенаправленный поиск поражения ПЖ.

С одной стороны, клиницисты ожидают от эхокардиографии точную и исчерпывающую информацию о наличии осложнений и сопутствующих патологий. С другой, сложности и возможные ошибки диагностики недостаточно обсуждаются. Эти проблемы наиболее обозначаются при коморбидных состояниях. Системность происходящих при ХОБЛ процессах проявляется поражением не только правых, но и левых отделов, ремоделированием не только сосудов легких с развитием легочной гипертензии, но и сосудов большого круга кровообращения с развитием различных кардиоваскулярных патологий. Для ранней диагностики коморбидной патологии и осложнений у больных ХОБЛ принципиальным важным является постоянная коррекция перечня информативных показателей с учетом внедрения новых технологий.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С.5-13.
2. Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 1. – С.41-47.



3. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 80-83.
4. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 77-88.
5. Борисова О.Н., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 114-117.
6. Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенова И.В. и др. Взаимосвязь между функциональным состоянием правого желудочка и степенью сердечной недостаточности больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 25-30.
7. Ермаков Г.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Ижевск, 2012. – 44с.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбитности // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 18-20.
9. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца. Некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9-12.
10. Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г., Увайсова К.У. Эффективность длительной терапии триметазидином у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 47-51.
11. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П. и др. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 71-77.
12. Миронов А.В., Леонтьев С.Г., Устинов Ф.С. и др. Как обоснованно сделать предположение о наличии тромбозов легочных артерий: насколько помогают диагностические шкалы // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 11-15.
13. Неклюдова Г.В. Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2010. – 47 с.
14. Преображенский Д.В., Тальзина И.В., Сидоренко Б.А. и др. Правожелудочковая сердечная недостаточность у госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких: частота и клинико-инструментальные особенности // Кардиология. – 2009. – № 7-8. – С. 42-45.
15. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. – 2006. – № 9. – С. 36-40.
16. Струтынский А.В., Бакаев Р.Г., Сивцева А.И. и др. Диагностика легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 56-60.
17. Чесникова А.И., Стешина Т.Э., Терентьев В.П. Анализ частоты развития сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим легочным сердцем // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (приложение). – С. 347.
18. Чичерина Е.Н., Милютин О.В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 18-20.
19. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Бобров С.В. и др. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 78-84.
20. Agarwal S.K. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / S.K. Agarwal, G. Heiss, R. G. Barr et al. // European Journal of Heart Failure. – 2012. Vol.14, № 4. – P. 414-422.
21. Akcay M. Treatment of acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation improves right ventricle function / M. Akcay, E. Yeter, T. Durmaz et al. // European Journal of Echocardiography. – 2010, № 11. – P. 530-536.
22. Akkermans R.P. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects / R.P. Akkermans, M.A. Berrevoets, I.J. Smeets et al. // BMC Pulm Med. – 2012. Vol.12. – P. 12.
23. Almagro P. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study / P. Almagro, F.J. Cabrera, J. Diez et al. // Chest. – 2012. Vol.142, № 5. – P. 1126-1133.
24. Al-Mohammad A. The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines / A. Al-Mohammad, J. Mant // Heart. – 2011. Vol.97. – P. 411-416.
25. Arnaudis B. Retrospective study of systematic research of chronic obstructive pulmonary disease in a systolic heart failure population / B. Arnaudis, O. Lairez, J. Roncalli et al. // European Journal of Heart Failure. Supplements. – 2011. № 10 (S1). – S232.
26. Beom-June Kwon Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease / Beom-June Kwon, Dong-Bin Kim, Sung-Won Jang et al. // European Journal of Heart Failure. – 2010. Vol.12, Issue 12. – P. 1339-1344.
27. Bhatt N.Y. What defines abnormal lung function in older adults with chronic obstructive pulmonary disease? / N.Y. Bhatt, K.L. Wood // Drugs Aging. – 2008. Vol. 25, № 9. – P. 717-728.
28. Bhome AB. COPD in India: Iceberg or volcano? / Bhome AB. // Journal of Thoracic Disease. – 2012. Vol.4, № 3. – P. 298-309.
29. Bin W.K. Evaluation of right ventricle function by tissue Doppler imaging in patients with acute organophosphate poisoning / W.K. Bin, Y.Y. Shen, S.T. Huang // Zhonghua yi xue za zhi. – 2010. Vol.90, № 29. – P. 2052-2055.
30. Boudenstein L.C.M. Impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.C.M. Boudenstein, F.H. Rutten, M.J. Cramer et al. // European Journal of Heart Failure. – 2009. № 11. – P. 1182-1188.
31. Bouisset F. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long term prognosis in coronary artery disease / F. Bouisset, V. Bongard, J.B. Ruidavets et al. // European Heart Journal. – 2011. № 32 (Abstract Supplement). – P. 88-89.
32. Brown R.H. The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma / R.H. Brown, D.B. Pearse, G. Pyrgos et al. // Journal of Applied Physiology. – 2006. Vol.101, № 1. – P. 30-39.
33. Carerj S. Cardiac diagnosis of pulmonary embolism: echocardiography / S. Carerj, M.P. Trifiro, C. Zito // Minerva Cardioangiologica. – 2000. Vol.48, № 12 (Suppl. 1). – P. 15-20.
34. Chang S.M. Pulmonary hypertension and left heart function: insights from tissue Doppler imaging and myocardial performance index / S.M. Chang, C.C. Lin, S.H. Hsiao et al. // Echocardiography. – 2007. Vol.24, № 4. – P. 366-373.
35. Ciftci O. Mentholated cigarette smoking induced alterations in left and right ventricular functions in chronic smokers / O. Ciftci, M. Caliskan, H. Gullu et al. // Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyol. Derg.). – 2008. Vol. 8, № 2. – P. 116-122.



36. Colak Y. Impact of diagnostic criteria on the prevalence of COPD / Y.Colak, A.Lokke, J.L.Marott et al. // *Clinical Respiratory Journal*. – 2013. Vol. 7, № 3. – P.297-303.
37. Connors A.F. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understanding Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment) / A.F.Connors, N.V.Jr.Dawson, C.Tomas et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1996. Vol.154. – P.959–967.
38. Cote C. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD / C.Cote, M.D.Zilberberg, S.H.Mody et al. // *European Respiratory Journal*. – 2007. № 29. – P.923-929.
39. Curkendall S.M. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M.Curkendall, C.DeLuise, J.K.Jones et al. // *Annals of Epidemiology*. – 2006. Vol.16, № 1. – P.63-70.
40. Damarla M. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure / M.Damarla, B.R.Celli, H.X.Mullerova, V.M.Pinto-Plata // *Respiratory Care*. – 2006. Vol.51, № 10. – P.1120-1124.
41. De Blois J. COPD predicts mortality in CHF: the Norwegian Heart Failure Registry / J. De Blois, S. Simard, D. Atar, S. Agewall // *European Heart Journal*. – 2009. № 30. Abstract Supplement. – P.876.
42. De Lucas-Ramos P. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study) / P.de Lucas-Ramos, J.L.Izquierdo-Alonso, J.M.Moro et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. – P.679-686.
43. De Rocha N. Assessment of the ventricular function of patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease by using magnetic resonance imaging / Nde N.Rocha, R.Stelmach, A.Cukier et al. // *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. – 2004. Vol.83, № 4. – P.326-331.
44. Donal E. Importance of ventricular longitudinal function in chronic heart failure / E.Donal, N.Coquerel, S.Bodi et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2011. Vol.12, № 8. – P.619-627.
45. Elnoamany M.F. Reliability of right ventricular myocardial isovolumic relaxation time as a predictor of pulmonary hypertension / M.F.Elnoamany, A.Dawood, T.Khalil, M.Elhabeeby // *European Journal Echocardiography. Abstracts Supplement*. – 2011, №12 (S2). – ii88.
46. Fisher M.R. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema / M.R.Fisher, G.J.Criner, A.P.Fishman et al. // *European Respiratory Journal*. – 2007. Vol.30, №5. – P.914-921.
47. Finkelstein J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J.Finkelstein, E.Cha, S.M.Scharf // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2009. Vol.4, № 3. – P.337-349.
48. Fremault A. Modification of COPD presentation during the last 25 years / A.Fremault, W.Janssens, F.Beaucage et al. // *COPD*. – 2010. Vol.7, № 5. – P.345-351.
49. Frémont B. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. / B.Frémont, G.Pacouret, D.Jacobi et al. // *Chest*. – 2008. Vol.133, № 2. – P.358-362.
50. Fromer L. Diagnosing and treating COPD: understanding the challenges and finding solutions / L. Fromer // *International Journal of General Medicine*. – 2011. Vol.4. – P.729-739.
51. Fruchter O. Cardiac troponin-I predicts long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease / O.Fruchter, M.Yigla // *COPD*. – 2009. Vol.6, № 3. – P.155-161.
52. Funk G.C. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure / G.C.Funk, I.Lang, P.Schenk et al. // *Chest*. – 2008. Vol.133, № 6. – P.1354-1359.
53. Fuso L. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / L. Fuso, R.A. Incalz, R. Pistelli et al. // *The American Journal of Medicine*. – 1995. Vol. 98. – P. 272.
54. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2014) / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.slideshare.net/urgenciasucc/gold-global-initiative-for-chronic-obstructive-lung-disease-2014> (дата обращения 4.12.15).
55. Goldberger J.J. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation / Heart Rhythm Society Scientific Statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: A Scientific Statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention / J.J. Goldberger, M.E.Cain, S.H. Hohnloser et al. // *Circulation*. – 2008. Vol. 118, № 14. – P. 1497-1518.
56. Gondi S. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? / S.Gondi, H.Dokainish // *Echocardiography*. – 2007. Vol.24, № 5. – P.522-532.
57. Grosse-Wortmann L. Early changes in right ventricular function and their clinical consequences in childhood and adolescent dilated cardiomyopathy / L.Grosse-Wortmann, S.L.Roche, S.J.Yoo et al. // *Cardiology in the young*. – 2010. Vol.20, № 4. – P. 418-425.
58. Grouse L. COPD patients' rights: Can they be won? / L. Grouse // *The Journal of Thoracic Disease*. – 2012. Vol.4, № 2. – P.206-211.
59. Guder G. GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study / G.Guder, S.Brenner, C.E.Angermann et al. // *Respiratory Research*. – 2012. Vol.13, № 1. – P.13.
60. Halpern M.T. Anemia, costs and mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.T.Halpern, M.D.Zilberberg, J.K.Schmier et al. // *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. – 2006. № 4. – P. 17.
61. Han M.K. Cardiovascular Involvement in General Medical Conditions: Pulmonary Diseases and the Heart / M.K.Han, V.V.McLaughlin, G.J.Criner, F.J.Martinez // *Circulation*. – 2007. Vol.116. – P.2992-3005.
62. Hartmann I.J. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. Advances in new technologies evaluating the localization of pulmonary embolism / I.J.Hartmann, P.J.Hagen, C.F.Melissant et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. Vol.162, № 6. – P.2232-2237.
63. Hawkins N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M.Hawkins, M.C.Petrie, P.S.Jhund et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. Vol.11, № 2. – P.130-139.
64. He Y. Second hand smoke exposure predicted COPD and other tobacco-related mortality in a 17-year cohort study in china second hand smoke, COPD, tobacco-related mortality / Y. He, B. Jiang, L.Shou Li et al. // *Chest*. – 2012. Vol.142, № 4. – P.909-918.
65. Hozava A. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study / A.Hozava, J.L.Billings, E.Shahar et al. // *Chest*. – 2006. Vol.130, № 6. – P.1642-1649.
66. Huez S. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension / S.Huez, J.L.Vachiéry, P.Unger et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2007. Vol.100, № 9. – P.1473-1478.

67. Hugues T. Usefulness of tricuspid annular displacement (TAD) to identify right ventricular dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism / T.Hugues, K.Yaici, D.G.Lateu et al. // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Annales de cardiologie et d'angiologie journal, Paris)*. – 2011. Vol.60, № 1. – P.27-32.
68. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L.Huiart, P.Ernst, S.Suissa // *Chest*. – 2005. Vol.128, № 4. – P.2640-2646.
69. Innelli P. The impact of ageing on right ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study / P.Innelli, R.Esposito, M.Olibet et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2009. Vol.10, № 4. – P.491-498.
70. Irvin C.G. Physiologic dysfunction of the asthmatic lung: what's going on down there, anyway? / C.G.Irvin, J.H.Bates // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. Vol.6, № 3. – P.306-311.
71. Jensen M.T. Resting heart rate (RHR), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and mortality. The Copenhagen City Heart Study (CCHS) / M.T.Jensen, J.L.Marott, P.Lange et al. // *European Heart Journal*. – 2011, № 32 (Abstract Supplement). – 155.
72. John M. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases / M.John, A.Lange, S.Hoernig et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2005. Vol.111, № 3. – P.365-370.
73. Kittipovanonth M. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension / M.Kittipovanonth, D.Bellavia, K.Chandrasekaran et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2008. Vol.21, № 9. – P.1035-1041.
74. Kjaergaard J. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure / J.Kjaergaard, D.Akkan, K.K.Iversen et al. // *European Journal Heart Fail.* – 2007. Vol.9, № 6-7. – P.610-616.
75. Krol W. The influence of extreme mixed exertion load on the right ventricular dimensions and function in elite athletes: a tissue Doppler study / W.Krol, W.Braksator, J.D. Kasprzak et al. // *Echocardiography*. – 2011. Vol.28, № 7. – P.753-760.
76. Lacom A. Biomarkers in the management of COPD / A.Lacoma, C.Prat, F.Andreo, J.Dominguez // *European Respiratory Rev.* – 2009. Vol.18, № 112. – P.96-104.
77. Lang R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M.Lang, M.Bierig, R.B.Devereux et al. // *Российский кардиологический журнал*. – 2012, № 3 (95). – С.1-28.
78. Lang R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M.Lang, L.P.Badano, V.Mor-Avi et al. // *J.Am.Soc.Echocardiogr.* – 2015. Vol. 28. – P.1-39.
79. Lim K.E. Right ventricular dysfunction secondary to acute massive pulmonary embolism detected by helical computed tomography pulmonary angiography / K.E.Lim, C.Y.Chan, P.H.Chu et al. // *Journal of Clinical Imaging*. – 2005. Vol.29, № 1. – P.16-21.
80. Liu Y.T. Right-heart function related to the results of acute pulmonary vasodilator testing in patients with pulmonary arterial hypertension caused by connective tissue disease / Y.T.Liu, M.T. Li, Z.Tian et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2012. Vol.25, № 3. – P.274-279.
81. Lusuardi M. Heart and lungs in COPD. Close friends in real life-separate in daily medical practice? / M.Lusuardi, G.Garuti, M.Massobrio et al. // *Monaldi Archives Chest Disease*. – 2008. Vol.69, № 1. – P.11-17.
82. Mai N.V. Subclinical pulmonary vascular changes occur without pulmonary hypertension or right ventricular dysfunction in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / N.V.Mai, L.Garske, T.H.Marwick // *Circulation*. – 2006. Vol.114:II. – P.762. – Abstract 3569.
83. Man J.P. The Complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations / J.P. Man, D.D. Sin, A.Ignaszewski, S.F.P. Man // *Chest*. – 2012. Vol.141, № 4. – P.837-838.
84. Mannino D.M. Changing the burden of COPD mortality / D.M.Mannino, V.A.Kiriz // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2006. Vol.1, № 3. – P.219-233.
85. Martinez-Rivera C. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation / C.Martinez-Rivera, K.Portillo, A.Muñoz-Ferrer et al. // *COPD*. – 2012. Vol.9, № 3. – P.243-250.
86. McGhan R. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD / R.McGhan, T.Radcliff, R.Fish et al. // *Chest*. – 2007. Vol.132, № 6. – P.1748-1755.
87. Melek M. Tissue Doppler evaluation of tricuspid annulus for estimation of pulmonary artery pressure in patients with COPD / M.Melek, O.Esen, A.M.Esen et al. // *Lung*. – 2006. Vol.184, № 3. – P.121-131.
88. Mendonca M. Diminished left ventricular end-diastolic dimensions predict an amplified risk of death in chronic obstructive pulmonary disease / M.Mendonca, J.Brown, M.Rashid et al. // *Circulation*. – 2010, Vol.122. – A21050.
89. Mentz R.J. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF / R.J.Mentz, M.Fiuzat, D.M.Wojdyla et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. Vol.14, № 4. – P.395-403.
90. Minakata Y. Prevalence of COPD in primary care clinics: correlation with non-respiratory diseases / Y.Minakata, H.Sugiura, T.Yamagata et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. Vol.47, № 2. – P. 77-82.
91. Mohamed Hoesein F.A. Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review / F.A.Mohamed Hoesein, P.Zanen, J.W.Lammers // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (Respir. Med.)*. – 2011. Vol.105, № 6. – 907-915.
92. Mykland J. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with COPD without pulmonary hypertension / J.Mykland, I.Skjorten, S.Humerfelt et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2011, № 12. – Abstracts Supplement. – S2. – ii88.
93. Naderi N. Utility of right ventricular strain imaging in predicting pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension / N.Naderi, Z.Ojaghi Haghighi, A.Amin et al. // *Congestive Heart Failure*. – 2013. Vol.19, № 3. – P.116-122.
94. Naeije R. Pulmonary hypertension associated with COPD / R.Naeije, J.A.Barberà // *Critical Care*. – 2001. № 5. – P.286-289.
95. Nageh M.F. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging / M.F.Nageh, H.A.Kopelen, W.A.Zoghbi et al. // *American Journal of Cardiology*. – 1999. Vol. 84. – P. 1448-1451.
96. Pancirov D. Hematological markers of anemia and C-reactive protein in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / D.Pancirov, V.Radišić Biljak, G.Stjepanović et al. // *Biochemia Medica*. – 2009. Vol.19, № 3. – P.266-276.
97. Patel A.R.C. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD impact of ischemic heart disease on COPD / A.R.C.Patel, G.C.Donaldson, A.J.Mackay et al. // *Chest*. – 2012. Vol.141, №4. – P.851-857.
98. Pavlicek M. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging / M.Pavlicek, A.Wahl, T.Rutz et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2011. Vol.12, № 11. – P.871-880.
99. Pirat B. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method / B.Pirat, M.L.McCulloch, W.A.Zoghbi // *American Journal of Cardiology*. – 2006. Vol.98, № 5. – P.699-704.

100. Pyxaras S. Echocardiographic evaluation of systolic and mean pulmonary artery pressure in the follow up of patients with pulmonary hypertension / S.Pyxaras, M.Valenticic, G.Barbati et al. // *European Journal of Echocardiography. Supplements.* – 2010, №11 (Supplement 2). – ii144.
101. Poletti R. When chronic heart failure intersects chronic obstructive pulmonary disease: impact on long-term prognosis / R.Poletti, M.Fontana, L.Zyw et al. // *European Heart Journal.* – 2011. № 32 (Abstract Supplement). – 136.
102. Qaseem A. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society / A.Qaseem, T.J.Wilt, S.E.Weinberger et al. // *Annals of Internal Medicine.* – 2011. №155. – P.179-191.
103. Rajagopalan N. Correlation of tricuspid annular velocities with invasive hemodynamics in pulmonary hypertension / N.Rajagopalan, N.Saxena, M.A.Simon et al. // *Congest Heart Failure.* – 2007. Vol.13, № 4. – P.200-204.
104. Rasche K. Pulmonary diseases and heart function / K.Rasche, M.Orth, A.Kutscha, H.W.Duchna // *Internist (Berlin).* – 2007. Vol.48, № 3. – P.276-282.
105. Reilly K.H. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease mortality in Chinese adults / K.H.Reilly, D.Gu, X.Duan et al. // *American Journal of Epidemiology.* – 2008. Vol.167, № 8. – P.998-1004.
106. Render M.L. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.L.Render, A.S.Weinstein, A.S.Blaustein // *Chest.* – 1995. Vol.107, № 1. – P.162-168.
107. Richter D.C. Diagnostic value of post-bronchodilator pulmonary function testing to distinguish between stable, moderate to severe COPD and asthma / D.C.Richter, J.R.Joubert, H.Nell et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2008. Vol.3, № 4. – P.693-699.
108. Rizkallah J. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis / J.Rizkallah, S.F.Man, D.D.Sin // *Chest.* – 2009. Vol.135, № 3. – P.786-793.
109. Rudski L.G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L.G.Rudski, W.W.Lai, J.Afilalo et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2010. V.23, P.685-713.
110. Russo A. Clinical investigation and reports: central pulmonary artery lesions in chronic obstructive pulmonary disease: a transeophageal echocardiography study / A.Russo, M.De Luca, C.Vigna et al. // *Circulation.* – 1999. Vol.100. – P.1808-1815.
111. Rutschmann O.T. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? / O.T.Rutschmann, J.Cornuz, P.A.Poletti et al. // *Thorax.* – 2007. Vol.62, № 2. – P.121-125.
112. Rutten F.H. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? / F.H.Rutten, A.W.Hoes // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. Vol.14, № 4. – P.348-350.
113. San Vicente L. Prevalence of heart disease in patients hospitalized for an acute exacerbation of COPD: impact on clinical outcome. A 6-month follow-up study / L.San Vicente, N.Galofre, J.Oriol et al. // *European Journal of Heart Failure Supplements.* – 2011, № 10 (S1). – S152.
114. Sapey E. COPD exacerbations.2: aetiology / E.Sapey, R.A.Stockley // *Thorax.* – 2006. Vol.61, № 3. – P.250-258.
115. Satendra M. Load Influence in pulmonary hypertension. Left and right ventricle 2D-Strain evaluation / M.Satendra, L.Sargento, C.Sousa et al. // *European Journal of Echocardiography. Abstracts Supplement.* – 2011. – 12 (S2). – ii89.
116. Shrestha B. Echocardiography based cardiac evaluation in the patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease / B.Shrestha, S.Dhungal, R.Chokhani // *Nepal Medical College Journal.* – 2009. Vol.11, № 1. – P.14-18.
117. Smith B. Comparison of three dimensional strain of the right ventricular free wall with pulmonary arterial pressures / B.Smith, J.Grapsa, D.Dawson et al. // *European Journal Echocardiography. Abstracts Supplement.* – 2011, №12 (S2). – ii89.
118. Steinacher R. Comparison between ATS/ERS age- and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure / R.Steinacher, J.T.Parissis, B.Strohmer et al. // *Clinical Research in Cardiology.* – 2012. Vol.101, № 8. – P.637-645.
119. Suchon E. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.Suchon, W.Tracz, P.Podolec et al. // *Polish Archives of Internal Medicine.* – 2007. Vol.117, № 3. – P.26-30.
120. Swidnicka-Szuskowska B. Chronic cor pulmonale / B.Swidnicka-Szuskowska // *Polski merkuriusz lekarski.* – 2000. Vol.52, № 9. – P.721-725.
121. Szwejkowski B.R. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study / B.R.Szwejkowski, D.H.J.Elder, F.Shearer et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2011. Vol.14, № 2. – P.162-167.
122. Tayyareci Y. Early diagnosis of right ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler-derived isovolumic myocardial acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y.Tayyareci, G.Tayyareci, C.P.Tastan et al. // *Echocardiography.* – 2009. Vol.26, № 9. – P.1026-1035.
123. Thorington P. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among stable chronic disease subjects in primary care in Trinidad, West Indies / P.Thorington, M.Rios, G.Avila, J.Henry et al. // *Journal Thoracal Disease.* – 2011. № 3. – P.177-182.
124. Tillie-Leblond I. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors / I.Tillie-Leblond, C.H.Marquette, T.Perez et al. // *Annals of Internal Medicine.* – 2006. Vol.144, № 6. – P.390-396.
125. Todiere G. Right ventricular remodelling in systemic hypertension: a cardiac MRI study / G.Todiere, D.Neglia, S.Ghione et al. // *Heart.* – 2011. Vol.97, № 15. – P.1257-1261.
126. Toosi M.S. Prognostic value of the shock index along with transthoracic echocardiography in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism / M.S.Toosi, J.D.Merlino, K.V.Leeper // *American Journal of Cardiology.* – 2008. Vol.101, № 5. – P.700-705.
127. Toporan D. Heart Failure (HF) in elderly with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-still a challenge and a pitfall: clinical aspects / D.Toporan, C.Tanaseanu, M.Vintila // *European Journal of Heart Failure. Supplements.* – 2009. № 8. – Abstract 447.
128. Tukek T. Factors associated with the development of atrial fibrillation in COPD patients: the role of P-wave dispersion / T.Tukek, P.Yildiz, V.Akkaya et al. // *Annals Noninvasive Electrocardiology.* – 2002. Vol.7, № 3. – P.222-227.
129. Tüller D. Systolic right ventricular function assessment by pulsed wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus / D.Tüller, M.Steiner, A.Wahl et al. // *Swiss Medical Weekly.* – 2005. Vol.135, № 31-32. – P. 461-468.
130. Tumuklu M.M. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function / M.M. Tumuklu, U. Erkokmaz, A.Ocal // *Echocardiography.* – 2007. Vol.24, № 4. – P. 374-384.
131. Turhan S. Value of tissue Doppler myocardial velocities of tricuspid lateral annulus for the diagnosis of right heart failure in patients with COPD / S.Turhan, I.Dinçer, C.Ozdoğul et al. // *Echocardiography.* – 2007. Vol.24, № 2. – P. 126-133.
132. Valk M.J.M. High prevalence of unrecognized COPD in stable ambulant patients with heart failure / M.J.M.Valk, F.H. Rutten, A. Mosterd et al. // *European Journal of Heart Failure Supplements.* – 2011. № 10 (S1) – S128.

133. Van der Meer R.W. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism / R.W.van der Meer, P.M.Pattynama, M.J. van Strijen et al. // *Radiology*. – 2005. Vol.235, № 3. – P. 798-803.
134. Vanni S. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure / S.Vanni, G.Polidori, R.Vergara et al. // *The American Journal of Medicine*. – 2009. Vol.122, № 3. – P. 257-264.
135. Vitarelli A. Evaluation of right ventricular function in pulmonary arterial hypertension by myocardial imaging echocardiography / A. Vitarelli, Y. Conde, S. D'orazio et al. // *European Journal of Echocardiography. Supplements*. – 2010. №11 (Suppl.2). – ii157.
136. Wedzicha J.A. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Wedzicha, G.C. Donaldson // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. Vol. 48, № 12. – P.1204-1213.
137. Weitzenblum E. Cor pulmonale / E. Weitzenblum, A. Chaouat // *Chronic Respiratory Disease*. – 2009. Vol. 6, № 3. – P. 177-185.
138. Xie J.M. Evidence of progressive subclinical right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study by tissue doppler imaging / J.M. Xie, R. Guo, F.W. Ko et al. // *Circulation*. – 2011. Vol. 124. – A14626.
139. Yilmaz R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance / R.Yilmaz, M.Gencer, E.Ceylan, R.Demirbag // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. Vol.18, № 8. – P. 873-881.
140. Zeng Q. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / Q. Zeng, S.Jiang // *Journal of Thoracic Disease*. – 2012. Vol. 4, № 3. – P. 310-315.
141. Zhang Q. Identification of subclinical right ventricular systolic and diastolic dysfunction in stable chronic obstructive pulmonary disease – a tissue doppler study / Q. Zhang, F. Ko, J.-M.Xie et al. // *Circulation*. – 2008. Vol.118. – P. 878.
142. Zhong N. Nipping it in the bud: An inspiring mission for prevention and management of COPD / N.Zhong // *Journal of Thoracic Disease*. – 2012. Vol.4, № 2. – P. 102-105.
143. Zulli R. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease / R.Zulli, P.Donati, F.Nicosia, M.De Vecchi et al. // *Internal and Emergency Medicine*. – 2006. Vol.4, № 1. – P. 279-286.



УДК 618-611.663:616.001.01

## АКУШЕРСКАЯ ТРАВМА И РУБЦОВАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ШЕЙКИ МАТКИ. НЕКОТОРЫЕ СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Бадретдинова Ф.Ф., Глебова Н.Н., Короткова Л.А., Хасанов А.Г., Трубин В.Б.**

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: fbadretdinova@mail.ru*

Актуальность данной проблемы обусловлена высоким удельным весом заболеваний шейки матки в структуре гинекологической заболеваемости (от 10% до 38,5% и более), влиянием на состояние детородных функций женского организма, риском восходящей инфекции (до 69,9%) и малигнизации (до 9,1%) а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения. В развитии многих доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки играет травма шейки матки полученная во время родов или вследствие искусственных абортов. При этом существенным моментом является отсутствие общепринятой классификации рубцовой деформации шейки матки. Классификация основанная на степени предшествующего разрыва шейки матки не учитывает вновь возникшие патологические состояния слизистой. Не до конца отработаны вопросы адекватной хирургической помощи при рубцовой деформации шейки матки.

**Ключевые слова:** родовая травма, рубцовая деформация шейки матки, классификация, лечение

## OBSTETRIC TRAUMA AND CICATRICAL DEFORMITY OF THE CERVIX. SOME CONTROVERSIAL ISSUES OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

**Badretdinova F.F., Glebova N.N., Korotkova L.A., Khasanov A.G., Trubin V.B.**

*Bashkir State Medical University of Ministry of health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: fbadretdinova@mail.ru*

The relevance of this issue is the result of high prevalence of cervical disease in the structure of gynecological morbidity (10% to 38.5% and more), the impact on the reproductive functions of the female body, the risk of ascending infection (up to 69.9%) and malignancy (to 9.1%) and insufficient efficiency of existing methods of treatment. In the development of many benign and premalignant diseases of the cervix is the cervical injury received during childbirth or due to induced abortions. The essential point is the lack of a generally accepted classification of cicatricial deformity of the cervix. Classification based on the degree of previous rupture of the cervix does not take into account the newly established pathological condition of the mucosa. Not fully worked out the issues of adequate surgical care for cicatricial deformity of the cervix.

**Keywords:** birth trauma, cicatricial deformity of the cervix, classification, treatment

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки (ШМ) остается актуальной проблемой. Актуальность данной проблемы обусловлена высоким удельным весом заболеваний шейки матки в структуре гинекологической заболеваемости (от 10% до 38,5% и более), влиянием на состояние детородных функций женского организма, риском восходящей инфекции (до 69,9%) и малигнизации (до 9,1%) а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Другим немаловажным аспектом патологии шейки матки является их влияние на репродуктивную функцию женщин. Так, довольно часто рубцовая деформация шейки матки является причиной как бесплодия, так и невынашивания беременности. Как справедливо считают многие исследователи, что возникновение и развитие патологических состояний влагалищной части шейки матки – это сложный и длительный процесс, многие стороны которого ещё недостаточно изучены [28, 29]. В настоящее время как в экспе-

рименте, так и в клинике установлены различные механизмы развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Наиболее часто раковому процессу шейки матки предшествуют фоновые заболевания. Фоновыми называются заболевания и изменения влагалищной части шейки матки потому, что они способствуют возникновению и развитию рака шейки матки. К этим заболеваниям относятся эктопия, неспецифические цервициты, эндометриоз, простая лейкоплакия и др. [26]. Вместе с тем, в настоящее время единое мнение о причинах возникновения фоновых заболеваний, предрака шейки матки отсутствует. Многочисленные приводимые в литературе данные свидетельствуют о полиэтиологичности патологических процессов экто – и эндоцервикса [7, 20, 35]. В развитии многих доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки играет травма шейки матки полученная во время родов или вследствие искусственных абортов. Акушерские разрывы шейки матки в родах относятся к числу часто встречающихся форм



акушерского травматизма, частота которых составляет до 90% [4, 5]. Причины возникновения акушерских травм шейки матки многочисленны и нередко сочетаются. К механическим причинам относятся все случаи, где имеет место чрезмерное растяжение тканей: роды крупным плодом, переносным плодом, разгибательные вставления головки, ригидность, рубцовые или воспалительные изменения мягких тканей родовых путей [3, 12, 31, 36]. Наиболее часто акушерская травма шейки матки (ШМ) наблюдается у первородящих женщин, частота которой, по данным ряда авторов, составляет от 17 до 28% [22, 9, 12]. У первородящих старше 30 лет разрывы шейки матки встречаются в два раза чаще, чем у молодых женщин [12, 3, 19, 26, 32]. Причиной данного осложнения ряд авторов объясняют изменением коллоидной структуры тканей шейки матки, разрастанием фиброзной ткани и уменьшением количества мышечных клеток, в результате чего шейка становится ригидной, плохо растягивается [3, 10, 19, 21, 24, 27]. Опасность возникновения разрывов шейки матки в родах увеличивается при анатомически и клинически узких тазах, при быстрых, стремительных, а также затяжных родах, аномалиях родовой деятельности [3, 6, 10, 33, 34, 38]. К факторам риска разрывов шейки матки при первых родах относятся: акушерская патология (гестозы, аномалии родовой деятельности), амниотомия, крупный плод, гинекологические заболевания воспалительного генеза, перенесенные диатермокоагуляции шейки матки в анамнезе, возраст женщины более 30 лет, малоподвижный образ жизни во время беременности [27, 28]. Следует считать справедливым мнение о том, что на частоту разрывов шейки матки влияет длительность безводного периода. При разрыве плодного пузыря за 24 часа до рождения ребенка частота разрывов шейки матки возрастает в 2 раза, что связано с уменьшением полости матки после излития вод и усилением ретракции шейки, отчего подлежащая часть плода оказывает давление на неподготовленный внутренний зев [2, 35]. В литературных источниках приводятся данные о роли экстрагенитальных заболеваний, предрасполагающих к разрывам шейки матки в родах. Указывается на снижение шеечного кровотока при анемии. При активном ревматическом процессе происходит сдвиг равновесия между гиалуроновой кислотой и гиалурондегидрогеназой в сторону увеличения гиалуроновой кислоты, что ведет к повышению проницаемости тканей. При кардиальной патологии отмечается более раннее созревание шейки мат-

ки и более быстрое течение родового акта [3, 2, 19, 27]. К сожалению, на практике допускаются ряд ошибок технического характера при оказании первичной хирургической помощи родильницам с разрывами шейки матки. По данным отечественных авторов у 25% больных шейку матки не восстанавливают вовсе, а в 40-60% наблюдений имеет место расхождение швов после неадекватного зашивания послеродовых разрывов шейки матки [4, 5, 6]. По данным других авторов, у более 30% женщин заживление швов на шейке матки после родов происходит вторичным натяжением [12, 32, 35, 39]. Во многих случаях восстановлением шейки матки занимаются акушерки, хотя это пособие является врачебной манипуляцией. Нередки случаи использования несоответствующего шовного материала. Несмотря на наличие современных шовных материалов для восстановления шейки матки применяют рассасывающиеся лигатуры, например кетгут, недостатки которого хорошо известны. При наложении швов основное внимание уделяется на гемостатический эффект шва, грубо захватывая края поврежденной шейки, что приводит к значительной деформации после заживления. При небольших разрывах (менее 1 см), при отсутствии активного кровотечения, шейка матки, как правило не ушивается [6, 19, 36, 40]. Нарушение архитектоники шейки матки при ее разрывах неизбежно сопровождается повреждением всех соединительно-тканых мышечно-волоконистых структур, нервных окончаний, ганглиев органа что вызывает нарушение трофики тканей шейки матки, нормального течения процессов регенерации, вялое длительное течение присоединяющегося воспалительного процесса [23, 24, 36, 27]. Данная ситуация ещё раз подтверждает значимость существующей в медицине проблемы взаимоотношений «структуры» и «функции» органа, т. е. нарушенная структура-нарушенная функция!!! Многие женщины с родовыми травмами шейки матки после выписки из родильного дома акушерами-гинекологами не наблюдаются. Женщины после акушерской травмы шейки не наблюдаются в женской консультации в связи с чем, лечебно-реабилитационные мероприятия, направленные на санацию шейки матки, проводятся, как правило не ранее, чем через 1 год после родов [34, 19]. До настоящего времени не изучены процессы заживления раны, формирования рубца, ближайшие последствия акушерских травм шейки матки, которые возникают в этот период. Не разработаны диагностические и реабилитационные мероприятия для данного контингента родиль-

ниц [8, 19]. Перенесенные при родах неушитые, плохо ушитые разрывы шейки матки или разрывы зажившие вторичным натяжением впоследствии создают другую не менее сложную медико-социальную проблему связанную с рубцовой деформацией шейки матки Среди фоновых заболеваний рубцовые деформации шейки матки (РДШМ) занимают значимое место и частота которого, по мнению ряда авторов, колеблется в значительных пределах (15,3-54,9%), а у женщин репродуктивного возраста может достигать 70%. Нарушение анатомической целостности цервикального канала при рубцовой деформации шейки матки, отсутствие слизистой пробки вызывают нарушение барьерной функции и создают условия для воздействия инфекционных факторов вызывающих острое и хроническое воспаление. С указанных позиций рубцовая деформация безусловно является клинически значимым фактором, способствующим внутриутробному инфицированию с одной стороны и существенно влияет на течение повторной беременности исход которого непосредственно зависит от степени деформации и от вида коррекции травматического эктропиона. Негативным моментом является и то, что рубцовая деформация шейки матки может косвенно влиять на фертильность женщин и являться причиной несостоятельности шейки матки в период беременности, или невынашивания. При этом каждая вторая больная подвергается длительному, а зачастую неэффективному лечению с применением способов деструктивного воздействия на шейку матки в зоне выраженной деформации что в свою очередь усугубляет уже имеющиеся патологические изменения в области шейки матки [21, 17, 26]. Безусловно, степень послеродовой деформации зависит от степени разрыва, от способа восстановления целостности шейки матки. С учетом данного положения вполне понятно что большинство авторов о степени деформации шейки матки судят по степеням разрыва шейки матки. Акушерские травмы шейки матки, зажившие вторичным натяжением, впоследствии приводят к рубцовой деформации, образованию эктропиона, на фоне которых часто формируются предраковые состояния (атипическая лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия), представляющие высокий риск возникновения рака шейки матки [12, 27, 28, 29, 41]. Имеются данные, что у более 40% женщин дисплазия шейки матки развивается на фоне рубцовой деформации [31, 35, 37]. Рубцовая деформации является основной причиной возникновения эктропиона, при

котором нарушается формирование и удержание слизистой пробки в цервикальном канале. Цервикальная слизистая пробка обладая высокой иммунологической, протеолитической и бактерицидной активностью за счет содержащихся в ней иммуноглобулинов, лизоцима, компонентов комплемента и лактоферрина является надежным естественным заслоном для восходящей инфекции и препятствует инфицированию полости матки [18, 28, 29, 30]. Кроме того, она (деформация) существенно влияет на течение повторной беременности, исход которого непосредственно зависит от степени деформации и от вида коррекции травматического эктропиона. Негативным моментом является и то, что рубцовая деформация шейки матки может влиять на фертильность женщин и являться причиной несостоятельности шейки матки в период беременности, или невынашивания. Данные ряда исследований подтверждают, что патологические изменения эпителия (лейкоплакия, дисплазия различной степени, преинвазивный рак шейки матки) наблюдаются в 3 раза чаще на фоне рубцовой деформации шейки матки и эктропиона [23, 27, 28, 42]. Безусловно, доминирующей причиной формирования рубцовой деформации является разрыв шейки матки в родах (абортах), с последующим неадекватным его заживлением, т.е. степень послеродовой деформации зависит от степени разрыва и от способа восстановления целостности шейки матки. Некоторыми авторами отмечается высокая частота разрывов шейки матки, подвергнувшейся диатермохирургическому лечению в анамнезе [1, 6, 10, 13, 14].

Зачастую женщины с данной патологией (каждая вторая) подвергаются длительному неэффективному лечению с применением аблационных методов деструктивного воздействия на шейку матки по поводу эктропиона в зоне выраженной деформации, что в свою очередь усугубляет уже имеющиеся патологические изменения в области шейки матки [6, 41, 43]. Учитывая коммерциализацию медицины, которая наблюдается повсеместно, вполне можно объяснить широкое, не всегда по показаниям, распространение таких вмешательств. Эти методы с успехом могут быть применены у больных с дисплазией, лейкоплакией, полипом цервикального канала и эндометриозом ШМ. Но вместе с тем, как указывает само название вмешательства, после них на поверхности влагалищной части шейки матки появляется струп, раневая поверхность различной степени выраженности в зависимости от вида, способа и глубины деструкции: наибольший при электрохирургических ме-

тодах, незначительная после применения радио-, -лазерных технологий. Полное заживление раневой поверхности происходит примерно через 1,5 – 2 месяца. У части больных развивается симптомокомплекс именуемый как синдром коагулированной шейки матки, который сам требует часто дополнительных хирургических методов коррекции. При выполнении конизации шейки матки или диатермоэлектрокоагуляции (ДЭК) неизбежно травмируется шейка матки, целостность ее тканей нарушается, а также происходит повреждение циркулярных мышц шейки матки, которое способствует сокращению продольных мышц, вследствие этого появляется зияние наружного зева, нарушая барьерные функции шейки матки. Цервикальный канал теряет обычную веретенообразную форму, наружный зев расширяется и цервикальная слизь не удерживается в канале, что часто является причиной восходящей инфекции. Отрицательным моментом является и то, что деструктивные методы лечения патологии шейки матки оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию женщин и по мнению ряда авторов, методом выбора при лечении патологических состояний шейки матки является СО<sub>2</sub>-лазерная деструкция, особенно у нерожавших женщин [17]. Поэтому совершенствование методов лечения патологии шейки матки (ШМ), в частности при её деформации, а также изучение результатов лечения деструктивных вмешательств, значение которых трудно оспорить остаётся актуальной проблемой восстановительной гинекологии. В литературе работ посвященных изучению репродуктивной функции после деструктивных вмешательств на шейке матки немногочисленны, нередко противоречивы. Научные исследования по данному вопросу в большинстве случаев являются ретроспективными неконтролируемыми и связаны с вероятностью систематических ошибок. При этом большим недостатком в работе лечебных учреждений является отсутствие должной преемственности между родильными отделениями и участковыми акушер-гинекологами. Вследствие этого многие женщины имеющие акушерские травмы шейки матки на значительное время выпадают из поля зрения акушер-гинекологов. Особенностью нахождения на диспансерном учёте женщин с фоновой патологией шейки матки является низкая частота посещений гинеколога (2/3 женщин посещали врача не чаще 1 раза в 9 месяцев) [26]. Цервикальная слизь, продуцируемая эктопией, обуславливает у 30% женщин наличие слизистой пробки с патологически

изменёнными физико-биологическими свойствами [26]. Разработка целостной системы профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий для первородящих женщин, перенесших акушерские травмы шейки матки, является недостаточно изученным, что определяет актуальность данной проблемы. Ряд авторов с целью устранения вышеперечисленных причин разработали многоэтапную комплексную систему профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин, перенесших акушерские травмы шейки матки при родах [8]. По мнению авторов использование предложенной системы и алгоритма ведения беременности и родов у женщин перенесших деструктивные вмешательства на шейке матки является лучшей профилактикой патологии шейки матки позволяет улучшить репродуктивную функцию женщин. Настораживает вопрос о высокой частоте фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у сексуально – активных девушек – подростков (35,6 – 42,8%). Имеются данные, что в последние годы возросла заболеваемость раком шейки матки в возрастной группе до 40 лет. Литературные данные свидетельствуют, что широко применяемые деструктивные вмешательства на шейке матки мало (статистически достоверны  $P \geq 0,05$ ) влияют на течение наступившей беременности, однако прослеживается зависимость репродуктивной функции от вида и глубины деструктивного вмешательства. После конизирующих вмешательств на шейке матки статистически достоверно возрастает число ИЦН, угроза прерывания в разных сроках гестации независимо от способа воздействия относительно женщин в группе сравнения. После поверхностных деструктивных вмешательств на шейке матки, направленных на удаление эктропиона или удаления патологически измененной слизистой путем вапоризации и эксцизии создает дополнительные проблемы в реализации репродуктивной функции у женщин фертильного возраста. Учитывая тот факт, что эктропион у большинства рожавших женщин является как правило последствием неадекватного оказания хирургического пособия в родах в последующем считается фоновым заболеванием шейки матки и в онкологическом плане является относительно благополучным состоянием, то возникает множество вопросов? Всегда ли надо применять деструктивные вмешательства по поводу эктропиона? Деструктивные вмешательства как влияют на возможность зачатия? Как они будут влиять на течение беременности и родов? Анализируя собственный опыт мы

пришли к выводу, что не во всех случаях возникшего эктропиона необходимо деструктивное вмешательство. Такое вмешательство не только полезно, но и вредно, поскольку нередко подразумевает удаление неизменной слизистой лишнего мышечной опоры. В пользу такой позиции свидетельствуют результаты сравнения репродуктивной функции у женщин без деструктивных вмешательств. В данной группе процент зачатия оказался статистически достоверно ( $P \leq 0,05$ ), чем у женщин после деструктивных вмешательств. Отсюда вытекает вывод, что эктропион по большому счету не является абсолютным показанием для деструктивного вмешательства и мало влияет на репродуктивную функцию у женщин. У больных, у которых шейка матки деформирована, длительное существование старых разрывов приводит к развитию хронического воспалительного процесса, являющегося причиной развития патологических изменений шеечного эпителия. Ликвидация этих изменений деструктивными методами воздействия без устранения деформации шейки матки дает лишь временный эффект. Поэтому неперемным условием лечения заболеваний покровного эпителия шейки матки – устранение ее деформации. А без этого условия все методы дают лишь временное улучшение. В дальнейшем на месте слизистой цервикального канала в области эктропиона развивается плоскоклеточная метаплазия и переходная зона многослойно плоского эпителия в цилиндрический смещается в сторону цервикального канала. На этом участке возникает зона трансформации с закрытыми и открытыми железами. Этот процесс сопровождается воспалительной реакцией с разрастанием соединительной ткани, в результате чего шейка гипертрофируется, укорачивается. Дистальный отдел ее уплотняется, становится толще. Сформировавшийся наружный зев (т.е. область переходной границы многослойно-плоского в цилиндрический эпителий) либо пропускает палец (при выраженной деформации), либо смыкается (при менее выраженной деформации). Иногда вытягивается передний или задний отдел шейки матки в виде языка, который при пальпации может быть менее плотным, чем все остальные ее отделы. Как показывает клиническая практика, на такой шейке часто и возникает лейкоплакия. Таким образом, возникновению лейкоплакии предшествует длительный хронический воспалительный процесс, поддерживающийся нарушением анатомического строения шейки матки. Следовательно, что до тех пор, пока не будет устранена деформация шейки

матки, не может быть в большинстве случаев ликвидирован воспалительный процесс. Применение деструктивных методов для лечения так называемых эрозий у таких больных будет иметь временный эффект и не гарантирует от развития лейкоплакии, дисплазии и преинвазивного рака.

В последние годы стало очевидным, что при выборе метода лечения доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки необходимо учитывать не только форму заболевания, но так же сопутствующую гинекологическую патологию и состояние иммунной системы организма женщины. Значительный разброс частоты статистических данных многие авторы связывают с неоднозначной оценкой травматической деформации при осмотре, не отражая степень рубцовой деформации. Этому способствует также отсутствие единого взгляда на терминологию рубцовых деформаций шейки матки. При этом существенным моментом является отсутствие общепринятой классификации рубцовой деформации шейки матки. Такой подход не всегда позволяет объективно судить о степени деформации шейки матки, не учитывает вновь возникшие патологические состояния слизистой. Любая классификация, по своей сути направлена на идентификацию патологии и в последующем на основании клинических и данных инструментально-лабораторных исследований выявить наиболее сходные группы (степени) и стандартизировать объем диагностической и лечебной помощи. В отечественной литературе наиболее широкое клиническое применение нашла классификация рубцовой деформации шейки матки предложенная Н.П. Ермоловой [13], согласно которой выделяется 3 степени рубцовой деформации. Однако, как справедливо указывает Ю.Е. Кижаяев о наличии значительных разногласий между предложенной Н.П. Ермоловой классификацией рубцовой деформации и классификацией разрывов шейки матки [17].

Значительный разброс частоты статистических данных многие авторы связывают с неоднозначной оценкой травматической деформации при осмотре, не отражая степень рубцовой деформации. Этому способствует также отсутствие единого взгляда на терминологию рубцовых деформаций шейки матки. При этом существенным моментом является отсутствие общепринятой классификации рубцовой деформации шейки матки. Такой подход не всегда позволяет объективно судить о степени деформации шейки матки, не учитывает вновь возникшие патологические состояния слизистой. Так, у части женщин при рубцовой дефор-



мации шейки матки развивается гипертрофия одной или обеих губ, что влияя на фертильность женщин, создает определенные трудности при пластике шейки матки. Выполняя пластические вмешательства на шейке матки возникает необходимость восстановления шейки матки используя более травматичные вмешательства. С учетом вышесказанного нами предпринята попытка дополнить существующую классификацию рубцовой деформации шейки матки, которая позволит выработать стандартные подходы лечения в зависимости от степени деформации и репродуктивной функции женщины. За основу определения степени деформации шейки матки, как и многие авторы, мы взяли степень предшествующего разрыва шейки матки, которая четко визуализируется при влагалищном исследовании, учитывали локализацию, множественность разрывов, – состоятельность наружного маточного зева, наличие или отсутствие гипертрофии шейки матки, ретенционных кист, состояние мышц тазового дна. Основным объективным признаком при рубцовой деформации шейки матки является несостоятельность наружного маточного зева который либо зияет или пропускает целиком исследующий палец [17]. Цервикальный канал либо представляет собой конус с вершиной в области внутреннего зева, либо отсутствует, как при двухсторонних боковых разрывах, доходящих до влагалищных сводов.

Рубцовая деформация 1 степени- старые одиночные или множественные боковые разрывы шейки матки до 2 см в глубину. Цервикальный канал частично сохранен и представляет собой конус с вершиной в области внутреннего зева. Выворот слизистой оболочки канала шейки матки обычно ограничивается нижним ее отделом.

Рубцовая деформация 2 степени – старый односторонний или двухсторонний разрыв шейки матки доходящие до свода, наружный зев не идентифицируется, наблюдается полное «расщепление» шейки матки, передняя и задняя губа представляют собой два отдельных лоскута цервикальный канал практически разрушен, наблюдается выворот эндоцервикса в просвет влагалища за счет боковых разрывов шейки матки, небольшая гипертрофия одного из губ.

Рубцовая деформация 3 степени- старые разрывы доходящие до свода матки с ассиметричной гипертрофией одной из губ с дистопированной шейкой матки в сочетании с дисплазией и ВПЧ. Рубцовая деформация 4 степени-старые разрывы доходящие до свода матки в сочетании с недостаточностью тазового дна[7]. Ряд авто-

ров для определения степени деформации шейки матки рекомендуют использовать результаты ультразвукографического исследования шейки матки взяв за основу показатель объема шейки матки в 40 см<sup>3</sup> как порогового и диагностически значимого показателя при рубцовой деформации шейки матки. Бабичева И.А. и Кижав Ю.Е указывают на недостаточную обоснованность данного метода, так как ни у одной пациентки обследованных пациенток этот показатель превышен не был, хотя у всех имело место несостоятельность наружного зева при наличии РДШМ [5, 17]. Резюмируя вышесказанное можно заключить, что в своем большинстве травма шейки матки и в последующем её последствия можно отнести к разряду сходных с ятрогенными повреждениями, которых можно было избежать или предупредить путем выбора адекватной акушерской и хирургической тактики.

При лечении патологии шейки на фоне рубцовой деформации матки применяются эксцизионные и деструктивные методы хирургического лечения. К первой группе методов относятся: ножевая и лазерная конизация, петлевая электроэксцизия, комбинированная конизация шейки матки, которые, по сути, подразумевают резекцию рубцово-измененной ткани шейки матки и практически удаление наружного зева. В клинической практике чаще применяются следующие операции:

1) клиновидная ампутация шейки матки по Шредеру; 2) конусовидная ампутация шейки матки по Штурмдорфу; 3) высокая ампутация шейки матки; 4) операция Эммета и 5) пластика шейки матки методом расслоения по Ельцову-Стрелкову. Среди этих операций только пластика шейки матки методом расслоения по Ельцову-Стрелкову является пластическим при котором сохраняется длина шейки матки и может быть с успехом применена практически у всех больных с рубцовой деформацией шейки матки любой степени [1, 2, 17].

Вторая группа методов (деструктивные или аблационные) включает: крио деструкцию, лазерную вапоризацию и электрокоагуляцию шейки матки. Аблационные методы лечения оказывают меньшее деформирующее воздействие, нежели эксцизионные. Однако при выполнении их на рубцово- измененной шейке матки они способны усугубить анатомо-физиологические нарушения при данной патологии. Более того, аблационные методы рекомендованы исключительно для лечения при которых возможно и консервативное ведение. Исходя из вышесказанного следует заключить что многие вопросы хирургической коррекции



рубцовой деформации шейки матки нельзя считать до конца решенными. Поэтому совершенствование методов лечения патологии шейки матки (ШМ), в частности при её деформации, а также изучение результатов лечения с применением различных методов в зависимости от степени деформации остаётся актуальной проблемой восстановительной гинекологии. При этом крайне важным является дифференцированный подход при выборе того или иного метода хирургического воздействия на шейку матки.

Методом выбора хирургической коррекции посттравматического эктропиона при рубцовой деформации шейки матки I степени у женщин, планирующих сохранить генеративную функцию, является аблационные методы лечения патологии шейки матки. Устранение эктропиона важно для восстановления ее барьерной и репродуктивной функции. Эти методы с успехом могут быть применены у больных с дисплазией лейкоплакией, полипом цервикального канала и эндометриозом для предупреждения развития рака шейки матки. Для лечения рубцовой деформации шейки матки II-III степени у женщин репродуктивного периода, не планирующих беременность, при наличии показаний и отсутствии противопоказаний применение деструктивных методов лечения нецелесообразно. В таких случаях следует рекомендовать пластическую операцию методом расслоения по Ельцову-Стрелкову. Если женщина страдает невынашиванием беременности на фоне грубой деформации шейки матки показано оперативное лечение – пластика шейки матки. Анализ ближайших и отдаленных результатов проведенного лечения РДШМ у наших больных выявил не только восстановление нормальных анатомо-физиологических характеристик цервикального канала и шейки матки, но и сохранение ее объема. У женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями рубцово-измененной и элонгированной шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища и несостоятельностью мышц тазового дна показано выполнение реконструктивно-пластической операции по Штурмдорфу или в модификации нашей клиники (патент на изобретение № 2184503, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.07.2002 г.).

Если деформация шейки выявляется во время беременности при наличии признаков угрожающего выкидыша, на шейку матки с целью сохранения беременности накладывают специальный круговой шов, призванный восполнить утраченную механическую функцию шейки матки. Этот шов

обычно остается до доношенного срока беременности. Его снимают либо накануне предполагаемых родов, либо в случае начала родовой деятельности. При сочетании цервикальной интраэпителиальной неоплазии с деформацией шейки матки – показана конизация. На наш взгляд предложенная модификация классификации рубцовой деформации шейки матки позволяет более точно идентифицировать степень рубцовой деформации травмированной шейки матки и в определенной степени выработать тактику лечения. Важным моментом при разрывах шейки матки является своевременное восстановление нормального анатомо-функционального строения послеродовой шейки матки, что необходимо для предотвращения неблагоприятных ближайших и отдаленных последствий родовых травм, для профилактики восходящей инфекции гениталий, восстановления репродуктивной функции женщины. С указанных позиций проблема прогнозирования, рационального лечения свежих акушерских травм шейки матки у первородящих женщин, дифференцированного подхода к выбору метода лечения их неблагоприятных последствий в отдаленном периоде требует дальнейшего углубленного изучения. Для лечения и снижения неблагоприятных последствий акушерских травм шейки матки при родах, особенно у первородящих требует разработки системного, комплексного подхода, нередко многоэтапного с использованием новых, современных технологий. Используемые на сегодняшний день методы терапии патологических состояний шейки матки – диатермокоагуляция, криодеструкция, СО<sub>2</sub> – лазеротерапия, несмотря на высокий лечебный эффект имеют ряд недостатков. Преследуя цель профилактики рака шейки матки, метод лечения фоновых и предраковых заболеваний должен быть радикальным, но в то же время бережным, с целью сохранения анатомо – функциональной полноценности шейки матки, в значительной степени определяющей состояние репродуктивной системы. Все изложенное объясняет высокий интерес клиницистов к ряду актуальных разделов проблемы доброкачественной и злокачественной патологии шейки матки в плане организационных и ранних диагностических мероприятий, определения методов лечения с учетом возрастных особенностей, разработки новых технологий как радикального, так и органосохраняющего лечения с полноценной реабилитацией. Поэтому совершенствование методов лечения патологии шейки матки (ШМ), в частности при её деформации, а также изучение результатов лечения деструктивных

вмешательств, значение которых трудно оспорить остаётся актуальной проблемой восстановительной гинекологии. В литературе работ посвященных изучению репродуктивной функции после деструктивных вмешательств на шейке матки немногочисленны, нередко противоречивы. Научные исследования по данному вопросу в большинстве случаев являются ретроспективными неконтролируемыми и связаны с вероятностью систематических ошибок. Учитывая вышесказанное, чрезвычайно важным и актуальным является изучение любого накопленного опыта. Это позволит увеличить знание по данному вопросу и выработать алгоритм ведения беременности и родов у женщин перенесших деструктивные вмешательства на шейке матки улучшить репродуктивную функцию.

### Список литературы

1. Аветисян Т.Г. Репродуктивная функция женщин после оперативного лечения заболеваний шейки матки. Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва, 2008. 26 с..
2. Альпова И.Н. Лечение травм шейки матки в родах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 26 с.
3. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник. – СПб.: Спец. лит., 1998. – 495 с.
4. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность. // Акушерство и гинекол. – 1996. – № 6. – С. 3-5.
5. Бабичева И.А. Хирургическое лечение деформации шейки матки в сочетании с лейкоплакией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. 26 с.
6. Бадретдинова Ф.Ф., Трубина Т.Б., Хасанов А.Г., Магафуров Р.Ф. Некоторые аспекты профилактики и лечения последствий акушерской травмы шейки матки Лечение и профилактика № 2(14)2015 С. 5-10.
7. Бадретдинова Ф.Ф., Хасанов А.Г., Трубин В.Б. Некоторые аспекты классификации рубцовой деформации шейки матки. Акушерство, гинекология и репродукция 2014 № 3 С. 41-44.
8. Бадретдинова Ф.Ф., Трубин В.Б., Додонов А.Н. Акушерские травмы шейки матки при первых рода-фактор риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Пермский медицинский журнал 2013 № 1 (30) С. 40-45.
9. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекол. – 1991. – № 5. – С. 53-54.
10. Бычков В.И., Калинин А.С. Ретроспективный анализ причин, способствующих возникновению травм шейки матки в родах // Акушерство и гинекол. – 1990. – № 8. – С.35-37.
11. Ельцов-Стрелков В.И., Ермолова Н.П. Комплексная диагностика цервицита и эндометрита при рубцовой деформации шейки матки, // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний женских половых органов. – М., 1981. – С. 79-83.
12. Гилязутдинова З.Ш., М.К. Махайлова. Онкогинекология – М., 2000. – 316 с.
13. Ермолова Н.П. Реконструктивно-пластическая операция шейки матки при рубцовых деформациях (методом расслоения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1977.
14. Зайнуллина Р.М., Глебова Н.Н., Хазиева Г.Д. Течение беременности и родов у женщин, перенесших диатермохирургическое и лазерохирургическое лечение фоновых заболеваний шейки матки // Охрана репродуктивного здоровья женщин. Современные аспекты контрацепции: Материалы к респ. научно-практ. конф. акушеров-гинекологов // Под ред. проф. У.Р. Хамадиянова. – Уфа, 1999. – С. 48-49.
15. Иванова М.Н., Минаев Н.Н. Особенности течения беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию посттравматического эктропиона шейки матки // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. Т. 4, № 2. – С. 378-384.
16. К вопросу о сенсibiliзирующем действии некоторых шовных материалов / К.А. Цыбырнэ, И.Г. Шройт, И.Г. Шварц и др. // Хирургия. – 1981. – № 1. – С. 8-10.
17. Кижаяев Ю.Е. Комплексное лечение больных с рубцовой деформацией шейки матки. Автореф. ... дисс. к.м.н. Москва 2009 г 23 стр.
18. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера; пер. с нем. – М., 1990. – Т. 1.-528 с.
19. Короткова Л.А. Реабилитация женщин с разрывами шейки матки в первых родах: автореф.дис. ...к.м.н. Уфа, 2003. – 26 с.
20. Кондриков Н.И. Экзо- и эндоцервицит: морфологические аспекты. В кн.: Поликлиническая гинекология. Под ред. проф. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с., ил. – с. 47-56.
21. Кузнецова Л.Э. Особенности состояния шейки матки у женщин перименопаузального периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2004. – 24 с.
22. Кузнецова Н.А., Т.Б. Трубина, В.Б. Трубин Дифференцированный подход к выбору метода лечения дисплазий шейки матки // Новые технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Сб. тезисов. – М., 2000. – С. 210-212.
23. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.
24. Майдар Х. Лечение травматических повреждений шейки матки в родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 23 с.
25. Мареев Е.В., Майдар Х., Т.П. Голикова Эффективность различных методов лечения разрывов шейки матки в родах / Е.В. Мареев, // Акушерство и гинекол. – 1989. – № 6. – С. 56-58.
26. Патология влагалища и шейки матки / В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский, С.Н. Буянова и др. – М., 1997. – 269 с.
27. Пустовалов Д.А. Социально-гигиенические и клинические аспекты совершенствования медицинской помощи больным с патологией шейки матки. Автореф.дис. ...к.м.н. Москва 2003. – 27 с.
28. Клиническая гинекология (избранные клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2008 – 480 с
29. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
30. Костава М.Н. Лечение заболеваний шейки матки, обусловленных или сочетающихся с воспалительными процессами нижнего отдела генитального тракта // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 34-37.
31. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика: Справ. пособие – Минск, 2000. – 368 с.
32. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки – Минск, 1998. – 368 с.
33. Савельева Г.М., Л.В. Антонова, Прозоровская К.Н. Значение иммунологических исследований в акушерстве и гинекологии / Г.М. Савельева, – Ташкент, 1981. – 175 с. 124.
34. Савельева Г.М. Акушерство – М.: Медицина, 2000. – 784 с.
35. Сашкина А.Е., Попков С.А., Демичева Н.В., Пустовалов Д.А., Булгакова С.А. Ошибки при выборе тактики

лечения больных по поводу патологии шейки матки на фоне её деформации. Сборник трудов научной конференции «Актуальные вопросы клинической медицины» – Москва, 2005, С. 129-131.

36. Сравнительная оценка методов зашивания разрывов шейки матки / Л.М. Калманова, Н.П. Ермолова, В.А. Данилевский // Акушерство и гинекол. – 1981. – № 9. – С. 38-40.

37. Трубина Т.Б., Трубин В.Б., Глебова Н.Н. Акушерские травмы шейки матки – факторы риска фоновых и предраковых заболеваний. В кн: Материалы I Российского Конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – 220 с. – с. 80-81].

38. Терещенко С.Ю. Факторы риска фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: тезисы международного конгресса. М.: 2006. – С. 179.

39. Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки.- М.: Династия, 2004. – 88 с.

40. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний- СПб., 1994. – 184 с.

41. Чернуха Е.А. Родовой блок . – М., 1999. – 457 с.

42. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – 385 с.

43. Ячменев Н.П. Состояние шейки матки после ее разрыва в родах автореф.дис. ...к.м.н. Москва, 2008 г.

44. Critchlow C.W., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D.A. et al. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking and douching// Am.J.Obstet.Gynecol. -1995. – Vol. 173. – P. 534-543.

45. Obzut B., Skret O., Tisi G. et al. Discrepancies between clinical and surgical-pathological starting of cervical carcinoma // Gynecol.Pol. – 2006. – V. 77(7). – P. 510-515.

46. Parikh R. Cervical lacerations: some surprising facts/ Parikh R., Brotzman S., Anasti J.N. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007 May; 196(5):e17-8.

47. Pudney J., Quayle A.J., Anderson D.J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone.//Biol Reprod. – 2005. – Dec. – P. 1253-63.

48. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 2007;11:4:201–222.

УДК 614-612.017.1

## СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНОВ КАЗАХСТАНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К., Казиминова О.В.,  
Абдикаликова Д.Р., Абдил А., Ташенов М.**

*Карагандинский государственный медицинский университет Министерство образования  
и науки Республики Казахстан, Караганда, e-mail: info@kgmu.kz kargmu@mail.ru*

Результаты исследований состояния иммунной системы у населения экологически неблагоприятных регионов Казахстана и прилегающих к ним территорий свидетельствуют о том, что техногенное загрязнение окружающей среды формирует иммунодефицитные состояния с риском развития аллергопатологии. Перспективными методическими подходами к управлению рисками является научное обоснование валеолого-экологической реабилитации населения и разработка технологии скрининговых, легко доступных методов прогноза эколого-ассоциированных иммунопатологических заболеваний.

**Ключевые слова:** эколого-зависимые иммунопатологические состояния, хронический токсический бронхит, функциональная активность субпопуляций лимфоцитов, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуносупрессия, эндогенная интоксикация, техногенное загрязнение окружающей среды, аллергопатология, иммунодефицитные состояния

## STATUS OF POPULATION HEALTH ECOLOGICALLY DISADVANTAGED REGIONS OF KAZAKHSTAN (LITERATURE REVIEW)

**Gazaliyeva M.A., Akhmetova N.Sh., Zhumabekova B.K., Kazimirova O.V.,  
Abdikalikova D.R., Abdil A., Tashenov M.**

*Karaganda State Medical University Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan,  
Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz kargmu@mail.ru*

The results of studies of the immune system population health ecologically disadvantaged regions of Kazakhstan and adjacent areas indicate that anthropogenic pollution generates immunodeficiency with risk of allergy development. Promising methodical approach to risk management is a scientific justification valeologo and ecological rehabilitation of the population and the development of screening technology, readily available methods for prediction of ecological-associated immunopathological diseases.

**Keywords:** eco-sensitive immunopathologic state, chronic toxic bronchitis, functional activity of lymphocyte subpopulations, cellular and humoral immunity, immunosuppression, endointoxication, technogenic contamination of environment, allergopatologiya, immunodeficient states

На современном этапе экология и здоровье человека – одна из актуальных стратегических мировых проблем, к которой привлечено внимание исследователей.

Организм человека в процессе жизнедеятельности подвергается воздействию комплекса факторов внешней среды политропного действия, которые способствуют формированию изменённой реактивности организма, увеличивая степень риска развития инфекционных, аутоиммунных иммунопролиферативных, аллергических заболеваний. В обстановке «двойной экспозиции» – со стороны неблагоприятных условий экологической и производственной среды – проблема сохранения здоровья населения трудоспособного возраста является весьма актуальной в связи с воздействием аэрополлютантов различного спектра действия, инициирующих развитие патологии верхних, нижних дыхательных путей, астмы, вторичных иммунодефицитных состояний [1, 4, 5].

С экологическим неблагоприятием окружающей среды связана широкая распространенность болезней системы дыхания среди населения Республики Казахстан, увеличение заболеваемости и смертности от них детей [3, 6]. Среди патологий органов дыхания большой удельный вес приходится на бронхиальную астму, при этом прогнозируется рост аллергических заболеваний [8, 9]. Так, по данным официальной статистики (2000-2005 г.г.) отмечается подъем заболеваемости бронхиальной астмой во всех регионах Казахстана (36,1-50,7 на 100 тыс.), но значительный подъем этой патологии регистрируется в Северно-Казахстанской (94,1-96,1), Акмолинской (39,4-75,7), Восточно-Казахстанской (762,2-1034,5) областей, в городах Астане (23,4-132,4), Алматы (105,9). Низкая распространённость в других областях объясняется низкой диагностикой этой патологии у детей [23].

Поэтому учёные Республики, анализируя негативное влияние экологических



факторов на заболеваемость населения края, разрабатывают и предлагают эффективные пути снижения данных показателей путем оптимизации диагностики, лечения, совершенствуют оказание медицинской, в т.ч. и аллергологической, помощи населению [19, 21, 24]. Так, внедрен в лечебно-профилактические учреждения государства электронный регистр «Астма», являющимся инновационным инструментом, принципиально меняющим ситуацию в отношении учёта больных астмой.

Одним из перспективных методических подходов для прогноза эколого-зависимых иммунопатологических состояний является и разработка технологии скрининговых легко доступных методов. Например, при проведении скрининга распространённости бронхиальной астмы в г. Алматы с использованием метода сплошного анкетирования было установлено, что распространённость респираторных аллергозов среди населения Алмалинского района г. Алматы составила 35,0%; при этом выделены группы риска в количестве 718 человек с симптомами бронхиальной астмы, среди которых после дообследования у 63,2% выявлены признаки нарушения функции внешнего дыхания obstructивного характера [25, 26].

Наибольшая частота бронхиальной астмы (средне- и тяжёлого течения) у детей 7-8 лет по эпидемиологическим данным выявляется в г.г. Алматы и Усть-Каменогорске [33, 48]. В г.г. Павлодар и Усть-Каменогорск установлена выраженная гиподиагностика бронхиальной астмы среди детей 7-8 лет, т.е. удельный вес впервые выявленной бронхиальной астмы составил от 84,0 до 91,6% соответственно от общей распространённости. Наилучшая ситуация с клинической диагностикой обстоит в г.Астана. У детей 13-14 лет наиболее высокие показатели распространённости астмы в г.г. Алматы ( $9,1 \pm 0,6\%$ ) и Павлодар ( $7,3 \pm 1,0\%$ ), В г. Семипалатинске наблюдается умеренный рост распространённости и тяжести течения бронхиальной астмы, с возрастом увеличивается лишь частота астмы физического усилия [17].

В связи с современными критериями диагностики рецидивирующего obstructивного бронхита и начала бронхиальной астмы отмечен рост заболеваемости бронхиальной астмой у детей Южно-Казахстанской области. В связи с организацией базисной, ступенчатой терапии бронхиальной астмы отмечено значительное снижение тяжёлых и средне-тяжёлых форм, увеличение лёгких форм заболеваемости [18], хотя в г. Алматы ранее было отмечено увеличение числа больных со средне-тяжёлыми

и тяжёлыми приступами удушья с выраженными obstructивно-рестриктивными нарушениями вентиляции лёгких [29].

Караганда – город напряжённой нагрузки на окружающую среду по свинцу, ртути, кобальту, цинку, ванадию, мышьяку. Так, повышенным содержанием свинца загрязнено 70% территории города, ртутью – 60%, марганцем -80%, медью и цинком – 40%, хромом – 30%, никелем – 10%. Выделены 5 ассоциаций металлов, которые по степени экологической опасности относятся к I, II, III группе [30]. В Караганде у лиц, проживающих на территориях с различной степенью экологической опасности, отмечаются также высокие показатели и стоматологической заболеваемости. Например, результаты исследования [31] выявили повышение уровня иммуноглобулинов основных классов, за исключением IgM, у обследованных всех возрастов. Кроме того, установлено статистически достоверное влияние степени загрязнения грунтов тяжёлыми металлами на иммунный статус обследуемых (снижение иммуноглобулинов класса G и A, секреторного иммуноглобулина A в ротовой жидкости).

К настоящему времени изучены факторы риска развития иммунодефицита с аллергическим синдромом у детей, при этом выделены генеалогические, биологические, внешнесредовые факторы (активное, пассивное курение, плохие жилищно-бытовые условия, низкий материальный уровень семьи) [32]. Например, известны тесные взаимосвязи между показателями иммунной системы матери и ребёнка, при этом здоровье следующего поколения детей начинает формироваться в репродуктивный период женщины-матери, а функциональные сдвиги в одном возрастном периоде создают базу для ослабленности и возникновения заболеваний в следующем периоде, т.е. сдвиги в показателях могут закрепиться в последующих поколениях [33].

Среди внешне-средовых факторов важная роль в формировании иммунодефицитных состояниях всё же принадлежит влиянию экологического фактора, при этом известно, что воздействие экологически неблагоприятных факторов на организм человека опосредуется через кроветворную и иммунную системы, определяющие гомеостатические реакции организма в процессе адаптации к изменяющимся условиям [19, 20]. Определённый интерес для исследователей представляет исследование состава периферической крови как интегрального показателя многосистемной перестройки организма в процессе приспособления к воздействию различных экологических

факторов, а также перераспределение индивидов по некоторым показателям иммунограммы и гемограммы [34, 35].

Так, при обследовании групп детей, проживающих в районе деятельности космодрома «Байконур» и г. Караганде, выявлены выраженные гематологические изменения у ребят, родившихся и проживающих в районе деятельности космодрома «Байконур»: анемия, нейтрофилёз в раннем возрасте, сдвиг второго перекрёста на более ранний возраст. Данные изменения, вероятно, связаны с гемолитическим эффектом гидразина – вещества ракетного топлива гептила – и подавления и изменения функциональной активности субпопуляций лимфоцитов, явившихся прямым следствием нарушения экологического баланса [39]. Другие исследователи также отмечают, что ведущее место в общей структуре заболеваемости населения п. Карсакапай, территории, прилегающей к району штатного падения отделяющихся частей ракет-носителей, запускаемых с космодрома «Байконур»,) в 2009 году занимали болезни крови, кровеносных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм [10].

Изменение окислительного метаболизма, функциональная нагрузка на фагоцитарное и другие звенья иммунной системы, значительное распространение нейроциркуляторной дистонии, снижение метаболической активности миокарда, развитие явлений холестаза установлены у жителей Улытауского района Карагандинской области, являющегося территорией планового падения ракет-носителей. Выявленные синдромы расцениваются исследователями как синдромы множественной химической чувствительности [11].

В условиях адаптации к условиям г. Шымкента, атмосферный воздух которого в высокой степени загрязнён тяжёлыми металлами и токсичными химическими веществами, у 42,1% детей выявлена Т-лимфопения, у 46,3% В-лимфопения, у 85,1% увеличение уровня IgE, что свидетельствует об активном участии иммунной системы детей в адаптационном процессе к новым эколого-гигиеническим условиям [2]. Кроме того, у 52% детей данного города в крови идет значительное накопление свинца до  $13 \pm 0,5$  мкг/дл, при этом его среднее содержание находится в пределах 10 мкг/дл. У 37% подростков и у 64% взрослого населения содержание свинца превышает допустимый уровень. Кроме того, у населения г. Шымкент выявлены морфологические особенности ретикулоцитов, выявленные с использованием морфометрии окрашенных мазков (индекс

созревания ретикулоцитов RPI). Данные изменения отражают даже незначительные изменения эритропоза и могут в качестве критерия «риска» использоваться в дифференциальной диагностике нарушений кровотока при химических нагрузках. В 49 случаях хромосомных aberrаций из 60 (82%) отмечалась нестабильность генома, более выраженная у подрастающего поколения. Такое повреждение обусловлено воздействием мутагена химической природы. Общий уровень хромосомных aberrаций в пределах спонтанного мутагенеза и уровень aberrаций хроматидного типа превышал аналогичный показатель по сравнению с контрольной группой в 2,5 раза, что отражало повреждение в постсинтетической стадии на уровне ее двух нитей (фаза S и G2).

Неблагополучным в экологическом плане является и Туркестанский район Южно-Казахстанской области, где в последние годы идет интенсивный процесс деградации почвы, нарастание процессов опустынивания. Территории и население региона подвергаются сильному техногенному воздействию [40, 41, 42]. Анализ заболеваемости по отдельным нозологическим формам населения исследуемого региона за последние 15 лет (1996-2010 гг.) свидетельствует о ее значительном увеличении. Так, в 2005 году в сравнении с 1996 годом новообразования увеличились на 56,3%, болезни крови – в 2,7 раза (266,6%), психические расстройства на 51,2%, болезни кожи и кожной клетчатки на 21%, болезни костно-суставной системы на 33,1%, травмы и отравления на 74,6%. Обращает внимание очень высокие показатели заболеваний органов дыхания и пищеварения. Выяснено, что показатели заболеваемости в загрязнённой зоне значительно превышают аналогичные уровни в чистой зоне [47].

Социально-экономический кризис и экологическое неблагополучие на территории биогеохимической провинции фосфорного генеза Жамбыльской области послужили причиной роста показателей первичной инвалидности трудоспособного населения Республики [12]. Установлено, что уровень первичной инвалидности у её жителей, в целом, на 46% выше, чем у населения контрольных районов. Так, в разрезе отдельных классов болезней у жителей биогеохимической провинции в сравнении с контрольным районом уровень первичной инвалидности выше по эндокринным болезням на 67,0%, новообразованиям на 300,0%, по болезням крови и кровеносных органов и отдельным нарушениям с вовлечением иммунного механизма – на 42,0%,

психическим расстройствам – на 13,0%, болезням нервной системы – на 104,0%, болезням кровообращения на 60,0%, болезням органов дыхания – на 50,0%, болезням органов пищеварения на 19,0%, болезням костно-мышечной системы на 300,0%, травмам, отравлениям и другим последствиям внешних воздействий – на 21,0% [49].

Вместе с тем, активное внедрение комплекса оздоровительных мероприятия, значительное снижение антропогенной нагрузки обеспечило, с одной стороны, улучшение эколого-гигиенической ситуации, с другой – улучшение показателей здоровья населения, в том числе и первичной инвалидности, которая вместо прогнозируемого подъема снизилась в целом на 10,6%, особенно по экологически обусловленным заболеваниям [13, 14].

Так, фактически достигнутый уровень первичной инвалидности на 1 января 2010 года, в сравнении с показателям исходного периода (2000-2004 гг.), по болезням нервной системы снизилась на 17,9%, по болезням органов пищеварения – на 7,0%, по болезням органов дыхания – на 25%, по болезням крови и кроветворных органов – на 21,0%, хотя к 2010 году прогнозировалось повышение уровня этих показателей на 10,2%, 7,0%, 16,7% и на 21,0% по соответствующим болезням.

Таким образом, экологически обусловленные болезни достаточно чутко реагируют на изменения степени загрязнения объектов окружающей среды, и ухудшение экологической ситуации отражается на отдаленных последствиях заболеваемости населения в виде первичной инвалидности.

Исследования состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных аллергическим ринитом в зависимости от влияния неблагоприятных факторов среды в соседних от Южно-Казахстанских регионов Республики (Кыргызстан, г.Бишкек), выявили факт снижения абсолютного содержания E- и M-розеткообразующих клеток (E-РОК, M-РОК), что, очевидно, связано с воздействием вредных экофакторов, приводящих к относительному иммунодефициту клеточного и гуморального иммунитета, а повышение уровня IgE обусловлено развитием аллергического процесса [15]. У городских жителей изменения параметров клеточного иммунитета характеризуется более низкими показателями абсолютного и относительного числа лимфоцитов и выраженным уменьшением их рецепторной активности за счёт большого количества E-РОК и меньшего – многорецепторных клеток. Высокий уровень IgG, выявленный в изучаемых популяциях, является резуль-

татом нарушения соотношения и функции иммунорегулирующих клеток под действием экстремальных экологических факторов [16].

В монографиях и книгах из экологической серии ранее авторами уже были описаны многочисленные и разнообразные по характеру воздействия вредных веществ, вызывающих ответные негативные реакции регуляторных систем макроорганизма. Большинство авторов считает, что данные изменения ранее всего возникают со стороны иммунной системы (иммунотоксические, иммуномодулирующие эффекты – транзитное угнетение или стимуляция иммунного ответа, сдвиг пика антителообразования, снижение активности антител, изменение экспрессии поверхностных клеточных рецепторов, пролиферативной активности или дифференцировки иммунокомпетентных клеток и др.) [50, 51].

Это позволяет использовать иммунологический метод для диагностики преморбидных состояний и прогнозирования последствий воздействия факторов окружающей среды [32, 36]. С точки зрения современных представлений, тесная функциональная взаимосвязь важнейших барьерных функций организма – обезвреживающих реакций печени и иммунологических механизмов защиты внутренней среды – формирует при интенсивной токсической нагрузке синдром экологической дезадаптации. Он проявляется неспецифической симптоматикой: снижением защитных сил организма, приводящих к многообразным проявлениям в различных органах и системах, в частности, патологией ЛОР-органов, дыхательной системы, сердечно-сосудистой, выделительной и т.д.

В то же время вся эта патология уходит корнями в состояние эндотоксикоза и связана с поступлением химических веществ из окружающей среды при истощении физиологических резервов защиты печени, лимфатической и иммунной системы. Например, у женщин детородного возраста, проживающих в крупных промышленных городах Казахстана – Усть-Каменогорске и Караганде, выявлен симптомокомплекс иммунологической недостаточности и эндогенной интоксикации [21].

Наряду с однотипностью выявленных изменений (снижение CD3-, CD8-лимфоцитов повышение CD56, снижение индекса нагрузки, увеличение адгезионной и снижение фагоцитарной активности), можно отметить некоторую специфичность изменений у женщин разных городов. Так, в Усть-Каменогорске более выражена депрессия T-клеточного звена на фоне отно-

сительного и абсолютного лимфоцитоза, которая, вероятно, носит адаптивный характер. У женщин Караганды в большей степени выявлялись нарушения со стороны гранулоцитарного звена, выражающиеся пограничной лейкопенией, относительной и абсолютной нейтропенией, повышением индекса нейтрофильной интоксикации.

В связи с воздействием на организм жителей крупного промышленного города большого числа различных ксенобиотиков, поиск механизмов выявленных нарушений затруднён. Однако, авторы предполагают, что выявленные различия зависят от специфики промышленного производства и, следовательно, специфики выброса токсиантов.

Исследование учёных показало, что комплекс неблагоприятных факторов окружающей среды имеет повреждающий эффект, проявляющийся иммуносупрессией и эндогенной интоксикацией, следствием чего может быть подавление фактора естественного антимикробного иммунного ответа, возрастание риска новообразований и роста числа аллергических заболеваний, которые всё чаще обозначают как «болезни цивилизации» или «экологические болезни».

Наличие эндогенной интоксикации обнаружено и у детей, проживающих в промышленном регионе Восточного Казахстана. Так, выявлены дегенеративные изменения клеток крови, различная апоптотная активность этих клеток на фоне снижения Т-лимфоцитов и увеличения 0-лимфоцитов, что является тем сигналом о неблагополучии, который даёт частичное представление о повреждающем воздействии хронического экологического стресса на крайне лабильный гемопозитический аппарат ребёнка [22, 23, 24].

Вместе с тем полноценный анализ работы иммунной системы невозможен с использованием лишь традиционных методов оценки, заключающихся в изучении средних значений отдельных показателей. Несмотря на многочисленные исследования все еще остаются недостаточно изученными общие закономерности функционирования иммунной системы в процессе адаптации к экологическим неблагоприятным условиям [43]. Так, для коррекции иммунных нарушений ещё на донозологической стадии некоторыми исследователями ранее было предложено использовать принцип системного подхода к оценке иммунного статуса и сформулировать концепцию напряжённости иммунной системы в зависимости от баланса вегетативной нервной системы с позиции функционального состояния организма [27]. Кроме того, учёными Казахстана применя-

ется комплексный подход в исследовании сочетанного влияния комплекса экопродуцированных неблагоприятных факторов на иммунную систему промышленных и сельских рабочих Республики с использованием гигиенических, общеклинических, иммунологических и статистических методов исследования. Например, при данном виде организации исследования изменения в гемограмме у рабочих угольной промышленности Центрального Казахстана происходило в лимфоцитарном звене, а среди рабочих сельских районов в основном за счет моноцитарного звена [7].

Национальным центром гигиены труда и профессиональных заболеваний министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан были проведены крупномасштабные исследования, включившие гигиенические, эпидемиологические, медико-биологические исследования урбанизированных территорий в различных промышленных зонах: с развитой черной металлургией – г. Темиртау (п. Чкалово), цветной металлургией – г. Усть-Каменогорск (п. Глубокое), химической – г. Тараз, урановой промышленности – п. Шолакорган, п. Созак), нефтегазового сектора – г. Актау, г. Жанаозен, энергетического сектора – г. Экибастуз и п. Солнечный, выбрав контрольной зоной наиболее экологически чистый регион г. Щучинск, п. Бурабай. Проведенные исследования внесли определенный вклад в развитие экологического подхода к исследованию здоровья и патологии человека, и, хотя исследователи далеки от недооценки значения других факторов, экологический принцип исследования показателей здоровья всё же служит расширению представлений о патогенезе болезней [25, 26].

Однако, к сожалению, ещё мало сведений об иммунологическом мониторинге состояния здоровья населения изучаемых территорий. Так, в Центрально-Казахстанском регионе, у горожан г. Темиртау, выявленный ряд изменений в функционировании иммунной системы, расценён учёными как умеренно выраженный комплекс экологически обусловленной иммунной недостаточности, которое затрагивает в основном клеточное звено иммунитета [37]. Также единичны работы по иммунологическому обследованию жителей экологически неблагополучных территорий Восточно-Казахстанского региона, где также наблюдаются лабораторные проявления иммунной недостаточности [46].

При освещении вопросов изучения экологически обусловленных заболеваний у населения урбанизированных территорий Казахстана было отмечено, что малоизучен-



ной и особо актуальной является проблема ранних иммунологических изменений. Так, при оценке иммунологической реактивности организма жителей зоны экологической катастрофы и экологического кризиса Приаралья установлено, что донозологической ступенью прогнозируемых эколого-ассоциированных заболеваний является стадия иммуносупрессии и аллергизации организма мужчин старшей возрастной группы зоны экологической катастрофы и женщин зоны экологического кризиса Приаралья [38].

На основании проведённого иммуно-эпидемиологического скрининга среди 1000 подростков в условиях техногенной биогеохимической провинции г.Кентау исследователями выявлены 3 группы риска по иммунодефициту: инфекционный синдром – у 18%, аллергический – у 3,3%, аутоиммунный – у 0,6% анкетированных. В структуре инфекционного синдрома встречались: хронический тонзиллит, ОРВИ, хронический отит; в структуре аллергического синдрома – аллергические реакции на продукты питания, атопический дерматит, поллинозы; в структуре аутоиммунного синдрома – геморрагический васкулит и ревматоидный артрит. Иммунный статус у лиц с инфекционным синдромом характеризовался нарушением дифференцировки регуляторных клеток и активации гуморального звена иммунитета; у лиц с аллергическим синдромом – дефицитом Т-системы и депрессией гуморального звена иммунитета, явившихся следствием иммунотоксического эффекта экологических влияний. При этом иммунный статус здоровых подростков также характеризовался нарушением естественного иммунитета, носящим компесаторный характер. Кроме того, для диагностики вторичных иммунодефицитных состояний и степени их проявления у подростков группы «риска» авторами разработан расчёт степени иммунодефицита по показателям иммунограммы [45].

Исследования экологических условий ракетно-ядерного полигона на территории Курмангазинского района Атырауской области показали высокую антропогенную нагрузку токсичными металлами и радионуклидами на объекты окружающей среды. Выявленный у жителей инфекционный синдром определен исследователями как клинический синдром иммунологической недостаточности [39].

Так, у условно здоровых лиц исследуемого региона при длительном, хроническом воздействии малых доз ионизирующего излучения выявлен эффект гормезиса, проявляющийся в виде лейкоцитоза с лимфоцитозом, снижением содержания сег-

ментоядерных нейтрофилов, снижением показателя индуцированного латексом фагоцитоза, снижением индекса стимуляции в НСТ-тесте и фагоцитоза, увеличением содержания IgM и снижением IgA в сыворотке крови. По сравнению с контрольной группой у лиц с риском развития заболеваний обнаружено снижение индекса CD4/CD8, увеличение IgG, тенденция к истощению резервных возможностей организма и метаболической активности и ферментной недостаточности фагоцитов крови.

Кроме того, у условно здоровых лиц выявлено более чем в 4 раза повышение содержания цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, Ифγ, Ифа) по сравнению с контролем. У лиц с риском развития заболеваний отмечалось увеличение ИЛ-1 в 4,5 раза; ИЛ-2 в 1,2 раза; Ифγ в 1,5 раза. Показатели Ифа, наоборот снизились в 1,6 раз. Выявленные сдвиги во взаимосвязях, по мнению исследователей, являются следствием адаптационных процессов в иммунной системе в условиях экологического неблагополучия [30].

На территории города Актобе Западно-Казахстанской области в настоящее время сформировалась устойчивая природно-техногенная провинция с повышенным содержанием тяжелых металлов в объектах окружающей среды, в частности хрома [31]. Это обусловлено наличием крупных предприятий хромоперерабатывающей промышленности, в частности завода хромовых соединений и форросплавного завода. Они поставляют в окружающую среду аэрозоли шестивалентного хрома, в среднем 9,56 тонн в год. Промышленные стоки этих предприятий, поступая в окружающую среду, проникают в подземные воды.

При изучении состояния иммунитета населения экологического неблагополучия Западно-Казахстанской области ведущим клиническим синдромом иммунологической недостаточности в регионе влияния Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения учёными выделен и охарактеризован инфекционный (43,7% в исследуемом регионе и 23,3% в контрольном) и аллергический синдром (24,2% и 9,5% соответственно).

У условно здоровых лиц, проживающих в условиях воздействия продуктов нефтепереработки, обнаружена тенденция к истощению резервных возможностей иммунной системы, снижение фагоцитарной и метаболической функции фагоцитов периферической крови при одновременной напряжённой монокинпродуцирующей активности.

У лиц с инфекционным синдромом CD4-лимфоциты были снижены в 1,3 раза,

чем в контроле, CD8 увеличены в 1,7 раза, при этом выявлена функциональная недостаточность основных регуляторных клеток вследствие нарушения рецепции CD25 к ИЛ-2.

У лиц с аллергическим синдромом иммунологической недостаточности в условиях хронической ксенобиологической нагрузки, выявлены более выраженные сдвиги по основным параметрам иммунного ответа, патогенетически связанном с развитием atopических заболеваний [44, 49].

У всех лиц обследуемых групп, проживающих в регионе месторождения, обнаружены резкие изменения в корреляционных связях между параметрами иммунной системы и уровнем цитокинов, явившихся следствием адаптационных процессов в иммунной системе в условиях неблагоприятных этиологических факторов месторождения.

Таким образом, результаты исследования состояния иммунной системы у населения экологически неблагополучных регионов Казахстана и прилегающих к ним территорий свидетельствуют о том, что техногенное загрязнение окружающей среды формирует иммунодефицитные состояния с риском развития аллергопатологии.

Перспективными методическими подходами к управлению рисками является научное обоснование валеолого-экологической реабилитации населения и разработка технологии скрининговых, легко доступных методов прогноза эколого-ассоциированных иммунопатологических заболеваний.

#### Список литературы

- Абдреева Г.У. Здоровье населения, проживающего в зоне экологического предкризисного состояния // *Здравоохранение Казахстана*. – 2005. – № 4. – С. 17–19.
- Адо В.В., Мокроносова М.В. Атопия и иммуногенетика // *Иммунология*. – 1997. – №2. – С. 49–52.
- Акпеисова Р.Б. Эпидемиологические и клинико-функциональные особенности аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой // *Автореферат. дисс. к.м.н.* – Алматы – 2009 г. – 24 с.
- Алтынбеков Б.Е., Светличная В.И. Гигиена труда и состояние здоровья горнодобывающей и металлургической промышленности в Казахстане. – Караганда: Санат, 2007. – 228 с.
- Аманжол И.А. Стратегические подходы управления экологическими рисками на урбанизированных территориях // *Гигиена труда и медицинская экология*. – 2012. – № 4 (приложение). – С.7–11.
- Ахметова Г.Д. Клинико-функциональные особенности течения приступов бронхиальной астмы в условиях крупного непромышленного города на догоспитальном периоде // *Автореферат. к.м.н.* – Алматы, 2003. – 21 с.
- Ахметова Н.Ш., Тебеннова К.С., Туганбекова К.М., Рахметова А.М. Особенности иммунограммы у лиц, проживающих в экологически неблагополучных районах // *Успехи современного естествознания*. – 2013. – № 2. – С. 9–11.
- Байжанова М.М. Заболеваемость и смертность детей от болезней органов дыхания и пути снижения этих показателей в условиях Казахстана // *Сб. науч. тр. конф. «Экология и здоровье детей»*. – Атырау, 2004. – С.71–74.
- Байманова А.М. Механизмы формирования патологического процесса бронхолегочного аппарата у шахтеров-угольщиков // *Автореф. Дисс.... д.м.н.* – Караганда. – 1999. – 24 с.
- Байманова А.М. Оценка состояния здоровья населения Улытауского и Нурунского районов Карагандинской области // «Еңбек, экология және халықтың денсаулығы» Еңбек гигиенасы және кәсіби аурулар Ұлттық орталығының 55-жылдық мерейтойына арналған халықаралық қатысуымен Республикалық ғылыми – практикалық конференцияның материалдары. Караганды – 2013. – С. 231–237.
- Бейсекова К.А., Ахметова Н.Ш. Сдвиги гемограммы у рабочих предприятий и агрокомплекса, проживающих в экологически неблагоприятных районах // *Экологические проблемы Республики Казахстан и пути их решения: тез. докл. II межд. науч.практ.конф.студ.асп.* – Караганда: Болашақ-Баспа, 2001. – С.69–70.
- Бекпан А.Ж. Состояние верхних дыхательных путей у рабочих хризотиласбестового производства // *Автореф. дисс.... к.м.н.* – Караганда. – 2010. – 22 с.
- Бигалиев А.Б., Краусс Э. Эколого-генетический мониторинг населения районов Карагандинской области, прилегающих к полигону // *Экология, радиация и здоровье: сб. ст. и тез.* – Семипалатинск, 2008. – С. 11–12.
- Габов Ю.А., Кист В.Э., Апполонский С.М. и др. *Экология человека*. – Караганда, 2012. – 884 с.
- Газалиева М.А., Култанов Б.Ж., Тимченко Н.А. и др. Актуальные проблемы экологической медицины (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ*. – 2014. – № 3(3). – С.158–164.
- Газалиева М.А., Култанов Б.Ж., Нурпеисов Т.Т. и др. Экологически обусловленная иммунопатология у населения Приаралья // *Мат-лы пленума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды «Комплексное воздействие факторов окружающей среды и образа жизни на здоровье населения: диагностика, коррекция, профилактика»*, Москва, 2014. – С.65–68.
- Газизов О.М. Иммуно-метаболический статус и состояние верхних дыхательных путей у горнорабочих // *Гигиена труда и мед.экология*. – № 4 (17). – 2007. – С. 68–74.
- Джангозина Д.М. Нейрогуморальные и метаболические аспекты действия угольно-породной пыли на органы дыхания // *Автореф. дисс.... д.м.н.* – Алма-Ата. – 1992. – 51 с.
- Жаксылыкова Г.А., Сапарова Л.Т., Розенсон Р.И. Сравнительный анализ распространенности бронхиальной астмы среди школьников в отдельных городах Казахстана // *Астана медициналық журналы*. – 2008. – № 5. – С. 106–108.
- Жуков О.С. Скрининг бронхиальной астмы среди населения центрального района г. Алматы // *Автореферат. к.м.н.* – Алматы, 2010 г. – 30 с.
- Егизбаев М.К., Султанова Ж.С., Карсыбаева К.Р., Кардыбаева М.Ж. Характеристика течения бронхиальной астмы у детей ЮКО по материалам ОДБ за 2004–2006 годы // *Вестник ЮКМА* – 2007г. – № 4. – С. 143–144.
- Ермуханова Л.С., Аймагамбетова К.Ш., Соколова Т.Н. Опыт применения анкетирования для выявления иммунодефицитных состояний у населения промышленного города // «Мед. экология: современное состояние, проблемы и перспективы» – *Мат-лы междун. науч.-практ. конф., посвящ. 20-лет. независимости РК, 20–21 казан, 2011, Түркістан* – С.46–48.
- Жаркинов Е.Ж., Сакбаев О.С., Тотанов Ж.С. и др. Современные методические подходы при изучении здоровья населения в экологически неблагополучных регионах // *Методическое пособие*. – Алматы, 1998. – 76 с.
- Жетибаев Б.К. Современные медико-гигиенические подходы к решению проблем охраны окружающей среды

и здоровья населения Каратау-Жамбыльской биогеохимической провинции // Автореф. ... докт.мед.наук. – Караганды, 2010. – 34 с.

25. Засорин Б.В., Исаков А.Ж., Киек О.В., Калыбаева А.Т. Иммунологическая оценка экологической безопасности окружающей среды // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 3. – С.42-48.

26. Ивлева Л.П., Дербуш С.Н., Кокжалова Б.З., Салимбаева Б.М. Здоровая нация – стратегия государства // Экология промышленного региона и здоровье населения: мат-лы научно-практич. конф., посвящённой 70-летию академика НАН РК Г.А. Кулқыбаева – Караганда, 2010. – С.65-67.

27. Имамбаева Т.М. Бронхиальная астма у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Казахстана // Автореферат. д.м.н. – Алматы. – 1999 г. – 39 с.

28. Исангулова Ж.Х., Тунгатарова Р.Р., Геманова И.А. и др. Влияние экологической ситуации Актюбинской области на заболеваемость органов дыхания // Экология промышленного региона и здоровье населения: мат-лы научно-практич. Конф., посвящённой 70-летию академика НАН РК Г.А. Кулқыбаева. – Караганда, 2010. – С.67-70.

29. Какеев Б.А., Гозыева Р.С., Абдылдаев А. Особенности иммунитета у сельских жителей при резком ухудшении экологической среды в сравнении с городскими жителями // Медицина. – 2006. – № 1 – с. 64-66.

30. Каримова И.Т., Мамырбаев А.А., Каримов Т.К. Приоритетные экологические проблемы Актюбинской области // Актуальные проблемы современной теоретической и клинической медицины. – Актюбе, 2007. – С. 49-52.

31. Кенесариев У.И., Жакашов Н.Ж. Эколого-гигиеническая оценка объектов окружающей среды и здоровья населения районов Западного Казахстана, прилегающих к полигону Капустин Яр // Мат. I Междунар. конгресса «Экологическая методология возрождения человека и планеты Земля». – Алматы, 1997. – С. 75-78.

32. Козаченко И.В., Ахмалдинова Л.Л., Годунова И.И. Сравнительный анализ показателей периферической крови как индикатора экологического неблагополучия // Медицина и экология – 2006. – № 4. – С. 47-49.

33. Козинец Г.И. и др. Кровь и экология. – М: Практическая медицина, 2007 – 432 с.

34. Кучук А.С., Кржижановский М.А. Применение экологических информационных систем для оценки воздействия здоровья людей. – ЕРБ. ВОЗ. – Бильтовен, 1996. – 160 с.

35. Мамырбаев А.А., Засорин Б.В. Современные проблемы развития медицины окружающей среды в Республике Казахстан // Нефть и здоровье. – Уфа, 2007. – С.131-135.

36. Масайлова Л.А. Гигиенические подходы к оценке уровня риска здоровья населения от воздействия химических загрязнителей окружающей среды. – М., 2004. – 155 с.

37. Насыров В.А., Жолдошева Ч.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных аллергическим ринитом в зависимости от влияния неблагоприятных факторов среды // Медицина – 2006. – № 1. – С. 37-38.

38. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: учебное пособие для ВУЗов. – М: ФАИР-ПРЕСС, 2005. – 736 с.

39. Нугманова Д.С., Жуков О.С. Скрининг распространенности бронхиальной астмы по критериям функции дыхания в г. Алматы // Медицина. – 2007. – № 1. – С. 50-53.

40. Нурпеисов Т.Т. Совершенствование аллергологической помощи населению РК // Автореферат. дисс. д.м.н. – Алматы. – 2010 г. – 42 с.

41. Омирбаева С.М., Амреева К.Е., Шпаков А.Е. и др. Оценка демографической ситуации и состояние здоровья п. Карсакапай // «Мед. экология: современное состояние, проблемы и перспективы» – Мат-лы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 20-лет. независимости РК, 20-21 казан, 2011, Түркістан – С.109-112.

42. Пальцев М.А., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Иммуногенетика человека и биобезопасность – М: Медицина, 2009. – 256 с.

43. Панёв Н.И., Амбросова М.О., Ердеева С.В. и др. Иммунологическая реактивность и цитокиновый статус в зависимости от вентиляционных нарушений у больных с пылевой патологией органов дыхания // Актуальные вопросы охраны здоровья работающего населения. – Мат-лы Республ. науч.-практ. конференции с междунар.участием, посвящ. 50-летию НЦ ГТ и ПЗ РК. – Караганда. – 2008. – С. 439-443.

44. Пинигин М.А., Мольнов Ю.Н., Бударини О.В., Баева И.В. Перспективы применения методов определения иммунного статуса у населения при массовых гигиенических исследованиях // Вестник РАМН. – 2006. – № 5. – С. 37-39.

45. Сексенова Л.Ш. Стоматологическая заболеваемость и состояние местного иммунитета у лиц, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Медицина и экология. – 2005. – № 4. – С. 44-46.

46. Современное эколого-гигиеническое состояние урбанизированных территорий Казахстана / Под редакцией д.м.н., профессора Аманжол И.А. Караганда – 2012. – 179 с.

47. Шабдарбаева М.С., Кулқыбаев Г.А., Алтынбеков Б.Э. Экологическое районирование крупного промышленного города // Метод. реком. – Караганда, 1994. – 25 с.

48. Ameille J., Dalphin J.C., Descatha A. et al. La bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle: une maladie meconnue // Rev. Mal. Respir. – 2006. – Vol.23 (13). – P. 119-130.

49. Boschetto P., Quintavalle S., Miotto D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures // J.Occup. Med. Toxicol. – 2006. – Vol.7 (1). – P. 11.

50. Kuempel E.D., Attfield M.D., Vallyathan V. et al. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: dose response // J. Biosei. – 2003. – Vol.28 (1). – P. 61-69

51. Taro Shirakava, Airong Li, Michael Dubowitz. Association between atopy and variants of the subunit of the high – affinity immunoglobulin E receptor // Nature Genetics. – 1994. – Vol.7. – P. 125-129.

УДК 616.009

## ПРОБЛЕМА СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Григоренко Е.А.

*ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново,  
e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье проведен обзор литературы по проблеме суицидального поведения подростков. Приведены данные официальной статистики, основные причины суицидального поведения в подростковом возрасте. Суицидальный риск повышается с 14-15 лет и является в этот период достаточно высоким. Сложная ситуация в семье и вообще в ближайшем окружении подростка рассматривается многими авторами как наиболее важный суицидогенный фактор. Генеральная Прокуратура России, проанализировав материалы уголовных дел, выяснила, что 62% самоубийств – результат семейных конфликтов, угроз насилия со стороны взрослых, напряженных отношений с педагогами и сверстниками. Кроме того, в подростковом периоде происходит становление личности. Нестабильность в осознании себя ведет к снижению способностей подростка противостоять стрессовым ситуациям и повышает риск суицида. Наряду с психологическими и социальными факторами суицидальности важны физиологические изменения в организме подростка. Изучение всех этих факторов имеет важное значение для профилактики суицидального поведения в подростковой среде.

**Ключевые слова:** суицидальное поведение, подростки

## PROBLEM OF SUICIDE BEHAVIOUR OF TEENAGERS (REVIEW OF LITERATURE)

Grigorenko E.A.

*Ivanovo state medical Academy, Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

In article the review of literature on a problem of suicide behavior of teenagers is carried out. Data of official statistics, the main reasons for suicide behavior are provided in teenage age. The suicide risk increases from 14-15 years and is during this period rather high. The difficult situation in a family and in general in the closest spinning of the teenager is considered by many authors as the most important suitsidogenny factor. The Prosecutor General's Office of Russia, having analysed materials of criminal cases, I found out that 62% of suicides – result of the family conflicts, threats of violence from the adult, intense relations with teachers and contemporaries. Besides, in the teenage period there is a formation of the personality. Instability in understanding behaves to decrease in abilities of the teenager to resist to stressful situations and increases risk of a suicide. Along with psychological and social factors of a suitsidalnost physiological changes in the teenager's organism are important. Studying of all these factors is important for prevention of suicide behavior in the teenage environment.

**Keywords:** suicide behavior, teenagers

В настоящее время проблема суицида в подростковой среде стоит довольно остро. Актуальность этой проблемы переоценить нельзя. Многие ученые пытаются так или иначе осветить различные стороны этого явления. Ведь суицидальное поведение – это сложное действие, которое имеет социальную, психологическую и психиатрическую составляющую. Поэтому решение этой проблемы возможно только общими усилиями специалистов системы здравоохранения, образования, социальных работников, работников правоохранительных органов [5, 7].

Грозные цифры приводит статистика – Россия на третьем месте по количеству самоубийств на душу населения в мире. По данным ВОЗ уровень суицида в нашей стране считается критическим, а прогноз неумолчим – 1,5 миллиона человек могут покончить жизнь самоубийством уже за недалекий 2020 год [13, 6]. В России более 22% суицидов совершаются лицами в возрасте 40-49 лет. Но не менее рискованным

в этом отношении является подростковый возраст [7, 12].

Многие исследователи считают, что подростковый возраст – это время всплеска самоубийств. Подсчитано, что российские 15-19-летние подростки совершают попытки самостоятельного прекращения жизни в 2,7 раз чаще, чем в среднем в мире. 25 из 100 подростков предпринимали какие-либо действия, чтобы покончить с собой. Уровень самоубийств в подростковой среде стремительно растет. По данным статистики, за последние 60 лет он увеличился в три раза [2, 7].

На самом деле количество самоубийств еще выше, так как истинная причина смерти может не указываться или обозначается как «несчастный случай» [4].

Так же доказано, что на один завершённый суицид подростка приходится до 100 попыток самоубийства [2].

ВОЗ выделяет 800 причин самоубийств. Среди них наибольший процент состав-



ляют: страх перед наказанием – 19%, психические заболевания – 18%, бытовые причины – 18%, страсти – 6%, денежные потери – 3%, пресыщенность жизнью – 1,4%, физические болезни – 1,2%. Но, к сожалению, в 41% случаев причина суицида остается неизвестной [12].

Для людей разного возраста характерны свои причины суицидов. Например, для лиц, не достигших 16 лет – неразделенная любовь, в возрасте же старше 25 лет эта причина неактуальна. [12]

Замечены также половые отличия склонности к суициду: молодые люди тщательней обдумывают и взвешивают все факторы прежде чем решиться на самостоятельный уход из жизни. Девушки чаще выполняют суицидальные попытки напоказ [12, 5]. Доказано, что среди российских подростков мысль о самоубийстве появляется у 45% девушек и 27% юношей [12, 4, 15, 10].

Суицидальная готовность больше присуща подросткам с депрессией [12].

Суицидальный риск повышается с 14-15 лет и является в этот период достаточно высоким. Это подтверждается следующим статистическим примером: несостоявшийся суицид чаще отмечается у мальчиков 17 лет – 32%, 16 лет – 31%, 15 лет – 21%, 14 лет – 12%, 12-13 лет – 4%. Доказано, что всего лишь 10% подростков истинно желают самостоятельно расстаться с жизнью. Большая часть – 90% – это «крик о помощи» с целью привлечения внимания к себе [12, 11, 10, 9].

Так что же приводит к такой катастрофической приверженности самостоятельному уходу из жизни еще совсем молодых людей?

Рядом авторов прослежены сходные причины, приводящие подростков к суицидальному поведению и даже выделены группы. Кроме того, исследователи доказали, что у суицидальной личности имеются свои специфические черты характера и поведения.

Исторически Россия – страна с низким уровнем самоубийств. Но некоторыми авторами замечено, что в России имеются временные всплески суицидов, совпадающие с тяжелым социально-экономическим состоянием в стране [15].

Многие отмечают, что подростки относятся к смерти как к отдаленному реальному явлению и поэтому ощущают себя «бессмертными». В связи с этим их среда так же более подвержена наркомании, алкоголизму, ведению образа жизни, потенциально опасного. Они не чувствуют свою уязвимость, считают обратимым всё то, что угрожает не только их здоровью, но и жиз-

ни. Американская Психологическая ассоциация подсчитала, что 90% законченных суицидов составляют случаи, когда человек был либо под действием веществ, меняющих психическое состояние, либо имел те или иные психические заболевания. Эти ощущения подкрепляются популярными в настоящее время компьютерными играми, фильмами, в которых зачастую у главных героев несколько жизней и «воскрешение» – это простейший процесс [2, 11, 10].

В работе «Психологические особенности личности суицидальных подростков» Н.В. Дмитриевой, Ц.П. Короленко, Л.В. Левиной описан случай, когда у подростка наряду с само разрушающим стремлением присутствует также желание жить. «В качестве иллюстрации этой модели поведения автор приводит подростка с депрессивными и суицидальными мыслями и фантазиями, который имел обыкновение глубокой ночью прогуливаться вдоль автомагистрали, проходившей недалеко от его дома. Иногда он переходил через защитный барьер и, не обращая внимания на наличие или отсутствие проезжающих мимо машин, не торопясь, спокойным шагом пересекал дорогу с мыслью о том, что, если его собьет машина, то такова судьба. Удачный переход дороги воспринимался как хороший знак, свидетельство того, что судьба на его стороне и что в будущем травмирующая его семейная ситуация улучшится» [2].

Сложная ситуация в семье и вообще в ближайшем кружении подростка рассматривается многими авторами как наиболее важный суицидогенный фактор. Ассоциация Национального Психического Здоровья одной из важнейших предпосылок к суициду считает отсутствие адекватной поддержки подростка среди сверстников, родных и друзей. Оказавшись наедине со своими мыслями, человек не может дать выход ежедневным негативным мелочам и со временем просто заикливается на том, что всё плохо, он остается один на один со своими проблемами. Подростки с адекватной семейной, дружеской поддержкой менее подвержены риску суицидальных попыток [2, 10, 8].

Ю.А. Перфилов в статье «Причины суицидального поведения в подростковом возрасте» также ставит семейные проблемы на первое место среди причин, способствующих суициду. Он выделил следующие группы факторов совершения самоубийства:

- неблагоприятие семьи;
- проблемы в учебном заведении;
- депрессия;
- аддитивное поведение;
- стресс;

● незрелость личности и определенные черты характера.

Автор разделил суициды на истинные, демонстративные и скрытые.

Истинный суицид характеризуется наличием у подростка реального желания покончить с жизнью. Чаще это выглядит как «гром среди ясного неба». Неожиданному поступку предшествует длительное внутреннее переживание, напряжение, депрессия, которые не видны окружающим.

Демонстративный суицид совершается для привлечения внимания к себе и не имеет истинного желания прекращения жизни.

Скрытый суицид (косвенное самоубийство). Под этим понятием автор подразумевает поведение, которое опасно для жизни и сопровождается высокой вероятностью летального исхода. Часто такие действия совершаются на высоте аффекта [9].

А.Г. Заболотская провела исследование, в котором выявила основные причины суицидального поведения, специфические черты характера и наиболее частые способы самостоятельного ухода из жизни. Конфликты внутри семьи составили 60% причин самоубийств, и вторая по важности причина – проблема с лицами противоположного пола – 10%. По мнению автора, большей части подростков, склонных к суициду, присущи: «аутизм, потеря жизненных интересов, неумение переключаться на полезную деятельность, низкая психологическая культура (примитивность большинства поводов для обид и ссор с близкими)». В ходе своей работы она заметила, что главный источник формирования суицидальной готовности несовершеннолетних кроется в семьях. Ведь именно там происходит становление личности и определение главных жизненных ценностей. В зависимости от того имеется у подростка истинное желание покинуть этот мир или нет, выбираются разные способы суицида. Чаще при сведении счетов с жизнью подростки выбирают самоповешение (74%), в меньшей степени: падение с высоты, отравление, попадание под транспорт. При желании привлечь к себе внимание чаще всего используется отравления (45%) и самоповреждения (38%). Бросание под колеса автотранспорта, падение с высоты и самоповешение с этой целью применяются редко [5].

Генеральная Прокуратура России, проанализировав материалы уголовных дел, выяснила, что 62% самоубийств – результат семейных конфликтов, угроз насилия со стороны взрослых, напряженных отношений с педагогами и сверстниками. Ефимова О. и Чернокал Н. провели исследование для выявления связи между формой поведения подростка и взаимоотношениями в семье, тактикой воспитания. Результаты получились

неутешительными. Подростки заведомо наделяют своих родителей «высоким уровнем враждебности», что иногда не соответствует действительности. Многие подростки считают, что «родители придираются к ним по пустяку», проявляют постоянно нетерпение, сверхконтроль, не считаются с их мнением и навязывают свое. Некоторые допускали, что их, в принципе, ненавидят. Вероятно, это ведет к отчуждению подростка от семьи и поиску такой среды, где бы ему было комфортно [3]. Если выход не найден, то сведение счетов с жизнью – один из вариантов дальнейшего действия.

Помимо подавленного состояния к суицидальным мыслям может привести и излишняя амбициозность. Желание управлять другими людьми, подчинять и контролировать их с целью исполнения своих желаний определяет 65% суицидальных попыток в молодом возрасте [2].

Авторы статьи «Суицидальность и склонность к риску у подростков: биопсихосоциальный синтез» А.С. Рахимкулова, В.А. Розанов разделили факторы риска суицида на 2 группы: провоцирующие и потенцирующие.

По мнению авторов: «Естественно предположить, что наличие более одного провоцирующего фактора, подкрепленного факторами потенцирующими, с большей вероятностью вызывает суицидальную активность» [14].

В работе «Проблема подросткового суицида в современной России» Казакова Д.Ю. и Лapidус В.А. утверждают, что для проявления суицидального поведения необходимо сочетание двух факторов: «психотравмирующая ситуация» и «личностные особенности суицидента». В своем исследовании они выявили следующие причины самоубийств:

№ п/п	Причина	%
1	Лично-семейные конфликты: развод родителей; болезнь или смерть близких; одиночество; неудачная любовь; оскорбления со стороны окружающих	45
2	Состояние здоровья: психические заболевания; соматические заболевания; уродства	31
3	Конфликты, связанные с работой или учебой	8
4	Материально-бытовые трудности	16

Авторы выделяют следующие характерные свойства личности: «напряжение потребностей и желаний, неумение найти способы их удовлетворения, отказ от поиска выхода из сложных ситуаций, низкий уровень самоконтроля и т.д.» [6].

Факторы риска суицида

Провоцирующие		Потенцирующий
	1. Биологические	
– нейробиологические – семейная история суицида – нарушения ранних этапов развития		– физическая болезнь, особенно неизлечимая
	2. Психиатрические	
– психические расстройства – эмоциональные расстройства – психотические и личностные расстройства – злоупотребление психоактивными веществами		– острые фазы психических нарушений
	3. Психологические	
– импульсивно-агрессивное поведение – высокая эмоциональная реактивность – состояние безнадежности, ангедонии		– негативные эмоциональные состояния (скорбь, тоска, печаль) – рисковое поведение
	4. Социальные	
– суицидальное поведение в социальной группе – наличие факторов постоянного физического и психологического стресса		– стрессовые события жизни – доступность средств для совершения суицида
	5. Демографические	
– пол (мужской) – возраст (подростковый, выше 45)		– семейное положение (неженат/ незамужем) – уровень образования (низкий и ниже среднего) – профессиональная занятость (безработный)

В подростковом периоде происходит становление личности. Те подростки, которые относительно постоянно имеют понятие своего места в жизни практически не имеют суицидальных наклонностей. И напротив, нестабильность в осознании себя ведет к снижению способностей подростка противостоять стрессовым ситуациям и повышает риск суицида. Так же перепады настроения, свойственные молодым людям, повышают риск суицидальной готовности. Чаще других суициды совершают подростки с депрессивными расстройствами [2].

В исследованиях некоторых ученых показано, что депрессивные лица с чувством безнадежности более опасны в плане аутоагрессии с последующим саморазрушением. При этом чувство безнадежности, безысходности более опасно, чем депрессия, при их индивидуальном рассмотрении. В результате одного 10-летнего наблюдения 207 пациентов, госпитализированных с суицидальными мыслями, выявлено повышение уровня безнадежности у 14 лиц, совершивших в последующем суицид, в то время как у остальных 193 пациентов, которые суицид не совершали, уровень безнадежности был низок [2].

Дмитриева, Короленко и Левина провели исследование с целью определения природы и механизмов возникновения

суицидального поведения у подростков. Выявлено, что суицидально настроенные подростки низко ценят собственную жизнь и имеют высокую готовность к саморазрушению. У них не развиты гибкость и самостоятельность. Они не приспособлены к современному темпу жизни, постоянно чувствуют себя неуверенно. Отсутствует самостоятельность и адекватность в планировании действий, в оценке и коррекции различных жизненных ситуаций. Результат – повторяющиеся неудачи в повседневной жизни. Метод самозащиты для них – это роль «жертвы», на которую выливается своя же агрессия. Суицидально настроенные подростки нуждаются в поддержке, но постоянно боятся непонимания и невозможности принятия их другими людьми. Обычно этот страх они держат в себе, как и другие чувства, обиды и слабости. Это ведет к тому, что для окружающих они выглядят полноценной адекватной личностью, но немного замкнутой или совершенно непонятными людьми. На этой почве часто развивается напряженная обстановка в том или ином коллективе, недопонимания, конфликты. Подросток становится тревожным, мнительным и неспособным бороться с неудачами. Исследователями был выявлены следующие отличительные черты суицидентов: склонность к тревожности, паранояль-

нойсть и отсутствие стремления к доминированию. Также в своей работе они определили и описали типичный характер и поведение подростков с суицидальными наклонностями: склонность к самообвинению, потребность в помощи и поддержке, заиклиность на своих потребностях и неприятных ощущениях, ипохондричность, пессимистичная настроенность, аффективные эмоциональные реакции, повышенный контроль действий других людей, сверхпунктуальность, сверхсовестливость, обостренная чувствительность и подозрительность, упрямство, злопамятность и др. В их статье также отмечено, что при достижении наибольшей выраженности всех выше перечисленных черт, приводят к «выведению из строя» и приводят к физическому и психическому истощению, невозможности расслабиться. В связи с этим нарушается самоконтроль личности, что может привести к плачевным последствиям [2].

Результаты исследований В.В. Нечипоренко подтверждают выше перечисленные особенности суицидальной личности. Он считает, что для них характерны: «обидчивость, ранимость; снижение толерантности к эмоциональным нагрузкам; низкая самооценка; отвержение социальным окружением, чувство покинутости; переживание собственной несостоятельности, физического отставания; избегание «нагрузочных» ситуаций и пассивность в решении трудных ситуаций» [11].

Е.М. Вроно отметил некое «правило» подростка-суицидента: «подросток часто переживает проблемы трех «н»: непреодолимость трудностей, нескончаемость несчастья, непереносимость тоски и одиночества. При этом он должен бороться с тремя «б»: беспомощностью, бессилием, безнадёжностью» [11].

Наряду с психологическими и социальными факторами суицидальности подростков А.Ю. Бархатова и Н.В. Карпова ставят физиологию. Ни для кого не секрет, что именно этот возраст – пубертат – знаменуется глобальными перестройками в организме. Активно действующие щитовидная и половые железы меняют гуморальный фон в организме, а, следовательно, и всю внутреннюю среду. Так как эндокринная система тесно связана с нервной, то отмечается следующее сочетание присущее молодому организму: усиленный обмен веществ ведет к выработке большого количества энергии с одной стороны, а с другой – повышается чувствительность к различным раздражителям. В связи с этим любой вид переутомления (будь то ум-

ственное или физическое) приведет к перенапряжению, которые выльются в бурную, часто неадекватную эмоциональную реакцию. В свою очередь эти переживания сами приводят к дисфункции эндокринной и нервной систем. Проявления этого нарушения менструальной функции, гипертиреоз, повышенная раздражительность, чувствительность, утомляемость, снижение работоспособности и т.д. При воздействии стресс-фактора происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и выбрасывается в кровь большое количество стресс-гормона адреналина. Возникает общая неуравновешенность подростка, которая повышает риск суицидального поведения [1].

Таким образом, множество авторов, детально работая над проблемой суицида, вносят огромный вклад в разработку мер профилактики, предупреждения их среди подростков. Зная причины, мы можем предотвращать самоубийство изначально. Имея представление об особенностях характера суицидально-готовых подростков легче диагностировать группу риска и определять дальнейшее поведение с ними. Несомненно, полностью ограничить распространение самоубийств среди молодежи и разработать эффективные меры по их предупреждению чрезвычайно сложно.

Но если начать с малого: установить доверительные отношения в семье, наладить контакты со сверстниками, оказывать всяческую поддержку и поддерживать позитивный настрой подростка, – то это уже позволит сдвинуть решение проблемы в лучшую сторону.

В связи с этим, целью нашего исследования будет комплексное изучение суицидальных причин на основе сплошной выборки медицинских карт подростков с суицидальными тенденциями, а также особенности их коммуникационного взаимодействия в семье и ближайшем окружении.

#### Список литературы

1. Бархатова А.Ю., Карпова Н.В. Факторы риска возникновения суицидальных намерений у подростков // Психологические аспекты социализации личности в условиях современного образования: Сб. статей III Всероссийской научно-практической конференции. – Ишим, 2013. – С. 84-92.
2. Дмитриева Н.В., Короленко Ц.П., Левина Л.В. Психологические особенности личности суицидальных подростков // Вестник Кемеровского государственного университета. – 2015. – № 1-1 (61). – С. 127-134.
3. Ефимова О. И. Суицидальное поведение в подростковом возрасте и возможности его профилактики // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 11 – С. 93-95.



4. Жамлиханов Н.Х., Федоров А.Г. Острые суицидальные отравления детей и подростков: структура, факторы риска, профилактика // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 2. – С. 232-241.
5. Заблоцкая А.Г. Соотношение социальных и биологических факторов суицида подростков // Вестник Волгоградской академии МВД России. – 2009. – № 3 (10). – С. 188-191.
6. Казакова Д.Ю., Лapidус В.А. Проблема подросткового суицида в современной России // Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2013. – № 9. – С. 131-135.
7. Коротун В.Н., Сивогривова Н.В., Перминов В.И. Современное состояние проблемы суицидов детского и подросткового возраста (медико-социальные аспекты) // Проблемы экспертизы в медицине. – 2003. – Т.03, № 11-3. – С. 37-39.
8. Павлова Т.С. Интерперсональные факторы суицидальной направленности в подростковом возрасте // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т.15, №3. – С.46.
9. Перфилова Ю.А., Юрковец Н.В. Причины суицидального поведения в подростковом возрасте // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2013. – Т.1, № 9. – С. 279-280.
10. Помогаева Ю.Е. Проблема суицида в подростковой среде // Система ценностей современного общества. – 2012. – № 23. – С. 237-240.
11. Попов Ю.В., Пичиков А.А. Особенности суицидального поведения у подростков (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2011. – № 4. – С. 4-8.
12. Попова Ю.Н., Трунова В.М. Проблема суицида в наши дни // Модернизация современного общества: проблемы, пути развития и перспективы. – 2015. – № 6. – С. 44-47.
13. Проблемы суицидального поведения подростков / С.С. Зотина, К.Р. Калинина, Н.В. Юрковец, О.П. Потапаева // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2013. – Т. 1, № 9. – С. 272-273.
14. Рахимкулова А.С., Розанов В.А. Суицидальность и склонность к риску у подростков: биопсихосоциальный синтез // Суицидология. – 2013. – Т. 4, № 2 (11). – С. 7-26.
15. Чернобавский М.В. Тенденции смертности российских подростков от суицидов в сравнении с другими внешними причинами смерти // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2012 г. – № 1. – С. 75-79.

УДК 577.2

## КРАТКИЙ ОБЗОР БЕЛКОВ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ ДНК У ЧЕЛОВЕКА

Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Егорова И.Э., Непомнящих С.Ф., Ясько М.В.

*ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иркутск, e-mail: gutzol@list.ru*

Молекула ДНК обеспечивает хранение и передачу следующему поколению генетической информации. При этом, молекула ДНК постоянно повреждается спонтанно или под влиянием разнообразных внутренних и внешних факторов. Поэтому в процессе эволюции у всех живых организмов сформировалась сложная система репарации. Эта система включает в себя несколько различных взаимодополняющих и взаимозаменяющих механизмов и обеспечивается большим количеством различных белков. Одним из наиболее сложных механизмов репарации, обеспечиваемой несколькими десятками белков является эксцизионная репарация.

**Ключевые слова:** репарация ДНК, эксцизионная репарация, эксцизионная репарация оснований, BER, эксцизионная репарация неспаренных оснований, MMR, эксцизионная репарация нуклеотидов, NER

## CONCISE REVIEW OF EXCISION DNA REPAIR PROTEINS IN HUMANS

Gutzol L.O., Minakina L.N, Egorova I.E., Nepomniashikh S.F., Yasko M.V.

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk), e-mail: gutzol@list.ru*

DNA molecule provides the storage and transmission of genetic information to the next generation. In which process DNA molecule spontaneously or under the influence of various external and internal factors are constantly damaged. Therefore, in the process of evolution all living organisms have formed a complex system of reparations. This system includes several different mutually interchangeable mechanisms and is ensured with large number of different proteins. One of the most complex repair mechanisms which implicate several dozen proteins is excision repair.

**Keywords:** repair DNA, excision repair, base excision repair, BER, mismatch repair, MMR, nucleotide excision repair, NER

Молекула ДНК является носителем генетической информации в клетке каждого живого существа, ее целостность и стабильность имеют важное значение для жизни. При этом ДНК постоянно атакуется эндогенными метаболитами, лекарственными препаратами, электромагнитными излучениями и множеством других мутагенов окружающей среды, которые влияют на целостность этой молекулы. Например, ультрафиолетовые лучи вызывают образование пиримидиновых димеров, 4,6-фотопродуктов, аддуктов, разрывов ДНК [6]. Под действием химических агентов происходят разного рода модификации нуклеотидов, возникают межнитевые сшивки, конформационные дефекты. К тому же известно, что структура молекулы ДНК может изменяться в процессе репликации: ДНК-полимераза, синтезируя новую цепь, делает ошибки, вставляя некоплементарные нуклеотиды. Скорость, с которой ДНК-полимераза добавляет неправильные нуклеотиды в процессе репликации ДНК, является важным фактором, определяющим частоту возникновения спонтанных мутаций в организме. Вставка ошибочного нуклеотида обычно распознается сразу, в процессе репликации, и исправляется самими полимеразми, но некоторые мута-

ции все-таки «ускользают» от правки и сохраняются на дочерней нити. Кроме того, обычным повреждением является спонтанное отщепление оснований, достигающее 10 тыс. событий на геном человека в сутки [79].

Поскольку молекулы ДНК являются для клетки уникальными и невосполнимыми, в процессе эволюции сформировалась сложная система восстановления структуры ДНК, включающая несколько механизмов репарации и сотни белков, обеспечивающих процесс восстановления нормальной структуры ДНК. В реализации некоторых механизмов репарации достаточно участия только одного фермента, но большинство механизмов обеспечиваются несколькими ферментами, и это определяет сложность, многоэтапность процесса восстановления нативной структуры ДНК. К таким сложным многоэтапным процессам относится эксцизионная репарация ДНК (от excision (англ.) – удаление, вырезание). Выделяют три типа эксцизионной репарации, свои названия они получили от типа исправляемого повреждения.

1. Эксцизионная репарация оснований (base excision repair, BER).

2. Эксцизионная репарация неспаренных оснований (mismatch repair, MMR).

3. Эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER).

Все эти виды эксцизионной репарации имеют общие этапы: распознавание повреждения; надрезание нити ДНК (сахарофосфатного остова); эксцизия (удаление) участка, содержащего повреждение; репаративный синтез на неповрежденной матрице и лигирование. При этом, несмотря на лежащий в их основе общий процесс вырезания участка ДНК с повреждением, они принципиально различаются между собой.

#### Эксцизионная репарация оснований

Основные повреждения ДНК, удаляемые при BER – неправильно спаренные, окисленные, алкилированные и т.п. основания [11]. Такие повреждения не приводят к нарушению репликации, но являются источником мутаций.

Иницирующими BER белками являются гликозилазы, которые распознают и удаляют поврежденные или неправильные основания, гидролизуя N-гликозидную связь между сахарофосфатным остовом и поврежденным основанием [60, 96]. На сегодняшний день в клетках млекопитающих идентифицировано не менее 11 различных гликозилаз, которые отличаются по субстратной специфичности и репарируемым повреждениям [108]. Обычно определенные гликозилазы репарируют определенные повреждения [11, 43]. Среди гликозилаз млекопитающих можно выделить четыре структурно различных группы: урацил-ДНК-гликозилазы, спираль-шпилька-спираль-гликозилазы, 3-метилпуриногликозилазы и эндонуклеаза-VIII-подобные гликозилазы. Несмотря на их структурное разнообразие, все ДНК-гликозилазы используют механизм «отгибания оснований» (base-flipping), при котором основание-мишень перед отщеплением отгибается в сторону от спирали ДНК. Выделяют гликозилазы I и II типа [24]. I тип гликозилаз только удаляет модифицированные основания и оставляет в молекуле ДНК апуриновый/апиримидиновый сайт (АП-сайт). II тип гликозилаз сперва удаляет измененное основание, а затем расщепляет нить как 3'-эндонуклеаза и формирует однонитевый разрыв. После гликозилазы I типа разрыв фосфодиэфирной связи совершает АП-эндонуклеаза. Это специальная АП-эндонуклеаза APE1 (син.: APEX, Ref-1, HAP-1) [23, 56, 82, 115]. APE1 (AP endonuclease-1) активируется при взаимодействии с белком XRCC1 (X-ray-induced damage repair cross complementating) и действует с ним в комплексе [113].

Независимо от механизма разрыва фосфодиэфирной связи, в качестве промежу-

точной стадии образуется разрыв нити ДНК в котором 3' и 5'-концы модифицированы и блокируют последующую работу репарационных ферментов. Чтобы процесс репарации мог завершиться, эти блокирующие концы должны быть преобразованы в обычные 3'-ОН и 5'-фосфатные концы. Это необходимо для реакции с ДНК-полимеразой и далее с ДНК-лигазой. Удаление этих измененных концов производится разными ферментами, в зависимости от того, произошёл ли разрез с 3' или 5'-стороны от АП-сайта. Например, APE1 помимо своей основной АП-эндонуклеазной активности обладает также 3'-фосфодиэстеразной активностью, позволяющей ей восстанавливать 3'-ОН конец из 3'-фосфо- $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенного альдегида. 3'-фосфатный конец, образующийся в результате действия некоторых двухфункциональных ДНК-гликозилаз, преобразуется в 3'-ОН конец посредством 3'-фосфатазной активности PNKP (3'-фосфатазной полинуклеотидкиназы) [1]. АП-сайты и однонитевые разрывы ДНК должны быть обработаны как можно скорее, поскольку они высокотоксичны и мутагенны [79].

На следующем этапе BER происходит заполнение разрыва посредством синтеза ДНК. Синтез происходит по двум путям, короткозаплаточному (short-patch) и длиннозаплаточному (long-patch), в зависимости от того, вставляется в ДНК один нуклеотид или несколько. Короткозаплаточная BER составляет 80-90% всей BER.

При short-patch BER ДНК-полимераза  $\beta$  (Pol  $\beta$ ) вытесняет 5'-дезоксирибоза-5-фосфат и в цепи образуется брешь, напротив которой в противоположной нити ДНК расположен неповрежденный нуклеотид. Затем, эта же Pol  $\beta$  вставляет комплементарный нуклеотид, присоединяя его к свободному 3' ОН-концу [17, 70, 100].

Также Pol  $\beta$  участвует в long-patch BER, но вставляет только первый нуклеотид в поврежденный АП-сайт, начиная от 3'-ОН конца [18,91]. Затем Pol  $\beta$  диссоциирует с поврежденной цепи ДНК и дальнейший синтез осуществляется PCNA-зависимыми полимеразми Pol  $\delta$  или Pol  $\epsilon$  путем репарации длинными фрагментами [26, 71]. PCNA (proliferating cell nuclear antigen) способствует фиксации этих полимераз на цепи ДНК и удерживает их, пока идет синтез фрагмента длиной 2-12 нуклеотида [62]. Одновременно с присоединением нового нуклеотида эти полимеразы вытесняют нуклеотид с поврежденным 5'-концом и последующие нуклеотиды, которые образуют отделенный от матричной цепи «болтающийся» олигонуклеотид – flap structure.

В результате, разрыв в репарируемой цепи ДНК смещается в сторону от первоначального участка повреждения, а небольшой «лишний» отрезок цепи нуклеотидов удаляется с помощью эндонуклеазы FEN1 (Flap endonuclease-1, флэп-эндонуклеаза-1), также зависящей от PCNA [50,69]. FEN1 присоединяется к 5'-концу свисающего участка, перемещается к месту разветвления на этой цепи ДНК и гидролизует связь [62]. Помимо репарации этот фермент принимает активное участие в репликации ДНК: при удалении праймера фрагментов Оказаки также образуются свисающие (flap) концы [114].

Помимо вышеперечисленных факторов, существуют также второстепенные белки, исполняющие в BER вспомогательные функции. Наиболее известные среди них – XRCC1 и PARP1 (poly(ADP-ribose) polymerase-1). XRCC1, по-видимому, не обладает ферментативной активностью, но выполняет структурную роль. XRCC1 напрямую прикрепляется к поврежденной ДНК в районе своего N-концевого домена и служит основой для сборки ряда ферментативных компонентов, участвующих в BER, таких, как многие ДНК-гликозилазы, Pol  $\beta$ , APE1, лигаза III, PNKP [8,68]. Кроме того, к XRCC1 прикрепляется белок PARP1, который в большом количестве присутствует в ядре и играет роль молекулярного датчика, чувствительного к разрывам в ДНК-цепи. Обнаружив повреждение, PARP1 прикрепляется к ДНК-мишени и инициирует синтез поли-АДФ-рибозы (ПАР) в самом себе, а также ещё в нескольких белках. Эта модификация вызывает прикрепление к PARP1 репарационных белков, таких, как XRCC1. В то же время отрицательный заряд ПАР приводит к отщеплению PARP1 от ДНК, давая таким образом доступ белкам репарации к повреждённому участку [67].

Лигирование фосфодиэфирной связи осуществляется ДНК-лигазами I и III. Лигаза I взаимодействует с PCNA и Pol  $\beta$ , но участвует в основном в длиннозаплаточной BER [92,101]. ДНК-лигаза III взаимодействует с XRCC1, Pol  $\beta$  и PARP-1 и включается только в короткозаплаточной BER [52,109]. Также важную роль в регуляции BER играет белок p53. *In vitro* этот белок стимулирует BER, непосредственно взаимодействуя с APE and Pol  $\beta$ , стабилизируя Pol  $\beta$  и связывая ее с АП-сайтом [16].

#### **Репарация неспаренных оснований**

Этот вид репарации исправляет ошибки, возникшие в процессе удвоения ДНК. В ходе репликации с частотой от 1:10000 до 1:100000 полимеразы вставляют некомпле-

ментарные нуклеотиды. Такие, ошибочно вставленные, основания называются мисмэтчи (mismatches). После неверно вставленного нуклеотида полимеразы в большинстве случаев не способны продолжить работу из-за того, что в этом месте в двойной спирали образуется пузырь или впячивание, наличие которых не позволяет полимеразе добавить следующий нуклеотид к растущему 3'-ОН-концу. Остановка в работе полимеразы дает возможность экзонуклеазам, сопровождающим все репликативные полимеразы, удалить неспаренный нуклеотид с 3'-конца вновь синтезируемой цепи. Этот процесс очень эффективен и увеличивает точность репликации на два порядка. Таким образом, белкам MMR приходится иметь дело только с теми ошибками репликации, которым удалось избежать этого корректирующего механизма [46]. Чаще ошибочно вставляются те нуклеотиды, которые производят минимум искажений спиральной структуры [3].

Мисмэтчи представляют собой уникальный тип повреждений, так как целиком состоят из неповреждённых оснований и являются исключительно дефектами структуры. Также мишенью MMR являются петли на одной из нитей ДНК, образовавшиеся вследствие делеции или вставки нуклеотидов (петли делеции/вставки, ПДВ). Специфика таких повреждений состоит в том, что после следующего процесса репликации и разделения нитей ДНК ПДВ расправляются и по ним синтезируется новая дочерняя нить, которая будет длиннее или короче нативной. Если до следующей репликации эти изменения не будут исправлены, у половины потомства клетки окажется ДНК с мутациями [44, 46].

Механизмы различения дочерней цепи, содержащей ошибки, и материнской – эталонной цепи, находятся в процессе исследования. Было выяснено, что для активации экзонуклеаз необходимо наличие на репарируемой нити уже имеющегося разрыва. Предполагают, что у эукариот маркерами, отличающими материнскую нить от дочерней, являются нелигированные разрывы фрагментов Оказаки. Работы Т. Kunkel показали, что при пострепликативной MMR эксцизия инициируется у 3'-конца дочерней ДНК и, возможно, у 5'-концов фрагментов Оказаки [53].

Основным белком-инициатором MMR является MSH2, который обнаруживает ошибку в структуре нити ДНК и, в зависимости от типа повреждения образует гетеродимер либо с MSH6 либо с MSH3: для коррекции мисмэтча требуется MSH6, а для исправления ПДВ необходимо участие и MSH6 и MSH3 [35].



После ассоциации MSH2 со вторым белком образуются комплексы-MutSa или MutSβ, которые формируются на нити ДНК в месте локализации ошибки. Ферменты семейства Mut получили это название, потому что ещё до выяснения их функций было замечено, что мутации в кодирующих их генах приводят к резкому повышению частоты возникновения новых мутаций.

MutSa состоит из белков MSH2 и MSH6 [22, 54]. MutSa содержит 80-90% всего клеточного MSH2 и преимущественно опознает несоответствие оснований и ПДВ, в которых петля содержит 1 или 2 непарных нуклеотида. Также ограниченно способен распознавать ПДВ большей протяженности [19, 28, 86].

MutSβ включает в себя белки MSH2 и MSH3 [2, 86]. MutSβ распознает ПДВ протяженностью от 2-х до 10 нуклеотидов, слабо распознает однонуклеотидные ПДВ, и практически инертен к ошибочно спаренным основаниям [28, 85].

Белки MSH2 и MSH6 содержат АТФ/АДФ-связывающие сайты [33].

Возможность использовать несколько различных белков группы MSH в разных комбинациях придаёт системе MMR у эукариот значительную гибкость, так как эти белки несколько различаются по свойствам. Субъединица MSH6 содержит высококонсервативный аминоконцевой мотив Gly-Phe-Glu, который можно найти уже в белках MMR прокариот. Этот участок вводится в двойную спираль ДНК и взаимодействует с одним из неправильно спаренных оснований, что приводит к изгибу ДНК на 60°. Взаимодействие стабилизируется образованием водородных связей между глутаматом и атомами N3 и N7 неспаренного основания [77]. ПДВ размером в 1-2 основания распознаются с помощью содержащегося в той же субъединице фенилаланина. В комплексе MutSβ непосредственно связывается с повреждениями субъединица MSH3. Она использует для связи с ПДВ разного размера остатки лизина и тирозина и изгибает ДНК на 90°. Эта субъединица также способна связывать небольшие мисмэтчи и участвует в исправлении аддуктов, двуниевых разрывов и повторяющихся триплетов [38, 106]. Интересно, что субъединица MSH2, которая не участвует в связывании мисмэтчей, когда она находится в составе MutSa, в составе MutSβ способна связывать крупные ПДВ.

Аминокислоты, опознающие повреждение ДНК, находятся на N-концах соответствующих белков MSH, тогда как их карбоксильные концы образуют АТФ-связывающие домены [93]. Ещё ранние эксперименты по-

казали, что MSH, будучи связанным с мисмэтчем, претерпевает под воздействием АТФ изменение конформации.

После связывания с мисмэтчем MutSa ассоциируется с другим гетеродимерным комплексом MutLa, состоящим из белков MLH1 и PMS2 [57,78].

Комплекс MutLa объединяет и координирует взаимодействие между белками, распознающими несоответствия, и другими белками MMR.

В ходе исследований выяснилось, что субъединица PMS2 комплекса MutLa обладает скрытой эндонуклеазной активностью, которая, будучи активированной, приводит к образованию дополнительных разрывов в нити ДНК, уже содержащей хотя бы один иницирующий разрыв [47].

После связывания гетеромера MutSa с мисмэтчем происходит обмен АДФ на АТФ и MutSa превращается в «скользящий зажим», а после присоединения к нему гетеромера MutLa весь комплекс начинает скользить (перемещаться) вдоль оси ДНК пока не встречает еще один комплекс белков – PCNA (proliferating cell nuclear antigen). PCNA является кольцеобразным гомотримером, имеющим две чётко различимых поверхности. На ДНК он загружается с помощью специального загрузчика RFC (replication factor C) с 3'-стороны от ближайшего разрыва и всегда одной и той же поверхностью к 3'-концу. На 3'-субстрате это приводит к активации скрытой эндонуклеазной активности MutLa и образованию дополнительных разрывов по обе стороны от мисмэтча [89].

Для активации эндонуклеазной активности MutLa необходимо присоединение PCNA. Будучи загруженным, кольцо может свободно вращаться вокруг продольной оси ДНК, но неспособно развернуться. Из этого вытекает, что когда PCNA связывает своих партнеров с ДНК, вновь образовавшиеся комплексы имеют фиксированную ориентацию, которая сохраняется даже после перемещения комплекса на значительное расстояние от места первоначальной сборки. После связывания с PCNA ориентация MutLa фиксирована. Поскольку MutLa имеет всего один сайт с эндонуклеазной активностью, он будет разрезать только одну нить ДНК, причём направление разрезания будет зависеть от того, на какой из сторон PCNA он окажется расположен. Остается невыясненным, почему новые разрывы производятся преимущественно в окрестностях дефекта. Вероятным объяснением является то, что производящая разрезы эндонуклеаза является частью не просто комплекса MutLa с PCNA, но комплексом PCNA с уже

объединёнными MutL $\alpha$  и MutS $\alpha$ , а так как их объединение активируется дефектом, то и количество комплексов вблизи дефекта будет максимальным [90].

На этапе удаления мисмэтча или ПДВ подключается экзонуклеаза I (Exo1), которая является 5'  $\rightarrow$  3'-экзонуклеазой [29, 32]. Exo1 загружается на разрывы активированным комплексом MutS $\alpha$ /MutL $\alpha$  и создаёт пробел в нити ДНК, начинающийся с разрыва и заканчивающийся примерно в 150 нуклеотидах после дефекта [74].

Восстановление ПДВ длиннее двух-трёх нуклеотидов, как предполагалось, имеет механику, идентичную описанной, но с использованием MutS $\beta$  вместо MutS $\alpha$ . Впрочем, недавние исследования ставят это под сомнение. В исследовании R.R. Iyer с соавторами показано, что MLH1 и PCNA, по-видимому, связываются с MSH3 в одном и том же участке (или на частично перекрывающихся участках) [40]. Таким образом MutS $\beta$  не может взаимодействовать с MutL $\alpha$  и PCNA одновременно. Кроме того, кольцо PCNA не могло бы мигрировать на 5'-сторону от крупной петли и обеспечить там работу Exo1.

Незначительное участие в репарациях, определяемых MutS $\alpha$ , может принимать и комплекс MutL $\gamma$  (MLH1 и MLH3) [10].

Восстановление структуры дочерней нити ДНК выполняет ДНК-полимераза  $\delta$  (pol  $\delta$ ). Для надёжной фиксации Pol  $\delta$  на цепи также необходимы комплексы PCNA и RFC [65]. Завершается процесс MMR соединением концов сахарофосфатного остова репарированной дочерней нити и образованием фосфодиэфирной связи. Этот процесс осуществляет ДНК-лигаза I [45, 58, 74].

### Экцизионная репарация нуклеотидов

Экцизионная репарация нуклеотидов является универсальным механизмом репарации ДНК. NER одним и тем же набором ферментов может распознавать самые разнообразные повреждения, искажающие спираль ДНК. При этом повреждения не обладают сходной химической структурой, но их объединяет то, что все они дестабилизируют двойную спираль ДНК и являются массивными [39].

Белки, реализующие NER, вначале распознают повреждение, затем раскручивают молекулу ДНК, удаляя олигонуклеотид, содержащий поврежденный нуклеотид, восстанавливают последовательность нуклеотидов на поврежденной нити и сшивают молекулу. Низкая специфичность этого вида репарации определяется тем, что удаляется не только модифицированный нуклеотид,

но цепочка нуклеотидов, в ряду которых находится и поврежденный [12, 111].

На этапе распознавания повреждения различают два варианта энцизионной репарации нуклеотидов: NER, реализуемая по всему геному, и NER, связанная с транскрипцией [30,36].

*NER по всему геному – GG-NER (global genome nucleotide excision repair).* При этом виде NER поиск и удаление объемных повреждений осуществляется во всем геноме, включая нетранскрибируемые участки и молчащий хроматин. GG-NER инициируется комплексом XPC/HR23B/CEN2 (XP complementation group C, Rad23 homolog B, Centrin-2, – белок XP с комплементарной группой C; гомолог B белка Rad 23; центрин-2).

В этом комплексе HR23B и CEN2 являются вспомогательными белками, которые увеличивают сродство и прочность связывания XPC с поврежденной спиралью ДНК. Оба этих белка присутствуют в клетке в парциальном избытке и их истощение делает клетку чувствительной к УФ [80]. Помимо этих белков, ДНК-связывающая способность XPC в целом коррелирует со степенью искажения спирали ДНК [97]. Белок HR23B, кроме структурной, имеет также и более специфическую функцию, стимулируя процесс опознания повреждения. После опознания повреждения HR23B диссоциирует от XPC [6,73].

Комплекс XPC/HR23B постоянно движется вдоль молекулы ДНК, распознает повреждения и служит матрицей, на которой осуществляется сборка ключевых факторов, реализующих удаление повреждения и репарацию этого участка. При этом элемент XPC распознаёт термодинамически неустойчивый участок молекулы [105].

XPC имеет два основных функциональных домена [72]. ДНК-связывающий домен, неспецифичный как к последовательности связываемой ДНК, так и к типу повреждения, состоит, в свою очередь, из трансглутамаза-гомологичного домена и  $\beta$ -шпилька-домена (BHD1), заякоривающего белок на ДНК. Двойной  $\beta$ -шпилька-домен (BHD2/3) связывает неповрежденную нить ДНК, не вступая с повреждением в прямой контакт и вместо этого охватывая два нуклеотида, расположенные напротив повреждения. Этот «карман связывания» специфичен для неповрежденной ДНК и не мог бы вместить массивные аддукты. Таким образом, XPC прикрепляется только к неповрежденной нити ДНК. Такой характер связывания делает возможным для XPC связывать большое разнообразие структурно различных массивных повреждений [63].

*NER, связанная с транскрипцией – TC-NER (transcription-coupled nucleotide excision repair).* В этом случае поиск и удаление объемных повреждений осуществляется в транскрибируемых участках. Иницируется TC-NER остановкой РНК-полимеразы II перед повреждённым участком ДНК [25]. Затем белки CSA и CSB вытесняют РНК-полимеразу, освобождая место повреждения для белков NER [36]. Комплекс белков TFIIH способствует переключению с РНК-полимеразного комплекса (с РНК-полимеразой II) на комплекс NER. При этом транскрипционный аппарат не разрушается. После завершения репарации к цепи ДНК вновь присоединяются CSA и CSB и транскрипция РНК-полимеразным комплексом продолжается [110]. TC-NER активируют не только объемные повреждения, но и повреждения, которые обычно репарируются в процессе BER [16].

Независимо от способа распознавания повреждения и инициации репарации, процесс восстановления нативной структуры ДНК реализуется по одному механизму [30, 36]. К месту повреждения подходят 10 белков и объединяются в мультифункциональный транскрипционный фактор TFIIH (multi-functional transcription factor). TFIIH состоит из 10 субъединиц. В образовавшемся комплексе можно выделить центральную часть (состоящую из XPB, p52, p8, p62, p34, p44) и циклинактивируемый комплекс (CAK, состоит из CDK7, циклина H и MAT1), а также соединяющий их белок XPD [15.] CAK от TFIIH диссоциирует и непосредственно в NER не участвует [4, 14].

Затем, две ассоциированные с TFIIH АТФ-зависимые геликазы XPB и XPD раскручивают спираль ДНК и образуют «пузырь» длиной примерно в 30 нуклеотидов по обеим сторонам от повреждения [25, 36, 107].

В исследованиях на археях, имеющих свой аналог XPB, было установлено, что этот белок обеспечивает прикрепление комплекса TFIIH к ДНК, а также обладает важной для процесса NER АТФазной активностью. В процессе прикрепления к ДНК белок претерпевает значительные структурные изменения [21]. Как XPB, так и XPD являются каталитическими ферментами, служащими движущей силой всего TFIIH в NER.

Роль остальных субъединиц также постепенно начинает проявляться. Показано, что p52 стимулирует активность XPB, а p44 тесно взаимодействует с XPD и также стимулирует его деятельность [13]. Неожиданно важной оказалась роль p8, самой маленькой из субъединиц. В её отсутствие нарушается разделение двойной спирали ДНК и присоединение XPA [14].

Присоединением XPD завершается сборка первичного комплекса NER. Далее к участку повреждения независимо друг от друга присоединяются XPA, RPA и XPG, а XPC-HR23В на этом этапе от комплекса отделяется. Центральным элементом комплекса теперь служит XPA [31]. Этот белок взаимодействует практически со всеми остальными и его вероятная роль заключается в том, чтобы все части комплекса NER находились на своих местах к тому моменту, как будет произведён надрез.

Особенно тесно XPA сотрудничает с белком RPA, связывающим одностороннюю ДНК и состоящим из трех субъединиц (RPA70, RPA32 и RPA14). Считается, что XPA и RPA совместно связываются с ДНК [94]. Оптимальный участок связывания ДНК для RPA состоит примерно из 30 нуклеотидов, то есть как раз такой, какой подвергается вырезанию при NER. Полагают, что RPA прикрепляется к неповреждённой нити ДНК, и тем самым помогает двум эндонуклеазам ERCC1-XPF и XPG разместиться на их субстрате – повреждённой нити ДНК. RPA играет важную роль в координации событий эксцизии и репаративного синтеза [84].

XPG играет в NER структурную и ферментативную функцию. Структурно-специфичная эндонуклеаза XPG присоединяется к TFIIH и, по-видимому, остаётся с ним связанной, по крайней мере, при исполнении некоторых из своих функций [40]. После завершения сборки комплекса XPG производит разрез ДНК с 3'-конца, после чего разрезает 5'-конец. С другой стороны, недавнее исследование предполагает, что первой разрез совершает как раз ERCC1-XPF, для чего ему требуется присутствие, но не активность XPG [20]. Это подтверждается сведениями о том, что репарационный синтез может начаться и пройти до половины длины заполняемого разрыва ещё до инцизии ДНК ферментом XPG [102].

Инцизия рестриктазой XPF оставляет свободную 3'-гидроксильную группу, от которой репликационный механизм может сразу начать репарационный синтез. Напротив, разрезание XPG оставляет после себя 5'-фосфат, который не может служить началом для синтеза и необходим только на этапе лигирования [34].

Комплекс из TFIIH, XPA, RPA и XPG относительно устойчив и эксцизия запускается только после присоединения ERCC1-XPF, которая рекрутируется белком XPA [83].

После вырезания повреждённого олигонуклеотида, он остаётся связанным с TFIIH. Затем TFIIH присоединяет АТФ, а от олигонуклеотида освобождается. Освободивший-



ся олигонуклеотид связывается с RPA и впоследствии подвергается разложению [49].

На основании исследований *in vitro* считалось, что заполнение разрыва происходит с участием обычных факторов репликации: ДНК-полимераз  $\delta$  и  $\epsilon$ , скользящего «зажима» PCNA, пентамера RFC, который устанавливает «зажим» и RPA [4, 98]. Недавние исследования показали, что этот процесс на самом деле более сложен. Первой неожиданностью оказалось участие подверженной частым ошибкам ДНК-полимеразы  $\kappa$ . Предполагается, что она работает совместно с ДНК-полимеразой  $\delta$ . Совместно эти две полимеразы осуществляют приблизительно 50% NER. Остальные 50%, вероятно, производит ДНК-полимераза  $\epsilon$ . Для того, чтобы принимать участие в NER, каждая из трёх ДНК-полимераз требует своих факторов-партнеров. Для активации полимеразы  $\delta$  необходимы RFC и PCNA. Для полимеразы  $\kappa$  – PCNA и XRCC1 (белок, участвующий в BER). Для полимеразы  $\epsilon$  – модифицированная форма RFC, содержащая Ctf18. Отличаются ли чем-либо функционально пути репарации с использованием различных ДНК-полимераз, пока неизвестно [81].

Механизм последней стадии процесса NER – лигирования разрыва, оставшегося после репарационного синтеза – зависит от пролиферационного статуса клетки. Первоначально считалось, что оно осуществляется только с помощью ДНК-лигазы I, но, как выяснилось, активное участие принимают также ДНК-лигаза III $\alpha$  и XRCC1. В клетках, находящихся в состоянии покоя, ДНК-лигаза III $\alpha$  и ДНК-полимераза  $\delta$  для NER абсолютно необходимы, а в реплицирующих клетках они также используются, тогда как ДНК-полимераза  $\epsilon$  и ДНК-лигаза I используются исключительно в реплицирующих клетках [75].

Как и при всех операциях, совершаемых над ДНК, при NER необходима поддержка белков, модифицирующих хроматин, для получения доступа к нужным участкам ДНК. В общем случае при этом требуется участие двух компонентов: модификатора хвостовых частей гистонов, чтобы уменьшить сродство гистонов к ДНК, и АТФ-зависимых ферментов, переформирующих хромосомы, чтобы иметь возможность перемещать гистоны вдоль ДНК [99]. Исследования показали, что, как и следовало ожидать, NER замедляется при полностью сформированных нуклеосомах, и может неспецифически усиливаться в присутствии перестраивающих хроматин ферментов класса SNF2/SFI2 [37].

В общих чертах механизм NER был известен уже к началу нашего века, однако ис-

следования последнего десятилетия смогли значительно детализировать понимание разных стадий процесса, в особенности, касающихся сборки репаративного комплекса, опознания повреждений и роли NER в функционировании клетки в целом.

#### Лауреаты Нобелевской премии по химии 2015 года

Шведская Королевская Академия Наук присудила Нобелевскую премию 2015 г. по химии Томасу Линдалю (Tomas Lindahl) из Лаборатории Клэр-Холл Института Френсиса Крика в Хертфордшире (Великобритания), Полу Модричу (Paul Modrich) из Медицинского Института Ховарда Хьюса и Медицинской Школы при Университете Дьюка (США), а также Азиз Санкар (Aziz Sancar) из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (США) «за исследование механизма восстановления ДНК» [76].

*Томас Линдаль.* Вехой, отмечающей открытие BER, является выделение урацил-ДНК-гликозилазы *Escherichia coli* в 1974 г. Томасом Линдалем. Было ясно, что случайно попадающий в ДНК урацил (или образующийся в результате дезаминирования цитозина) должен как-то из неё элиминироваться. Линдаль искал ответственный за это фермент. Неожиданно для исследователей, это оказалась не эндонуклеаза, а фермент, расщепляющий связь между урацилом и рибозой – урацил-ДНК-гликозилаза. Линдаль предположил, что образующийся в результате участок, лишенный пуринового либо пиримидинового основания (AP-сайт) в дальнейшем должен проходить последовательную обработку AP-эндонуклеазой, экзонуклеазой, ДНК-полимеразой и лигазой. Таким образом, уже в самой первой статье были обрисованы основные этапы BER [59]. Первоначально Линдаль изучал нестабильность человеческой ДНК. Ему удалось охарактеризовать и количественно оценить эндогенные повреждения ДНК в работах 1970-80 гг. Исследуя открытый им процесс BER, он выделил несколько ключевых для этого процесса ферментов и описал короткозаплаточный и длиннозаплаточный механизмы BER [61, 76].

*Пол Модрич.* П. Модрич обнаружил в клетках механизм репарации, который исправляет неправильно спаренные основания. Сейчас этот механизм известен как репарация неспаренных оснований. Он первым установил репарацию мисмэтчей у бактерий: бактерии исправляли неправильно встроенные основания, введенные в ДНК вирусами, поражавшими бактерии. Впоследствии Модрич воссоздал и изучил процесс MMR *in vitro* и предположил,



что этот вид репарации может исправлять 99,9% таких ошибок, возникающих в ДНК человека во время репликации.

Его открытие стало важной вехой в исследованиях ДНК, связанной с заболеваниями человека. Например, известно, что врожденные дефекты белков MMR могут привести к наследственным вариантам рака толстой кишки. В течение нескольких лет исследования Модрича были сосредоточены на понимании того, как клетки репарируют мисмэтчи в ДНК. В серии исследований он показал, что репаративные ферменты бактерий различают метилированные участки ДНК для различения материнской и дочерней нити. В 1989 году он описал систему репарации, состоящую из ДНК-полимеразы III, экзонуклеазы I и ДНК-лигазы, которые могли восстановить мисмэтчи ДНК *in vitro*.

*Азиз Санкар.* Санкар открыл процесс, при котором клетки восстанавливают поврежденную УФ ДНК, удаляя весь нуклеотид, а не только поврежденное основание [95]. Он показал, что экзонуклеазы вырезают поврежденную часть ДНК размером около 12 нуклеотидов. Завершается этот процесс активацией ДНК-полимеразы, которая заполняет образовавшуюся брешь, а ДНК-лигазы сшивают отрезки цепи ДНК. У бактерий ремонт таких повреждений осуществляют фотолиазы, которые активируются видимым светом. Как обнаружил Санкар, в клетках млекопитающих сформированные под влиянием УФ димеры в ДНК исправляются в темноте [76].

В целом, результаты работы трех ученых, Томаса Линдаля, Пола Модрича и Азиза Санкара, полностью изменили представление о стабильности, повреждениях и репарации ДНК. Эта информация стала базой для последующих исследований о роли дефектов белков репарации в возникновении ряда заболеваний.

#### **Некоторые заболевания, вызванные дефектами белков эксцизионной репарации**

Дефицит или дефекты белков системы эксцизионной репарации приводят к возникновению у человека ряда наследственных, врожденных и приобретенных заболеваний.

Активные формы кислорода (АФК) являются побочным продуктом клеточного дыхания, повреждают ДНК. Механизм BER участвует в удалении окисленных оснований ДНК в ядрах и митохондриях. Таким образом, дефицит белков BER приводит к повышению уровня повреждения ДНК активными формами кислорода и участвует в развитии многих заболеваний человека, в том числе

преждевременного старения, нейродегенерации, рака и др. [5, 9, 48, 55, 64].

Неэффективность работы MMR может привести к возникновению наследственной формы неполипозного рака толстой кишки (ННПРТК), или синдрома Линча. ННПРТК составляет около 20% всех случаев sporadic колоректального рака. Этот вид рака является следствием накопления большого количества небольших вставок или делеций по всему геному. До двух третей случаев возникновения ННПРТК является следствием мутации генов, кодирующих MSH2 и MLH1. На сегодняшний день обнаружено более 70 различных мутаций генов репарации ДНК приводящих к развитию ННПРТК [6, 42, 87, 88].

Система эксцизионной репарации нуклеотидов была подробно изучена благодаря обнаружению у человека связанных с ней трех фенотипически разрозненных генетических заболеваний. Обширная симптоматика этих заболеваний отражает многочисленные биохимические дефекты, вызванные мутациями. Мутации белков, участвующих в NER, приводят к развитию пигментной ксеродермы, синдрому Коккейна и трихотиодистрофии. Эти заболевания дали названия некоторым группам ферментов, реализующим эксцизионную репарацию нуклеотидов: XP – xeroderma pigmentosum, TTD – trichothiodystrophy, CS – Cockayne syndrome [12, 27].

*Пигментная ксеродерма.* Больные XP имеют крайне выраженную чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению и 1000-кратное увеличение риска развития рака кожи. Кроме того, у таких больных наблюдается от 10 до 20-кратное увеличение риска развития нескольких видов рака внутренних органов в возрасте до 20 лет, средний возраст появления первой опухоли у больных XP – 8 лет. Нередки неврологические аномалии. Может быть вызвана мутациями в генах, кодирующих любой белок группы XP, от XPA до XPG [7, 51].

*Трихотиодистрофия.* Аутосомно-рецессивное заболевание, основным симптомом которого является специфическая ломкость волос, проявляющаяся в чередовании светлых и темных полос на волосе при микроскопическом исследовании, а также повышенная чувствительность кожи. Нередко сопровождается психической и умственной отсталостью. Вызывается мутациями в генах XPB и XPD [103].

*Синдром Коккейна.* Болезнь представляет собой задержку роста и развития, приводящую к карликовости, диспропорции конечностей, глухоте, психической и умственной отсталости и ускоренному старе-

нию, но не связанную с повышением числа опухолей. Пациенты обычно не переживают возраста 12 лет. Может вызываться мутациями в генах XPB, XPD и XPG, а также CSA и CSB [66, 112].

Весь комплекс систем репарации ДНК связан в единую сеть с ферментативными механизмами репликации ДНК, транскрипции, управления клеточным циклом, апоптозом. Отказ любой из этих систем способен приводить к мутациям и раковым заболеваниям. Судя по всему, существующий на сегодня список генов, участвующих в процессах репарации, далёк от полноты. Дальнейшая идентификация таких генов и уточнение репаративных механизмов не только будут важны для понимания жизнедеятельности клетки, но и сыграют роль в совершенствовании путей предотвращения рака и борьбе с другими заболеваниями.

### Список литературы

- Abbotts R. Human AP endonuclease 1 (APE1): from mechanistic insights to druggable target in cancer / R. Abbotts // *Cancer Treat. Rev.* – 2010. Vol. 36, № 5. – P. 425-435.
- Acharya S. hMSH2 forms specific mismatch-binding complexes with hMSH3 and hMSH6 / S. Acharya, T. Wilson, S. Gradia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1996. Vol. 93. – P. 13629-13634.
- Arana M.E. Mutator phenotypes due to DNA replication infidelity / M.E. Arana, T.A. Kunkel // *Semin Cancer Biol.* – 2010. Vol. 20. – P. 304-311.
- Araujo S.J. Nucleotide excision repair of DNA with recombinant human proteins: Definition of the minimal set of factors, active forms of TFIIH, and modulation by CAK / S.J. Araujo, F. Tirode, F. Coin // *Genes Dev.* – 2000. Vol. 14. – P. 349-359.
- Bartkova J. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis / J. Bartkova, Z. Horejsi, K. Koed // *Nature.* – 2005. Vol. 434. – P. 864-870.
- Bergink S. Recognition of DNA damage by XPC coincides with disruption of the XPC-RAD23 complex / S. Bergink, W. Toussaint, M.S. Luijsterburg // *J. Cell Biol.* – 2012. Vol. 196. – P. 681-688.
- Bootsma D. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy / D. Bootsma, K.H. Kraemer, J.E. Cleaver // In Vogelstein B. and Kinzler K.W. (eds) *The Genetic Basis of Human Cancer.* – 1998, McGraw-Hill, New York. – P. 245-274.
- Caldecott K.W. XRCC1 and DNA strand break repair / K.W. Caldecott // *DNA Repair (Amst).* – 2003. Vol. 2, № 9. – P. 955-969.
- Caldecott K.W. Single-strand break repair and genetic disease / K.W. Caldecott // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. Vol. 9. – P. 619-631.
- Cannavo E. Expression of the MutL Homologue hMLH3 in Human Cells and its Role in DNA Mismatch Repair / E. Cannavo, G. Marra, J. Sabates-Bellver // *Cancer Res.* – 2005. Vol. 65. – P. 10759-10766.
- Christmann M. Mechanisms of human DNA repair: an update / M. Christmann, M.T. Tomicic, W.P. Roos // *Toxicology.* – 2003. Vol. 193. – P. 3-34.
- Cleaver J.E. Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity / J.E. Cleaver, E.T. Lam, I. Revet // *Nat. Rev. Genet.* – 2009. Vol. 10, № 11. – P. 756-768.
- Coin F. Distinct roles for the XPB/p52 and XPD/p44 subcomplexes of TFIIH in damaged DNA opening during nucleotide excision repair / F. Coin, V. Oksenysh, J.M. Egly // *Mol. Cell.* – 2007. Vol. 26. – P. 245-256.
- Coin F. Nucleotide excision repair driven by the dissociation of CAK from TFIIH / F. Coin, V. Oksenysh, V. Mocquet // *Mol. Cell.* – 2008. Vol. 31. – P. 9-20.
- Compe E. TFIIH: When transcription met DNA repair / E. Compe, J.M. Egly // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2012. Vol. 13. – P. 343-354.
- Cooper P. Defective transcription-coupled repair of oxidative base damage in Cockayne syndrome patients from XP group G / P. Cooper, T. Nospikel, S. Clarkson // *Science.* – 1997. Vol. 275. – P. 990-993.
- Dianov G. Generation of single-nucleotide repair patches following excision of uracil residues from DNA / G. Dianov, A. Price, T. Lindahl // *Mol. Cell Biol.* – 1992. Vol. 12. – P. 1605-1612.
- Dianov G.L. Role of DNA polymerase beta in the excision step of long patch mammalian base excision repair / G.L. Dianov, R. Prasad, S.H. Wilson // *J. Biol. Chem.* – 1999. Vol. 274. – P. 13741-13743.
- Drummond J.T. Isolation of an hMSH2-p160 heterodimer that restores DNA mismatch repair to tumor cells / J.T. Drummond, G.-M. Li, M.J. Longley // *Modrich P. Science.* – 1995. Vol. 268. – P. 1909-1912.
- Fagbemi A.F. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair / A.F. Fagbemi, B. Orelli, O.D. Scharer // *DNA Repair (Amst).* – 2011. Vol. 10. – P. 722-729.
- Fan L. Conserved XPB core structure and motifs for DNA unwinding: Implications for pathway selection of transcription or excision repair / L. Fan, A.S. Arvai, P.K. Cooper // *Mol. Cell.* – 2006. Vol. 22. – P. 27-37.
- Fishel R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer / R. Fishel, M.K. Lescoe, M.R. Rao // *Cell.* – 1993. Vol. 75. – P. 1027-1038.
- Flaherty D.M. AP Endonucleases and the Many Functions of Ref-1 / D.M. Flaherty, M.M. Martha, G.W. Hunninghake // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2001. Vol. 25, № 6. – P. 664-667.
- Fortini P. The Type of DNA Glycosylase Determines the Base Excision Repair Pathway in Mammalian Cells / P. Fortini, E. Parlanti, O.M. Sidorkina // *J. Biol. Chem.* – 1999. Vol. 274, № 21. – P. 15230-15236.
- Fousteri M. Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects / M. Fousteri, L.H. Mullenders // *Cell Res.* – 2008. Vol. 18, № 1. – P. 73-84.
- Frosina G. Two pathways for base excision repair in mammalian cells / G. Frosina, P. Fortini, O. Rossi // *J. Biol. Chem.* – 1996. Vol. 271. – P. 9573-9578.
- Garfinkel D. J. M. Nucleotide Excision Repair, Genome Stability, and Human Disease: New Insight from Model Systems / D. J. Garfinkel, A. M. Bailis // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2002. Vol. 2, № 2. – P. 55-60.
- Genschel J. Isolation of MutSβ from Human Cells and Comparison of the Mismatch Repair Specificities of MutSβ and MutSa / J. Genschel, S.J. Littman, J.T. Drummond // *J. Biol. Chem.* – 1998. Vol. 273. – P. 19895-19901.
- Genschel J. Human exonuclease I is required for 5' and 3' mismatch repair / J. Genschel, L.R. Bazemore, P. Modrich // *J. Biol. Chem.* – 2002. Vol. 277. – P. 13302-13311.
- Gillet L.C. Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair / L.C. Gillet, O.D. Scharer // *Chem. Rev.* – 2006. Vol. 106. – P. 253-276.
- Gilljam K.M. Nucleotide excision repair is associated with the replisome and its efficiency depends on a direct interaction between XPA and PCNA / K.M. Gilljam, R. Muller, N.B. Liabakk // *PLoS ONE.* – 2012. Vol. 7. – P. 49-199.
- Goellner E.M. Exonuclease I-dependent and independent mismatch repair / E.M. Goellner, C.D. Putnam, R.D. Kolodner // *DNA Repair.* – 2015. Vol. 32. – P. 24-32.
- Gradia S. hMSH2-hMSH6 forms a hydrolysis-independent sliding clamp on mismatched DNA / S. Gradia, D. Subramanian, T. Wilson // *Mol. Cell.* – 1999. Vol. 3. – P. 255-261.

34. Grasby J.A. Unpairing and gating: Sequence-independent substrate recognition by FEN superfamily nucleases / J.A. Grasby, L.D. Finger, S.E. Tsutakawa // *Trends Biochem. Sci.* – 2012. Vol. 37. – P. 74-84.
35. Gu Y. Human MutY homolog, a DNA glycosylase involved in base excision repair, physically and functionally interacts with mismatch repair proteins humanMutS homolog 2/ humanMutS homolog 6 / Y. Gu, A. Parker, T.M. Wilson // *J. Biol. Chem.* – 2002. Vol. 277. – P. 11135-11142.
36. Hanawalt P.C. Transcription-coupled DNA repair: two decades of progress and surprises / P.C. Hanawalt, G. Spivak // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. Vol. 9, № 12. – P. 958-970.
37. Hara R. The SWI/SNF chromatin-remodeling factor stimulates repair by human excision nuclease in the mononucleosome core particle / R. Hara, A. Sancar // *Mol. Cell. Biol.* – 2002. Vol. 22. – P. 6779-6787.
38. Harrington J.M. Saccharomyces cerevisiae Msh2-Msh3 acts in repair of base-base mispair / J.M. Harrington, R.D. Kolodner // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. Vol. 27. – P. 6546-6554.
39. Hess M.T. Bipartite substrate discrimination by human nucleotide excision repair / M.T. Hess, U. Schwitter, M. Petretta // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. Vol. 94. – P. 6664-6669.
40. Ito S. XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: Implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients / S. Ito, I. Kuraoka, P. Chymkowitz, E. Compe, A. Takedachi, C. Ishigami, F. Coin, J.M. Egly, K. Tanaka // *Mol. Cell.* – 2007. Vol. 26. – P. 231-243.
41. Iyer R.R. MutLa and proliferating cell nuclear antigen share binding sites on MutSβ / R.R. Iyer, A. Pluciennik, J. Genschel // *J. Biol. Chem.* – 2010. Vol. 285. – P. 11730-11739.
42. Jacob S. DNA mismatch repair defects: role in colorectal carcinogenesis / S. Jacob, F. Praz // *Biochimie.* – 2002. Vol. 84, № 1. – P. 27-47.
43. Jacobs A.L. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond / A.L. Jacobs, P. Schar // *Chromosoma.* – 2012. Vol. 121, № 1. – P.1-20.
44. Jiricny J. Replication errors: cha(II)nging the genome / J. Jiricny // *EMBO J.* – 1998. Vol. 17. – P. 6427-6436.
45. Jiricny, J. The multifaceted mismatch-repair system / J. Jiricny // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. Vol. 7. – P. 335-346.
46. Jiricny J. Postreplicative Mismatch Repair / J. Jiricny // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* – 2013. – 5(4). URL: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/5/4/a012633>.
47. Kadyrov F.A. Endonucleolytic function of MutLa in human mismatch repair / F.A. Kadyrov, L. Dzantiev, N. Constantin // *Cell.* – 2006. Vol. 126. – P. 297-308.
48. Karanjawala Z.E. DNA damage and aging / Z.E. Karanjawala, M.R. Lieber // *Mech. Ageing Dev.* – 2004. Vol. 125. – P. 405-416.
49. Kemp M.G. Mechanism of release and fate of excised oligonucleotides during nucleotide excision repair / M.G. Kemp, J.T. Reardon, L.A. Lindsey-Boltz // *J. Biol. Chem.* – 2012. Vol. 287. – P. 22889-22899.
50. Klungland A. Second pathway for completion of human DNA base excision-repair: reconstitution with purified proteins and requirement for DNase IV (FEN1) / A. Klungland, T. Lindahl // *EMBO J.* – 1997. Vol. 16. – P. 3341-3348.
51. Kraemer K.H. Sunlight and skin cancer: another link revealed / K.H. Kraemer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. Vol. 94. – P. 11-14.
52. Kubota Y. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein / Y. Kubota, R.A. Nash, A. Klungland // *EMBO J.* – 1996. Vol. 15. – P. 6662-6670.
53. Kunkel T.A. DNA mismatch repair / T.A. Kunkel, D.A. Erie // *Annu. Rev. Biochem.* – 2005. Vol. 74. – P. 681-710.
54. Leach F.S. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / F.S. Leach, N.C. Nicolaides, N. Papadopoulos // *Cell.* – 1993. Vol. 75. – P. 1215-1225.
55. Leandroab G.S. The impact of base excision DNA repair in age-related neurodegenerative diseases / G.S. Leandroab, P. Sykora, V.A. Bohr // *Mutation Res./Fund. Mol. Mech. Mutagenesis.* – 2015. Vol. 776 – P. 31-39.
56. Li M. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 / M. Li, D.M. Wilson 3rd // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. Vol. 20, № 4. – P.678-707.
57. Li G.M. Restoration of mismatch repair to nuclear extracts of H6 colorectal tumor cells by a heterodimer of human MutL homologs / G.M. Li, P. Modrich // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1995. Vol. 92. – P. 1950-1954.
58. Li G.M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair / G.M. Li // *Cell. Res.* – 2008. Vol. 18. – P. 85-98.
59. Lindahl T. An N-glycosidase from Escherichia coli that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues / T. Lindahl // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1974. Vol. 71. – P. 3649-3653.
60. Lindahl T. DNA glycosylases, endonucleases for apurinic/apyrimidinic sites and base excision repair. / T. Lindahl // *Prog. Nucleic Acids Res Mol. Biol.* – 1979. Vol. 22. – P. 135-192.
61. Lindahl T. Repair of endogenous DNA damage / T. Lindahl, D.E. Barnes // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 2000. Vol. 65. – P.127-133.
62. Liu Y. Flap endonuclease 1: a central component of DNA metabolism / Y. Liu, H. I. Kao, R.A. Bambara // *Annu Rev Biochem.* – 2004. Vol. 73. – P. 589-615.
63. Liu Y. Probing for DNA damage with beta-hairpins: Similarities in incision efficiencies of bulkyDNA adducts by prokaryotic and human nucleotide excision repair systems in vitro / Y. Liu, D. Reeves, K. Kropachev // *DNA Repair (Amst).* – 2011. Vol. 10. – P. 684-696.
64. Lombard D.B. DNA repair, genome stability, and aging / D.B. Lombard, K.F. Chua, R. Mostoslavsky // *Cell.* – 2005. Vol. 120. – P. 497-512.
65. Longley M.J. DNA polymerase delta is required for human mismatch repair in vitro / M.J. Longley, A.J. Pierce, P. Modrich // *J. Biol. Chem.* – 1997. Vol. 272. – P. 10917-10921.
66. Machado C.R. Human DNA repair diseases: From genome instability to cancer / C.R., Machado, C.F.M. Menck // *Braz. J. Genet.* – 1997. Vol. 20, № 4.
67. Malanga M. The role of poly(ADP-ribose) in the DNA damage signaling network / M. Malanga, F.R. Althaus // *Biochem. Cell. Biol.* – 2005. Vol. 83, № 3. – P. 354-364.
68. Marintchev A. Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain / A. Marintchev, M.A. Mullen, M.W. Maciejewski // *Nat. Struct. Biol.* – 1999. Vol. 6, № 9. – P. 884-893.
69. Mathews L.A. DNA Repair of Cancer Stem Cells / L.A. Mathews, S.M. Cabarcas, E.M. Hurt // Springer, 2013. – 178 p.
70. Matsumoto Y. Excision of deoxyribose phosphate residues by DNA polymerase beta during DNA repair / Y. Matsumoto, K. Kim // *Science.* – 1995. Vol. 269. – P. 699-702.
71. Matsumoto Y. Reconstitution of proliferating cell nuclear antigen-dependent repair of apurinic/apyrimidinic sites with purified human proteins / Y. Matsumoto, K. Kim, J. Hurwitz // *J. Biol. Chem.* – 1999. Vol. 274. – P. 33703-33708.
72. Min J.H. Recognition of DNA damage by the Rad4 nucleotide excision repair protein / J.H. Min, N.P. Pavletich // *Nature.* – 2007. Vol. 449. – P. 570-575.
73. Mocquet V. The human DNA repair factor XPC-HR23B distinguishes stereoisomeric benzo[a]pyrenyl-DNA lesions / V. Mocquet, K. Kropachev, M. Kolbanovskiy // *EMBO J.* – 2007. Vol. 26. – P. 2923-2932.
74. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair / P. Modrich // *J. Biol. Chem.* – 2006. Vol. 281. – P. 30305-30309.
75. Moser J. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III α in a cell-cycle-specific manner / J. Moser, H. Kool, I. Giakzidis // *Mol. Cell.* – 2007. Vol. 27. – P. 311-323.
76. Mughes G. Nobel Prize in Chemistry for DNA repair / G. Mughes // *Current science.* – 2015. Vol. 109, № 9, 10 November. – P. 1533-1536.



77. Natrajan G. Structures of Escherichia coli DNA mismatch repair enzyme MutS in complex with different mismatches: A common recognition mode for diverse substrates / G. Natrajan, M.H. Lamers, J.H. Enzlin // *Nucleic Acids Res.* – 2003. Vol. 31. – P. 4814-4821.
78. Nicolaides N.C. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer / N.C. Nicolaides, N. Papadopoulos, B. Liu // *Nature.* – 1994. Vol. 371. – P. 75-80.
79. Nilsen H. Base excision repair in a network of defence and tolerance / H. Nilsen, H.E. Krokan // *Carcinogenesis.* – 2001. Vol. 22, № 7. – P. 987-998.
80. Ng J.M. A novel regulation mechanism of DNA repair by damage-induced and RAD23-dependent stabilization of xeroderma pigmentosum group C protein / J.M. Ng, W. Vermeulen, G.T. van der Horst // *Genes Dev.* – 2003. Vol. 17. – P. 1630-1645.
81. Ogi T. Three DNA polymerases, recruited by different mismatch-binding activity in human cells / F. Palombo, P. Gallinari, I. Iaccarino // *Science.* – 1995. Vol. 268. – P. 1912-1914.
82. Olsen A-K. Highly efficient base excision repair (BER) in human and rat male germ cells / A-K. Olsen, H. Bjortuft, R. Wiger // *Nucleic Acids Res.* – 2001. Vol. 29, № 8. – P. 1781-1790.
83. Orelli B. The XPA-binding domain of ERCC1 is required for nucleotide excision repair but not other DNA repair pathways / B. Orelli, T.B. McClendon, O.V. Tsodikov // *J. Biol. Chem.* – 2010. Vol. 285. – P. 3705-3712.
84. Overmeer R.M. Replication protein A safeguards genome integrity by controlling NER incision events / R.M. Overmeer, J. Moser, M. Volker // *J. Cell Biol.* – 2011. Vol. 192. – P. 401-415.
85. Palombo F. GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells / F. Palombo, P. Gallinari, I. Iaccarino // *Science.* – 1995. Vol. 268. – P. 1912-1914.
86. Palombo F. hMutSbeta, a heterodimer of hMSH2 and hMSH3, binds to insertion/deletion loops in DNA / F. Palombo, I. Iaccarino, E. Nakajima // *Curr. Biol.* – 1996. Vol. 6. – P. 1181-1184.
87. Peltomäki P. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer / P. Peltomäki, A. de la Chapelle // *Adv. Cancer Res.* – 1997. Vol. 71. – P. 93-119.
88. Pena-Diaz J. Mammalian mismatch repair: Error-free or error-prone? / J. Pena-Diaz, J. Jiricny // *Trends Biochem. Sci.* – 2012. Vol. 37. – P. 206-214.
89. Pluciennik A. Protein roadblocks and helix discontinuities are barriers to the initiation of mismatch repair / A. Pluciennik, P. Modrich // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2007. Vol. 104. – P. 12709-12713.
90. Pluciennik A. PCNA function in the activation and strand direction of MutLalpha endonuclease in mismatch repair / A. Pluciennik, L. Dzantiev, R.R. Lyer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. Vol. 107. – P. 16066-16071.
91. Podlitsky A.J. DNA synthesis and dRPase activities of polymerase beta are both essential for single-nucleotide patch base excision repair in mammalian cell extract / A.J. Podlitsky, I.I. Dianova, S.H. Wilson // *Biochemistry.* – 2001. Vol. 40. – P. 809-813.
92. Prasad R. Specific interaction of DNA polymerase beta and DNA ligase I in a multiprotein base excision repair complex from bovine testis / R. Prasad, R.K. Singhal, D.K. Srivastava // *J. Biol. Chem.* – 1996. Vol. 271. – P. 16000-16007.
93. Sachadyn P. Conservation and diversity of MutS proteins / P. Sachadyn // *Mutat. Res.* – 2010. Vol. 694. – P. 20-30.
94. Saijo M. Nucleotide excision repair by mutant xeroderma pigmentosum group A (XPA) proteins with deficiency in interaction with RPA / M. Saijo, A. Takedachi, K. Tanaka // *J. Biol. Chem.* – 2011. Vol. 286. – P. 5476-5483.
95. Sancar A. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints / A. Sancar, L.A. Lindsey-Boltz, K. Unsal-Kacmaz, S. Linn // *Annu. Rev. Biochem.* – 2004. Vol. 73. – P. 39-85.
96. Scharer O.D. Recent progress in the biology, chemistry and structural biology of DNA glycosylases / O.D. Scharer, J. Jiricny // *Bioessays.* – 2001. Vol. 23. – P. 270-281.
97. Scharer O.D. Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes / O.D. Scharer // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2013. Vol. 5, № 10. – P. 1-20.
98. Shivji M.K. Nucleotide excision repair DNA synthesis by DNA polymerase epsilon in the presence of PCNA, RFC, and RPA / M.K. Shivji, V.N. Podust, U. Hubscher // *Biochemistry.* – 1995. Vol. 34. – P. 5011-5017.
99. Smerdon M.J. Nucleosome rearrangement in human chromatin during UV-induced DNA-repair [sic] synthesis / M.J. Smerdon, M.W. Lieberman // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1978. Vol. 75. – P. 4238-4241.
100. Sobol R.W. Requirement of mammalian DNA polymerase-beta in base-excision repair / R.W. Sobol, J.K. Horton, R. Kuhn // *Nature.* – 1996. Vol. 379. – P. 183-186.
101. Srivastava D.K. Mammalian abasic site base excision repair. Identification of the reaction sequence and rate-determining steps / D.K. Srivastava, B.J. Berg, R. Prasad // *S.H. J. Biol. Chem.* – 1998. Vol. 273. – P. 21203-21209.
102. Staresinic L. Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair / L. Staresinic, A.F. Fagbemi, J.H. Enzlin // *EMBO J.* – 2009. Vol. 28. – P. 1111-1120.
103. Stefanini, M. A new nucleotide-excision-repair gene associated with the disorder trichothiodystrophy / M. Stefanini, W. Vermeulen, G. Weeda // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. Vol. 53. – P. 817-821.
104. Stucki M. Mammalian base excision repair by DNA polymerases delta and epsilon / M. Stucki, B. Pascucci, E. Parlanti // *Oncogene.* – 1998. Vol. 17. – P. 835-843.
105. Sugasawa K. A multistep damage recognition mechanism for global genomic nucleotide excision repair / K. Sugasawa, T. Okamoto, Y. Shimizu // *Genes Dev.* – 2001. Vol. 15. – P. 507-521.
106. Surtees J.A. Mismatch repair factor MSH2-MSH3 binds and alters the conformation of branched DNA structures predicted to form during genetic recombination / J.A. Surtees, E. Alani // *J. Molec. Biol.* – 2006. Vol. 360. – P. 523-536.
107. Tapias A. Ordered conformational changes in damaged DNA induced by nucleotide excision repair factors / A. Tapias, J. Auriol, D. Forget // *J. Biol. Chem.* – 2004. Vol. 279. – P. 19074-19083.
108. Taricani L. Phenotypic enhancement of thymidylate synthetase pathway inhibitors following ablation of Neil1 DNA glycosylase/lyase / L. Taricani, F. Shanahan, R.H. Pierce // *Cell Cycle.* – 2010. Vol. 9, № 24. – P. 4876-4883.
109. Tomkinson A.E. Completion of base excision repair by mammalian DNA ligases. / A.E. Tomkinson, L. Chen, Z. Dong // *Prog. Nucleic Acid Res Mol. Biol.* – 2001. Vol. 68. – P. 151-164.
110. Van Oosterwijk M F. The sensitivity of Cockayne's syndrome cells to DNA-damaging agents is not due to defective transcription-coupled repair of active genes / M F. Van Oosterwijk, A. Versteeg, R. Filon // *Mol. Cell Biol.* – 1996. Vol. 16. – P. 4436-4444.
111. Vermeulen W. Mammalian nucleotide excision repair and syndromes / W. Vermeulen, J. de Boer, E. Citterio // *Biochem. Soc. Trans.* – 1997. Vol. 25, № 1. – P. 309-315.
112. Vermeulen W. Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome / W. Vermeulen, J. Jaeken, D. Bootsma // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. Vol. 53. – P. 185-192.
113. Vidal A.E. XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions / A.E. Vidal, S. Boiteux, I.D. Hickson // *EMBO J.* – 2001. Vol. 20. – P. 6530-6539.
114. Wang W. The human Rad9-Rad1-Hus1 checkpoint complex stimulates flap endonuclease 1 / W. Wang, P. Brandt, M.L. Rossi // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. Vol. 101, № 48. – P. 16762-16767.
115. Wilson 3rd D.M. The major human abasic endonuclease: formation, consequences and repair of abasic lesions in DNA / D.M. Wilson 3rd, D. Barsky // *Mutat. Res.* – 2001. Vol. 485. – P. 283-307.
116. Zhou J. A role for p53 in base excision repair / J. Zhou, J. Ahn, S.H. Wilson // *EMBO J.* – 2001. Vol. 20. – P. 914-923.



УДК 616-089: 35.082.21

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗРАСТНОЙ КРИТЕРИЙ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

<sup>1,2</sup>Карамова Р.Ф., <sup>1,2</sup>Хасанов А.Г., <sup>1,2</sup>Нафикова Р.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: Reggi\_angel@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 8 Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

Биологический возраст (БВ) – одно из фундаментальных понятий современного учения о развитии и старении человека [20]. Представления о биологическом возрасте позволяют изучить количественные закономерности процесса возрастной изменчивости [13]. БВ может опережать либо отставать от хронологического возраста. Введение понятия «биологический возраст» объясняется тем, что календарный (паспортный, хронологический) возраст не является достаточным критерием состояния здоровья и трудоспособности человека. Понятие БВ используется в современной медицине и область его применения расширяется. Изучение БВ рассматривается как наиболее перспективный путь уточнения особенностей больных хирургической патологией, а его определение – в оценке адаптационных резервов организма. Исходя из вышесказанного, возникает необходимость осветить актуальность учета и оценки БВ в хирургической практике.

**Ключевые слова:** биологический возраст, хирургия, хирургические заболевания, хирургическое лечение

## A NEW LOOK AT THE AGE CRITERION SURGICAL PATIENTS

<sup>1,2</sup>Karamova R.F., <sup>1,2</sup>Khasanov A.G., <sup>1,2</sup>Nafikova R.A.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: Reggi\_angel@mail.ru;

<sup>2</sup>City clinical hospital № 8, Ufa

Biological age (BA) is one of the fundamental concepts of the modern theory of development and aging [20]. Representations about biological age allows the study of quantitative regularities of process of age-related variability [13]. BV may be ahead or behind chronological age. The introduction of the concept of «biological age» due to the fact that the calendar (passport, chronological) age is not a sufficient criterion of health condition and working capacity of the person. The concept of BA being used in modern medicine and its scope is expanding. The study of VWD is considered as the most promising way of clarifying features of the patients with surgical pathology and its definition in the evaluation of adaptive reserves of the body. Based on the foregoing, there is a need to highlight the relevance of considering and evaluating BV in surgical practice.

**Keywords:** biological ages, surgery, surgical diseases, surgical treatment

Возрастом называют период от рождения до момента его исчисления [3, 4, 6, 14]. Это определение подходит для хронологического (паспортного или календарного) возраста, который является общепринятым для оценки зрелости организма. Однако наблюдаемые отличия индивидуальных особенностей развития организма от средних показателей послужили основанием для введения понятия «биологический возраст».

Биологический возраст (БВ) – модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции. БВ отражает неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма [5, 13]. БВ может не соответствовать хронологическому. Применительно к человеку выделяют возрастные периоды – это те сроки, на протяжении которых совершаются определенные морфологические и функциональные сдвиги в отдельных тканях, органах и всем

организме [6, 10, 11]. Для каждого возрастного периода имеются четкие критерии оценки биологического возраста, которые позволяют проводить его сопоставление на самых различных уровнях.

Оценить биологический возраст можно на любом этапе развития человека, начиная с момента оплодотворения [20, 22, 28]. Основными критериями биологического возраста взрослых людей (от 16 до 20 паспортных лет у женщин и от 17 до 21 года – у мужчин) считаются:

- зрелость (оценивается на основе развития вторичных половых признаков)
- скелетная зрелость (оценивается по срокам и степени окостенения скелета)
- зубная зрелость (оценивается по срокам прорезывания молочных и постоянных зубов, стертость зубов)
- морфологическая и психологическая зрелость,
- показатели зрелости отдельных физиологических систем организма на основании возрастных изменений микроструктур различных органов [6, 21, 22, 27].

Биологический возраст рассматривается также как показатель уровня износа структуры и функции определенного элемента организма, группы элементов и организмов в целом, выраженный в единицах времени путем соотнесения значений, замеренных индивидуальных биомаркеров с эталонными средние популяционными кривыми зависимостей изменений этих биомаркеров от календарного возраста [3, 28].

Активное изучения биологического возраста началось в 30-40-е годы XX в. в трудах российских ученых В.Г. Штефко, Д.Г. Рохлина и других. В 1935 году отечественный ученый П.Н. Соколов разработал таблицу возрастных сдвигов для определения информативных признаков по степени их интенсивности. В.П. Скулачев связывал процессы старения с накоплением свободных радикалов в митохондриях. В 1960-70 гг. Скулачев и его коллеги совместно с группой профессора Е.М. Либермана в Академии Наук СССР разработали способ доставки антиоксидантов в митохондрии (использовали липофильные катионы). В 1974 г. такие катионы названы известным американским биохимиком Д. Грином «ионами Скулачева» [30]. В 1975 году Т.Л. Дубина и А.Н. Разумович опубликовали первый обзор на русском языке по биологическому возрасту. В 80-е годы сотрудниками Института геронтологии АМН СССР под руководством В.П. Войтенко интенсивно разрабатываются методы определения биологического возраста. В настоящее время исследование биологического возраста проводятся в Пермской медицинской академии в лаборатории онтогенеза.

С целью обоснования причин старения организма было выдвинуто огромное количество теорий, среди которых нет ни одной, которая бы полностью объясняла данный механизм. Среди имеющих теорий наибольшую популярность получили:

– теория накопления мутаций, которая была выдвинута Питером Медавара. Согласно ей, мутации, возникающие на поздних стадиях онтогенеза, не подвергаются мощному воздействию естественного отбора и носят нейтральный характер, сохраняясь в организме индивида [19]. Чем больше продолжительность жизни человека, тем больше их накапливается, что в свою очередь и приводит к постарению организма;

– генная теория: гены, ответственные за формирование организма и дающие преимущественное выживание на ранних этапах онтогенеза, оказывают патологическое воздействие на данный организм в более поздних стадиях [23, 31];

– теория «программного старения»: сформулирована Августом Вейсманом [Weisman et al., 1891], согласно которой старение является частью онтогенеза и контролируется на генетическом уровне. Целью данного процесса является исключение старших особей, не способных к размножению из числа конкурентов за ресурсы [17, 18, 25];

– теломеразная теория старения: А.М. Оловников установил, что при матричном синтезе полинуклеотидов ДНК – полимеразы не в состоянии полностью воспроизвести линейную матрицу, реплика становится короче в ее начальной стадии [Olovnikov, 1996].

Существуют и другие подходы к теоретическому объяснению старения. В.М. Дильман предложил разделить теории старения согласно четырем моделям возникновения болезней (экологической, генетической, аккумуляционной и онтогенетической). Наиболее полный перечень основных теорий старения представлен Шульц-Аленом (1997), в котором теории разделены на вероятные (стохастические) теории и теории программного старения [3, 26, 27]. Проблема БВ является ключом для изучения влияния времени на изменения организма на всех этапах индивидуального развития от рождения до смерти, объединяемых термином онтогенез. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни. Согласно антропологическим данным, составленным по находкам в восточном Средиземноморье и Греции, средняя продолжительность жизни в определенные периоды истории была различной: в 9000-7000 до н.э. составляла 35,4 лет; 5000-3000 до н.э. – 33,6 лет; 2000-1500 до н.э.-36,5; 1450-1150 до н.э.-39,6; 650-300 до н.э.-44,1; 120-600 – 38,8; 1800-1920.40 лет; 1980-71,0. [24]. Увеличение продолжительности жизни связано с постепенным устранением причин, приводящих к смерти людей: температура (холод, жара), голод, инфекционные заболевания. Однако, несмотря на понимание патогенеза многих болезней, создания огромного количества лекарственных препаратов, люди продолжают умирать в различном возрасте. Вылечивая одно заболевание, человек подвергается другому, приводящему к летальному исходу. Следовательно, существуют механизмы, протекающие в организме независимо от нас, имеющие обобщенное название-старение. Но, как известно, старение – строго индивидуальный процесс, поэтому становится необходимым определять биологический возраст, а не ориентироваться на паспортный. Определение биологического

возрастает мера биологических возможностей, определяющая прожитое и мера предстоящей продолжительности жизни, мера системной дезинтеграции организма в процессе старения, степень жизнеспособности и мера измерения во времени биологических возможностей организма [15, 29].

Паспортный возраст учитывается во всех сферах деятельности человека: в конституционном праве (конституционный возраст), в гражданском праве (определение право-, дееспособности), возраст в семейном праве, возраст в криминальном праве. Но, как наиболее важный показатель, возраст учитывается в современной медицине и область его применения расширяется. БВ учитывают с целью оценки профилактики старения, эффективности геропротекторов в медицине труда, факторов риска преждевременного старения, влияния БВ у спортсменов, у больных терапевтического профиля. БВ больных ишемической болезнью сердца является одним из важнейших критериев тяжести заболевания [16]. БВ является фактором, существенно влияющим на течение язвенной болезни [2].

Изучение БВ представляет собой перспективный путь уточнения особенностей старения больных соматической патологией, которое необходимо для оценки адаптационных резервов организма.

Научной литературы, в которой были бы описаны влияние и оценка БВ в хирургической практике, не было найдено. При работе с больными любого профиля проводят опрос с целью установления его личных данных, в том числе – возраста. Для каждого паспортного возраста существуют определенные нормы показателей лабораторных и инструментальных исследований, на которые ориентируется врач при постановке диагноза. В отличие от терапевтических больных, в хирургии проводят не только консервативную терапию, но и оперативные вмешательства, где возраст пациента также играет не малую роль при выборе техники, объема проводимой операции, определении риска анестезии и т.д.

Острые заболевания органов брюшной полости представляют серьезную проблему для хирургов, анестезиологов и реаниматологов. Это связано с рядом обстоятельств. Во-первых, основное заболевание, приведшее больного в хирургический стационар, редко ограничивается местными проявлениями процесса, а сказывается на деятельности основных систем органов. Во многих случаях деструктивных воспалительных поражений органов брюшной полости (деструктивные формы аппендицита, холецистита, панкреатита и т.д.) развивается син-

дром системной воспалительной реакции. В хирургической практике нередко встречается и массивная кровопотеря. Возникновение такого рода осложнений достаточно быстро может привести к полиорганной дисфункции с тяжелыми расстройствами гемодинамики, дыхания, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, функции надпочечников, печени, почек и других органов. Во-вторых, острота заболевания и неотложная срочность помощи не оставляют или оставляют мало времени для обследования и подготовки больного к операции. В-третьих, на фоне функциональных и метаболических сдвигов часто существенно меняется эффект средств для анестезии, что обуславливает возможность ряда осложнений. И, наконец, весьма нередкое сочетание острого хирургического заболевания с сопутствующей патологией, усугубляет сложность задачи, стоящей перед хирургом и анестезиологом. Успех лечения в подобных случаях зависит не только от хорошо проведенной анестезии и радикальности вмешательства. Во многом он определяется правильной предоперационной оценкой состояния больного и пусть кратковременной, но, по возможности, эффективной его подготовкой. Некоторые особенности имеет и само анестезиологическое пособие. Важную роль играет интенсивная терапия в послеоперационном периоде, приобретающая часто решающее значение у больных с гнойным перитонитом, кишечной непроходимостью, панкреонекрозом и другими тяжелыми хирургическими заболеваниями.

Большинство используемых шкал оценки тяжести состояния больного учитывают возраст (календарный) и подсчет идет без учета БВ, который показывает реальные резервные возможности организма, и, следовательно, помогает назначить адекватную терапию, корректирующую возникшее патологическое состояние.

В настоящее время предложено достаточно большое количество различных методов, позволяющих определить БВ. Однако данные методы не получили широкого распространения т.к. их использование требует наличие специального оборудования и знания авторских изменений.

Старение проявляется изменениями различных показателей, позволяющих оценить степень старения. С этой целью разными авторами использовались около 150 клинико-физиологических, психометрических, иммунологических, антропометрических, биохимических, эндокринологических, цитологических и других показателей [12]. Для того, чтобы оценить БВ признаки ста-

рения должны удовлетворять целому ряду требований:

1) прежде всего, они должны отражать четкие возрастные изменения, которые поддаются описанию или измерению [6];

2) процесс оценки данных изменений не должен вызывать у испытуемого неприятные ощущения или ухудшать состояние здоровья;

3) методы определения БВ должны быть технически просты (это не свидетельствует о его низкой информативности);

4) сопряженность с важнейшими жизненными функциями и интегральной жизнеспособностью;

5) методы должны быть пригодными для скрининга большого населения.

В связи с отсутствием работ, посвященных определению БВ в хирургической практике, считаем необходимым осветить данную проблему и подобрать наиболее удобные, удовлетворяющие вышеперечисленным требованиям, способы определения БВ в хирургии.

Оценка БВ индивидуума – это общепризнанный (геронтологический) и неонкологический диагноз, не опирающийся на классификацию болезней [20]. Определение БВ есть такой метод постановки диагноза, который принципиально ориентирован на количественную оценку состояния организма через количественную оценку степени его постарения, «возрастного износа» [16]. Рассмотрим наиболее известные методы оценки БВ.

#### **Определение биологического возраста человека методом Войтенко В.П.:**

Для мужчин:  $BV = 27 + 0,22 \times АДС - 0,15 \times ЗДВ + 0,72 \times СОЗ - 0,15 \times СБ$

Для женщин:  $BV = 1,46 + 0,42 \times АДП + 0,25 \times МТ + 0,7 \times СОЗ - 0,14 \times СБ$

АДС – артериальное давление систолическое (мм рт.ст.), ЗДВ – продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (сек.), СБ – статическая балансировка (сек.), АДП – артериальное давление пульсовое (мм рт.ст.), МТ – масса тела (кг), СОЗ – субъективная оценка здоровья. Индекс самооценки здоровья определяется по специальному опроснику, включающим 29 вопросов [8].

Данный тест был разработан в Институте Геронтологии АМН СССР (Киев, 1984). В этом тесте обобщили большое количество признаков старения, поэтому тест считается простым в исполнении. Он основан на широких популяционных исследованиях и строится на принципах многомерной математической статистики, поэтому дает приемлемые результаты. Тест успешно используют в медицине, физиологии и психологии. Тест не предназначен для детей и подростков и наиболее точную оценку даёт для возрастной

категории старше 30 лет. Результаты данной методики, проведенной на больных хирургического профиля, могут быть незначительно искажены в связи с тем, что не все пациенты смогут, выполнить такие задания, как статическая балансировка. И, возможно, некоторые из больных будут находиться в тяжелом состоянии, и ответить на предложенные вопросы будет несколько затруднительно для них.

#### **Определение биологического возраста по Гусеву В.В.:**

$BV \text{ мужчин} = 26,985 + 0,215 \text{ АДС} - 0,149 \text{ ЗДВ} - 0,151 \text{ СБ} + 0,723 \text{ СОЗ}$

$BV \text{ женщин} = -1,463 + 0,415 \text{ АДП} - 0,140 \text{ СБ} + 0,248 \text{ МТ} + 0,694 \text{ СОЗ}$

АДС – артериальное давление систолическое (мм рт.ст.), ЗДВ – продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (сек.), СБ – статическая балансировка (сек.), АДП – артериальное давление пульсовое (мм рт.ст.), МТ – масса тела (кг), СОЗ – субъективная оценка здоровья, производится с помощью анкеты, включающей 29 определенных вопросов. После ответов на вопросы анкеты подсчитывается общее количество неблагоприятных ответов (оно может колебаться от 0 до 29). Число неблагоприятных ответов, выраженное цифрой от 0 до 29 входит в формулу для определения БВ, вместо стоящих в формуле букв СОЗ. Аналогичные недостатки (метод В.П. Войтенко) имеет данная формула.

#### **Определение биологического возраста по Белозеровой Л.М.:**

Для определения биологического возраста использовались показатели – моноциты (М), реакция оседания эритроцитов (СОЭ), общий белок (ОБ), мочевины (М1), креатинин (К) [7].

На основании метода множественной линейной регрессии разработана формула для определения БВ по крови в условных годах:

$BV = 91,1512 - 1,17 * М + 0,5683 * СОЭ - 0,4346 * ОБ + 2,2088 * М1 - 0,6613 * К$

Формулу Белозеровой Л.М. невозможно применить в хирургии, так как подобные заболевания в большинстве своем сопровождаются подъемом показателей крови, что существенно исказит результаты и даст ложное представление о БВ больного.

#### **Определение биологического возраста по Абрамовичу С.Г.:**

$BV \text{ мужчин} = 14,074 + 2,306 \cdot КСКВ + 0,154 \cdot ВГ + 0,618 \cdot ИМТ + 0,2 \cdot АДС + 3,621 \cdot ПВЧПС - 0,086 \cdot ЗИ - 0,019 \cdot ПФМ - 0,147 \cdot ИРС$

$BV \text{ женщин} = 18,409 + 2,447 \cdot КСКВ + 0,272 \cdot ВГ + 0,234 \cdot ОТ + 0,251 \cdot АДС + 0,018 \cdot ПВ - 0,094 \cdot ЗИ - 0,159 \cdot ИРС - 0,237 \cdot АДД - 0,895 \cdot КТ$

КСКВ – коэффициент старения кожи и волос (баллы), ВГ – возраст глаз (см),



ЗИ – зубной индекс (%), ИМТ – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), АДС – артериальное давление систолическое (мм рт.ст.), АДД – артериальное давление диастолическое (мм рт.ст.), ИРС – индекс работы сердца (отн. ед.), ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (%), ПФМ – пикфлоуметрия (л/мин), ОТ – окружность талии (см), ПВ – показатель внимания по пробе Бурдона (%), КТ – коэффициент терморегуляции (%) [1].

Применение формулы С.Г. Абрамовича в хирургии допустимо, однако, возможны небольшие погрешности результатов при измерении порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у больных в послеоперационном периоде. Поэтому, при учете результатов, следует брать во внимание состояние обследуемого.

**Определение биологического возраста по методу Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б.:**

Данный метод позволяет оценивать коэффициент скорости старения (КСС) для каждого индивида. В основу метода положена идея расчета уравнения, описывающего связь между маркерами телосложения и возрастом. Основными параметрами, необходимыми для расчета являются: масса тела (кг), длина тела стоя (м), окружность талии и бедер (см). Для расчета также необходимо знать календарный возраст испытуемого с точностью до 0,1 года.

Формула для оценки коэффициента скорости старения для мужчин (КСС<sub>м</sub>):

$$КСС_м = ОТ \times МТ / ОБ \times Р^2 \times (17,2 + 0,31 \times РЛ_м + 0,0012 \times РЛ_м^2)$$

Формула для оценки КСС у женщин:

$$КСС_ж = ОТ \times МТ / ОБ \times Р^2 \times (14,7 + 0,26 \times РЛ_ж + 0,001 \times РЛ_ж^2)$$

Где КСС<sub>м</sub> и КСС<sub>ж</sub> – коэффициенты скорости старения для мужчин и женщин, соответственно; ОТ – обхват талии; МТ – масса тела, ОБ – обхват бедер, Р – длина тела; РЛ<sub>м</sub> и РЛ<sub>ж</sub> – разница между календарным возрастом и возрастом онтогенетической нормы для мужчин и женщин соответственно. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, при КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения [9].

Данный метод соответствует требованиям (технически прост в проведении, процесс оценки не вызывает у больного неприятные ощущения, не ухудшает состояние здоровья, подходит для скрининговых исследований). Быстрое получение данных, подсчет их по формуле и получение результата дает возможность использовать данный метод для определения БВ в хирургической практике, в том числе для больных, поступающих в экстренном порядке.

Таким образом, проблема биологического возраста в хирургии, его влияние и оценка у больных хирургического профиля, приведет к правильно ориентированному подбору адекватной терапии с целью коррекции возникшего патологического состояния, позволит дифференцированно подходить к каждому пациенту при определении показаний к методу и объему хирургического лечения, что позволит существенно улучшить результаты лечения.

**Список литературы**

1. Абрамович Р.Г., Михалевич И.М., Щербакова А.В., Холмогоров Н.А., Ларионова Е.М., Коровина Е.О., Бархатова Е.В. Способы определения биологического возраста человека // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 46-48
2. Аникина Е.Б. Психологические особенности больных язвенной болезнью разного паспортного и биологического возраста: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 133 с.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 467 с.
4. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст как проблема теоретической и практической медицины // Medix. Anti-Aging. Антиэйджинг. Антистаріння: журн. укр. лікар. еліті. – 2010. – № 3. – С. 6-9.
5. Баходдина В.Ю., Негашева М.А. Эволюция и морфология человека: учебное пособие. – М.: Издательство Московского университета, 2014. – 344 с.
6. Белозерова Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека. // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2003. – Т. 4. – С. 108-112.
7. Белозерова Л.М. Определение биологического возраста по анализу крови // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 50-52.
8. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полухов А.М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. – 1984. – № 3. – С. 133-137.
9. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: пат. №. 2008130456/14 Рос. Федерация МПК А61В5/107 // Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б.; заявитель и патентообладатель ГУ НИЦЭМ СО РАМН.
10. Дерябин В.Е. Антропология: курс лекций. – М.: Издательство Московского университета, 2009. – 343 с.
11. Донцов В.И. Фундаментальные механизмы геронтопрофилактики. – М: Биоинформсервис, 2002.
12. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. – Минск: Наука и техника, 1975. – 168 с.
13. Крутько В.Н., Донцов В.И., Смирнова Т.М. Теория, методы и алгоритмы диагностики старения // Труды ИСА РАН. – 2005. – Т. 13. – С. 105-143.
14. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Значение определения биологического возраста в оценке адаптационных резервов организма при старении // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 12. – С. 148-149.
15. Москалёв А.А. Эволюционные представления о природе старения // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 1. – С. 9-20.
16. Позднякова Н.М. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Башук В.В. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 15-22.
17. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Кириллов В.И., Шавкунов С.А. Распределение полиморфизмов

- генов некоторых компонентов системы гемостаза больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 9-13.
18. Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 37-48.
19. Трубицын А.Г. Модифицированный вариант митохондриальной теории старения // Успехи геронтологии. – 2006. – № 18. – С. 21-28.
20. Смирнов В.М. Физиология человека. – М.: Медицина, 2001. – 608 с.
21. Исаева И.В., Воронин И.М., Ельникова М.А. Физиология старения: учебное пособие. – Тамбов: ТГУ им. Г.Р. Державина, 2004. – 104 с.
22. Филатова С.А., Безденежная Л.П., Андреева Л.С. Геронтология. – Ростов н/Д: Феникс, 2004. – 45 с.
23. Arbeev K.G., Akushevich I., Kulminski A.M., Arbeeveva L.S., Akushevich L., Ukraintseva S.V., Culminskaya I.V., Yashin A.I. Genetic model for longitudinal studies of aging, health, and longevity and its potential application to incomplete data // J. Theor. Biol. – 2009. – Vol. 258, № 1. – P. 103-111.
24. Angel L.J. Health as a crucial factor in the changes from hunting to developed farming in the eastern Mediterranean // Paleopathology at the Origins of Agriculture (proceedings of a conference held in 1982) / M.N. Cohen, G.J. Armelagos, (eds.). – Orlando: Academic Press, 1984. – P. 51-73.
25. Christensen K., Johnson T.E., Vaupel J.W. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights // Nature Reviews Genetics. – 2006. – Vol. 7, №. 6. – P. 436-448.
26. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Evolutionary theories of aging and longevity // Sci. World J. – 2002. – Vol. 2. – P. 339-356.
27. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Reliability theory of aging and longevity // Handbook of the Biology of Aging. – 2006. – Vol. 6. – P. 3-42.
28. Handbook of the Biology of Aging / E.J. Masoro, S.N. Austad. (eds.). – Academic press, 2006. – Vol. 1.
29. Pan Z., Chang C. Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity // Autoimmun. Rev. – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. A393-A403.
30. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., Chernyak B.V., Cherepanov D.A., Chistyakov V.A. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies // Curr. Drug Targets. – 2014. – № 12. – P. 800-26.
31. Williams G.C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // Science's SAGE KE. – 2001. – № 1. – P. 13.

УДК 612.014.4+612.067

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИИ И МЕХАНИЗМОВ ЕЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Лопатина А.Б.

ГОУ ВПО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь,  
e-mail: panachev@pstu.ru

В данном научном обзоре рассматриваются теоретические основы адаптации и механизмы ее обеспечения. Большая роль отведена в описании актуальности проблемы и значимости понимания адаптации для лечения и профилактики различных заболеваний. Показан тупиковый путь применения концепций доказательной медицины с позиций теории адаптационных реакций. Описаны стадии адаптационных процессов, особая роль уделяется удовлетворительной адаптации и неспецифическим механизмам защиты, благодаря которым и реализуется адекватный адаптационный ответ. Рассматривается концепция организма, как единого целого. Большая часть данного научного обзора посвящена описанию морфологического субстрата реализации адаптационного ответа, в частности процессам репарации ДНК. Подробно освещены механизмы репарации ДНК такие как, фотореактивация, мисматч-репарация, эксцизионная репарация нуклеотидов, рекомбинационная репарация, воссоединение негомологичных концов. Все эти молекулярные механизмы самовосстановления и саморегуляции ДНК являются материальной компонентой функциональных проявлений отдельных адаптационных реакций и адаптации в целом на уровне всего организма, будь то одноклеточная структура или организм человека в целом.

**Ключевые слова:** адаптация, неспецифические механизмы защиты, ДНК, восстановление

## THEORETICAL BASES OF ADAPTATION AND MECHANISMS OF ITS NATURE

Lopatina A.B.

Perm National Research Polytechnic University, Perm, e-mail: panachev@pstu.ru

This review examines the scientific adaptation of the theoretical foundations and mechanisms of its maintenance. A large role is given in the description of the relevance of the problem and understand the importance of adaptation for the treatment and prevention of various diseases. It showed a deadlock way applying the concepts of evidence-based medicine to the theory adaptation reactions. Described stage adaptation processes, the special role given satisfactory adaptation and non-specific defense mechanisms by which adequate and implemented adaptive response. The concept of the body as a whole. Most of the scientific review describes morphological substrate implementing adaptive response, in particular the process of DNA repair. Details covered DNA repair mechanisms such as photoreactivation, mismatch repair, nucleotide excision repair, recombination repair, non-homologous end reunion. All these molecular mechanisms of self-healing and self-repair of DNA is a material component of the functional manifestations of the individual adaptive responses and adaptation in general, at the level of the whole organism, whether unicellular or structure of the human body as a whole.

**Keywords:** adaptation, nonspecific defense mechanisms, DNA, repair

В настоящее время, все больше и больше людей болеют, несмотря на все успехи медицины и диагностики, на все более высококачественные препараты и медикаменты и на их доступность. Доказательная медицина все больше и глубже заблуждается в своем механистическом подходе к человеку, как к машине, а не к живому организму, в котором все органы и системы являются неделимым целым и не могут как существовать отдельно друг от друга, так и болеть, а тем более выздоравливать порознь [2].

На смену простым инфекционным болезням, которыми страдало средневековье, да и то в Европе, а не на Руси, приходят болезни неинфекционные, вылечить которые, при применяемых подходах не представляется возможным, если вдруг кто-нибудь из специалистов, исповедующих принципы доказательной медицины и преследует цель вылечить пациента, а не лечить его долго и безрезультатно. Перевести заболевание из

острого в хроническое, а затем продолжить его подавлять на этой стадии с помощью широкого ряда лекарственных препаратов, пожалуй, единственная цель медицины доказательной, которая служит, прежде всего не больному, как завещали корифеи и истые служители культа классической медицины, а производителям фармакологической продукции, чьи интересы очевидны и неоспоримы при лоббировании такого подхода.

Развитие главной открытой проблемы современной медицины – профилактики и лечения неинфекционных болезней, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертония, психические и онкологические заболевания, – привело к появлению множества лекарственных препаратов, которые далеко не всегда эффективны. При не критическом отношении к этой ситуации может возникнуть реальная угроза формирования *homo pharmacologicus*. Естественной альтернативой такому развитию событий является использование с целью

профилактики рационально дозированной адаптации к определенным факторам окружающей среды или таких химических веществ, которые в организме являются своеобразными «медиаторами» адаптации [8].

Клиническое мышление, так воспеваемое и восхваляемое среди студентов и докторов старого поколения в настоящее время не в цене и не в почете, ему не учат в медицинских ВУЗах, его не применяют в поликлиниках и стационарах, его полностью и бесповоротно заменяют медико-экономические стандарты, его презируют представители страховых компаний, проверяющие, нещадно штрафующие медицинские учреждения и докторов. Самому врачу совершенно неинтересна судьба консультированного им самим пациента. Врач не заинтересован ни в его выздоровлении, ни в хорошем качестве жизни этого человека, ни в дальнейшем его существовании, а только в том, чтобы данный человек благополучно перешел в ведение или другого лечебного учреждения, либо под ответственность другого врача. Пациенты это чувствуют, а пожаловаться на систему могут только друг другу, ибо в настоящее время этим медицинским мироустройством, как колпаком, накрыты все участники процесса. Выход из данного положения один – наиболее заинтересованным людям, сохранившим еще возможность жить и рассуждать осознанно, самостоятельно изучать, настолько, насколько могут, безусловно под руководством опытного врача, физиологические основы и болезней и, самое главное, основы выздоровления.

Универсальным механизмом как возникновения заболевания, так и выздоровления после него, являются адаптационно-приспособительные реакции, которые, в первом случае претерпевают ту или иную перегрузку и становятся не способны удерживать все параметры гомеостаза на оптимальном для данного организма, уровне, что и ведет к единственному, в данном случае, логическому исходу – срыву адаптации и развитию заболевания. Во втором случае, случае выздоровления после заболевания, происходит тренировка адаптационных резервов, изыскание организмом дополнительных или скрытых ресурсов, подключение которых к общему гормонально-гуморальному ответу, приводит к выздоровлению, через реализацию и в некоторой степени напряжению неспецифических механизмов защиты. Освещение теоретических основ адаптационных и неспецифических механизмов гуморальных и гормональных реакций является задачей данной работы. Понятие «адаптация» и «адаптационные реакции» с трудом понимаются врачами и специалистами

в области медицины, поскольку основными ценностями доказательной медицины являются, прежде всего, не пациент, его состояние и его качество жизни, а нозология, диагноз, лечение и материальные выгоды от назначения тех или иных медикаментов. Понятие «адаптация» из словаря физиологического переключивается и почти уже плотно укоренилось в словаре психологическом, да еще, пожалуй, в педагогическом, в разделе «спортивной тренировки». Почти полностью забыт физиологический смысл явления «адаптации», которая является основным процессом всей жизнедеятельности в целом.

Целью данного обзора является представить теоретические основы адаптации и механизмов ее обеспечения, а также представить концепцию возникновения болезни в следствие срыва адаптации, а, следовательно, для восстановления состояния здоровья, механизмы влияния на адаптационные процессы, с целью полного их восстановления, что приводит к полному выздоровлению, без хронизации процесса и без возникновения и развития осложнений.

Представление о совокупной и взаимозависимой работе всех структур организма дает понимание об адаптационных процессах и реакциях. На сегодняшний день выделено четыре основных уровня адаптации: удовлетворительная адаптация; напряжение адаптационных процессов; неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации. Поддержание приспособительных реакций на удовлетворительном уровне в организме человека и есть приоритетная задача медицины.

Удовлетворительная адаптация характеризуется оптимальным функциональным состоянием всех систем и органов (включая клеточные и субклеточные структуры). При таком режиме функционирования организм без усилий поддерживает гомеостаз. В последнее время по данным литературы термин «гомеостаз» всё чаще и чаще заменяется термином «гомеокинез», дабы подчеркнуть не статичность, а напротив, динамичность процессов, протекающих в организме. Именно динамика процессов и есть сама жизнь.

При удовлетворительном уровне адаптации, все структурные уровни неспецифических механизмов защиты (от субклеточного до организменного), нацелены на поддержание внутренней среды в оптимальном (энергетическом, пластическом, биохимическом и биофизическом) состоянии.

При действии любого раздражителя организм незамедлительно реагирует на него. При действии слабого по силе раздражителя в большей степени откликаются на воздействие локальные структуры. Это или



работающая мышца (например, спортивная тренировка), или участок кожи, на который произведено воздействие, (при локальном воздействии на кожу, например, заноза) или участок мозга (избирательное раздражение определенных структур, например, вдыхание аромата). При этом структуры, ответственные за адаптацию на более высоких уровнях, реагируют на воздействие слабого раздражителя незначительно. Если действие этого слабого раздражителя однократно и больше не повторяется, то формирование системного структурного следа не происходит. Адаптация не формируется. При повторном воздействии этого же раздражителя организм реагирует так же, как и в первый раз.

Для формирования долгосрочной устойчивой адаптации необходимо неоднократное воздействие однотипных раздражителей одинаковой силы. После таких воздействий, на которые реагируют структуры всех уровней, происходит развитие системного структурного следа. Наличие системного структурного следа обеспечивает адаптацию организма к воздействию этого фактора. Таким образом формируется спортивная тренированность, развивается эффект закаливания, образуется устойчивость к любым новым условиям существования (непривычная обстановка, высокогорье, морская качка и пр.). При формировании устойчивой адаптации к какому-то одному определенному фактору происходит развитие перекрестной адаптации. Так, например, при достижении спортивной тренированности, повышается устойчивость к простудным заболеваниям, инфекционным агентам, психо-эмоциональным перегрузкам и пр. Также известна и обратная перекрестная реакция при снижении адаптации. Например, при психо-эмоциональных перегрузках определяется уменьшение устойчивости к инфекционным факторам, простудным заболеваниям, травмам и др. факторам.

Все структуры и все компоненты неспецифических механизмов защиты активно включены в развитие адаптации и формированию системного структурного следа. Разберем включенность структур неспецифических механизмов защиты на примере простудного заболевания. При попадании инфекционного агента (вируса), вызывающего острое респираторное заболевание, через верхние дыхательные пути, клеточные стенки противостоят внедрению вируса во внутрь клетки. Мембраны клеток здорового организма в состоянии удовлетворительной адаптации устойчивы к проникновению. Чужеродных агентов, в том числе и вирусов. При снижении адаптационных резервов организма происходит обратное перекрестное уменьшение резистентности всех структур,

в том числе и клеточных мембран и вирус проникает внутрь клетки. Клетка пытается элиминировать чужеродный агент вовне, используя свой ресурс. Для выведения из клетки инфекционного агента повышается выработка секрета клетками слизистой оболочки дыхательных путей, увеличение размеров этих клеток, раздражение рецепторов, что и приводит к включению следующего уровня неспецифических механизмов защиты и вызывает защитную реакцию – чихание. На уровне всего организма подключаются общие реакции для скорейшей элиминации вируса, который размножается. Такими универсальными генерализованными реакциями являются лихорадка и воспаление. При их подключении происходит включение иммунного звена неспецифических механизмов защиты, что направлено на уничтожение чужеродных агентов и выведение продуктов их распада из организма. Чем выше качественный уровень адаптации организма, тем выше реактивность организма, тем активней проявляются общие реакции лихорадка и воспаление. Интенсивное функционирование неспецифических механизмов защиты, в частности лихорадки и воспаления, приводит к краткому, но активному проявлению всех симптомов повышенной температуры, уничтожению и полному выведению вирусов и продуктов их распада, и в итоге, к полному выздоровлению. При этом осуществляется переход всего организма на новый, более высокий функциональный уровень и формируется устойчивость к последующему внедрению чужеродных агентов, причем перекрестная устойчивость.

Как правило, в жизни, чихание, повышение температуры и воспаление трактуются большинством людей (как ни странно, но и большинством врачей) как негативное и нежелательное явление. Моментально применяется симптоматическое фармакологическое воздействие. Применение антипиретиков подавляет лихорадку и все ее saniрующие свойства. Сосудосуживающие препараты, закапываемые в нос, подавляют продукцию слизи в клетках слизистой оболочки полости носа. Это приводит к замедлению процессов выведения из клеток вирусов и продуктов их жизнедеятельности. Растягивается во времени этапность заболевания от продромы до восстановления. В случаях исходно сниженного уровня приспособительных реакций, восстановления до исходного уровня может и не произойти совсем в силу присоединившихся инфекций. Вместо яркой, но краткой клинической картины заболевания, разворачивается длительная стертая форма болезненного состояния. При дальнейшем применении

симптоматического медикаментозного воздействия происходит формирование долговременной адаптации и реализация системного структурного следа стертой формы заболевания. При повторном внедрении вируса вовнутрь клетки, подключение генерализованных защитных реакций происходит с меньшей интенсивностью. В совокупности такой медикаментозный симптоматический подход к коррекции болезненного состояния приводит к постепенному устойчивому снижению приспособительных реакций. Снижается также и общая реактивность организма. Учитывая, что любая адаптационная реакция перекрестно связана с множеством функциональных возможностей организма, то при медикаментозном симптоматическом воздействии происходит тотальное снижение функциональных возможностей системы неспецифических механизмов защиты и организма в целом. Проявления неспецифических механизмов защиты на всех структурных уровнях есть не что иное, как поддержание удовлетворительной адаптации в организме в целом, что и является истинной приоритетной задачей медицины [5].

Специалист подобен флюсу. Полнота его односторонняя. (Козьма Прутков). И пусть это всего лишь афоризм, но именно такое высказывание как нельзя лучше отражает ситуацию, сложившуюся в современной медицине. Узкая специализация, которую приобретают врачи для лечения болезней одной какой-то системы или для решения какой-то одной узкой задачи, напрочь отвергает саму суть клинического мышления и отношения к организму человека, как к единому целому. Попытка возрождения семейной медицины, обучение врачей общей практики и возложение на них ответственности за состояние здоровья человека не приносит планируемых замечательных результатов. Это происходит по причине утраты школы преподавания медицины, базирующейся на общих реакциях организма. В погоне за технологическими частностями, новыми медикаментами, инновациями, микромолекулами и нанообъектами, мало кто из практикующих врачей видит цельную картину всего происходящего с организмом человека-пациента.

Теория функциональных систем П.К. Анохина [1], теория стресса и дистресса Г. Селье [10], адаптационные реакции организма, изучаемые Ф.З. Меерсоном [8] и сподвижниками, как будто бы посчитались изученными целиком и полностью и ныне оставлены за ненадобностью. Такие неспецифические реакции как стресс, лихорадка, воспаление, боль прочно вошли в список ненужных и вредных для современного че-

ловека. Симптоматическое лечение и масса новых и новейших медикаментов подавляют эти неспецифические, несмотря на то, что становление их в эволюционном плане проходило не одну сотню веков.

Повышение температуры до 38 градусов у современного человека вызывает панику и безусловный рефлекс приема антипиретиков без осмотра врача и его назначений. Пугает и то, что и сами врачи паникуют при повышении температуры и принимают массу лекарств, не распознав в ней друга, а не врага. Полная неграмотность большинства населения, засилье фармакологической рекламы и аптек, обилие информации в СМИ по различным парамедицинским темам приводят к бесконтрольному и безграмотному отношению к своему здоровью. Общество потребления навязывает современному человеку псевдомедицинские штампы мышления, которые, в конечном итоге, приводят к ослаблению здоровья конкретного пациента-потребителя и нации в целом. Все программы о сохранении здоровья здорового человека, которых насчитывается по данным 2003 года всего-то 3% населения РФ, на практике остаются, хоть и красивыми, но лишь лозунгами.

Самое страшное то, что когда обыватель, почувствовав некий недуг, все таки, пробивается на приём к врачу, сам эскулап, обработанный с одной стороны медпредставителями фармкомпаний, с другой стороны – со всех сторон зарегламентированный МЭСами, но самое главное, не имеющий своего собственного представления о единстве всех процессов в организме, также назначает симптоматическое лечение и подрубает под корень все неспецифические механизмы защиты.

Между тем, не смотря на мощнейшее развитие медицинских технологий, в том числе и диагностических, на бурный рост фарминдустрии люди болеют всё больше и больше. Проведённый анализ ситуации показывает, что резко и значительно помолодели заболевания сердечно-сосудистой системы и рак, несмотря на успехи фармпромышленности остаются распространёнными инфекционные заболевания, в том числе и туберкулез, высок процент хронических заболеваний у лиц трудоспособного возраста (75% по данным на 2003 год в РФ). Такое печальное положение вещей не всегда видно молодым врачам, опыт работы которых в силу молодого возраста еще не так велик. Но врачи со стажем, еще обученные по образу и подобию «советского» врача, который умел не только выписывать лекарства, но и клинически мыслить и даже сострадать своему пациенту, видят всю картину воочию.

Самолечение, недостаточная диагностика, как и гипердиагностика, необоснованное назначение и применение антибиотиков приводят к резкому снижению защитных сил организма человека, стертым и атипичным формам болезней, хронизации самых, казалось бы, простых заболеваний, и, как следствие, подрыву здоровья нации в целом.

Организм, как единое целое, не прощает обращения с ним как с неразумным механизмом. Нет такого органа или системы органов, сбой в которой бы не отразился на состоянии человека в общем, на состоянии его адаптационных механизмов.

В норме здоровый человек адекватно реагирует на все происходящие с ним ситуации. Эволюцией выработаны механизмы защиты организма, которые срабатывают в любой аварийной или критической ситуации. Эти механизмы защиты неспецифичны. Это означает, что при воздействии разных раздражителей организм будет реагировать на них однотипно.

Ошибочно полагать, что неспецифические механизмы защиты и есть иммунитет и иммунные реакции. Иммунитет есть лишь часть большой структуры, которая защищает организм в определенных ситуациях.

Сложность понимания всех этих процессов заключается еще и в том, что современная наука и медицина привыкли опираться на материальные структуры, так сказать на анатомию. Деление организма на органы и системы органов и привело к тому, что одного и того же человека могут лечить несколько специалистов (например, кардиолог, пульмонолог, ЛОР – врач, гинеколог и т.д.) одновременно. При этом каждый из этих специалистов сделает свои назначения, и вряд ли будет учитывать назначения своих коллег. В результате пациент остается наедине с кучей мнений, направлений и рецептов; принимает огромное количество лекарств, но почему-то, все никак не исцеляется. Напротив, такой подход уводит пациента от выздоровления к хронизации заболеваний. А в медицине это называется – ремиссия. Как правило, ремиссия, полученная такой ценой, продолжается недолго, и через небольшой промежуток времени человек заболевает вновь. В такой ситуации врачи обычно ссылаются на то, что процесс-то, ведь хронический (или на возраст пациента – «что вы хотели в вашем-то возрасте!»).

Оттолкнувшись от анатомии, как от базы, можно увидеть, что деление целого организма на органы и системы органов произошло на основании тех функций, которые эти органы выполняют. Это деление очень условно, но оно прижилось. Напри-

мер, печень отнесена к органам пищеварительной системы, но с тем же успехом она считается и органом кроветворения, работает как железа внутренней секреции, иммунной системы и многих других.

Тем не менее, на вивисекции можно увидеть отдельные органы и структурные образования, но нельзя увидеть их функции. И уж тем более невозможно понять и определить взаимодействие функций разных органов. Методами функциональной диагностики еще возможно зафиксировать некоторые функции некоторых органов и систем (например, ЭКГ, ЭЭГ и пр.). Но выявить то, как все эти процессы взаимосвязаны и взаимозависимы в данный момент времени, возможно, если только подняться с органного и системного уровня на организменный и выше. Только на уровне всего организма видна общая картина происходящего с ним. Учитывая и оценивая работу каждой субъединицы, каждой клетки, каждого органа и каждой системы органов, можно приблизиться к пониманию того, что происходит в организме в данный момент. Это и есть врачебное искусство, восплаемое с древности. Представление о совокупной работе всего организма и есть суть адаптационных реакций. Поддержание приспособительных реакций на удовлетворительном уровне в организме человека и есть приоритетная задача медицины [6].

В настоящее время выделены следующие антистрессорные реакции: реакция тренировки и реакция активации, подразделенная на спокойную и повышенную [3]. Эти реакции сформировались в процессе эволюции как реакции антистрессорной защиты организма. Они развиваются в ответ на адекватные, относительно слабые (реакция тренировки) или средние (реакция активации) действующие факторы. Изменения при каждой из них отличны как от стресса, так и друг от друга и затрагивают показатели как физиологического, так и психо-эмоционального состояния. Выявлена периодическая повторяемость одноименных реакций в зависимости от абсолютной величины (силы, дозы) действующих раздражителей. Этот количественно-качественный принцип является методологической основой развиваемой теории адаптационной деятельности организма, как сложной самоорганизующейся системы [7].

Развитие теории функциональных систем школой К. В. Судакова позволило выделить пять групп полезных приспособительных для организма человека результатов, что указывает на то, что число функциональных систем, отражающих различные стороны жизнедеятельности организма, может быть чрезвычайно велико.

При этом одни функциональные системы генетически детерминированы, а другие складываются по мере формирования отдельных потребностей организма.

Любая функциональная система различного уровня организации строится по принципу самоорганизации. Принципы саморегуляции различных функций организма подчеркиваются в работах многих исследователей, в частности, в работах И.П. Павлова при изучении деятельности сердца и кровообращения [9].

В работе «Ответ физиолога психологам» И.П. Павлов писал: «Человек есть, конечно, система (грубее говоря, машина), как и всяческая другая в природе, подчиняющаяся неизбежным и единым для всей природы законам, но система, в горизонте нашего научного видения, единственная по высочайшему саморегулированию».

Однако в функциональных системах саморегуляция приобретает иной смысл. В данном случае отклонение результата деятельности системы от уровня, обеспечивающего нормальный метаболизм организма, само служит стимулом к мобилизации необходимых элементов системы для обеспечения этого результата.

Таким образом, процесс саморегуляции осуществляется по золотому правилу: всякое отклонение от жизненно важного уровня какого-либо физиологически значимого фактора служит сигналом к немедленной мобилизации многочисленных компонентов соответствующей функциональной системы, вновь восстанавливающих жизненно важный для организма результат.

Опираясь на понятия «адаптация», «адаптационные реакции», «неспецифические механизмы защиты», «саморегуляция», «самовосстановление», «оптимальный приспособительный результат», до недавнего времени очень сложно говорить и найти морфологический субстрат этих, по сути своей, функциональных понятий. Конечно же, в достижении любого приспособительного результата участвует все механизмы и системы, от клетки, до организма в целом. Конечно же, биологическим субстратом, через который реализуется формирование и срочной и долговременной адаптации, являются белковые структуры, при участии гуморально-гормональных факторов, обеспечивающих реализацию этих процессов. Однако, все более глубоко изучая структуру ДНК, можно говорить и о молекулярном компоненте адаптационных реакций, о структуре ДНК и о ее способности к самовосстановлению и саморегуляции.

Исследования ДНК на одноклеточных организмах, бактериях выявили механизм

восстановления ДНК бактерий после повреждений, нанесенных ультрафиолетом, при воздействии этого же самого солнечного света. То есть тот фактор, который является повреждающим, является, также, и восстанавливающим. Это явление было названо фотореактивацией и положило основу для дальнейших исследований механизмов репарации ДНК [18]. Подобные результаты исследований получили и другие ученые – Альберт Кельнер и Нобелевский лауреат, вирусолог [12].

В настоящее время известно несколько разных механизмов репарации ДНК.

ДНК всех живых организмов постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов: ультрафиолет, радиация, тысячи химически активных веществ в нашей пище, химические соединения, содержащиеся в кофе и кофейных напитках. Но гораздо важнее факторы внутренние, которых мы не можем избежать в принципе. Главных таких факторов три. Во-первых, весь наш обмен веществ основан на кислородном дыхании. Митохондрии – клеточные органеллы, в которых кислород используется для производства АТФ, «энергетической валюты» наших клеток, – работают не с абсолютной эффективностью, и промежуточные активные формы кислорода утекают из них и способны повреждать ДНК. Во-вторых, как известно, мы в среднем на 60% состоим из воды, которая, в общем, тоже очень активное соединение и постоянно гидролизует ДНК. Наконец, еще одним важным источником повреждений в ДНК служат ошибки ферментов, которые ее копируют, – ДНК-полимераз; количество неверно включенных нуклеотидов составляет около 300 000 на каждое клеточное деление.

Фотореактивации – один из частных примеров механизма реактивации, или прямого восстановления, при котором поврежденное звено ДНК превращается в нормальное без каких-то промежуточных шагов. В случае фотореактивации происходит вот что. Под влиянием ультрафиолетового света соседние основания тимина в ДНК могут сшиваться друг с другом и образовывать так называемые циклобутановые пиримидиновые димеры, которые очень сильно искажают структуру ДНК и не дают возможности ДНК-полимеразам копировать поврежденный участок. Бактерии же содержат фермент фотолиазу, который использует энергию видимого света для того, чтобы расщепить связи между основаниями в димере, превращая его опять в два тимина.

Фотолиазу открыл в конце 1950-х годов Стэн Руперт (Stan Rupert) [16], с которым, когда-то работал нынешний нобелевский лауреат Азиз Санджар. Санджар, который впер-



вые клонировал фотолиазу, то есть выделил кодирующий ее ген, а потом произвел генно-инженерный белок. Тем самым Санджар сумел производить изучаемый белок в нужных для исследования количествах, поскольку природной фотолиазы в бактериях очень мало. Фотолиаза – это пример сложной химической системы, осуществляющей фотокатализ: путь энергии, принесенной фотоном, поглощенным 5,10-метенилтетрагидроптерилполиглютаматом – хромофором в составе белка – через второй хромофор (флавинадениндинуклеотид) к циклобутановому пиримидиновому димеру сейчас прослежен вплоть до квантовомеханического описания. Помимо это Санджар изучал и явление «темновой репарации». Бактерии, облученные ультрафиолетом, способны исправлять внесенные повреждения не только на свету – просто для этого нужно гораздо больше времени. Фотолиаза помогает темновой репарации, но без нее вполне можно обойтись, так как в эту работу включаются другие ферменты.

К тому времени было известно, что в темноте тиминовые димеры постепенно исчезают из ДНК (это открытие сделал в начале 1960-х годов Ричард Сетлоу (Richard V. Setlow) [11, 19]. После облучения ультрафиолетом в клетках начинается синтез ДНК (автор этого открытия Филип Ханаволт (Philip Hanawalt). Были известны три гена, которые отвечали за темновую репарацию, их назвали *uvrA*, *uvrB* и *uvrC* (*uvr* – от английского «UV-resistant», устойчивый к ультрафиолету), но оставалось совершенно непонятно, как же всё это в клетке происходит. Опять же, в основном проблемы были в том, что белков этих в клетке очень мало, и исследовать их из-за этого очень трудно.

Санджар изобрел метод бактериальных «макси-клеток», который позволял получать огромный избыток нужного продукта при минимальном загрязнении другими клеточными белками. На рубеже 1970–80-х годов им пользовались десятки лабораторий для идентификации самых разных белков, а сам изобретатель с его помощью быстро охарактеризовал белковые продукты генов *uvrA*, *uvrB* и *uvrC* и показал, что они образуют комплекс, который назвали эксци-нуклеазой (Excinuclease) – он был способен вырезать (англ. excise) кусок ДНК размером 13 пар нуклеотидов вокруг тиминового димера. От этого весь механизм получил название эксцизионной репарации нуклеотидов (Nucleotide excision repair). Дальнейшие исследования позволили установить, что после вырезания фрагмента, содержащего повреждение, ДНК-полимераза синтезирует нормальный участок цепи ДНК, и процесс репарации завершается фермен-

том ДНК-лигазой, которая восстанавливает целостность остова ДНК.

Эксцизионная репарация нуклеотидов для жизни в целом гораздо важнее, чем фотореактивация. Например, у человека фотолиазы нет – из всех млекопитающих ее сохранили только сумчатые, а у остальных сохранились гомологи фотолиазы, криптохромы, отвечающие за суточные. Поэтому вся репарация вызванных ультрафиолетовым светом повреждений у нас опирается исключительно на эксцизионную репарацию нуклеотидов. Белки этой системы в организме человека не похожи на бактериальные, но принцип работы тот же – вырезать отрезок ДНК и заменить его новым. Дефекты эксцизионной репарации нуклеотидов вызывают тяжелейшее наследственное заболевание – пигментную ксеродерму, при которой малейшее пребывание на солнце приводит к ожогам, и за несколько лет жизни развивается рак кожи. Для этого заболевания очень характерен рак кончика языка – человек на свету облизывает пересохшие губы, и этих нескольких секунд облучения достаточно, чтобы в ДНК возникло столько повреждений, что они в отсутствие репарации вызывают мутации и рак. Еще более важно то, что фотореактивация – процесс специфичный только для тиминовых димеров, другие повреждения ею не исправляются, а вот эксцизионная репарация нуклеотидов универсальна и помогает бороться с огромным числом самых разнообразных поврежденных ДНК, например, с теми, что вызываются канцерогенами в табачном дыме.

Эксцизионная репарация нуклеотидов исправляет до 10% всех повреждений, возникающих в ДНК человека. При ее некомпетентности или недостаточности подключаются другие механизмы восстановления ДНК, такие как мисматч-репарация (DNA mismatch repair, от английского слова mismatch – неправильная, неподходящая пара, мезальянс). Аналогом этого названия является термин «репарация гетеродуплексов», «репарация неканонических пар оснований». Это система, которая исправляет ошибки ДНК-полимераза, если те включают в ДНК при синтезе не те нуклеотиды, что нужно, – образуют не пары А:Т и Г:С, а что-то другое, например Г:Т. Такое случается редко, но всё же случается, потому что ни один фермент не работает со стопроцентной точностью. Системой распознавания неправильно включенного нуклеотида являются другие ферменты. Помимо этого, важно понимать, что могут быть неповрежденные, а нормальные нуклеотиды, просто неподходящие друг другу по паре оснований. И для этого в организме также существуют специфические ферменты.

Многие бактерии маркируют материнскую цепь при помощи метильных групп, которые специальный фермент, ДНК-метилаза Dam, вводит в основания аденина, находящиеся в последовательностях -GATC-. Таким образом, сразу после синтеза ДНК эта последовательность на протяжении нескольких минут остается полуметилированной – то есть несет метильные группы в материнской цепи и не содержит их во вновь синтезированной дочерней цепи. Этого времени системе мисматч-репарации достаточно для того, чтобы сработать. В организме человека механизм, различающий материнскую и дочернюю цепь, другой и более сложный, основанный на асимметричном связывании некоторых белков при репликации, – но он всё равно существует, мисматч-репарация без такого механизма работать не может.

После маркировки цепей метильными группами образуются дуплексы между цепочками ДНК бактериофагов, отличающихся на один нуклеотид. Это позволило изучать дальнейшие процессы в неправильных парах нуклеотидов и с изолированными белками системы репарации, и в клетках бактерий. Сразу после репликации с полуметилированными последовательностями -GATC- связывается белок MutH. Одновременно с неправильной парой нуклеотидов связываются две молекулы белка MutS. Две молекулы белка оказались очень похожими на сложенные в молитве ладони, между которыми зажата ДНК. Когда расстояние между MutH и димером MutS позволяет им взаимодействовать (в чем им помогает третий член системы, MutL), белок MutH превращается в эндонуклеазу, которая расщепляет неметилированную цепь в последовательности -GATC-. Начиная с этого разрыва дочерняя цепь ДНК затем удаляется в направлении связанного белка MutS. Достигнув неправильной пары оснований, разрушение ДНК останавливается, после чего недостающий участок ДНК вновь синтезируется.

Полом Модричем были открыты основные принципы мисматч-репарации и у бактерий, и у человека [15]. Система мисматч-репарации в организме человека очень похожа на бактериальную, за исключением принципа определения материнской и дочерней цепи. Мутации в генах, ответственных за мисматч-репарацию, приводят к развитию наследственного рака кишечника и служат самой распространенной причиной этого заболевания.

Самой важной системой репарации является эксцизионная репарация оснований. Она устраняет подавляющее большинство всех повреждений. К ним относятся как раз

те, которые неизбежно возникают в ДНК под действием воды и кислорода, но и многие другие повреждения тоже ею исправляются. Если поломки в других системах репарации вызывают тяжелые заболевания, неисправность эксцизионной репарации оснований у человека, за редкими исключениями, в заболеваниях не проявляется – эмбрионы гибнут на самых ранних стадиях.

Открытие эксцизионной репарации оснований Томас Линдаль [13, 14] связывает с исследованиями химической реактивности ДНК, к чему его вдохновила знаменитая «Белая книга» – переведенная на английский язык монография «Органическая химия нуклеиновых кислот» академика Н.К. Кочеткова с соавторами [4]. Ранние представления о ДНК, как химически устойчивой молекуле, которая лишь изредка повреждается под влиянием ультрафиолета, радиации или химических мутагенов, в корне неверно – ДНК в водной среде повреждается постоянно. Выбрав две простых и легко идущих химических реакции – превращение цитозина в урацил (который в норме встречается в РНК, но не в ДНК) и апуринизацию (отщепление от ДНК аденина или гуанина), – Линдаль быстро показал, что они протекают и в изолированной ДНК, и в живой клетке. Более того, получив ДНК, в которой часть цитозина была заменена на урацил, он обнаружил и фермент, который удалял урацил в виде свободного основания – урацил-ДНК-гликозилазу (Uracil DNA glycosylases) – и открыл новый вид репарации.

По пути эксцизионной репарации оснований происходит репарация небольших поврежденных оснований и апуринизированных нуклеотидов, которые не вносят значительных искажений в структуру ДНК и поэтому не узнаются системой эксцизионной репарации нуклеотидов. Сначала поврежденное основание узнается одним из ферментов, относящимся к классу ДНК-гликозилаз (DNA glycosylase), которые выщепляют его из ДНК. ДНК-гликозилазы обладают групповой специфичностью – некоторые удаляют из ДНК только окисленные пуриновые основания, другие – окисленные пиримидины, третьи – алкилированные основания, четвертые – урацил и т. п. После этого фермент АП-эндонуклеаза разрывает ДНК рядом с повреждением, ДНК-полимераза встраивает один (так называемая «короткозаплаточная репарация») или несколько нуклеотидов («длиннозаплаточная репарация»), и репарация завершается ДНК-лигазой. В процессе эксцизионной репарации оснований участвуют еще несколько белков, но они играют вспомогательную роль.

Экцизионная репарация оснований используется не только для восстановления ДНК, но и в других процессах. Например, ту же урацил-ДНК-гликозилазу клетки человека используют для борьбы с вирусами, в частности с ВИЧ. Существует специальный фермент АРОВЕС [17], который в вирусной ДНК массово превращает цитозин в урацил, а урацил-ДНК-гликозилаза потом такую ДНК расщепляет. Иммунный ответ также требует участия урацил-ДНК-гликозилазы, которая в этом случае отвечает за генерацию разнообразия антител. Экцизионная репарация оснований лежит в основе эпигенетических процессов – направленной модификации ДНК, которая регулирует активность генов. В раковых клетках некоторые пути репарации выключены – и ингибиторы оставшихся путей, главным образом экцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие лекарства в онкологии.

В России основные исследования репарации ДНК ведутся в нескольких лабораториях Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в Новосибирске; есть группы, работающие в этом направлении в МГУ, Институте молекулярной генетики РАН, Институте цитологии РАН в Санкт-Петербурге, Петербургском институте ядерной физики.

Помимо описанных способов репарации ДНК существуют и уже описанные механизмы ее восстановления, такие как рекомбинационная репарация (Homologous recombination), когда для восстановления правильной последовательности ДНК используется ее копия с другой хромосомы, и воссоединение негомологичных концов (Microhomology-mediated end joining), когда часть ДНК теряется, но это часто неважно, потому что она приходится на некодирующие области. Оба этих вида репарации используются, когда нужно исправить двуцепочечный разрыв ДНК. Есть системы толерантности к повреждению (Translesion synthesis), когда клетка может функционировать и даже делиться, несмотря на то, что с ее геномом не всё в порядке. Есть клеточные системы ответа на повреждение (DNA damage response), которые определяют, как клетке вести себя и функционировать в случае повреждения ее ДНК – делиться, остановить деление и попытаться отрепарировать повреждение, погибнуть или использовать еще какой-нибудь, неизвестный в настоящее время механизм саморегуляции. За исследование последней системы в 2015 году Стефан Эллидж (Stephen Elledge) и Эвелин Виткин (Evelyn M. Witkin) получили Ласкеровскую премию (Lasker Award). Эвелин Виткин открыла первую систему координированного

клеточного ответа на повреждение ДНК – SOS-ответ.

Таким образом, адаптационный ответ формируется на уровне всего организма. Его функциональный принцип, не явный и неясный при рассмотрении структур, его реализующих, становится все более очевидным по мере познания механизмов саморегуляции и самовосстановления ДНК, что и является морфологическим субстратом для реализации адаптационных реакций на уровне всего организма.

### Список литературы

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
2. Баранов В.В. Доказательная медицина – недоказательная медицина. – М.: Изд-во «ЦАВ», 2009. – 54 с.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: ИМБ-ДИС, 1998. – 656 с.
4. Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д., Симукова Н., Турчинский М.Ф., Шibaев В.Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970, 718 с.
5. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и адаптационные реакции организма // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 467-469
6. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и удовлетворительная адаптация // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 459-461.
7. Лопатина А.Б. Оценка эффективности СКЭНАР-воздействия в тренировочном процессе высококвалифицированных дзюдоистов. Дис. ... канд. пед. наук. – Чайковский, 2004. – 155 с.
8. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
9. Павлов И.П. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. – М.: Наука, 1973. – 661 с.
10. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960, С. 10-70.
11. Судаков К.В. Основы физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1983. – С. 207-222.
12. Сетлоу Р., Поллард Э. Молекулярная биофизика. – М.: Мир, 1964. – 440 с.
13. Dulbecco R., and Freeman, G., Virology, 8, 396 (1959).
14. Lindahl T. New class of enzymes acting on damaged DNA // Nature. 1976. V. 259. P. 64–66.
15. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA // Nature. 1993. V. 362. P. 709–715.
16. Modrich P. Methyl-directed repair of DNA base pair mismatches in vitro // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1983. V. 80. P. 4639–4643.
17. Paul Modrich P. Mechanisms and biological effects of mismatch repair // Annu. Rev. Genet. 1991. V. 25. P. 229–253.
18. Rupert C.S., Goodgal Sol H., and Herriott, Roger M., 1958. Photoreactivation in vitro of Ultraviolet Inactivated Hemophilus influenzae Transforming Factor, Journal of General Physiology, 41: 451-471.
19. Sancar A. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of Escherichia coli cuts a DNA strand on both sides of the damaged region // Cell. 1983. V. 33. P. 249–260.
20. Sancar A. Structure and function of DNA photolyase // Biochemistry. 1994. V. 33. P. 2-22.
21. Setlow, Richard B., 1997, DNA Damage and Repair: A Photobiological Odyssey, Photochemistry and Photobiology, 65S: 119S-122S.



УДК 616-001.4-002.3:612.014.464

**К ВОПРОСУ РЕГИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН****Мохова О.С., Остроушко А.П.***Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж,  
e-mail: lesyamohova@mail.ru*

Лечение ран мягких тканей на сегодняшний день является одной из основных и нестареющих проблем хирургии. Активная разработка и внедрение в клиническую практику большого числа новых методов лечения ран мягких тканей. Хирургическая обработка гнойного очага имеет основной целью: удаление нежизнеспособных тканей и создать предпосылки для благоприятного течения воспалительного процесса. Но одного хирургического лечения недостаточно, большие усилия направлены на поиск местного лечения ран вспомогательными техниками. Вопрос лечения ран остается открытым и требует активного решения.

**Ключевые слова:** гнойные раны, местное лечение**ON THE QUESTION OF THE LOCAL TREATMENT OF PURULENT WOUNDS****Mokhova O.S., Ostroushko A.P.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: lesyamohova@mail.ru*

Soft tissue wound healing today is one of the main problems in surgical and non-aging. Active development and introduction into clinical practice of a large number of new methods of treatment of soft tissue injuries. Surgical treatment of purulent focus is the main goal: the removal of devitalized tissue and to create the preconditions for a favorable course of the inflammatory process. But a surgical treatment is not enough, the big focus is on the search for the topical treatment of wounds auxiliary equipment. The question remains an open wound treatment and requires an active decision.

**Keywords:** purulent wounds, local treatment

Лечение ран мягких тканей на сегодняшний день является одной из основных и нестареющих проблем хирургии, значимость которой все более возрастает с развитием хирургической инфекции [1]. Проблемы местного лечения ран и гнойно-хирургических осложнений в настоящее время остаются одними из приоритетных и актуальных, несмотря на достигнутые успехи многочисленных исследований и бурное внедрение высоких технологий в современной хирургии проблемы [6, 31]. Это связано как с высокой частотой заболеваемости, так и с существенными материальными затратами, что переводит эту проблему из разряда медицинских в разряд социально-экономических, т.е. государственных [1, 15, 29].

Нарушения гомеостаза, функций внутренних органов, гнойно-воспалительные изменения развиваются у более чем 50% больных с обширными ранами мягких тканей [2, 10, 14, 27, 41].

Активная разработка и внедрение в клиническую практику большого числа новых методов лечения ран мягких тканей, таких как, лазеротерапия, вакуумная обработка, ударно-волновая терапия ран, ультразвуковая обработка тканей, криовоздействие, плазменный ток, сорбционная терапия, озонотерапия, нанотехнологии, применение новейших биологических материалов и др., способствовало улучшению качества жизни пациентов с данной патологией. Хотя вопрос лечения ран

остается открытым и требует активного решения [7, 8, 9, 10, 11, 12, 29, 31, 33, 37, 38, 39, 41].

Многие авторы акцентируют внимание на комплексом воздействие различных методов на течение раневого процесса, несмотря на то, что своевременная хирургическая обработка раны позволяет значительно снизить риск развития гнойно-септических осложнений [6, 22]. Хирургическая обработка инфицированной раны (гнойного очага) преследует следующие основные цели: удаление нежизнеспособных тканей, обеспечение условий для оттока раневого отделяемого, эвакуации продуктов тканевого распада и, тем самым, снижения общей интоксикации организма; создание предпосылок для благоприятного течения воспалительного процесса; снижение гипергидратации и ацидоза, нормализацию метаболизма тканей [6, 9, 16, 31]. Но одного хирургического лечения недостаточно. Большие усилия направлены на поиск местного лечения ран вспомогательными методами, такими как, применение антисептиков, антибиотиков [22, 29, 40], повязок, содержащих адсорбирующие средства [9, 32], наночастицы и ионы металлов [24, 34, 35, 36], препаратов коллагена [3], липосомальные растворы [28] и т.д.

Поэтому данная работа посвящена обзору современных методов регионального воздействия на раневой процесс.

Использование наночастиц меди определяется возможностью их использования



в качестве регенерирующих и антибактериальных препаратов, так как способно оказывать катализирующее действие на регенераторные процессы тканей [5]. В исследованиях отмечали положительное их влияние на течение раневого процесса, увеличение скорости заживления раны, нормализация гематологических показателей, а так же профилактическое влияние в отношении вторичного инфицирования ран, что подтверждалось данными бактериологических исследований [4].

Применение гидролизата коллагена позволяет в более короткие сроки снизить обсеменённость раневой поверхности, а в комплексном воздействии совместно с гидроимпульсной санацией позволяет ускорить сроки образования фибрина и коллагена, что доказано морфологическими и гистохимическими данными [3].

Перспективным исследованием является использование некоторых биологически активных препаратов. Например, использование препарата «Антиран» на основе блоксополимера и ронилацетата деструктивные процессы завершаются на 4–8 сутки, репаративные процессы развиваются быстрее, что приводит к более раннему формированию рубца из грануляционной ткани [18].

В результате экспериментальных исследований применение мази с 1% гиалоуроновой кислотой приводит к неспецифическим морфологическим сдвигам в области повреждения, что проявляется сокращением общих сроков заживления на 3 дня [30].

В последнее время в практике общей хирургии для лечения ран мягких тканей используются фосфотидилхолиновые липосомы. Их положительное действие на процессы заживления, уменьшения отека, улучшения микроциркуляции, подавление роста патогенной микрофлоры, доказано экспериментально. Помимо этого липосомы обладают уникальной особенностью доставлять лекарственные препараты внутрь клетки, где и располагается возбудитель инфекции, позволяя проводить направленное лечение [28].

Препараты, повязки на основе ионов серебра наравне с антибиотиками обладают некоторыми антибактериальными эффектами: блокирование клеточного дыхания, окисление сульфидных групп белков, стимуляция появления свободных радикалов в клетке и т.д. Есть предположения что именно эти свойства тормозят развития резистентности в бактериальных клетках [21, 34, 36]. Согласно исследованиям Новикова М.Ю., перевязочные материалы с наночастицами серебра обладают выраженными антибактериальными действиями, улучшают репаративные процессы, протекающие

в ране и способствуют более быстрому заживлению инфицированных поверхностей.

Использование же экзогенного оксида азота вызывает более раннюю смену дегенеративно-воспалительных процессов на регенеративные, по сравнению с методом лечения повязками. Положительное влияние было зафиксировано и со стороны показателей крови [25].

Некоторые авторы предлагают так же использовать озонированную композицию растительных масел. Использование олеозонотерапии в комплексе лечебных мероприятий инфицированных ран положительно влияет на сроки и скорость заживления ран. Длительность лечения таких больных сократилась в среднем на 30% [17]. Местное применение Перфторана и Перфторана, насыщенного озоном, ведет к уменьшению первой фазы раневого процесса и достоверному сокращению сроков лечения больных [19].

Комбинация бацитрацина и неомицина обладает подходящим спектром антибактериального действия. Длительность бактерицидного эффекта комбинации препаратов в составе мази и порошка позволяет охватить большее число ран с различной степенью экссудации и на различных этапах лечения, а также возможность использовать совместно с современными перевязочными материалами [23].

Перспективным направлением является использование аутодермопластики [16] для закрытия обширных дефектов. Применение демферных швов [26], биорезорбированного антимикробного шовного материала [20] открывают реальные перспективы для эффективного использования таковых в хирургической клинике.

Таким образом, изучение литературы выявило, что местное лечение гнойных ран мягких тканей является одной из основных проблем общей хирургии. Возможный потенциал практического применения различных методов местного воздействия на раны в большинстве случаев остается не изученным в полной мере, что делает актуальным продолжение исследований в указанном направлении.

#### Список литературы

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция // Ростов на Дону: Феникс, 2006. – 427 с.
2. Анализ эффективности местного лечения гнойно-воспалительной патологии при использовании импульсного потока лечебного раствора / И.П. Мошуров и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах – 2008. – Т 7, № 1. – С. 106-110.
3. Андреев А.А. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / А.А. Андреев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 378-387.
4. Бабушкина И.В. Влияние наночастиц металлов на регенерацию экспериментальных ран / И.В. Бабушкина //

- Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 217-221.
5. Баркова Э.Н. Руководство к практическому курсу патофизиологии / Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, Е.В. Назаренко – Методическое пособие 2007. 196 с.
6. Бейзеров Ю.М. Хирургическое лечение ран: современные подходы / Бейзеров Ю.М. [и др.] // Хирургия Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 286-287.
7. Влияние инфракрасного лазера на раневой процесс и интеграцию проленовых сеток после аллогерниопластики / Ю.И. Калиш [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 697-700.
8. Генюк В.Я. Профилактическая лазерная терапия в хирургии / В.Я. Генюк, Ю.А. Пархисенко // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2006. – Т. 2, № 12. – С. 144-150.
9. Глухов А.А. Регионарная гидропрессивно-сорбционная терапия в комплексе лечения больных с гнойными ранами. / А.А. Глухов, В.И. Абакумов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 30-36.
10. Глухов А.А. Экспериментальное обоснование применения программируемой магнитотерапии в лечении ран мягких тканей / А.А. Глухов, О.С. Скорынин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 305-315.
11. Грушко В.И. Непосредственные результаты хирургического лечения гнойных ран с применением плазменного потока / В.И. Грушко // Вятский медицинский вестник. – 2006., № 2. – С. 142-143.
12. Загиров У.З. Озоно-магнитофорез в лечении гнойных ран / У.З. Загиров, У.М. Исаев, М.А. Салихов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.14, № 3. – С. 207-208.
13. Зайнутдинов А.М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях / А.М. Зайнутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 414-420.
14. К вопросу прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в травматологии. Клинико-иммунологические аспекты / Е.В. Намоконов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – № 4. – С. 198-200.
15. Клиническая хирургия. Национальное руководство в 3-х томах / В.С. Савельев [и др.] // – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т.1. – 858 с.
16. Кочоров О.Т. Современное состояние вопроса хирургического лечения ран и раневой инфекции / О.Т. Кочоров, Ш.М. Чынгышпаев, Р.А. Турсунов // Вестник Авиценны. – 2011., № 1. – С. 22-25.
17. Куклин И.С. Опыт применения композиции растительных масел в лечении инфицированных ран, сочетанных с мочевыми свищами / И.С. Куклин, Н.А. Никитин, С.И. Кукин // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 110-111.
18. Куликов Л.К. Динамика биохимических показателей грануляционной ткани экспериментальных инфицированных ран при лечении биологически активными препаратами / Л.К. Куликов [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – № 4. – С. 395-402.
19. Мохов Е.М. Применение озонированного Перфторана при лечении гнойных ран / Е.М. Мохов, С.И. Воробьев, А.Р. Армасов // Вестник экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 324-329.
20. Мохов Е.М. Особенности заживления ран, ушитых с помощью нового биорезобируемого антимикробного шовного материала / Е.М. Мохов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической медицины. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 201-207.
21. Новиков М.Ю. Сравнительная оценка эффективности использования перевязочного материала с содержанием серебра разных производителей для лечения инфицированных ран / М.Ю. Новиков [и др.] // Ветеринарная патология. – 2014. – № 1. – С. 76-80.
22. Нурмаков Д.А. Новые подходы к местному лечению гнойных ран у больных наркоманией / Д.А. Нурмаков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2007. – № 4S. – С. 136.
23. Привольнев В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В.В. Привольнев // Раны и раневая инфекция. – 2015. – № 1. – С. 13-19.
24. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / Е.В. Зиновьев [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2010. – № 59. – С. 42-48.
25. Рушай А.К. Экзогенный оксид азота в лечении инфицированных ран и дефектов мягких тканей при хроническом посттравматическом остеомиелите / А.К. Рушай [и др.] // Травма. – 2013. – Т. 14. – № 4. – С. 101-105.
26. Самодай В.Г. Методика лечения обширных дефектов мягких тканей при огнестрельных ранениях конечностей / В.Г. Самодай, И.В. Юшин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 16-17.
27. Славин Л.Е. Современные подходы к местному лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л.Е. Славин, Б.Н. Годжаев, А.З. Замалеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 301-303.
28. Спахи О.В. Использование липосомальных растворов антибиотиков в комплексном лечении инфицированных и гнойных ран у детей / О.В. Спахи // Scientific Journal «SCINCERISE». – 2015. – № 6/4(11). – С. 77-81.
29. Фролов А.П. Применение инновационных технологий в urgentной хирургии гнойных заболеваний мягких тканей / А.П. Фролов // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 175-177.
30. Харитоновна Н.В. Динамика гистологических изменений в регенерирующих структурах инфицированных ран кожи в условиях применения гиалоурановой кислоты / Н.В. Харитоновна [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. Т. 8, № 1. – С. 286-288.
31. Хирургическое лечение ран: современные подходы / Ю.М. Бейзеров [и др.] // Хирургия Восточная Европа. – 2012. № 3. – С. 286-287.
32. Чередников Е.Ф. Репаративная регенерация эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК при местном лечении гидрофильными гранулированными сорбентами / Е.Ф. Чередников, А.Р. Батгаев, В.Е. Баев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т.2, № 2. – С. 224-226.
33. A case report of the treatment of diabetic foot ulcers using a sodium hyaluronate and iodine complex / L. Sobotka [et. al] // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 143-147.
34. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature/ B.S. Atiyeh [ et. al ] // Burns – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 139-148.
35. Evaluation of chitosan gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats / E.G. Nascimento [ et. al ] // Acta Cir. Bras. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 460-465.
36. Lopez M.C. Acute traumatic wound. Treatment with hydropolymer composite with silver. Report of a case / M.C. Lopez, J.C. Gomez, J.M. Sampedro // Rev. Enferm. – 2007. – Vol. 30, – N. 9. – P. 18-19.
37. Meier K. Emerging new drugs for wound repair / K. Meier, L.B. Nanney // Expert Opin Emerg Drugs. – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 23-37.
38. Polypragmasia in the therapy of infected wounds – conclusions drawn from the perspectives of low temperature plasma technology for plasma wound therapy / A. Kramer [ et. al ] // GMS. Krankenhhyg. Interdiszip – 2008. – Vol. 3, p 78-85.
39. Vacuum-assisted closure: state of clinic art / Argenta L.C. [et. al] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. –Vol. 117, № 7. – P. 127s-142s.
40. Willy C. Discussion of wound treatment using vacuum therapy/ C. Willy // Unfallchirurg – 2009. – Vol. 112, № 3. – P. 353-354.
41. Wound conditioning by vacuum assisted closure (V.A.C.) in postoperative infections after dorsal spine surgery / L. Lamber [et. al] // Eur. Spine J. – 2006. – Vol. 15, № 9. – P. 1388-1396.

УДК 615.282.03;616.992.28:658.7

**АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭТАПЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОИМОСТНОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГРИБКОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И НОГТЕЙ**

**Насрулаева Х.Н., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М., Магомедова Р.Г.**

*ГОУ ВПО «Дагестанская Государственная медицинская академия», Махачкала, e-mail: liss32@mail.ru*

Лечение грибковых заболеваний является довольно сложным процессом, требующим применения фунгицидных и фунгостатических препаратов. Известно, что эффективность традиционных схем лечения невысокая. Общее лечение направлено на устранение непосредственной причины заболевания или к патогенетических и предполагающих к развитию заболевания факторов. Чаще всего для этой цели используют противогрибковые средства. Применение современных противогрибковых препаратов способствует повышению эффективности терапии грибковых заболеваний. Проведен анализ использования противогрибковых лекарственных средств в различных лекарственных формах для лечения грибковых заболеваний кожи и ногтей.

**Ключевые слова:** грибковые поражения кожи, противогрибковые средства, Ламизил, Тербинафин, доза, история болезни, анализ, безопасность, эффективность

**ANALYSIS OF THE USE OF ANTIFUNGAL MEDICATIONS AT THE STAGE OF A COURSE OF TREATMENT AND DEFINITION OF VALUATION THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FUNGAL LESIONS OF THE SKIN AND NAILS**

**Nasrulaeva Kh.N., Alkhazova R.T., Magomedova P.M., Magomedova R.G.**

*Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: amrg56@mail.ru*

The treatment of fungal diseases is a rather complicated process, requiring the use of fungicidal and fungistaticecoe drugs. It is known that the effectiveness of traditional treatment regimens is low. The use of modern antifungal drugs improves the effectiveness of therapy of fungal diseases. Analyzes the use of antifungal drugs in various dosage forms for the treatment of fungal infections of the skin and nails.

**Keywords:** fungal skin infections, antifungal agent, lamisil, terbinafine, dosage, history, analysis, safety, efficacy

Среди населения Республики Дагестан болезнь носит эндемический характер. К врачам – дерматологам зачастую обращаются пациенты, страдающие грибковыми поражениями стоп длительное время, нередко с запущенными формами и осложнениями. Оказание лечебно-диагностической и профилактической помощи больным достигается диспансерным методом обслуживания населения [2, 3].

Общее лечение направлено на устранение непосредственной причины заболевания или к патогенетических и предполагающих к развитию заболевания факторов. Чаще всего для этой цели используют противогрибковые (тербинафин, орунгал, грезиофульвин и др.) антигистаминные (кларитин, супрастин, димедрол, кетотифен, тавегил, и др.), антибактериальные (антибиотики и сульфаниламиды), иммуномодуляторы (Т-активин, тималин, тимоген), седативные средства (пустырник, валериана и др.), транквилизаторы (нозепам), гормоны (Лоринден С) и другие медикаментозные средства.

В настоящее время на вооружении врачей – дерматологов имеется широкий выбор противогрибковых лекарственных

препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах. Однако проблема терапии больных микозами стоп попрежнему остается актуальной, т.к. нередко наблюдаются рецидивы, трудно поддающиеся лечению кандидозные онихии.

При назначении больному лечению врач дерматолог должен учитывать безопасность, терапевтическую эффективность, способ применения, а так же стоимость препарата, которая является основополагающей при выборе врачом лекарственного препарата. Изучение листов назначений лекарственных средств больным микозами стоп, стандартизированных схем, протоколов лечения, историй болезни на базе кожно-венерологического диспансера Республики Дагестан, позволили определить ассортимент противогрибковых лекарственных средств, наиболее часто назначаемых больным и провести стоимостную оценку лекарственной терапии в зависимости от нозологии и курса лечения. Анализ показал, что в республиканском кожно-венерологическом диспансере лечение амбулаторных и стационарных больных проходит по однотипным схемам лечения.

Для расчета стоимостной оценки курсового лечения были введены основные группы грибковых заболеваний, наиболее часто регистрируемых в кожно-венерологическом диспансере:

– Микроспория гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней; – Трихофития гладкой кожи и волосистой части головы – курс лечения составляет 30 дней;

– Микотические поражения (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомикоз) – курс лечения составляет 20 дней

– Урогенитальный кандидоз – курс лечения составляет 10 дней.

Выбор, доза и продолжительность лечения противогрибковыми лекарственными средствами зависят от нескольких факторов (рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния пациента и чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro*).

По данным проведенного анализа было установлено [1, 4], что наиболее высокими оказались расходы 1-го больного с диагнозом микозы различной локализации (кандидоз, хромомикоз, мадуromикоз, онихомикоз) – средняя стоимость 20-дневного курса лечения составила 8401 руб. Лечение урогенитального кандидоза курсом в 10 дней обходится больному в 1515 руб. Средняя стоимость месячного курса лечения одного больного микроспорией и трихофитией гладкой кожи и волосистой части головы составляет около 3280 руб.

Однако для сокращения расходов больного микотическими поражениями возможна замена дорогого лекарственного препарата Итраконазола на более дешевый лекарственный препарат флуконазол, ко-

торый необходимо применять по 1 табл. 1 раз в неделю курсом до 3 недель. Стоимость лекарственной терапии, в таком случае, составит 6705 руб. Учитывая то, что лак циклопироксоламин (батрафен) назначается больным онихомикозами, то его исключение из схем назначений, при условии, что больной не страдает данным заболеванием, может также снизить стоимость лекарственной терапии и составить сумму 5095 руб [5].

Вследствие всего вышеизложенного можно заключить, что полученные результаты лекарственной терапии основных болезней кожи и подкожной клетчатки, встречающихся наиболее часто в кожно-венерологическом диспансере г. Махачкалы, позволяют определить номенклатурные приоритеты для формирования ассортиментного портфеля лекарственного обеспечения дерматологических больных.

#### Список литературы

1. Павлова О.В. Местная терапия микотической инфекции / О.В. Павлова, В.И. Кулагин // Фарматека. – 2003. – № 9. – С. 53-55.
2. Саповский М.М. Актуальные проблемы лекарственного обеспечения в период реформирования экономики в Российской Федерации / М.М. Саповский // Фармация. – 1999. – Т. 48, № 4. – С. 17-19.
3. Подлужная А.А. Определение стоимостной оценки курсового лечения больных дерматологического профиля в республиканском кожно-венерологическом диспансере. / А.А. Подлужная // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов Выпуск 61 Пятигорск 2006 С. 560-561.
4. Пархоменко Д.В. Аптека в рамках программы ДМС: опыт и перспектива / Д.В. Пархоменко // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 65-67.
5. Пархоменко Д.В. Добровольное медицинское страхование как механизм повышения доступности лекарственной помощи / Д.В. Пархоменко // Ремедиум. – 2004. – № 3. – С. 24-27.



УДК 616.36-002.2-084

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**Нурмагомаев М.С., Магомедова З.С., Каграманова З.С.**

*Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Заболевания печени, такие как хронический алкогольный гепатит, хронический гепатит вирусной этиологии, цирроз печени, аутоиммунная патология печени, получили широкое распространение среди населения Российской Федерации. Это обусловлено низкой эффективностью современных методов лечения хронических гепатитов, а также малой изученностью молекулярных механизмов этих заболеваний, что затрудняет проведение патогенетической терапии. Из множества проблем, касающихся иммунной системы печени, мы выделили несколько направлений, наиболее значимых с нашей точки зрения. Одно из направлений поисков заключается в детальном анализе изменений, касающихся иммунного статуса больных хроническими гепатитами. Точные данные о субпопуляции лимфоцитов в печени позволяют направленно удалять наиболее агрессивные субпопуляции, обуславливающие повреждение ткани печени.

**Ключевые слова:** гепатит, апоптоз, портальное воспаление, некроз, иммунитет

## CHRONIC HEPATITIS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

**Nurmagomaev M.S., Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S.**

*Dagestan state medical academy, Makhachkala, e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Liver disease, such as chronic alcoholic hepatitis, chronic hepatitis viral etiology, liver cirrhosis, autoimmune liver disease, have been widely disseminated among the population of the Russian Federation. This is due to the low efficiency of modern methods of treatment of chronic hepatitis, as well as a small study of the molecular mechanisms of these diseases that makes a pathogenetic therapy. Of the many problems related to the immune system of the liver, we have identified several areas, the most important from our point of view. One of the searches is a detailed analysis of developments relating to the immune status of patients with chronic hepatitis. Precise data on the subpopulations of lymphocytes in the liver allows directed to remove the most aggressive subpopulations, leading to damage of the liver tissue.

**Keywords:** hepatitis, apoptosis, Portal inflammation, necrosis, immunity

Заболевания печени, такие как хронический алкогольный гепатит, хронический гепатит вирусной этиологии, цирроз печени, аутоиммунная патология печени, получили широкое распространение среди населения Российской Федерации. Это обусловлено низкой эффективностью современных методов лечения хронических гепатитов, а также малой изученностью молекулярных механизмов этих заболеваний, что затрудняет проведение патогенетической терапии.

Из множества проблем, касающихся иммунной системы печени, мы выделили несколько направлений, наиболее значимых с нашей точки зрения. Одно из направлений поисков заключается в детальном анализе изменений, касающихся иммунного статуса больных хроническими гепатитами. Точные данные о субпопуляции лимфоцитов в печени позволяют направленно удалять наиболее агрессивные субпопуляции, обуславливающие повреждение ткани печени.

### **I. Классификация хронического гепатита.**

Термин «хронический гепатит» известен с 30-х годов 20 века, а его нозологическая самостоятельность определена в 60-е годы. Хронический гепатит – это полиэтиологичное персистирующее повреждение печени, продолжающееся не менее 6 месяцев и сопровождающееся повышением ак-

тивности трансаминаз и других ферментов, являющихся маркерами воспаления [19,38].

#### **I.1. Классификация, принятая в России.**

Классификация хронических гепатитов – постоянно совершенствуется. Международная классификация болезней печени была принята и одобрена Всемирной Организацией Здравоохранения в 1976 году, а затем, с некоторыми добавлениями, включена в Десятый пересмотр Международной классификации болезней (1995 г.) [19, 38]. В основе классификации хронического гепатита положен патоморфологический принцип.

- Аутоиммунный гепатит,
- Хронический гепатит В,
- Хронический гепатит D,
- Хронический гепатит С,
- Хронический вирусный гепатит, не характеризующийся иным образом,
- Хронический неспецифический гепатит,
- Хронический лекарственный гепатит,
- Первичный биллиарный цирроз,
- Первичный склерозирующий холангит,
- Болезнь Вильсона-Коновалова,
- Болезнь печени, вызванная недостаточностью альфа-1-антитрипсина.

В классификацию вносят оценку активности процесса (минимальная, слабо-выраженная, умеренная и выраженная), а также стадии заболевания по выражен-

ности фиброза (I – слабовыраженный фиброз, II – умеренный фиброз, III – тяжелый фиброз). В нашей стране по степени активности хронический гепатит подразделяют на персистирующий, активный и лобулярный.

Хронический персистирующий гепатит характеризуется расширением портальных трактов и портальной воспалительной клеточной инфильтрацией. Дольковая архитектура сохранена, фиброз отсутствует или слабо выражен. При хроническом активном гепатите воспалительный инфильтрат распространяется далее на паренхиму печени с нарушением целостности пограничной пластинки, имеются фациальные некрозы, внутримальковые септы, архитектура долек нарушена, но при этом отсутствует узловатая регенерация паренхимы [19, 38].

#### **I.1.2. Зарубежные классификации.**

Согласно морфологическим изменениям, болезни печени классифицируются как паренхиматозные, гепатобиллиарные и сосудистые [2].

К паренхиматозным поражениям относятся гепатиты, циррозы, инфильтративные поражения печени, объемные образования и функциональные нарушения, сопровождающиеся желтухой. Цирроз печени рассматривается как отдельное заболевание, относящееся к хроническим дегенеративным повреждениям печени, при котором циркуляция крови в печени может быть существенно нарушена, что может привести к портальной гипертензии вследствие обратного тока крови. Гепатиты делятся на вирусные, лекарственные, токсические, ишемические, которые по течению могут быть острые, подострые и хронические. По этиологическому признаку хронические гепатиты рассматриваются как вирусные и невирусные (табл. 1).

В табл. 2 дается сравнительная характеристика предыдущей и используемой в настоящее время классификаций хронического гепатита.

В настоящее время за рубежом для оценки степени развития фиброза используют классификацию Метавира [22]. F0 – норма, F1 – фиброз, ограниченный портальной зоной, F2 – небольшое количество перипортальных или порто-портальных фиброзных септ с неизменной архитектурой, F3 – фиброзные септы, мостовидные фиброзы, изменение архитектуры без заметного цирроза, F4 – вероятный или выявленный цирроз. Фиброз может сопровождать любые хронические заболевания печени, при которых имеются гепатоцеллюлярные изменения и воспаление.

#### **I.1.3. Гистологическая характеристика нормальной печени.**

Микроархитектоника печени не является гомогенной, она характеризуется наличием вариабельной композиции гексагональных и пентагональных лобулярных единиц, содержащих традиционные портальные триады. Ацинусы печени включены в лобулярные структуры как более мелкие триангулярные физиологические единицы. Вариабельность архитектоники печени более выражена на периферии органа.

При чрезкожной биопсии нормальной печени обычно получают от 2 до 13 фрагментов ткани общей длиной 1,8 +/- 0,8 см и площадью 3,0–37,0 см<sup>2</sup>, которые содержат около от 1 до 18 портальных трактов. Портальные тракты формируют углы печеночной дольки, которая в норме не содержит соединительной ткани и не выделяется отчетливо при гистологическом исследовании. Портальные тракты представляют собой компактные образования в паренхиме печени, окруженные соединительной тканью и включающие в себя, как минимум, две из трех структур, а именно, портальную вену, печеночную артерию и желчный проток. Портальный тракт, включающий все три структуры, называется портальной триадой, а включающий только две структуры – портальной диадой.

В нормальной печени при чрезкожной биопсии около трети всех портальных трактов не содержат портальных вен, 7% портальных трактов не включают в себя желчный проток, а 9% портальных трактов не включают печеночной артерии. Портальные тракты, содержащие две печеночные артерии или два желчных протока также являются вариантом нормы, но их число не должны превышать 0,8 +/- 0,5 на 1 мм<sup>2</sup> биоптата [12, 28].

Портальная триада, чаще всего обнаруживаемая на периферии печени, содержит один желчный проток, три печеночные артерии, одну портальную вену и один канал Геринга. То есть, в норме портальные тракты представляют собой вариабельные структуры, в которых портальная вена сопровождается печеночной артерией и желчными протоками, но с частой девиацией групповой комбинации этих структур. Портальные диады с двумя структурными компонентами встречаются также часто, как триады. Портальные диады обнаруживаются в любой части печени. Терминальные ветви системы портальных трактов могут быть в виде моно-структур. При патологии печени увеличивается число портальных трактов без желчных протоков, тогда как в нормальной ткани печени это число не должно превышать 7%.

**Таблица 1**

Классификация хронических гепатитов по этиологическому признаку

Хронические вирусные гепатиты	Хронические невирусные гепатиты
Гепатит В Гепатит С Гепатит D (гепатиты А и Е не классифицируются как хронические)	Лекарственные Аутоиммунные Болезнь Вильсона Недостаточность альфа-1-антитрипсина Алкогольные

**Таблица 2**

Гистологическая классификация хронического гепатита по степени активности процесса

Предыдущая классификация хронических гепатитов	Современная классификация хронических гепатитов
Хронический персистирующий гепатит (гепатит, продолжающийся более 6-ти месяцев, в настоящее время не вызывающий активного повреждения ткани печени, но способный перейти в стадию активного гепатита)	Хронический гепатит без перипортальных некрозов (поверхностный гепатит)
Хронический активный гепатит (гепатит, продолжающийся более 6-ти месяцев и вызывающий активное повреждение ткани печени)	Хронический гепатит с перипортальными некрозами (с циррозом или без цирроза)
Хронический лобулярный гепатит	Хронический гепатит без перипортальных некрозов (умеренный гепатит)

Минимальный наружный диаметр внутридолькового желчного протока составляет около 13 мм и примерно равен диаметру печеночной артерии. Диаметр портальной вены почти в три раза больше и равен примерно 35 мм. Желчный проток диаметром менее 15 – 20 мкм называют дуктулис, а при еще меньшем диаметре – холангиолой. Диаметр внутридолькового желчного протока колеблется от 20 до 100 мкм, а диаметр септального желчного протока превышает 100 мкм. Внутридольковый желчный проток обычно идет параллельно печеночной артерии. Численное равенство печеночных артерий и желчных протоков является показателем сохранности желчевыводящей системы печени. Уменьшение диаметра желчных протоков по сравнению с диаметром печеночных артерий говорит о наличии деструктивных процессов в желчных протоках, а расширение их – о гиперплазии.

**1.1.4. Индекс гистологической активности при хроническом гепатите.**

Биопсия печени и последующее гистологическое исследование является необходимым методом диагностики хронического гепатита, который позволяет установить степень активности процесса, тяжесть поражения печени, стадию заболевания.

Гистологическими критериями хронического гепатита являются сочетание воспалительно-клеточной инфильтрации, различных форм гепатоцеллюлярной дегенерации и некроза. При гепатитах токсического и аутоиммунного генеза инфильтрат

состоит, главным образом, из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

При хронических заболеваниях печени наиболее выраженные некротические изменения наблюдаются в портальных и перипортальных зонах. Фиброзная ткань формируется внутри и вокруг портальных трактов, обычно сочетаясь с перипортальными некрозами и воспалением. Развивающийся вокруг гепатоцитов фиброз приводит к появлению так называемых гепатоцитарных розеток.

Гепатоцеллюлярный некроз может быть фокальным и включать отдельные клетки или небольшие группы клеток. Сливной некроз наблюдается на месте гибели значительного числа рядом лежащих гепатоцитов. При этом обнаруживают элементы соединительной ткани и клеточного распада, нейтрофилы и макрофаги. Мостовидный некроз возникает при попадании в сливной некроз сосудистых структур. Этот термин обычно обозначает некроз, соединяющий портальные тракты с концевыми разветвлениями вен.

Развитие ступенчатых некрозов свидетельствует о гибели гепатоцитов в пространстве между паренхимой и воспаленной соединительной тканью портального тракта или фиброзной септы. Распространенные ступенчатые некрозы могут приводить к формированию порто-портальных септ.

Для определения степени активности процесса используют индекс гистологической активности по Кноделлю, который исчисляется в баллах.

Индекс гистологической активности по Knodell:

I. Перипортальные +/- мостовидные некрозы (баллы):

- А. Отсутствуют (0),
- В. Легкий ступенчатый некроз (1),
- С. Умеренный ступенчатый некроз (включающий менее 50% окружности большинства портальных трактов) (3),
- Д. Выраженный ступенчатый некроз, (включающий более 50% окружности большинства портальных трактов) (4),
- Е. Умеренный ступенчатый некроз, сопровождающийся мостовидными некрозами (5),
- Ф. Выраженный ступенчатый некроз, сопровождающийся мостовидными некрозами (6),
- Г. Мультилобулярные некрозы (10).

II. Междольковая дегенерация и фокальные некрозы:

- А. Отсутствуют (0),
- В. Легкие (присутствие ацидофильных телец, баллонизирующей дегенерации и/или рассеянных очагов гепатоцеллюлярного некроза в менее чем 1/3 долек или узлов) (1),
- С. Умеренные (вовлечены от 1/3 до 2/3 долек или узлов) (3),
- Д. Выраженные (вовлечены более 2/3 долек или узлов) (4).

III. Портальное воспаление:

- А. Отсутствует (0),
- В. Легкое вкрапление воспалительных клеток в менее чем 1/3 портальных трактов (1),
- С. Умеренное (повышенное число воспалительных клеток в 1/3 – 2/3 портальных трактов) (3),
- Д. Выраженное (плотные скопления воспалительных клеток в более чем 2/3 портальных трактов) (4).

IV. Фиброз:

- А. Отсутствует (0),

- В. Портальные фиброзы (1),
- С. Мостовидные фиброзы (порто-портальные или порто-септальные) (3),
- Д. Цирроз (4).

Степень активности определяется наличием перипортального некроза с мостовидными некрозами или без них (диапазон цифровой оценки от 0 до 10). Далее оценивается интралобулярная дегенерация и наличие фокального некроза (числовая оценка от 0 до 4), а также портальное воспаление (0 – 4). Стадия процесса характеризуется выраженностью фиброза (числовая оценка от 0 до 4) [9, 20].

Гистологический индекс активности 1-3 соответствует хроническому гепатиту с минимальной активностью, что характерно для неспецифического реактивного гепатита. Гистологический индекс активности 4-8 соответствует слабовыраженному хроническому гепатиту, характерному для слабовыраженного алкогольного гепатита. Гистологический индекс активности 9-12 соответствует умеренному хроническому гепатиту, характерному для умеренного алкогольного гепатита. Гистологический индекс активности 13-18 соответствует тяжелому хроническому гепатиту, который соответствует тяжелому хроническому алкогольному гепатиту с мостовидными некрозами [19, 30, 38].

В настоящее время чаще применяются модифицированную гистологическую классификацию, учитывающую изменение архитектоники печени, наличие фиброза и цирроза [Ishak et al., 1995; Knodell et al., 1981] (табл. 3).

В развернутом виде модифицированный индекс гистологической активности включает также характеристику некротических изменений в печени, наличие апоптоза, локального воспаления и воспаления в портальных трактах (табл. 4)

**Таблица 3**

Модифицированный индекс гистологической активности с учетом изменения архитектоники печени, наличие фиброза и цирроза

Гистологические данные	Баллы
Отсутствие фиброза	0
Распространение фиброза на несколько портальных областей, без (или при наличии) коротких фиброзных септ	1
Распространение фиброза на большинство портальных областей, без (или при наличии) коротких фиброзных септ	2
Распространение фиброза на большинство портальных областей при наличии порто-портальных мостовидных некрозов	3
Распространение фиброза на портальные области при наличии выраженных порто-портальных (P-P) и порто-центральных (P-C) мостовидных некрозов	4
Выраженных мостовидные некрозы (порто-портальные и порто-центральные) с одиночными узлами (неполный цирроз)	5
Цирроз	6



Таблица 4

Модифицированный индекс гистологической активности с учетом некрОВОспалительных изменений в печени

Ступенчатые некрозы	бал- лы	Сливные некрозы	бал- лы	Апоптоз и фокальное воспаление	бал- лы	Портальное воспаление	бал- лы
Нет	0	нет	0	Нет	0	нет	0
Умеренный фокальный (загравивает некоторые портальные области)	1	Фокальные сливные некрозы	1	Не более одного очага на 10 полей зрения	1	Умеренное, в некоторых или всех портальных областях	1
Умеренный/выраженный фокальный (загравивает большинство портальных областей)	2	Полоса из трех некрозов в некоторых областях	2	От двух до 4-х очагов на 10 полей зрения	2	Выраженное, в некоторых или во всех портальных областях	2
Выраженный (распространяющийся не более, чем на 50% портальных трактов или септ)	3	Полоса из трех некрозов в большинстве областей	3	От 5 до 10 очагов на 10 полей зрения	3	Выраженное или значительное, во всех портальных областях	3
Тяжелый (распространяющийся на 50% и более портальных трактов или септ)	4	Полоса из трех некрозов плюс редкие порто-септальные мостовидные некрозы	4	Более 10 очагов на 10 полей зрения	4	Значительное, во всех пор-тальных облас-тях	4
		Полоса из трех некрозов плюс множественные порто-септальные мостовидные некрозы	5				
Панацинарные или мультиацинарные некрозы	6						

Таблица 5

Гистологическая диагностика умеренного хронического гепатита и разрешающегося острого гепатита

Гистологические данные	Умеренный хро- нический гепатит	Разрешающийся острый гепатит
Портальное воспаление	+++	+
Лобулярное воспаление	+	+
Лобулярная гибель гепатоцитов	++	+
Перипортальная гибель гепатоцитов	+/-	+/-
Окраска по Шиффу (+), Диастаза (+) и наличие клеток Купфера	+/-	+++
Железо-положительные клетки Купфера	+/-	++
Персистирующие центролобулярные некрозы	-	++

Несмотря на модификации первоначального индекса Кноделля, всё же остаются неучтенными некоторые изменения паренхимы печени, в том числе диффузные синусоидальные воспалительные инфильтраты. Модифицированный индекс также не учитывает наличие воспаления и/или повреждения желчных протоков, формирование

лимфоидных фолликулов, уровень жировой дистрофии печени, гепатоцеллюлярную дисплазию, аденоматозную гиперплазию, наличие внутриклеточных включений.

Морфологическая характеристика биоптата печени позволяет дифференцировать умеренный хронический гепатит и разрешающийся острый гепатит (табл. 5).

**Неспецифический реактивный гепатит.**

Термин «неспецифический гепатит» был предложен в 50-х годах 20-го века исследователями F. Schaffner & H. Popper, которые описали воспалительные изменения в печени при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Неспецифический реактивный гепатит – это вторичный гепатит, вызванный рядом эндогенных и экзогенных факторов, отражающий реакцию печени на какое-либо соматическое заболевание. Он характеризуется умеренно выраженными морфологическими изменениями печени, умеренно выраженными клиническими и лабораторными показателями и доброкачественным течением. Неспецифический реактивный гепатит может выявляться как начальная клиничко-морфологическая стадия поражения печени под действием экзогенных факторов, в том числе наркотиков, лекарств и токсинов.

Патогенез заболевания связан с нарушением детоксикационной функции печени по отношению в антигенам и токсинам, поступающим в печень через воротную вену или печеночную артерию

По данным Логинова и Аруина, морфологическая картина печени при неспецифическом реактивном гепатите носит очаговый характер. Наряду с неповрежденными портальными трактами, в некоторых мелких и средних портальных трактах обнаружены анизоцитоз и набухание гепатоцитов, мелкие некрозы паренхимы, окруженные скоплениями макрофагов и лимфоцитов, имеется пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Портальные тракты умеренно расширены и инфильтрированы лимфоцитами, гистиоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, единичными макрофагами, плазматическими клетками и эозинофилами. Пограничная пластинка не затронута. Инфильтрат может распространяться между неповрежденными гепатоцитами в перипортальные участки печеночной доли. В различных отделах печеночных долек встречаются мелкие очаги некрозов, окруженные инфильтратом из макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов.

В зависимости от локализации воспалительных изменений в печени, выделяют лобулярный и портальный варианты, а по степени активности – персистирующий и активный.

*Лобулярный* неспецифический гепатит характеризуется очаговыми и сливными некрозами паренхимы, которые расположены вокруг центральной вены. В участках некроза аргирофильная строма разрушена, видны скопления макрофагов, лимфоцитов

и нейтрофилов. Портальные тракты отечны, отмечается очаговый или диффузный склероз.

*Портальный* неспецифический гепатит характеризуется преимущественно отеком и расширением портальных трактов, гистиоцитарной инфильтрацией и некоторым количеством лимфоцитов. Гепатоциты в состоянии белковой и жировой дистрофии, отмечаются некрозы отдельных гепатоцитов.

На ранних стадиях фиброза процесс распространяется только на портальные области. На 2-й стадии процесс распространяется на перипортальную область. На 3-й стадии процесс затрагивает центральную область, формируются мостовидные фиброзы в сторону портальной или центральной области. Вторая и третья стадии являются промежуточными, тогда как 4-я стадия – это цирроз, при котором фиброзы чередуются с элементами регенерации, что обуславливает изменение архитектоники печени.

Стадии воспаления подразделяются на минимальную, среднюю и выраженную. Интерфациальный гепатит характеризуется наличием некрозов и воспалением вокруг портальной области, далее процесс может распространяться на гепатоциты и паренхиму, и далее на портальные тракты [Crawford et al., 1998].

Хронический активный гепатит определяется как длительно текущий прогрессирующий воспалительный процесс, характеризующийся наличием ступенчатых некрозов, лимфоидно-клеточной инфильтрацией портальных трактов, проникающей за пределы пограничной пластинки, образованием коллагеновых волокон и различными видами регенерации гепатоцитов (Логинов и Аруин, 1985).

При холестатическом гепатите в биопсийном материале обнаружена выраженная инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами, а также пролиферация периферических желчных протоков и следы дегенерации гепатоцитов. Эозинофильная реакция указывает на лекарственный генез заболевания.

**Хронический алкогольный гепатит.**

Хронический алкогольный гепатит представляет большую проблему для нашей страны. В зависимости от клинической картины и длительности течения заболевания, хронический алкогольный гепатит подразделяется на стадии воспаления, стеатоза и цирроза. Для алкогольного гепатита характерно довольно раннее нарушение структуры долек и переход заболевания в стадию цирроза.

Характерными морфологическими отличиями алкогольного цирроза печени

и первичного биллиарного цирроза является преимущественное возникновение фиброза вокруг центральных вен, что завершается формированием мелких узелков. Тогда как при первичном биллиарном циррозе первоначально происходит деструкция желчных протоков за счет гибели эпителиальных клеток, что сопровождается фиброзированием ткани портальных трактов [Подымова, 1998].

При хроническом алкогольном гепатите в stellatных клетках печени повышается число капель жира, гипертрофируется эндоплазматический ретикулум, клетки начинают синтезировать цитокины, способствующие фиброгенезу. В результате в пространстве Диссе накапливаются волокна коллагена, и нарушается циркуляция между клетками [Han et al., 2001].

В работе Смирнова (2002 г.) показано, что при хроническом алкогольном гепатите в активной стадии нарастает число лимфоидных фолликулов, в центре которых отмечаются скопления макрофагов, иногда содержащих гемосидерин. Однако портальный гемосидероз (то есть наличие гранул гемосидерина в макрофагах, инфильтрирующих портальные тракты) характерен для лекарственного гепатита, что указывает на общность клинико-морфологических проявлений алкогольного и лекарственного гепатита.

В патогенезе ХАГ имеет значение особенности ответа иммунной системы организма на алкоголь. Клетки Купфера продуцируют цитокины, в частности, TNF- $\alpha$ , который вызывает некроз или апоптоз гепатоцитов и непаренхимальных клеток печени. Сигналы гибели клеток проводятся через рецепторы TNF-R1, -R2, CD95 и другие рецепторы апоптоза на мембранах клеток печени.

#### **Жировой гепатоз.**

Жировая инфильтрация, жировая дистрофия, стеатоз печени или жировой гепатоз – это синонимы одного заболевания, имеющее характерные клинические признаки, и морфологически характеризующееся отложением нейтральных липидов в гепатоцитах и во внеклеточном пространстве. Если жировая дистрофия сочетается с гепатитом, она выходит на второй план.

Жировая дистрофия печени может иметь различную этиологию, включая ожирение, голодание, эндокринные заболевания, состояние после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте, вирусные инфекции, токсические поражения печени, аллергические заболевания, патологию беременности, а также являться стадией развития хронического алкогольного гепатита.

Токсические вещества, обуславливающие начало развития жировой дистрофии печени, могут также привести к развитию некротических и воспалительных изменений гепатоцитов. При высокой активности процесса повышена степень фиброзирования ткани печени и переход заболевания в стадию некроза.

Морфологическим критерием жировой дистрофии печени является превышение содержания триглицеридов свыше 10% от сухой массы. Если более половины гепатоцитов содержат капли нейтрального жира, которые превосходят по величине клеточное ядро, то содержание жира в печени превышает 25% (Подымова, 1998). Однако классический подход к определению жировой дистрофии подразумевает, что более 50% гепатоцитов имеют жировые вакуоли [Логоинов и Аруин, 1985].

При неалкогольном стеатозе stellatные клетки печени активируются, в них в 2 раза повышается экспрессия альфа актина. Максимальное скопление активных stellatных клеток наблюдается вокруг венул, менее – в промежуточной зоне и реже – в портальной зоне. Показана корреляция между активностью stellatных клеток и портальным и лобулярным воспалением [Cortez-Pinto et al., 2001].

Неалкогольное жировое поражение печени у больных алиментарной формой ожирения может закончиться развитием выраженного фиброза. При ожирении риск развития фиброза связывают в повышением активности одновременно двух факторов – ангиотензина II и трансформирующего ростового фактора- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [Dixon et al., 2003].

Жировая дистрофия печени обуславливает повышение перекисного окисления липидов в гепатоцитах и лимфоцитах печени. Выделяемые при этом радикалы активируют stellatные клетки печени, которые, как и клетки Купфера, начинают продуцировать фиброгенные цитокины, в том числе трансформирующий ростовой фактор TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor). Чем выше степень активности процесса, тем выше степень фиброзирования ткани печени [Shimizu, 2001].

Морфологические изменения в печени при жировой дистрофии характеризуются появлением жировых вакуолей в цитоплазме гепатоцитов. По мере увеличения размера вакуолей они сливаются в одну крупную жировую вакуоль, которая вызывает перемещение ядра на периферию клетки. Разрывы и слияние нескольких клеток приводят к образованию жировых кист. Разрыв жировых кист приводит к формированию

липогранулем, которые по составу клеток могут быть макрофагальными или эпителиоидно-клеточными.

В зависимости от размера жировых включений различают мелкокапельную, среднекапельную и крупнокапельную жировую дистрофию, при которых размер капели составляет, соответственно, 2, 11 и 21 мкм [Buntrock et al., 1977]. Крупнокапельная жировая дистрофия обуславливает увеличение размеров гепатоцитов и, соответственно, гепатомегалию. Клиническими симптомами является обратимая портальная гипертензия и гипербилирубинемия.

При жировой дистрофии обнаруживают портальный и центрлобулярный фиброз. Портальный фиброз характерен для сопутствующего алкогольного панкреатита, центрлобулярный фиброз обнаруживается у всех больных алкогольным гепатитом. Характерным признаком прогрессирования фиброза считается наличие коллагеновых волокон вокруг гепатоцитов.

Отсутствие фиброзных изменений при наличии мелко- и среднекапельной дистрофии печени могут быть обратимы при условии прекращения употребления алкоголя. При крупнокапельной жировой дистрофии с формированием жировых кист и наличием фиброза не происходит регенерация ткани печени [Логинов и Аруин, 1985].

#### **Цирроз печени.**

Хронические гепатиты могут иметь различную этиологию и механизмы повреждения ткани печени, однако, конечный результат сводится к прогрессирующему фиброзу и циррозу.

Патогномоничной морфологической картиной цирроза печени является диффузная гиперплазия ткани печени, выражающаяся в развитии паренхиматозных узелков, окруженных фиброзными септами, соединяющими портальный канал и с центральным, и сопровождаемая перестройкой сосудистой архитектоники. Механизмом, обуславливающим развитие паренхиматозных узлов, является активация роста гепатоцитов после некротической гибели паренхиматозных клеток, разделение долек на части фиброзными тяжами, изменение структуры долек вследствие перестройки сосудистого русла. Одним из молекулярных механизмов развития цирроза печени является нарушение активации и дифференцировки стволовых клеток печени, что будет обсуждаться далее.

Цирроз характеризуется потерей функциональной массы печени и функциональной недостаточностью, нарастающей по мере прогрессирования заболевания. Ранние стадии заболевания дают возможность

печени компенсировать потерю клеточной массы. Затем наступает период декомпенсации, сопровождающийся снижением числа клеток на единицу объема печени, что заканчивается гибелью организма. Этот период может продолжаться от 1-2-х лет до 20-30-ти лет [Corbin et al., 2003].

Данные биопсии печени отвечают на вопрос о её функциональном состоянии и должны быть дополнены данными биохимии крови и инструментальными методами исследования, включая уровень циркуляции крови в печени, скорость клиренса, метаболизм ксенобиотиков.

Резидуальные гепатоциты должны вырабатывать больше энергии для поддержания активности органа и повышенной регенерации клеток. Нарушенная биоэнергетика клеток приводит к повышенному образованию капилляров в синусоидах печени, что сопряжено с прогрессированием цирроза. Если в норме свободное перисинусоидальное пространство позволяет обмениваться субстратами между гепатоцитами, то в течение фиброгенеза и развития цирроза образуется барьер из белков ЕСМ в перисинусоидальном пространстве, что ограничивает доступ кислорода и нутриентов. Типичные мостовидные фиброзные септы дезорганизуют архитектуру паренхимы. Множественные холлангиофибромы приводят к потере АТФ. Интенсивная пролиферация желчных протоков в перипортальной области обуславливает наиболее выраженное падение АТФ [Corbin et al., 2003].

В клинической практике для снижения степени фиброзирования ткани печени используют декорин, растворимые рецепторы трансформирующего ростового фактора и генную терапию для ингибирования фиброгенного потенциала TGF- $\beta$ . Одним из естественных ингибиторов TGF- $\beta$  является ростовый фактор гепатоцитов HGF (Hepatocyte Growth Factor), который активируется при генерации гепатоцитов и резко ослабляет фиброгенез. Токоферол-альфа, ретинол пальмитат и флавоноид силубинин эффективны против окислительного стресса в гепатоцитах и стеллатных клетках печени. Фливаноиды байкалин и байкалеин, сходные по строению с силубинином, снижают фиброгенез в печени [Shimizu, 2001].

#### **1.2. Механизмы апоптоза и некроза и их особенности в клетках печени.**

Впервые понятие «апоптоз» было дано в 1972 году учеными Керром, Вилли и Кюри (Kerr, Wyllie, Currie), которые дали четкое определение апоптозу и провели грань между двумя основными типами гибели клеток – апоптозом и некрозом. Если некроз является результатом метаболиче-



ского коллапса клетки, резкой потери энергии и невозможности дальнейшего поддержания гомеостаза, то апоптоз представляет собой активный процесс, требующий затраты энергии, носящий системный характер, планируемый и контролируемый в соответствии с общим планом развития организма.

Нарушения в реализации программы апоптоза характерны для большинства хронических заболеваний печени, при которых гибель гепатцитов носит массовый характер и приводит к прогрессирующей потере функциональной активности печени.

С точки зрения биохимических процессов в клетке можно выделить несколько типов апоптоза, отличающихся наличием или отсутствием активности определенных классов ферментов, а также сигнальными путями рецепторов апоптоза [12]. Апоптоз условно можно разделить на активационно-индуцированный, глюкокортикоид-индуцированный, Fas-зависимый, TNF-индуцированный, bcl/bcl-2-зависимый, гранзим- и перфорин-зависимый, каспазо-зависимый и т. д. [26, 38].

Для исследования хронического гепатита наиболее актуальной проблемой является апоптоз, обусловленный потерей мембранного потенциала митохондрий дельта пси мю, а также зависимый от образования реактивных метаболитов кислорода.

Апоптоз является активным генно-регулируемым процессом, морфологически характеризуемым конденсацией хроматина, реорганизацией цитоскелета, потерей контакта с экстраклеточным матриксом, фрагментацией ДНК и цитоплазмы, фагоцитозом изолированных клеточных компартментов без контакта их содержимого с внешней средой, что отличает апоптоз от некроза или других типов распада клеток [18, 41].

Образованные в результате фрагментации цитоплазмы так называемые апоптозные тельца фагоцитируются макрофагами. В тимусе F4/80<sup>+</sup> макрофаги имеют малый диаметр и располагаются в корковой зоне рядом с тимоцитами, выходящими в апоптоз, так как обладают высокой скоростью поглощения апоптозных телец [5, 34]. Распознавание и выведение нефункциональных или аутореактивных лимфоцитов также осуществляется макрофагами [4, 29].

Нарушение активации факторов транскрипции, снижение тирозинкиназной активности, ослабление контакта с экстраклеточным матриксом [20, 31] так или иначе влияют на процессы созревания и дифференцировки лимфоцитов, что отражается на количестве клеток, несущих CD3, CD4, CD8, CD25 и другие антигены, а также при-

водит к изменению плотности и аффинности рецепторов.

Fas-зависимый апоптоз в лимфоцитах является регуляторным механизмом, препятствующим накоплению эффекторных клеток и нерегулируемой продукции цитокинов. Удаление эффекторных CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов после реализации иммунного ответа осуществляется Fas-зависимым путем, который инициируется при связывании лигандом рецептора CD95/Fas/APO-1, реализуется через Ras-сигнальный путь, в котором одной из обязательных ступеней является транзиторный синтез активных форм кислорода [27, 35].

В печеночных Т-лимфоцитах Fas-зависимый апоптоз является одним из двух основных механизмов эффекторной функции цитотоксических лимфоцитов при киллинге клеток-мишеней [8, 27]. Повышение экспрессии CD95 /Fas/APO-1 рецептора на мембране нестимулированного CD4<sup>+</sup> лимфоцита повышает вероятность его выхода в апоптоз [19, 26]. По данным [16, 39], апоптоз Т лимфоцитов наблюдается, главным образом, в синусоидах, крайне редко – в портальных трактах, где не превышает 1,1 % от всех присутствующих в них Т лимфоцитов.

В клетках печени сигнальные пути гамма-интерферона и интерлейкинов (IL-6/STAT3 и IL-4/STAT6) взаимодействуют друг с другом. STAT3 ингибирует эффекты гамма-интерферона и повышает экспрессию анти-апоптозного белка Bcl-2 [23, 34]. На биопсийном материале больных хроническим гепатитом показана экспрессия белка Bcl-2 в портальных и интралибулярных лимфоцитах и холлангиоцитах желчных протоков, где этот белок регулирует рост эпителиальных клеток [19, 32]. Сигнальный путь IL-4/STAT6 играет ведущую роль при экспериментальных гепатитах, вызванных митогенными факторами и в клинике аутоиммунных гепатитов [17, 23].

Сигнальный путь STAT6 также регулирует экспрессию IL-13 и его рецептора Rα2, которые рассматриваются как факторы фиброобразования при хронических гепатитах [15, 24].

Одним из специфических механизмов апоптоза в печени является способность гидрофобных желчных кислот вызывать повреждение клеток печени при холестазе. При высокой концентрации желчные кислоты вызывают некроз, а при низкой – апоптоз. При этом билирубин, как акцептор свободных радикалов, защищает клетки печени от окислительного стресса [3, 40]. Желчные кислоты повышают экспрессию рецептора семейства фактора некроза опухолей, так

называемого TRAIL-R2/DR5 (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand), на клетках печени, а также повышают чувствительность гепатоцитов к апоптозу. При холестазах TRAIL и его рецептор TRAIL-R2 прямо индуцируют апоптоз гепатоцитов и непаренхимальных клеток печени [18, 21].

По данным [6, 32] апоптоз основной массы Т-лимфоцитов наблюдается в синусоидах и составляет от 4,6 до 6,2%. Крайне редко апоптоз Т-лимфоцитов наблюдается в портальных трактах, где не превышает 1% от всех Т-клеток. В нормальном состоянии ткани печени апоптоз лимфоцитов является физиологическим процессом, способствующим удалению аутореактивных клеток или антиген-специфических клеток после реализации иммунного ответа на данный антиген.

В нормальной ткани печени нет (или минимальна) экспрессия гранзима и перфорина – гранулированных сериновых протеаз, являющихся основным оружием цитотоксических лимфоцитов, которые внедряют гранулы протеаз в клетки – мишени и вызывают их гибель. При хроническом гепатите показано увеличение экспрессии гранзима и перфорина параллельно с увеличением воспалительной реакции в паренхиме печени. При этом показано, что положительными по этим протеазам является небольшое число внутрипеченочных лимфоцитов и большинство клеток Купфера. Таким образом, именно клетки Купфера осуществляют гранзим-зависимый и перфорин-зависимый апоптоз гепатоцитов [28, 31].

Показана корреляция между числом клеток, выходящих в апоптоз, и степенью лобулярных некрозов [1, 14, 30]. Следует особо отметить, что на гепатоцитах, восстанавливающихся на месте некрозов, экспрессируется повышенное число Fas/CD95/Apo-1-рецепторов и белка Вах, который является про-апоптозным белком, локализованным на мембране митохондрий. Частота апоптозных клеток коррелировала с экспрессией Вах и степенью инфильтрации воспалительными клетками. То есть, апоптоз играет важную роль в массивной гибели гепатоцитов при хроническом гепатите.

При некоторых заболеваниях печени показано наличие уникального механизма защиты гепатоцитов от апоптоза, когда гепатоциты продуцируют растворимый Fas-антиген (sCD95), который блокирует сигнальные пути Fas-индуцированного апоптоза и, таким образом, защищает печень от потери функциональной массы клеток [7, 38].

В модельной системе на крысах с использованием магнитно-резонансной спек-

троскопии показано, что уровень внутрипеченочного АТФ прогрессивно падает с развитием цирроза печени [22, 37]. Снижение уровня АТФ в печени коррелирует с потерей массы гепатоцитов. На поздних стадиях цирроза потеря АТФ идет пропорционально потере функциональной массы печени.

Интерфациальные некрозы – это тип гибели гепатоцитов, обуславливающий постепенное исчезновение массы печени и стирание границы между долькой и портальным трактом. Их наличие показано при аутоиммунных гепатитах, стеатозе, вирусных гепатитах, первичном билиарном циррозе. Пусковым механизмом гибели гепатоцитов является их непосредственный контакт с лимфоцитами, которые взаимодействуют с рецепторами апоптоза на гепатоцитах или выстреливают гранулы сериновых протеаз, что морфологически проявляется типичными признаками апоптоза – сморщиванием цитоплазмы, ядра, фрагментацией клетки и поглощением апоптозных частиц макрофагами [9, 11].

При хроническом гепатите С активация каспаз идет параллельно с развитием воспалительного процесса. Ингибиторы каспаз уменьшают скорость гибели гепатоцитов, но при этом создаются условия для персистенции вируса в ткани печени [6, 29, 36].

### **1.3. Аутоиммунные повреждения паренхимы печени.**

Аутоиммунные реакции характеризуются продукцией антител, реагирующих со структурными компонентами собственных клеток и тканей. При аутоиммунитете образуются эффекторные Т-лимфоциты, распознающие собственные пептиды. Активация Т-лимфоцитов происходит как неспецифически, так и перекрестно-реагирующими антителами. Аутоиммунитет делится на системный и органоспецифический. К аутоиммунным поражениям печени относятся первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангиит, аутоиммунный хронический гепатит.

В печени происходит потеря толерантности к собственным антигенам, что может начинаться без видимых клинических причин. Однако у таких больных в анамнезе практически всегда была какая-либо вирусная инфекция. Вирусные инфекции, включая вирус гриппа, могут служить пусковым механизмом развития аутоиммунитета. Механизмом инициации аутоиммунных реакций вирусами может быть продукция так называемых антиген-зависимых неспецифических иммуноглобулинов, продукция которых идет параллельно с синтезом антител, но превышает их на порядок [Сидорова, Агаджанян

и др.]. У больных первичным циррозом печени повышен уровень иммуноглобулинов всех классов, что указывает на поликлональную активацию лимфоцитов.

В последнее время активно обсуждается вопрос о генетической предрасположенности некоторых лиц к аутоиммунной патологии печени. Например, антимитохондриальные – антитела, которые обнаруживаются у 95% больных первичным билиарным циррозом, также находят и у практически здоровых лиц. Диспансерное наблюдение за этими пациентами показало, что у них рано или поздно начинает развиваться поражение печени [7, 32].

Для уточнения механизма патологии следует обращать внимание на такие факторы, как пол пациента, так как первичный билиарный цирроз чаще развивается у женщин (> 90% случаев). Необходимо учитывать ассоциацию с другими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, исследовать систему HLDA (Human lymphocyte Differential Antigens).

ПБЦ характеризуется селективной деструкцией внутрипечёночных протоков и формированием гранулем [13, 39]. В портальном тракте, особенно вокруг межlobулярных желчных протоков, накапливаются CD3+CD57+ NK клетки. Эти клетки аутоагрессивны и регулируют изменение локального иммунитета в перидуктальном микроокружении. Гистологически выявляются деструктивные холангиты, холестаза, дегенерация гепатоцитов, деструкция малых желчных протоков, пролиферация мелких желчных протоков, вокруг которых наблюдается инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками. В портальной зоне формируются гранулемы. Архитектура печени нарушена за счет появления фиброзных септ и регенерирующих модулей [4, 18, 33].

У больных ПБЦ значительно повышены показатели щелочной фосфатазы сыворотки и гамма-глутамилтранспептидазы, повышение которых является диагностическим критерием ПБЦ, подтверждающим холестаза. АЛТ и АСТ повышены, но значительно менее выражено. Обычно повышается общий билирубин, холестерин, ТГ и ЛПНП, чаще в начале процесса и при декомпенсации [1, 12]. IgM повышен в 2-3 раза, IgG и IgA обычно в норме. Повышение IgM отражает митогенную активацию В-лимфоцитов как следствие продукции аутоантител.

Гипергаммаглобулинемия и аутоантитела, которые являются диагностическим фактором при ПБЦ, обнаруживаются и при верифицированном гепатите С. Классическая

триада сопутствующих заболеваний, характерная для ПБЦ, то есть синдром Сьёгрена, тиреоидит и целиакия, в равной мере встречаются как осложнения при хроническом гепатите С, а аллель HLDA B35, наиболее часто тестируемая у больных ПБЦ, является плохим прогностическим признаком при хроническом гепатите С и ВИЧ инфекции [17, 24].

Из истории аутоиммунитета: известно, что в 1954 году Медавэр (Medawar P.) открыл, что избыток антигена тормозит рост антиген-специфических клонов лимфоцитов. В 1969 году Бернет выдвинул теорию клональной селекции (Burnet F.M. «The clonal selection theory of acquired immunity»), в которой, в частности, говорилось о том, что соматические мутации во взрослом организме приводят к появлению так называемых «запрещенных клонов» лимфоцитов, реагирующих со своим антигеном. В 1971 году Вайгл и Аллисон (11,32) показали, что низкое содержание в крови «своего» антигена может элиминировать Т-лимфоциты, сохраняя при этом предшественники В-лимфоцитов, способных распознавать этот «свой» антиген.

Исторические справки имеют непосредственное отношение к патогенезу хронических поражений печени. Дело в том, что печень в нормальном состоянии призвана быть толерантной к антигенам, особенно пищевого происхождения. При хронических реактивных гепатитах, алкогольных, лекарственных нельзя исключить аутоиммунного компонента в патогенезе, хотя он может и не играть ведущей роли. Эти рассуждения касаются механизма гибели гепатоцитов и потери массы функционально активных клеток печени, что приводит к печеночной недостаточности. Помимо перечисленных нами ранее механизмов апоптоза и некроза, в ряде случаев гибель гепатоцитов может носить аутоиммунный характер, например, при интерфациальном некрозе.

В патогенезе первичного билиарного цирроза лежат аутоиммунные нарушения. Эта нозология сопровождается выраженными изменениями фенотипа лимфоцитов, изменением экспрессии молекул адгезии и усилением апоптоза [2, 13]. В настоящее время рассматривается ведущая роль в патогенезе ПБЦ антимитохондриальных антител и gp-210 реактивного комплекса, связывающего комплекс ядерных пор [16, 22].

При ПБЦ повышена экспрессия рецептора LFA-1 на CD4+ Т-лимфоцитах, что приводит к преимущественной мобилизации в печень Т-хелперов первого порядка (Th1) [3, 8, 22]. Цитотоксические лимфоциты и Th1 клетки имеют эпитопы

сходной аминокислотной последовательности, что способствует распознаванию чужеродного антигена аутоспецифическими Т-лимфоцитами. При этом повышается относительная эффективность презентации антигена Т-лимфоцитам [4, 18, 24].

Аутоиммунная патология часто сопровождается нодулярной регенеративной гиперплазией печени, которая сопровождается портальной гипертензией в отсутствие цирроза печени. Одним из методов лечения является прием урсодезоскохолевой кислоты, которая существенно улучшает функциональное состояние печени [1, 16, 33].

При изучении хронического гепатита, обусловленного аутоиммунной патологией, наиболее актуален вопрос о механизмах активационно-индуцированного апоптоза. Основной задачей этого типа апоптоза является выведение из организма зрелых Т-лимфоцитов, которые были активированы через TCR/CD3 комплекс или ко-рецепторы CD4 или CD8, но в отсутствие специфического антигена не могут стать эффекторами [7, 19]. Активационно-индуцированный апоптоз может быть при распознавании рецептором CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцита растворимого комплекса, состоящего из антигенного пептида и молекулы МНС II класса, который в норме должен быть представлен на мембране антиген-презентирующей клетки, что сопровождается дополнительными сигналами от других мембранных рецепторов [9, 16].

В настоящее время показано, что аутоиммунные заболевания могут быть не только следствием потери центральной толерантности, но и результатом повышения экспрессии генов RAG1 и RAG2. Гены RAG ответственны за активацию рекомбинации генов. Экспрессия генов RAG1 и RAG2 повышена на аутоагрессивных клетках. Рецептор CD40, который широко экспрессирован на клетках иммунной системы, способен регулировать экспрессию этих генов и, таким образом, появление аутоагрессивных клонов [4, 15].

#### **1.4. Механизмы регенерации ткани печени.**

##### **1.4.1. Общие представления о стволовых клетках.**

Регенерация ткани печени осуществляется за счет активации коммитированных стволовых клеток. Присутствие предшественников печеночных предшественников подтверждено для человека, в частности в тех случаях, когда развиваются гепатоцеллюлярные карциномы и холангиокарциномы на фоне хронических вирусных гепатитов [2, 9, 13].

Необходимо сразу же четко определить термины и понятия. Выделяют несколько

типов стволовых клеток (СК) и иерархию этих типов по степени недифференцированности: тотипотентные, плюрипотентные, линейно-рестриктированные СК.

Общим для всех типов СК является отсутствие дифференцировки, наличие характерного, уникального для СК фенотипа, способность к неограниченному самовоспроизводству и образованию более дифференцированных типов клеток.

Клетки эмбрионов до 16-клеточной стадии относятся к **тотипотентным** СК, или тотально-потентным. Они 1) способным к неограниченной и недифференцированной пролиферации *in vitro*, 2) могут давать начало всем типам клеток, включая клетки, поддерживающие развитие эмбриона, 3) могут дать начало новому жизнеспособному организму или регенерировать любую его часть. Они имеют нормальный набор хромосом, высокий уровень теломеразной активности (определяющей бессмертие СК), экспрессируют клеточные поверхностные маркеры, характеризующие уникальный фенотип СК. После недифференцированной пролиферации в течение 4 – 5 месяцев, эти клетки поддерживают потенциал к формированию трофобласта и производству всех трех эмбриональных зачатков.

На стадии бластоциста образуется группа клеток, так называемая внутренняя клеточная масса, состоящая из **плюрипотентных** стволовых клеток. Они способны воспроизводить любые клетки трех основных типов тканей – эндодермы, мезодермы и эктодермы. Однако ни плюрипотентные СК, ни тем более их производные, не способны к образованию целого эмбриона при имплантации, так как не могут сформировать плаценту или другие экстраэмбриональные ткани. Эти клетки положительны по щелочной фосфатазе, антигену CD34, и т.д.

Более специализированные СК, способные давать только одну или несколько типов тканевых клеток (печеночные клетки, мышечные, нервные, клетки крови, и т.д.), т. е. предрасположенные к выполнению определенных функций, относятся к **линейно-рестриктированным** СК. Организм взрослого человека содержит множество таких СК, отвечающих за воспроизводство утраченных клеток организма. Для них характерна потеря антигена CDw90 и приобретение рецептора CD38<sup>+</sup>. Одновременно появляются линейно-специфические антигены.

Во взрослом организме **эмбриональные** СК остаются в гонадах в виде эмбриональных половых клеток – предшественников гамет. Они сохраняют все свойства эмбриональных СК, в том числе теломеразную активность. Эмбриональные СК



способны дать 210 типов клеток организма человека. Упрощенная схема современного представления о стволовых клетках приведена на рисунке.

большинстве случаев укорочение теломеры строго коррелировало с повышением бета-галактозидазной активности, которую рассматривают как маркер старения [6, 12].



*Классификация и функциональная активность различных популяций стволовых клеток*

#### 1.4.2. Бессмертие стволовых клеток.

Обычные клетки дают не более 50 поколений, после чего их деление прекращается. Это определяется теломерами – сегментами ДНК, играющими роль в развитии и делении клеток. На теломере расположен участок, на который садится считывающая машина при копировании ДНК при делении клетки. При каждом делении хромосома становится короче на этот сегмент, так как он не копируется. Когда укорочение достигает критической длины, дальнейшее деление клетки становится невозможным.

Опухолевые клетки содержат ген теломеразы, восстанавливающей длину хромосом до естественного уровня. СК сначала превращаются в более коммитированные, линейно-ограниченные СК и далее в специализированные, потерявшие теломеразную активность.

Одним из механизмов ограниченной возможности печени к регенерации при циррозе является укорочение теломеры в гепатоцитах, что ограничивает число клеточных делений. Длина теломеры в гепатоцитах при циррозе достоверно уменьшена по сравнению с нормальной тканью, что не зависит от этиологии заболевания и возраста пациента. При этом длина теломеры нормальна в лимфоцитах и стромальных клетках печени из зоны фиброза. В подавляющем

Изменении архитектоники печени при хроническом гепатите, переходящем в цирроз, сопровождается укорочением теломер и реактивацией теломеразной активности в клетках регенеративных узлов. Этот процесс является характеристикой, начинающейся гепатокарциномы [14, 23].

#### 1.4.3. Стволовые клетки печени.

В печени найдены компартменты, в которых расположены стволовые клетки. Это особые структуры в желчных протоках. Эти клетки начинают экспрессировать белки MDR1, MRP1, MRP3 при некоторых хронических заболеваниях печени. В нормальной печени экспрессия белков MDR3, BSEP, MRP2, MDR1 ограничена каналикулярной мембраной гепатоцитов и холангиоцитов. Экспрессия MRP3 ограничена эпителиальными клетками желчных протоков и центральных гепатоцитов. При вирусных гепатитах, как и при ВИЧ-инфекции, значительно возрастает экспрессия MDR1, MRP1, MRP3, особенно на фоне выраженных некротических поражений паренхимы печени. Эти белки играют роль в дифференцировке печеночных предшественников и репарации ткани печени [5, 18, 33].

Бипотентные предшественники, способные к дифференцировке в гепатоциты и биллиарный эпителий, обнаружены у больных хроническим гепатитом С. Для этих так

называемых «овальных» клеток характерна экспрессия некоторых маркеров, в том числе лимфотоксина-бета (LT-β) семейства фактора некроза опухолей, π-глутатион-трансферазы, M2-пируват-киназы и т.д. Лимфотоксин-бета повышается у больных хроническим гепатитом С в несколько раз, он экспрессируется на печеночных предшественниках, клетках воспалительного инфильтрата и малых портальных гепатоцитах, и играет роль в регенерации ткани печени [17, 27]. Показана прямая зависимость между числом «овальных» клеток и уровнем повреждения ткани печени при хроническом гепатите С [19, 28]. Повышение уровня пролиферации печеночных предшественников прямо коррелирует с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени [10, 21].

Другими маркерами стволовых клеток печени являются: рецептор фактора стволовых клеток *c-kit*, кластер дифференцировки CD34, цитокератины СК18, СК19 и т.д. [27, 33]. При хронических гепатитах наблюдается так называемая «типичная пролиферация протоков», обусловленная активацией стволовых клеток. При острых гепатитах пролиферация идет, главным образом, за счет зрелых гепатоцитов, при хронических гепатитах значительный вклад в процессы репарации вносят печеночные предшественники. При некоторых гепатитах, особенно длительно и активно текущих, когда потенциал зрелых гепатоцитов резко падает, регенерация ткани идет только за счет стволовых клеток печени. Они дают начало клеткам протоков и, частично, малым гепатоцито-подобным клеткам [23, 28].

При регенерации печени показано наличие нескольких типов клеток – предшественников на основе проведенного ультраструктурного анализа. Предшественники новых клеток протоков приобретают свойства поллярных гепатоцитов в результате многоступенчатого процесса, который включает в себя миграцию новых клеток в паренхиму и распределение их в базальной мембране [12, 32].

Аутоиммунный гепатит 1-го типа сопровождается повышением активности стромальных предшественников и коммитированных стволовых клеток, тогда как при первичном билиарном циррозе, наоборот, активность предшественников резко снижена [13, 33].

#### **1.4.4. Стволовые клетки как новое направление в терапии хронического гепатита.**

Целью трансплантации СК является восстановление функции организма, в котором имеется дефект органа или ткани. Основная цель этого направления – это индукция клеточного деления и пролиферации СК. В настоящее время основными источниками

СК для пересадки являются 1) пуповинная кровь и 2) выделение из взрослого организма с помощью флюоресцентно-активационного сортера линейно-рестриктированных стволовых клеток на основании их специфических поверхностных маркеров.

Другим методом получения стволовых клеток является перенос ядер соматических клеток. Считается, что любая соматическая клетка взрослого организма может быть слита с денуклеатированной яйцеклеткой и перепрограммирована на недифференцированный, тотипотентный, или плюрипотентный статус. Ожидается создание нового метода, включающего в себя как получение примордиальных СК, так и перенос соматических ядер.

Примордиальные клетки являются универсальными донорами, а замена ядер позволит избежать иммунного конфликта. Предполагается, что, как и в случае с трансплантацией органов, можно будет использовать одну донорскую ДНК как группового универсального донора. При хроническом гепатите пересадка стволовых клеток позволит восстановить массу гепатоцитов и функциональную активность печени.

При первичном билиарном циррозе печени существенно снижена активность коммитированных стволовых клеток в печени и костном мозге, тогда как при аутоиммунном гепатите 1-го типа повышена активность гемопоэтических предшественников, повышено число CD34<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> клеток [13, 33].

Стволовые клетки печени эндодермального происхождения могут давать начало гепатоцитам и клеткам желчных протоков [35, 41]. По данным (B. Petersen, Science, 1999), костномозговые стволовые клетки способны дифференцироваться в основные клетки печеночной ткани, что указывает на возможную роль костного мозга в поддержании и восстановлении функции печени. При специальных условиях эти клетки дифференцируются в большинство типов функционально-активных клеток печени. Часто после повреждения печень способна генерировать новые гепатоциты, в этом процессе принимают участие стволовые клетки костномозгового происхождения.

#### **Список литературы**

1. Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону (Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго). В двух томах. Пер. с англ. – М., Практика – Мак-Гроу – Хилл (совместное издание), 2002. – 1760 с., 477 табл., 467 ил.
2. Мартынова Е.А., 2003, Регуляция активности каспаз в апоптозе.-Биоорганическая химия, Т. 29, № 5, С.518-543.
3. Смирнов О.А., Насыров Р.А., Радченко В.Г., Соловьева Т.С., Смирнова И.О., 2002, О возможности комплексной этиологической диагностики хронического вирусного гепатита В и С, Архив патологии, Т.64, № 3, с.3-6.

4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1997, Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии, Иммунология, № 5, с.4-7.
5. Aandahl E., Sandberg J., Beckerman K., Tasken K., Moretto W., Nixon D., 2003, CD7 is a differentiation marker that identifies multiple CD8 T cell effector subsets, *J. Immunol.*, V. 170, N. 5, P. 2349-2355.
6. Adams D., Afford S., 2002, The role of cholangiocytes in the development of chronic inflammatory liver disease, *Front. Biosci.*, V. 1, N. 7, P. 276-285.
7. Albillos A., de la Hera A., Ganzalez M., Moya J., Calleja J., Monserrat J., Ruiz-del-Arbol L., Alvarez-Mon M., 2003, Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement, *Hepatology*, V. 37, N. 1, P. 208-217.
8. Apolinario A., Majano P., Alvarez-Perez E., Saez A., Lozano C., Vargas J., Garcia-Monzon C., 2002, Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: relationship with the histological activity of liver disease, *Am. J. Gastroenterol.*, V. 97, N. 11, P. 2861-2870.
9. Arrojo I.P., Pareja M.O., Orta M.D., Luque F.N., Lamas M.C., Gordo F.S., Mancha I.V. Detection of a healthy carrier of HCV with no evidence of antibodies for over four years, *Transfusion*. 2003 Jul;43(7):953-7.
10. Bantel H., Schulze-Osthoff K., 2003, Apoptosis in hepatitis C virus infection, *Cell Death Differ.*, V. 10, N. S1, P. S48-S58.
11. Batey R., Cao Q., Gould B., 2002, Lymphocyte-mediated liver injury in alcohol-related hepatitis, *Alcohol*, V. 27, N. 1, P. 37-41.
12. Bernabei P., Bosticardo M., Losana G., Regis G., Di Paola F., De Angelis S., Giovarelli M., Novelli F., 2003, IGF-1 down-regulates IFN- $\gamma$ R2 chain surface expression and desensitizes IFN- $\gamma$ /STAT-1 signaling in human T lymphocytes, *Blood*, V. 102, N. 8, P. 2933-2939.
13. Blander J., Sant'Angelo D., Metz D., Kim S., Flavell R., Bottnly K., Janeway C., 2003, A pool of central memory-like CD4 T cells contains effector memory precursors, *J. Immunol.*, V. 170, N. 6, P. 2940-2948.
14. Boisvert J., Kunkel E., Campbell J., Keeffe E., Butcher E., Greenberg H., 2003, Liver-infiltrating lymphocytes in end-stage hepatitis C virus: subsets, activation status and chemokine receptor phenotypes, *J. Hepatol.*, V. 38, N. 1, P. 67-75.
15. Bonacchi A., Petrai I., Defranco R.M., Lazzeri E., Annunziato F., Efsen E., Cosmi L., Romagnani P., Milani S., Falli P., Batignani G., Liotta F., Laffi G., Pinzani M., Gentilini P., Marra F., 2003, The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C, *Gastroenterology*, V. 125, N. 4, P. 1060-1076.
16. Bortolami M., Venturi C., Giacomelli L., Scalera R., bacchetti S., marino F., Floreance I., Lise M., Naccarato R., Farinati F., 2002, Cytokine, infiltrating macrophage and T cell-mediated response to the development of primary and secondary human liver cancer, *Dig. Liver Dis.*, V. 34, N. 11, P. 794-801.
17. Brunt E.M., Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond, *Hepatology*, V. 31, P. 241-246.
18. Cao Y., Weaver J., Reddy C., Sordillo L., 2002, Selenium deficiency alters the formation of eicosanoids and signal transduction in rat lymphocytes, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, V. 70, N. 1-2, P. 131-143.
19. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S., Asghar A., Foresman B., Hall S.D., Crabb D.W. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology*. 2003 Mar;37(3):544-50.
20. Chen Y., McKenna G., Ong C., Mui A., Chung S., 2002, Liver nonparenchymal cells involved in hyporesponsiveness induced by portal vein injection of alloantigen, *Immunol. Lett.*, V. 81, N. 1, P. 1-11.
21. Chevillard C., Moukoko C., Elwali N., Bream J., Kouriba B., Argiro L., Rahoug S., Mergani A., henti S., Gaudart J., Mohamed-Ali Q., Young H., Desseine A., 2003, IFN- $\gamma$  polymorphisms (IFN- $\gamma$  +2109 and IFN- $\gamma$  +3810) are associated with hepatic schistosomiasis, *J. Immunol.*, V. 171, N. 10, P. 5596-5601.
22. Chiaramonte M., Mentink-Kane M., Jacobson B., Cheever A., Whitters M., Goad M., Wong A., Collins M., Donaldson D., Grusby M., Wynn T., 2003, Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response, *J. Exp. Med.*, V. 197, N. 6, P. 687-701.
23. Clouston A., Jonsson J., Balderson G., Fawcett J., Lynch S., Kelso A., Powell E., 2002, Lymphocyte apoptosis and cell replacement in human liver allografts, *Transplantation*, V. 73, N. 11, P. 1828-1834.
24. Colombat M., Charlotte F., Ratziu V., Poynard T., 2002, Portal lymphocytic infiltrate in alcoholic liver disease, *Hum. Pathol.*, V. 33, N. 12, P. 1170-1174.
25. Corbalan R., Minana M.D., Del Olmo J.A., Serra M.A., Rodrigo J.M., Felipe V. Altered modulation of soluble guanylate cyclase in lymphocytes from patients with liver disease, *J Mol Med*. 2002 Feb;80(2):117-23.
26. Corbin I., Ruist R., Peeling J., Zhang M., Uhanova J., Minuk G., 2003, Hepatic  $^{31}\text{P}$  MRS in rat models of chronic liver disease: assessing the extent and progression of disease, *Gut*, V. 52, N. 7, P. 1046-1053.
27. Crispe I., 2003, hepatic T cells and liver tolerance, *Nat. Rev. Immunol.*, V. 3, N. 1, P. 51-62.
28. Dalton J., Pearson J., Scott P., Carding S., 2003, The interaction of  $\gamma\delta$  T cells with activated macrophages is a property of the V $\gamma$ 1 subset, *J. Immunol.*, V. 171, P. 6488-6494.
29. Faust D., Fellbaum C., Zeuzem S., Dietrich C., 2003, Nodular regenerative hyperplasia of the liver: a rare differential diagnosis of cholestasis with response to ursodeoxycholic acid, *Z. gastroenterol.*, V. 41, N. 3, P. 255-258.
30. Gasztonyi B., Par A., Kiss K., Kereskai L., Szomor A., Szeberenyi J., Pajor L., Mozsik G. Activation of the nuclear factor kappa B--key role in oncogenesis? Chronic hepatitis C virus infection and lymphomagenesis, *Orv Hetil*. 2003 May 4;144(18):863-8.
31. Gismondi A., Jacobelli J., Strippoli R., Mainiero F., Doriani A., Cifaldi L., Piccoli M., Frati L., Santoni A., 2003, Proline-rich tyrosine kinase 2 and Rac activation by chemokine and integrin receptor controls NK cell transendothelial migration, *J. Immunol.*, V. 170, N.6, P. 3065-3073.
32. Harada K., Isse K., Tsuneyama K., Ohta H., Nakamura Y., 2003, Accumulating CD57+CD3+ natural killer T cells are related to intrahepatic bile duct lesions in primary biliary cirrhosis, *Liver*, V. 23, N. 2, P. 94-100.
33. Heathcok E., 2003, Management of primary biliary cirrhosis, *Hepatology*, V. 31, P. 1005-1013.
34. Jaruga B., Hong F., Sun R., Radaeva S., Gao B., 2003, Crucial role of IL-4/STAT6 in T cell-mediated hepatitis: Up-regulating eotaxins and IL-5 and recruiting leukocytes, *J. Immunol.*, V. 171, N.6, P. 3233-3244.
35. Kim W., Hong F., Radaeva S., Jaruga B., Fan S., Gao B., 2003, STAT1 plays an essential role in LPS/D-galactosamine-induced liver apoptosis and injury, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, V. 285, N.4, P. G761-G768.
36. Lalor P., Edwards S., McNab G., Salmi M., Jalkanen S., Adams D., 2002, Vascular adhesion protein-1 mediates adhesion and transmigration of lymphocytes on human hepatic endothelial cells, *J. Immunol.*, V. 169, N. 2, P. 983-992.
37. Lau A., Thomson A., 2003, Dendritic cells and immune regulation in the liver, *Gut*, V. 52, N. 2, P. 307-314.
38. Pham BN, Martinot-Peignoux M, Valla D, Dubois S, Degott C, Mosnier JF. Differential expression of perforin and granzyme B in the liver of patients with chronic hepatitis C, *Hum Pathol*. 2003 Aug;34(8):770-777.
39. Ros J., Libbrecht L., Geuken M., Jansen P., Roskams T., 2003, High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease, *J. Pathol.*, V. 200, N. 5, P. 553-560.
40. Sanjuan M., Pradet-Balade B., Jones D., Martinez C., Stone J., Garcia-Sanz J., Merida I., 2003, T cell activation in vivo targets diacylglycerol kinase  $\alpha$  to the membrane: A novel mechanism for Ras attenuation, *J. Immunol.*, V. 170, N. 6, P. 2877-2883.
41. Zhao J., Wang S., Sun Y., Zhou G., Liu P., Meng E., Xin S., Zhang T., Wang F., Mao Y., Li L., Li Y., Zhang H., Zhang L., Chen J. Clinical and pathological characteristics and pathogenesis of autoimmune hepatitis, *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2002 Mar;16(1):27-30.

УДК 611.01

**ОБЩАЯ АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА В РОССИИ СЕГОДНЯ****Петренко В.М.***Санкт-Петербург, e-mail: deptanatomy@hotmail.com*

Общая анатомия предлагает схему строения тела человека, его общего устройства, которая позволяет составить общие представления о структурных основах жизнедеятельности индивида. Тело человека состоит из органов и сосудов. Они представляют собой автономные комплексы клеток и тканей разного вида. Ткани объединены посредством тканевых каналов рыхлой соединительной ткани, которые продолжают в полости сосудов через межклеточные щели и трансклеточные пути эндотелия. Подобные комплексы тканей, включая сосуды, осуществляют межорганные связи. Каждый орган имеет собственное, более или менее обособленное сосудистое русло с определенными путями притока и оттока крови. Ткани как системы клеток и системы органов не автономны и представляют собой переходные образования в иерархии структурной организации индивида, в которой основными являются три уровня: клетка ↔ орган ↔ организм. Тело человека имеет квазисегментарное устройство – состоит из корпоральных сегментов в виде периаартериальных комплексов органов. «Осевой скелет» таких сегментов образуют ветви аорты, их сопровождают вены, лимфатические сосуды и нервы.

**Ключевые слова:** анатомия, тело человека, корпоральный сегмент, артерия**GENERAL HUMAN ANATOMY IN RUSSIA NOW****Petrenko V.M.***St.-Petersburg, e-mail: deptanatomy@hotmail.com*

General anatomy proposes scheme of construction of human body, its general design, which make it possible general notions about structural bases of individual life. Human body consists of organs and vessels. They are autonomous complexuses of different cells and tissues. Tissues are united by means of tissue channels of loose connective tissue, which continue into vascular lumen through intercellular chinks and transcellular ways of endothelium. Similar complexuses of tissues, including vessels, realize interorganic connections. Each organ has own, more or less isolated vascular bed with definite ways of blood inflow and outflow. Tissues as systems of cells and systems of organs are not autonomous, they are transitional formations in hierarchy of individual structural organization, in which there are three main levels: cell ↔ organ ↔ organism. Human body has quasi-segmentary design – it consists of corporal segments in form of periaarterial complexuses of organs. «Axial skeleton» of such segments is formed by branches of aorta, accompanied by veins, lymphatic vessels and nerves.

**Keywords:** anatomy, human body, corporal segment, artery

Анатомия человека и его развитие подробно описаны в литературе – руководства, учебники, атласы, монографии... Однако изложение вопросов общего устройства тела человека в последние десятилетия становится все более кратким, схематизированным, канонизированным и все менее анатомическим. В учебниках по анатомии человека можно немало узнать о строении тканей и клеток, но не о том, как они составляют органы и тело человека в целом. Не имея перед глазами плана его общего устройства, свода его принципов, читатель тонет в потоке мелких деталей строения человека, не зная как их объединить, прикрепить к неизвестному остову [32]. Иначе говоря, по-прежнему преобладают формальный подход описательной анатомии, ее аналитический метод исследований, о чем писал еще В.П. Воробьев [4], а «синтетическая» морфология, намеченная Ж. Кювье и рекомендованная к разработке И.И. Шмальгаузену [45] как ближайшая задача для анатомов-исследователей, так и не получила должного развития. А ведь более полувека назад писали, что современная анатомия «думающая», она стремится осмыслить,

осознать уже известные факты, понять особенности строения человеческого тела, основываясь на сравнительной анатомии, физиологии и других науках [9]. В.П. Воробьев так оценил состояние анатомии человека первой трети XX века: «Главным причинным моментом неисследованности этого отдела [макро-микроскопическая область] в морфологии надо считать отсутствие плановости в постановке методических задач и, можно считать, хищническое стремление до конца использовать предложенный один какой-либо метод, накапливая фактический материал, чтобы ознакомиться с частностями, несмотря на то, что методология диктует требования полностью ознакомиться с целым». Эти слова актуальны сегодня, как и следующие: «Если сравнить учебник средневекового анатома с учебником автора нашего времени, то можно поразиться наблюдаемому у того и другого тождеству подхода к оценке описываемых ими органов ... орган, закончив свой рост, превращается в почти неизменную величину, в часть, неподчиненную целому, в самостоятельную единицу, которая существует вне зависимости от всего тела. В общем



разница между содержанием учебников, отделенных большим промежутком времени, преимущественно количественна, так как в современных анатомиях даются сведения о большом количестве фактов... При таком подходе анатомия опускает вопросы о способах образования органов, не изучает закономерности изменчивости...» [4]. И по сей день приходится слышать и читать о необходимости сообщать как можно больше количественных данных, например – о 3,5 миоцитах в сосудистой стенке. И это важнее, чем объяснить, почему миоциты вообще содержатся или отсутствуют в стенке сосуда!

Анатомия прошла начальный этап своего развития (накопления фактов) как описательная наука: разделение тела на части по внешним, формальным признакам (первичный анализ). Затем выяснялось значение (функция) частей для жизнедеятельности всего тела (первичный синтез) и, наконец, как это стало возможным – происхождение частей, развитие организма путем разделения его тела на части. У дерева есть ствол, от которого отходят корни в землю (приносят воду) и ветви с листьями к солнцу (усваивают энергию света). У человека есть туловище, от которого отходят конечности для перемещения тела человека, захвата пищи и орудий труда, а также голова, которая ест, думает и руководит. У червей (низших беспозвоночных животных) нет головы и конечностей. У высших (кольчатых) червей тело разделяется на цепь члеников с одинаковым или очень сходным строением, внешним и внутренним (внутренние органы). Позднее, у более развитых животных появляются конечности, с усложнением их строения происходит слияние соседних сегментов тела – таким образом расширяется опора для конечностей и увеличивается защита внутренностей. В самом начале индивидуального развития человека тело его раннего эмбриона также разделяется на сегменты (сомиты), которые выстраиваются в цепи вдоль хорды. Развитие конечностей у эмбриона сопровождается постепенной утратой сегментарного строения его тела. Но почему и как все это происходит?

#### **О принципах общего устройства тела человека**

В учебниках по анатомии человека обычно описывается строение абстрактного, усредненного индивида. Иногда, местами преподносится информация о том, что существуют индивидуальные, возрастные и половые особенности строения человека. Но эти вкрапления носят достаточно случайный характер, так сказать – для обще-

го развития. Типовая анатомия, например В.Н. Шевкуненко [44], осталась в прошлом.

Главный метод исследования в классической анатомии – аналитический. Для удобства изучения сложного объекта его сначала разделяют на части, которые затем объединяют в целое. Причем не механически или формально, как это делалось когда-то, а с учетом порушенных при анализе связей. И не только механических, топографических, анатомо-топографических. Однако в теле человека нередко описывают образования, выделенные человеком для его удобства. В природе нет паховой связки, искусственность ее выделения отмечается в учебниках по анатомии человека. Хотя по большому счету это относится к любой части организма, кроме клеток: они способны к самовоспроизведению.

На протяжении последних 100-150 лет устоялось представление о том, что организм человека и высших животных состоит из клеток. Они составляют ткани 4 видов, из которых построены органы. Системы органов объединяются в единый организм. Среди систем органов выделяются 2 интегративные системы – сердечно-сосудистая и нервная [4-6, 9, 10, 15, 16, 19, 33, 34, 37, 45]. Конечно, встречаются варианты толкований представленной иерархии, ее расширяют, дополняя, например, субклеточным и молекулярным уровнями. Но суть дела от этого не меняется, кроме одного – схема не абсолютна и не идеальна.

В такой концепции устройства многоклеточного организма у высших животных незыблемыми представляются только 2 позиции – организм и клетка. Иначе бессмысленной становится сама концепция, поскольку организм – это сложная, неделимая система или индивид (лат. *individuum* – неделимое) [4], а клетка – это наименьшая частица любого живого организма, способная к самовоспроизведению, и, в конечном счете, к воспроизведению организма в целом. Остаются ткани, органы и системы органов. Ткани, если быть кратким, – это системы клеток. Таким образом, можно упростить иерархическую вертикаль устройства организма у высших животных: клетка → орган → индивид.

Рассмотрим известные определения органа в хронологическом порядке.

1. К. Биша [6]: «Все животные представляют собой собрание различных органов, из которых каждый исполняет свою особенную функцию и способствует, таким образом, сохранению целого... ткани ... образуют органы».

2. А. Раубер [34]: орган – это такая часть тела, которая составляет единицу опре-

деленной формы, внутреннего строения и функции, подчиненную высшей единице организма независимо от того, состоит он из одной клетки или из типичных видов тканей (простые и сложные организмы).

3. В.П. Воробьев [4]: «Из ... клеток и выделяемых ими продуктов строятся категории высшей структуры, ткани..., которые слагаясь в различных пропорциях и соотношениях, образуют высшие единицы – орудия тела, органы..., выполняющие ту или иную функцию... Организм человека, как целое, состоит ... из органов, причем все они складываются по выработавшемуся в процессе развития человеческого организма определенному типу, имеют определенное устройство и выполняют определенную функцию».

4. И.И. Шмальгаузен [45]: орган (с греч. – орудие) – более или менее обособленная часть организма, несущая определенную функцию.

5. Д.А. Жданов [5]: «Ткани не существуют изолировано. Они участвуют в построении органов. Орган – это часть тела, которая занимает в организме определенное положение, отличается своеобразной формой, имеет особое, определенное строение... и своеобразные взаимоотношения с другими органами... и особую функцию».

6. М.Г. Привес [33]: «Орган является целостным образованием, имеющим определенные, присущие только ему форму, строение, функции, развитие и положение в организме».

7. А.Ф. Никитин [16]: «Орган – это обособленная часть тела с присущей ей формой, строением и функцией, и занимающая определенное положение в организме».

8. М.Р. Сапин [37]: «Орган – это часть тела, представляющая собой сложившийся в развитии комплекс тканей, объединенных общей функцией, структурной организацией, занимающей определенное место в организме».

Определения №№ 4 (наиболее краткое), 5 (наиболее емкое) и 7 имеют нечто общее и весьма важное: орган – обособленная часть тела индивида, тогда как ткани не существуют изолированно [5]. Я бы уточнил это положение: орган – автономная, т.е. самоуправляющаяся, часть организма. Поэтому она более или менее обособлена [45] и «является целостным образованием, имеющим определенные, присущие только ему форму, строение, функции, развитие и положение в организме» [33]. Чего не скажешь о ткани: «это эволюционно сложившаяся система клеток и неклеточных структур, объединенных общностью строения, развития и специализирующихся на выполнении определенных функций» [16].

Сходно можно определить систему органов. Клетку от окружающей среды всегда отграничивает плазмолемма, организм – его покровы (кожа, слизистые оболочки или т.п. образования). Для органов роль покровов играют серозы, капсулы, фасции и т.п. Ткани и системы органов не имеют собственных, специфических пограничных оболочек.

Именно признак автономии (обособленности) выделяет в рассматриваемой иерархии клетку, орган и организм. Но в отличие от организма и клетки, орган не способен к самовоспроизведению путем размножения, а клетка (орган тем более) как часть многоклеточного организма не индивидуальна. Все 3 уровня индивидуальной организации имеют собственную циркуляторную (циркуляторную) систему. Пересмотрев концепцию устройства организма высших животных я решил еще и по той причине, что не смог найти понятный мне алгоритм соответствий в системе [организм и его части ↔ циркуляторная система и ее части]. Ведь организм «представляет собой саморегулирующуюся и самообновляющуюся биологическую систему, состоящую из клеток и неклеточных структур, которые в процессе развития образуют ткани, органы и системы органов, объединенные в единое целое нервными и гуморальными механизмами регуляции» [16].

Сегодня в российских вузах, за редким исключением, принято преподавать системную анатомию человека. В XIX веке широкое распространение получило динамическое / функциональное направление анатомических исследований (К. Биша), проводившихся с учетом эволюции и эмбриогенеза [4, 34]. Их результаты получили наиболее оформленный вид в системе Е. Майера (1855) с дальнейшим ее развитием в четырехтомном руководстве Г. Брауса (1921-1940): тело человека разделили на органы животной и растительной жизни – аппараты движения и внутренних органов, а также выделили периферические пути, проводящие жидкости (сосуды) и раздражение (нервы) [4].

Гуморальную взаимосвязь разных органов у человека и высших животных осуществляет циркуляторная система. Это гораздо более широкое понятие, чем сердечно-сосудистая система, в состав которой входят сердце, кровеносные сосуды, лимфатические сосуды и узлы [15]. Я [19,23] считаю, что циркуляторная система включает еще тканевые и клеточные каналы. Иначе клетки и ткани могут оказаться вне (или на удалении от) системы относительно стабильной гуморальной (метаболической)

интеграции множества разнотипных клеток и их ансамблей (ткани, органы) организма. Посредством микрососудов и тканевых каналов к сердечно-сосудистой системе «подключены» эндокринные железы и кроветворные, в т.ч. лимфоидные / иммунные, органы и образования, без которых невозможно представить целостность организма человека и высших животных, относительно стабильную интеграцию их органов [31]. Эндокринные железы и кроветворные органы выполняют функции специальных приставок (насадок) сосудистого русла, корригирующих его функции и жизнедеятельность организма в целом в условиях изменчивой среды обитания. Циркуляционные каналы содержат продукты жизнедеятельности всех клеток, тканей и органов. Эти метаболиты служат носителями вполне определенной информации о меняющемся состоянии своих продуцентов и часто регуляторами жизнедеятельности, а не только источниками питания и дыхания или шлаками.

Сосуды соединяют между собой органы, а также их части (доли, дольки, оболочки). Крупные внеорганные сосуды представляют собой органы – аорта и ее ветви, полые и воротная вены, лимфатические протоки с притоками. Внутриорганные сосуды так же не самостоятельны, как и ткани. Они участвуют в построении органов и гомологичны оболочкам органов как комплексам разных тканей. В состав любого органа и (внеорганного) сосуда обязательно входят две ткани – основная / рабочая, органообразующая (эпителий, например, и эндотелий) и дополнительная, поддерживающая (рыхлая соединительная ткань). Последняя содержит тканевые каналы – циркуляционные каналы без собственных клеточных стенок (эндотелиальной выстилки), которые обслуживают не только рыхлую соединительную ткань, но и ткани, которые она объединяет и поддерживает (механически, трофически и т.п.) – эпителиальные (включая эндотелии), мышечные, нервные, кроветворные, а также костные и хрящевые. Тканевые каналы служат продолжением сосудов к межклеточным щелям (или околоклеточным микроокружениям А. Поликара) во всех тканях.

Вернемся к иерархии структурной организации у человека и высших животных. Циркуляционная система обеспечивает гуморальную взаимосвязь органов посредством сосудов, которые внедряются в толщу органов и уже там продолжают в тканевые каналы интегративной (соединительной) ткани. Они сильно редуциру-

ются, как и межклеточное вещество, до межклеточных щелей. Внутриклеточные каналы циркуляции – это проблема цитологии. При всей своей безусловной важности они второстепенны при рассмотрении проблемы многоуровневой организации множественных клеток в единый организм. При этом реально, анатомически (согласно определению органов) автономными образованиями являются только внеорганные сосуды. Тканевые каналы или щели структурно совершенно не обособлены и описаны только в соединительной ткани. Ее тканевые каналы организуют межтканевые потоки метаболитов, в т.ч. между кровью и паравазальными тканями. Какие-то особые циркуляционные каналы между системами органов не описаны.

Автономизация органов начинается в эмбриогенезе: 1) функционально она достигается приобретением собственных сосудов и нервов; 2) морфологически проявляется обособлением трехслойных закладок органов – их первичный (эпителиальный или ему подобный) зачаток окружается слоем мезенхимы и (невсегда) участком целомического эпителия, 2а) связь между зачатками соседних органов прогрессивно сужается, хотя в разной степени [18]. Подобные процессы в эволюции и онтогенезе начинаются с сомитов. Метамерия (последовательная цепь отрезков тела, сходных по форме и строению) позднее утрачивается в той или иной мере. При этом сегментация тела сохраняется и даже нарастает, хотя видоизменяется – образуются корпоральные сегменты с разными размерами и формой [20, 22].

#### **Квазисегментарное устройство тела человека**

Изложению своей концепции я решил предпослать следующую пространную, но очень важную цитату (~ эпиграф): «Прежде чем начать анализ строения отдельных систем нашего тела, необходимо остановиться на трех принципах строения тела позвоночных, знание которых в значительной степени поможет нам, если не объяснить особенности строения, то правильно поставить вопросы для получения объяснений... современная анатомия, называемая очень удачно «думающей анатомией», стремится осмыслить, осознать известные факты, понять особенности строения человеческого тела, основываясь на сравнительной анатомии, физиологии и других науках. Особенно важны для правильной постановки вопроса три принципа, или закона, которые проявляются в строении тела человека: 1) принцип, или закон, симметрии; 2) прин-

цип, или закон, сегментации; 3) принцип, или закон, корреляции...

Сегментацией мы называем такую особенность строения организмов, при которой тело состоит из следующих друг за другом сходных элементов, расположенных по главной оси тела. У некоторых червей все тело снаружи разделено на ряд отдельных сегментов, причем в каждом из них содержится весь набор органов, характеризующих строение данного животного. Тело как бы состоит из ряда самостоятельных сходных организмов, соединенных в одно целое, как цепь состоит из своих звеньев. У многих животных сегментарное строение выражено ясно на их наружной поверхности. У позвоночных оно проявляется лишь в строении внутренних органов...

У высших позвоночных, особенно у человека, наблюдается сложное сочетание проявлений этого принципа строения с отклонением от него... Знание принципа, или закона, сегментации помогает нам в изучении строения тела, заставляя искать части, которые свойственны сегменту, но которые непосредственно не видны. Так обстоит дело не только в костях, но и в мышцах, сосудистой системе и т.д.» [9].

Устройство организма человека обычно представляется в виде иерархической вертикали: клетки (→ ткани) → органы (→ системы органов) → индивид, хотя и с разными вариациями [23]. Гораздо реже обсуждается взаимосвязь органов разных систем в топографо-анатомическом аспекте, например – сегментарном [24, 31].

Сегментарная организация представляется мне разновидностью дробления тела многоклеточного животного – разделения целого на сходные, взаимосвязанные части, выполняющие общую функцию. В результате появляются возможности более эффективной ее реализации и / или более экономного использования маломощного источника энергии для выполнения работы – функционирования организма в условиях низких энергий и скоростей (в т.ч. малой интенсивности обмена веществ и циркуляции жидкостей), что целесообразно для осуществления ряда процессов жизнедеятельности (вегетативные функции) [20].

Одним из проявлений квазисегментарного устройства человека, которое имеет важное практическое значение в современной медицине, представляется так называемая кожная сегментация (например, зоны Захарьина-Геда). Ее смысл заключается в возможности организма отвечать на внешние раздражения поверхности тела человека реакцией отдельных частей тела

и образованием местных рефлексов. Первичные афференты взрослого организма распределены в определенном пространственном порядке как на периферии, так и в центральной области тела. Такая топологическая организация закладывается в эмбриогенезе, когда каждый сомит, в т.ч. дерматом, получает ветвь от ближайшего сегмента нервной трубки. Однако в ходе дальнейшего развития очертания многих дерматомов искажаются, главным образом, в результате вращения формирующихся верхних и нижних конечностей, а также благодаря вертикальной позе человека. Последовательность расположения дерматомов легко представить себе, если изобразить тело человека опирающимся на четыре конечности. Хотя дерматом получает наибольшее количество нервных волокон от ближайшего к нему сегмента спинного мозга, он снабжается нервами еще от нескольких соседних сегментов спинного мозга. Вот почему перерезка только одного заднего корешка не ведет к существенной потере чувствительности иннервируемого дерматома. Для его анестезии необходимо заблокировать несколько последовательных задних корешков спинного мозга [33, 46]. Иначе говоря, каждый участок кожи человека имеет несколько источников иннервации (нервный центр → нерв → дерматом), основной и дополнительные, причем соседние дерматомы могут иметь и имеют общую (перекрестную) иннервацию. Причина – неравномерный рост развивающегося тела человека и его частей. Таким же образом можно объяснить и морфогенез нервных сплетений. Лимфатическая система устроена подобным образом: она разделена на топографо-анатомические сегменты, сливающиеся на периферии, в т.ч. – основные (генеральные, параартериальные – сателлитные лимфатическое русло) и дополнительные (вставочные, пери- и, особенно, абартериальные – аберрантные лимфатические сосуды) [24].

Метамеры и сегменты – это не совершенно однозначные понятия. В обычном, широком смысле слова «segmentum» (лат.) – это отрезок, его пространственные очертания различны. Сегмент может быть плоским и сферическим. Так межклапанный сегмент лимфатического сосуда можно оценить как плоский, (разветвленно-) линейный, а периартериальный сегмент сосуда русла – как сферический, он имеет конфигурацию сектора, но с оговорками, которые расширяются в перинодальном сегменте, особенно сложном. «Metameros» (греч. – пере- + часть) – часть чего-то, следующая за или после чего-то. Этим тер-



мином обозначают сходные по строению, следующие друг за другом части тела или органа животного. Метамер – более узкое понятие, чем сегмент, закрепившееся в литературе за вполне определенными объектами: такой сегмент выступает в роли мономера, звена относительно однородного по составу образования. Метамерия может рассматриваться как полимерный вариант линейной сегментарной организации. Поэтому метамерия лимфатического сосуда (межклапанные сегменты) так же уместна, как и для позвоночного столба. Я предпочитаю использовать только термин «сегмент», чтобы избежать путаницы и перегрузки текста [20].

Повторяемость органов, ведущая к метамерии, вполне сравнима с лучевым строением кишечнополостных с 2 плоскостями симметрии [3]. Черви первыми в эволюции приобрели метамерию – плоскую, продольно-осевую сегментарную организацию тела (цестоды → полихеты). У хордовых (ветвь олигохетов) метамерия утрачивается в разной мере [45] и даже в эмбриогенезе не воспроизводится в полном объеме. Первые сосуды образуются в стенках желточного мешка на 2-й нед развития человека и сходятся к телу эмбриона, где через неделю возникает новый центр их образования. В теле сосуды идут также (квази)радиально, особенно вены, которые конвергируют в сердце. Однако формирующееся тело зародыша сразу же подвергается продольному вытяжению вдоль хорды с удлинением дорсальной аорты и кардинальных вен. В результате происходит линейное развертывание кровеносной системы (? как архимедовой спирали – эвольвента круга): радиальные региональные сосуды отходят от продольных центральных сосудов последовательно. Тело эмбрионов 3-6 нед разделяется на цепь метамеров. Однако на всю жизнь такое строение сохраняет только грудная клетка с межреберными мышцами, сосудами и нервами, им соответствуют грудные сегменты спинного мозга. Это часть сомы. А как быть с другими частями тела человека?

С целью классификации лимфоузлов брюшной полости Б.В. Огнев (1936) выделил нервно-сосудистые фрагменты (лат. – обломок, отрывок) – группы внутренних органов, кровоснабжаемые одной ветвью аорты, ее сопровождают нервы, вены, лимфатические пути. Я [22] уточнил название таких образований, расширив их значение – дефинитивные корпоральные сегменты (ДКС). Они формируются на основе неравномерного роста тела и его частей. У эмбрионов 2-го мес аорта становится но-

вым организатором сегментарного морфогенеза, т.к. она: 1) своими ветвями связана со всеми органами и обеспечивает их питание; 2) устойчива к давлению окружения, 2а) приобретая с ветвями адвентициальную оболочку, все более толстую и плотную. Обладая, кроме того, более высоким кровяным давлением, артерии доминируют во взаимодействиях с другими сосудами, детерминируя сегментарную организацию всего сосудистого русла: 1) их всегда сопровождают первичные вены с эндотелиальными стенками; 2) часть этих вен выключается из кровотока в виде первичного лимфатического русла. По градиенту кровяного давления его корни отделяются от кровеносного русла. Поэтому лимфоток становится маятникообразным, чем обусловлены морфогенез множества клапанов и собственная полисегментарность путей лимфооттока из органов [20, 24]. Нервно-сосудистые пучки ДКС вариабельны на протяжении так же, как обслуживаемые ими органы и области тела человека.

Первичной, парахордальной сегментации подвергается лишь дорсальная часть эмбриона [7]. Дробление дорсальной мезодермы на сомиты напоминает разделение первичной кишки на трехслойные закладки дефинитивных органов вокруг эпителиальных зачатков; участки мезенхимы между ними прогрессивно сужаются [18, 23]. Иначе говоря, образование многих дефинитивных внутренних органов происходит путем сегментирования – разделения их эмбриональных предшественников на отрезки. Их последующий неравномерный рост приводит к возникновению различий между органами в размерах и форме, причем не просто между соседними органами, а органами одного происхождения. Сравните, например: 1) желудок и пищевод (производные передней кишки); 2) двенадцатиперстную кишку, печень и поджелудочную железу (производные средней кишки), и т.д. К сомитам растут дорсальные сегментарные ветви дорсальной аорты и нервной трубки. Почти сегментарные латеральные ветви аорты к клубочкам мезонефросов могут отходить от сомитных артерий. Вентральные сегментарные артерии мало соответствуют названию. Они отходят от короткой дорсальной аорты. Вентральные (желточные, пупочные) вены скорее радиальны. Тело эмбриона, нервная трубка, дорсальная аорта и первичная кишка удлиняются, а желточный мешок уменьшается с сужением желточно-кишечного протока. Средняя кишка, «зажатая» между бурно растущей печенью (краниально) и аллантоисом (каудально), в процессе

своего еще более быстрого удлинения образует петлю, которая выходит в полость пупочного канатика (пупочная кишечная петля). Но проекционная (на осевые органы) длина средней кишки остается небольшой. Из множества вентральных артерий этой области сохраняются только три (к печени, пупочной кишечной петле и задней кишке), самой крупной становится средняя – верхняя брыжеечная. Группа органов, кровоснабжаемых ее ветвями (главным образом тонкая кишка и правая 1/2 толстой кишки), претерпевает самые сложные морфогенетические изменения – от многоэтапного поворота вокруг артерии до обширных вторичных сращений брюшины в связи с интенсивным ростом средней кишки в длину в ограниченном пространстве [18]. Сходным образом можно описать морфогенез чревного и нижнего брыжеечного ДКС вокруг соименных артерий. Венозные коллекторы этих ДКС впадают в парааортальную нижнюю полую вену не напрямую, а через печень, под влиянием прежде всего которой сливаются в один ствол – воротную вену печени. В связи с редукцией поясничных ребер их сегментарные мышцы срастаются в единый пласт парной квадратной мышцы поясницы, хотя поясничные артерии и вены сохраняют сегментарность. В связи с редукцией мезоэнтеросов редуцируются их сегментарные артерии. Немногие из них сохраняются и формируют парные почечную и половую артерии. Таким образом, типичная сегментарность изначально характерна только для сомитов и связанных с ними сосудов. К еще большим нарушениям в не совсем стройной схеме первичного сегментарного строения сосудистого русла и тела эмбриона в целом приводит неравномерный рост провизорных и дефинитивных органов, очень часто сопровождающийся их более или менее значительными перемещениями и деформациями, сращениями и слияниями, редукцией и т.п.

Артерии кровоснабжают и все элементы скелета человека, под которым понимают комплекс плотных образований, имеющих механическое значение [9, 33]. У раннего эмбриона человека единственным плотным образованием (и то не сразу – с конца 3-й нед) является хорда. Она выполняет функцию осевого скелета до формирования хрящевого позвоночного столба (на 2-м мес). В этом же качестве хорда направляет сомитогенез – продольную сегментацию осевой мезодермы. Но на 2-м мес эмбриогенеза хорду вытесняют другие органы: как собственно осевой скелет тела ее замещают позвонки, как скелет

корпоральных сегментов – аорта и ее ветви. Последние участвуют в сомитогенезе [30]. Аорта имеет вид дерева, которое «вставлено» в толщу тела человека. Ветви аорты направляются во все области его тела и подходят ко всем его органам, внедряясь в толщу их вещества / стенок. Артерии, доставляя в органы кровь с питательными веществами и кислородом, осуществляют обычно трофическую функцию, хотя могут выполнять и специальную для данного органа функцию. Например, легочная артерия приносит в легкое венозную кровь с большим содержанием углекислого газа. Сходную функцию у зародыша имеет пупочная артерия, которая связывает аорту с плацентой.

Аорта, как и сердце с хордой, появляется в конце 3-й нед эмбриогенеза, на 4-й нед удлиняется, как и тело эмбриона, каудально и разделяется на ветви ко всем образующимся органам, в т.ч. к осевой мезодерме, причем еще до ее разделения на сомиты. По мере роста эмбриона и его органов быстро изменяется строение стенок аорты: с конца 4-й нед она и с начала 5-й нед ее первичные ветви приобретают тонкую адвентициальную оболочку, которая через неделю выглядит как плотная манжетка. Аорта уже в эти сроки развития эмбриона становится главным организатором сегментарного морфогенеза тела человека, поскольку: 1) связана со всеми органами, включая сомиты, биомеханически (периадвентиция стенок), гидравлически (кровоток) и биохимически (кровь), 1а) ветви аорты внедряются в толщу органов, обеспечивая их питание; 2) устойчива к давлению окружения, 2а) обладая толстыми и плотными стенками и высоким кровяным давлением, причем среди сосудов – наиболее, 2б) поэтому артерии доминируют во взаимодействиях с другими сосудами [21], детерминируя морфогенез региональных и сегментарных сосудисто-нервных пучков тела. Сосудисто-нервные пучки ДКС вариabельны на протяжении так же, как обслуживаемые ими органы и области тела человека. Сами артерии, как и все сосуды, с самой их закладки отражают состояние обслуживаемых органов: интенсивность их роста и гистогенеза определяет уровень их метаболизма, а, следовательно, функциональной нагрузки на сосуды. Артерии реагируют на интенсификацию роста зачатков дефинитивных органов утолщением и уплотнением своих стенок, разделением их на дифференцированные слои, а первичные вены – увеличением их емкости путем расширения полости и увеличения числа, затем часть коллатералей вен выключается

из кровотока с образованием первичного лимфатического русла. Более стабильные по структуре и питающие по функции артерии становятся стержнем морфогенеза сосудисто-нервных пучков, органы вокруг них группируются в ДКС. Так артериальное дерево становится основой / скелетом формирующегося тела человека: в основе его жизнедеятельности лежит обмен веществ, включая гуморальную связь между органами в виде кровотока, каркас для которого формируют стенки сосудистого русла. Стенки продолжают в периадвентицию, а она – в окружающие органы, их каркас.

### Общая конституция человека

До сих пор отсутствует общепринятое определение конституции человека.

Патофизиолог А.А. Богомолец [2] считал правильным «определить понятие конституции как выражение количественной и качественной способности организма к физиологической реакции, выражение ритма физиологических процессов в организме, выражение его способности к химической регенерации, поскольку конституция результирует *consensus partium* в организме и совершенство основных функций этих отдельных частей». Проще говоря, конституция – это мера способности организма к адекватной реакции на изменения внешних условий в процессе его роста и развития. Анатомы Н.К. Лысенков и В.И. Бушкович писали: «Под конституцией обычно подразумевается комплекс морфологических и физиологических особенностей, объединяемый жизнедеятельностью организма в одно целое. Основным ядром этого комплекса признается ряд наследственных признаков... конкретный индивидуум никогда не представляет собою генотипа в чистом виде, а лишь результат влияний – внутренних (наследственность) и внешних (окружающая среда в широком смысле), взаимно переплетающихся и представляющих единство динамики целостного живого организма» [13]. Анатом М.Г. Привес отмечал: «Под конституцией обычно подразумевается ... Объединение в единую систему всех морфологических, физиологических, эволюционных особенностей организма наряду с психической составляющей... Внешнему строению тела соответствует определенное внутреннее строение» [33].

В «Антропологии» [40] предлагаются такие определения: «Конституция человека – это совокупность устойчивых врожденных индивидуальных особенностей и свойств, закрепленных наследственно

и определяющих специфичность реакций всего организма на воздействие среды. Конституция может рассматриваться как функциональное единство всех морфологических и физиологических свойств человеческой индивидуальности. Анатомическим проявлением конституции является соматотип, или тип телосложения. Под типом телосложения понимается комплекс морфологических особенностей индивидуума, обусловленных количественным развитием и соотношением трех основных соматических компонентов – жира, мышц и скелета».

Если кратко подытожить, то конституция (или общее устройство) человека – это комплекс морфологических и физиологических особенностей его организма, определяемых наследственностью и средой развития в их взаимодействии. Телосложение человека или соматотип – это внешнее проявление его конституции [19].

Многообразие индивидуальных форм организации человека затрудняет их изучение, что сподвигло исследователей упростить ситуацию путем выделения типов конституции и типов телосложения. При этом основными дифференциальными признаками служили чаще всего особенности внешних форм, строения скелета и мышечной системы, реже – внутренних органов, а также функционирования эндокринных желез и т.д. [2, 4, 13, 40, 44]. А.А. Богомолец [2] считал, что базой конституции человека является физиологическая система соединительной ткани с выраженной иммунологической направленностью. Эндокринно-вегетативная нервная система оказывает свое конституциональное влияние, изменяя в том или ином направлении физиологическое состояние мезэнхимы. А.А. Богомолец предлагал за основу различения типов конституции принять разновидности соединительной ткани.

В.М. Русалов (1979) различал общую и частные конституции, а частные конституции (разных систем) он разделил на два класса: 1) морфологические (телосложения, например); 2) функциональные, в т.ч. 2.1) биохимическая, тесно связанная с обменными процессами и определяющая морфологический тип и тип нервной деятельности человека, и 2.2) нейродинамическая, связующее звено между биологическими подсистемами и психодинамическими свойствами личности [40]. Г.Ф. Мамченко [14] описал два крайних конституциональных профиля личности: 1) карбонический тип, с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы и явной тенденцией к замедлению обмена

веществ и кровообращения, предрасположенностью к болезням «метаболической избыточности» – это лица преимущественно пикнического телосложения, флегматического темперамента; 2) астенический тип, с преобладанием тонуса симпатической нервной системы и явной тенденцией к усилению обмена веществ и последующими нарушениями водно-солевого обмена, с гиперкинетическим типом кровообращения – чаще всего экстравертированные личности, которым присуща высокая истощаемость, психическая и физическая; поэтому для адекватного лечения необходимо учитывать конституциональные особенности пациента – состояние личности на момент заболевания: способ ее ощущения, сознание, мышление, поведение, предуготованное реактивностью организма.

Сосуды с кровью в их полости морфологически (сердечно-сосудистая система) и физиологически (кровообращение) играют ключевую роль в жизни человека. Тело человека, с моей точки зрения, имеет квазисегментарное устройство [23, 24]: ветви аорты и сопровождающие их вены, лимфатические сосуды и нервы образуют «осевой скелет» ДКС – вокруг них группируются органы. Аорта становится организатором сегментарного морфогенеза человека, поскольку: 1) обеспечивает питание всех органов, включая мозг и нервы, сердце и сосуды; 2) связана с ними биомеханически (стенки, их периадвентиция), гидравлически (кровоток) и биохимически (кровь) – ветви аорты внедряются в их толщу; 3) устойчива к давлению окружения, 3а) обладая толстыми и плотными стенками и высоким кровяным давлением, среди сосудов – наиболее, поэтому артерии доминируют во взаимодействиях с другими сосудами, детерминируя сегментарную организацию всего сосудистого русла. Сосудисто-нервные пучки ДКС вариабельны на протяжении так же, как обслуживаемые ими органы и области тела человека. Соединительная ткань играет важную роль в интеграции ДКС и их компонентов.

Я предлагаю использовать данные представления в разработке современной концепции общей конституции человека и ее типов как вазогемальный аспект проблемы – условно говоря, «связать» концепции М.В. Черноруцкого о типах общей конституции (астенический, нормостенический, гиперстенический) и А.М. Геселевича о соматотипах (долихо-, мезо- и брахиморфный – типовая анатомия) с гистофизиологической концепцией А.А. Богомольца о конституции посредством конституциональных профилей личности по Г.Ф. Мам-

ченко. Ведь интегрирующая функция сердечно-сосудистой системы реализуется через циркуляцию крови между органами по сосудам, связующим эти локальные центры метаболизма при участии тканевых каналов и межклеточных щелей, вместе – это циркуляционная система в широком смысле [23]. Функциональные изменения в организме проявляются биохимическими сдвигами, в т.ч. в плазме крови и клеток, морфологически – на субмикроскопическом уровне. При многократном повторении они могут привести к структурным изменениям на более высоких уровнях организации индивида (рост и развитие, гисто- и органогенез). В основе жизнедеятельности организма находятся его белки, информация о первичной структуре которых записана в геноме. Особенности строения белков детерминируют индивидуальность реакций организма – молекулярные основы становления типов конституции человека. Сгусток информации об этом процессе находится в крови, куда поступают продукты жизнедеятельности органов, кровообращение между ними организует сердечно-сосудистая система при участии окружающих органов, в т.ч. эндокринных желез, нервной системы и лимфоидных (иммунных) органов. О существовании коррелятивных связей между типовой анатомией сердечно-сосудистой системы, в т.ч. лимфатической, и соматотипами человека известно давно [24, 44], хотя и здесь остается обширное поле для научных исследований.

Мезенхима – это слишком образное и совершенно недостаточное обозначение роли вазогемального компонента конституции человека. У ранних эмбрионов (до 3-4 нед), когда еще нет типичных тканей, мезенхима действительно играет роль интегратора провизорных органов и зачатков дифференцированных органов. По канальцам сети мезенхимы циркулируют межклеточные жидкости, перемещаются разные клетки, в т.ч. ангиобласты и нейробласты. На 4-й и, особенно, на 5-й нед эмбриогенеза мезенхима утрачивает сетевидную структуру, ее прорастают кровеносные микрососуды, начинается ее преобразование в эмбриональные ткани – соединительную и мышечную. Соединительные ткани дифференцированного типа, от нежной и рыхлой у астеников до жировой у пикников («мезенхима» А.А. Богомольца), даже если к ним отнести кровь и лимфу, весь гемолимфоидный комплекс, также не в полной мере отражают всю структуру и состав вазогемального компонента конституции человека.



Уровни общего устройства человека можно представить так:

морфологические основы

- 1) молекулярный уровень  
– белки и их комплексы
- 2) субмикроскопический уровень  
– (меж)клеточные ультраструктуры
- 3) микроскопический уровень  
– клеточные и тканевые структуры (цито- и гистотопография)

4) макроскопический уровень

– органы и их системы,  
(топография органов)

– тело в целом (соматотипы) →

физиологические реакции

- биохимические изменения  
(в т.ч. крови и стенок сосудов)
- ультраструктурные изменения  
(в т.ч. клеток крови и сосудов)
- микроструктурные изменения  
– межклеточные и межтканевые взаимоотношения, в т.ч. сосудистой стенки и клеточного состава крови
- макроструктурные изменения  
(в т.ч. числа и размеров сосудов)

– межорганные взаимоотношения,  
в т.ч. через кровообращение  
движения, в т.ч. рост и развитие

Итак, представления о конституции человека, общей и, особенно, частной, о ее морфологическом проявлении (соматотипе и морфотипах отдельных систем органов) остаются сегодня весьма противоречивыми. Единая, общепринятая концепция отсутствует. Для решения данной проблемы применяются разные подходы, порой диаметрально противоположные. В частности, центральное положение в подобных исследованиях занимают либо соматические, либо висцеральные органы, а у физиологов – эндокринные железы или их комплекс с нервной системой. Сердечно-сосудистая система и кровь не рассматриваются или занимают второстепенное положение в известных построениях. Между тем сосуды с кровью, как главная часть циркуляционной системы, объединяют все органы всех систем как локальные центры метаболизма, что обеспечивает координацию их функционирования, включая рост и развитие. Эндокринные железы и нервная система лишь корректируют дистантные гуморальные связи органов и, таким образом, жизнедеятельность организма в целом адекватно состоянию организма в процессе его взаимодействия с окружающей средой (обитания). Кроме того, сосуды осуществляют связи между органами не только горизонтальные, но и вертикальные в иерархии индивидуальной организации: от нервной системы и эндокринных желез (главные центры регуляции) ко всем органам, включая сами центры, от органов – к тканям и клеткам (через тканевые каналы и межклеточные щели), а затем – в обратном направлении (обратная связь). Сосуды с кровью образуют остов общей конституции человека, который связывает функциональную конституцию (циркуляция как «управляющая сетка» жизнедеятельности) с морфологи-

ческой (сосудистый каркас как «защитная сетка» кровотоков): тип обмена веществ ↔ соматотип. Поэтому вазогемальный (циркуляционный) фактор, с моей точки зрения, должен занимать центральное положение в любой схеме общего устройства человека. Это не означает принижение значения других органов и систем, тем более, что на практике компоненты сомы наиболее доступны для исследования.

Наиболее известна зависимость размещения ветвей аорты человека от его соматотипа в области дуги и брюшной части аорты [44]: расширение тела с его укорочением сопровождаются сближением ветвей брюшной аорты и расхождением ветвей дуги аорты. Это отражается на окружении аорты, в частности, на строении и положении начального и конечного отделов грудного протока [12, 17, 39]. В литературе, впрочем, по разному описываются указанные процессы. Так Е.П. Мерперт [8] различал два типа брюшной аорты в связи с положением ее висцеральных ветвей – концентрированный и дисперсный, или децентрированный. Он считал, что чем ниже проходит верхняя граница брюшной аорты, тем выше концентрация ее ветвей. В.Н. Шевкуненко [44] выделял два типа ветвей брюшной аорты по их строению – магистральный и рассыпной, соответственно при низком и высоком уровне размещения бифуркации брюшной аорты. А.А. Кованов и Т.И. Аникина [8] полагают, что концентрированный тип брюшной аорты Е.П. Мерперта соответствует рассыпному типу ее ветвей по В.Н. Шевкуненко, а дисперсный – магистральному. Е.П. Мерперт не нашел подтверждения положениям В.Н. Шевкуненко о том, что концентрированный тип (рассыпной [44]) сочетается с высоким уровнем бифуркации аорты, а дисперсный (магистральный [44]) – с ее

низким уровнем. Чем ниже верхняя граница брюшной аорты (аортальное отверстие диафрагмы), тем больше концентрация висцеральных ветвей брюшной аорты. По ориентирам Е.П. Мерперта концентрация (сближение) ветвей брюшной аорты происходит при ее укорочении, что характерно для брахиморфного соматотипа, дисперсия ветвей удлиняющейся брюшной аорты – для долихоморфного соматотипа.

Я объяснил возникновение таких морфотипов брюшной аорты, которые обнаружил уже у плодов человека, следующим образом [17]. Тело поджелудочной железы разделяет чревный ствол (выше) и верхнюю брыжеечную артерию (ниже), правая почечная артерия отходит от аорты между ними, позади головки поджелудочной железы, которая обычно срастается с задней брюшной стенкой позднее тела поджелудочной железы. На ее тело «опирается» своими ветвями короткий чревный ствол. Большая часть верхней брыжеечной артерии находится в корне брыжейки тонкой кишки, т.е. нисходящей части пупочной кишечной петли до вторичных сращений брюшины, которые обычно начинаются в области двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба и тела поджелудочной железы. Клубок петель интенсивно удлиняющейся тонкой (средней) кишки «тянет» верхнюю брыжеечную артерию в каудальном направлении с удалением от чревного ствола. Чем быстрее фиксируются тело и головка поджелудочной железы к задней брюшной стенке и корень брыжейки пупочной кишечной петли (и начального отрезка тощей кишки) к головке поджелудочной железы, тем быстрее стабилизируются уровни отхождения висцеральных ветвей от брюшной аорты и взаиморасположение их начальных отрезков [17]. Установлено, что нефиксация брыжеек толстой кишки (восходящей части пупочной кишечной петли) чаще обнаруживается у людей с брахиморфным телосложением, чем с долихоморфным телосложением [35]. В таких случаях под давлением крупной печени, особенно ее правой доли, тело и головка поджелудочной железы, двенадцатиперстная кишка, правые почка и надпочечник, сопряженные с ними начальные отрезки висцеральных ветвей брюшной аорты смещаются каудально. Напротив, при ранней и быстрой фиксации указанных органов указанные артерии сохраняют высокое положение. Если дорсальные сращения брюшины опережают ее вентральные (относительно поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки) сращения, то расстояние между чревным стволом и, возможно, правой почечной артерией,

краниально, и верхней брыжеечной артерией, каудально, увеличивается. Обычно головка поджелудочной железы фиксируется к задней брюшной стенке после ее тела, а дорсальная фиксация двенадцатиперстной кишки наблюдается еще позднее. А это область правой почечной ножки. Возможны и другие варианты вторичных сращений брюшины и становления дефинитивных анатомотопографических взаимоотношений внутренних органов брюшной полости в парааортальной области, поскольку индивидуальны темпы роста печени и других органов плода человека [18]. И не только внутренних органов. Печень доминирует в органогенезе брюшной полости, особенно заметно у эмбрионов 2-го мес, но и сама печень (и не только!) находится в тесных «рамках» стенок формирующейся брюшной полости (~соматотип). Поэтому на 5-й нед эмбриогенеза возникает пупочная кишечная петля, которая возвращается в брюшную полость плодов 9-9,5 нед в связи с уменьшением объема печени относительно емкости брюшной полости [18].

Строение ветвей аорты очень варьирует и не всегда удается установить ясную корреляционную связь между их морфотипом и соматотипом человека, тем более – устройством регионального окружения. Так по данным В.А. Павленко [44], у лиц с брахиморфным телосложением чаще всего наблюдается горизонтальное положение петель тонкой кишки, у лиц с долихоморфным телосложением – вертикальное, с мезоморфным – косое. Все эти три типа положения петель тонкой кишки отражают характер прикрепления корня ее брыжейки, линия которого может приближаться к горизонтали или вертикали, а может иметь косое направление. Сопоставление рассуждений Е.П. Мерперта и В.Н. Шевкуненко позволяет сделать вывод, что при долихоморфном телосложении человека длинная верхняя брыжеечная артерия должна иметь магистральное строение и более вертикальную ориентацию, как и петли тонкой кишки, а при брахиморфном телосложении короткий ствол артерии должен быстро рассыпаться в коротком корне брыжейки тонкой кишки на множество ветвей к ее поперечным петлям. В действительности рассыпной тип архитектоники верхней брыжеечной артерии обнаружен лишь в 4% случаев, магистральный тип – в 80% случаев. Но астеники и долихоморфы не встречаются в 20 раз чаще гиперстеников и брахиморфов! При этом магистральный тип строения верхней брыжеечной артерии характеризуется чаще всего тем, что только основной ствол артерии имеет вид ма-

гистралы, вторичные же его ветви и их разветвления большей частью построены по рассыпному типу [42, 44]. К этому следует добавить, что ствол верхней брыжеечной артерии имеет очень переменное строение (отсутствие, удвоение и т.д.) и три разных топографических отдела (поджелудочный, поджелудочно-двенадцатиперстный и брыжеечный). Обычно рассматривается и обсуждается строение брыжеечного отрезка артерии, которое зависит от разных причин, в т.ч. от очень переменной длины тонкой кишки и ее брыжейки. Ветви от артерии к петлям тонкой кишки могут отходить более или менее самостоятельно (сегментарное строение – множество мелких ветвей), общими стволами (зональное строение) или комбинированным способом (зонально-сегментарное строение) [8]. Конечную ветвь верхней брыжеечной артерии может служить подвздошно-ободочная артерия или артерия червеобразного отростка. Подвздошно-ободочная артерия может быть конечной или боковой ветвью верхней брыжеечной артерии, иметь разное строение – магистральное, рассыпное, петлистое или переходное, причем соотношение вариантов ее строения по разным данным очень варьирует [8, 42]. Аппендикулярная артерия может отходить как от ствола подвздошно-ободочной артерии, так и от ее подвздошной ветви [42]. Магистральный тип аппендикулярной артерии совпадает чаще с низким положением подвижного червеобразного отростка (как и слепой кишки, что характерно для брахиморфов [22, 42]), который при рассыпном типе строения своей артерии занимает более высокое положение. При ее петлистом строении (31% случаев) обнаружено наиболее высокое положение червеобразного отростка с плотной его фиксацией позади тонкой или слепой кишки [44]: выше давление на брыжейку – больше анастомозов.

С ветвлением брюшной аорты (сближение ее висцеральных ветвей – расширение начала грудного протока) коррелируют тип и уровень слияния поясничных стволов как у взрослого человека [39], так и у его плодов [17]. Они коррелируют с размещением как ветвей брюшной аорты, так и связанных с ними поясничных лимфоузлов, которое устанавливается у плодов в период вторичных сращений брюшины [17]. Последние кардинально изменяют анатомо-топографические взаимоотношения внутренних органов брюшной полости, а закладка лимфоузлов – строение лимфатической системы. Оба процесса связаны с давлением растущих органов брюшной полости на ее стенки и содержимое. Вторичные сраще-

ния брюшины определяют линии и уровни прикрепления брыжеек и брюшинных связок, где размещаются висцеральные лимфоузлы. Так дорсальные (относительно двенадцатиперстной кишки и ее брыжейки) сращения брюшины протекают быстрее, чем вентральные, а закладка поясничных лимфоузлов происходит раньше, чем висцеральных лимфоузлов. Необычно раннее, тем более опережающее развитие вторичных сращений ободочной кишки сопровождается вентральным отклонением и деформациями двенадцатиперстной кишки с уменьшением: 1) ее давления на заднюю брюшную стенку и брыжейки; 2) расчленения их лимфатических коллекторов закладками лимфоузлов. При ранних дорсальных вторичных сращениях двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа, вероятно, тормозят каудальное смещение чревного ствола, верхних брыжеечной и поясничных артерий. При этом обнаруживаются более высокое и рассеянное размещение поясничных лимфоузлов, более высокие начало и слияние поясничных стволов [17]. Нефиксация брыжеек толстой кишки у людей с брахиморфным телосложением обнаруживается чаще, чем у людей с долихоморфным телосложением [35]. У первых З.А. Махмудов [38] нашел больше, чем у вторых, верхних брыжеечных лимфоузлов, всех и периферических.

М.С. Лисицын [11, 12] описал варианты ветвления дуги аорты и размещения ее ветвей, а также особенности хода грудного протока в этой области в связи с формой грудной клетки. При узкой верхней апертуре удлиненной, узкой грудной клетки, характерной для долихоморфов, крутая дуга аорты стоит кососагиттально и высоко, проецируясь на верхний край рукоятки грудины; отходящие от дуги ветви расположены близко одна к другой (концентрация стволов); грудной проток образует «высокую», крутую шейную дугу, а бифуркация трахеи – острый угол. При широкой апертуре короткой и широкой грудной клетки у брахиморфов плоская, почти фронтальная дуга аорты находится ниже, на уровне II межреберья, ее ветви широко расставлены (дисперсия стволов); грудной проток образует «низкую», плоскую дугу, а бифуркация трахеи – почти прямой угол [8, 44].

Таким образом, начиная с эмбрионального периода развития человека, его висцера, включая аорту, и сома тесно взаимосвязаны. Их взаимодействия в ходе онтогенеза человека детерминируют их дефинитивные взаимоотношения, в т.ч. морфотипов аорты и соматотипов индивида. Аорта и ее ветви объединяют органы в ДКС в виде пери-

артериальных комплексов. Органы дифференцируют тело человека на сегменты, направляя рост аорты и ее ветвей. В результате артерии, вокруг которых группируются обслуживаемые органы, претерпевают соответствующие морфогенетические адаптации, в т.ч. выражающиеся в изменениях формы сегментарных артерий, например: 1) вытяжение верхней брыжеечной артерии в брыжейке удлиняющейся пупочной кишечной петли с выходом за пределы брюшной полости эмбриона на 5-й нед и возвращением в брюшную полость у плодов 9-9,5 нед с последующим распластыванием (вместе с ветвями артерии) на задней брюшной стенке в процессе вторичных сращений брюшины, причем в разных вариантах, 1а) последнее относится и к системе нижней брыжеечной артерии; 2) формирование трифуркации чревного ствола в связи с морфогенезом комплекса [печень – желудок – поджелудочная железа], когда под давлением печени поджелудочная железа распластывается на задней брюшной стенке, вытягивая печеночную и селезеночную ветви ствола вправо и влево за своими головкой и хвостом, его краниальная ветвь фиксируется пищеводно-желудочным сегментом передней кишки. Об адаптационных изменениях в строении стенок артерий я писал выше.

Итак, артериальное дерево образует висцеральный скелет тела человека, сегментирует его уже у эмбриона (морфогенез сомитов и ДКС). Артериальное дерево своей структурой отражает главный принцип механики морфогенеза ДКС человека – развитие тела путем его продольно-радиальной сегментации: от продольного ствола аорты, изгибающегося в начале под давлением головы (дуга), последовательно отходят (косо)радиальные ветви, они сами выступают в периабдоминальных комплексах органов в роли продольного ствола с уже от него отходящими радиальными ветвями (сегментобразующими осевыми структурами), и т.д. Ветви аорты могут соединяться между собой (анастомозировать) и замыкать артериальные кольца, воспроизводя таким образом лучевое устройство. Первичные вены дублируют артериальное дерево. Ветви артериального и венозного деревьев тоже так или иначе анастомозируют, замыкая кровеносную систему в круг, деформируемый неравномерным ростом органов. В смещенном центре этого круга находится сердце. Таким образом, продольное вытяжение тела эмбриона и его частей, иные их деформации в связи с их неравномерным ростом сопровождаются адекватными изменениями формы кровеносного круга,

его секторов, петель артериального дерева, маскируя признаки первичной радиальной организации. Артерии, управляющий канал интегративной сердечно-сосудистой системы, выделяются в ее составе среди сосудов всех типов благодаря наиболее жесткой структуре стенок и наиболее высокому кровяному давлению на протяжении всего онтогенеза человека. Поэтому артерии становятся стержнем сосудисто-нервных пучков, вокруг которых окружающие органы группируются в ДКС. Артериальное дерево тела человека формируется в процессе эмбрионального органогенеза и адекватно ему и уже в эмбриогенезе становится осевым скелетом формирующихся ДКС – основой для развития и конструирования дефинитивного тела человека: скелет – то, что служит основой для дальнейшего развития или конструирования какого-нибудь целого.

Однако принято считать: «Нервная система ведает всеми процессами животного организма в его взаимодействии с факторами внешней среды» [9], «регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивает связь организма с внешней средой и является материальной основой сознательной деятельности человека» [16], «осуществляет связь организма с внешней средой (соматическая нервная система) и с внутренними органами (вегетативная, или автономная, нервная система)» [41]. Причем «...это та часть живой системы, которая специализируется на передаче информации и на интегрировании реакций в ответ на воздействие окружающей среды» [43]. Нервная система осуществляет связь между участком высшего многоклеточного организма, на который падает раздражение из внешней среды, и реагирующим органом, обуславливая собою ответные реакции. Вместе с тем нервная система объединяет и регулирует деятельность всех органов тела, функционирующих как одно целое в соотношении друг с другом [9]. Проникая своими разветвлениями во все органы и ткани, нервная система «является материальным анатомическим субстратом объединения (интеграции) организма в единое целое, наряду с гуморальной связью» [33]; «...организм – это не сумма отдельных частей и органов, а живая целостная система, находящаяся в непрерывных взаимоотношениях с внешней средой... Целостность организма во взаимоотношениях с внешней средой определяется в первую очередь деятельностью нервной системы. Она обеспечивает внутреннюю согласованность и непрерывное взаимодействие отдельных частей и органов внутри организма, которые позволяют ему во взаи-



моотношениях с внешней средой проявлять себя как живая целостная система... руководящую и координирующую роль в жизнедеятельности организма и его взаимоотношениях с внешней средой принимает на себя кора полушарий большого мозга... в филогенезе и онтогенезе нервная система развивается в пределах эктодермы, ... непосредственно граничащего с внешней средой наружного зародышевого листка» [5]. Мозг и отходящие от него ко всем органам, в т.ч. к оболочкам мозга, нервы (центральная и периферическая нервная система) играют ключевую роль в жизни человека физиологически – рефлекторная нервная деятельность [16, 19, 43].

Я предложил [28] пересмотреть существующие представления о роли сердечно-сосудистой системы в становлении общей конституции человека и ее типов – она явно выходит за рамки гуморальной регуляции жизнедеятельности организма человека и его развития: органы этой системы различным образом участвуют в межорганных взаимодействиях [19, 23, 25]. Происхождение сердечно-сосудистой системы, между прочим, так или иначе связывают с мезодермой, разделяющей и объединяющей два других зародышевых листка [4, 5, 16, 19].

Общепризнано: нервная и сердечно-сосудистая системы – интегративные в организме человека, причем функционально сопряжены. Раньше их объединяли в единый аппарат – периферические пути, проводящие жидкости (сосуды) и раздражение (нервы) [4]. Проведение нервных импульсов по нервам можно представить как особую разновидность циркуляции жидкостей внутренней среды (нейромедиаторов) между автономными компартментами тела, причем импульсной, прерывистой (в синапсах). Нечто подобное можно наблюдать в лимфатических сосудах и ряде вен с множеством клапанов: их створки путем смыкания (закрытия клапанов) временно разделяют сосудистую полость на автономные компартменты – полости межклапанных сегментов. В организме человека нервная система регулирует все процессы, прямо (нервные окончания) или опосредованно, через сердечно-сосудистую систему (нейрогуморальная связь). Регуляция (от лат. *regulare* – приводить в порядок) – какое-либо явление или сила, вносящие в известную область порядок и правильность. Это процесс, который еще можно определить словом «коррекция» (лат.) – вносить поправки, поправлять (в соответствии с изменениями внешней и внутренней среды организма). Сосуды, в первую очередь – аорта с ее ветвями, выступают в роли не только

носителей информации в виде состава крови (гуморальная связь органов), но и организатора корпоральных сегментов. Организация (франц. < греч.) означает устройство, сочетание, объединение в одно целое, имеет функциональную и структурную составляющие, т.е. это понятие гораздо более широкое, чем регуляция.

Сравнение роли нервной и сердечно-сосудистой систем в области интеграции органов человека и обеспечения целостности его организма можно свести к сравнению понятий «процесс» и «структура». Если слово «процесс» (лат.) означает прохождение, продвижение, изменение чего-либо, в т.ч. в организме, то слово «структура» (лат.) – строение, устройство, т.е. нечто устоявшееся в организме. Нервная система – главный регулятор или корректор жизнедеятельности человека, всякого его движения, в т.ч. роста и развития, а сердечно-сосудистая система – главный организатор и непосредственный участник, т.е. устроитель движущейся биомассы индивида. Упрощенно нервную систему можно представить как мозг с отходящими от него нервами ко всем органам. В сердечно-сосудистой системе им соответствуют сердце и кровеносные сосуды. Нервная система функционирует с учетом (через свои рецепторы) состояния (включая изменения) окружающей среды – внешней и внутренней сред организма. Сердечно-сосудистая система непосредственно контактирует только с его внутренней средой. Изменения его внешней среды сказываются на состоянии сердечно-сосудистой системы опосредовано, через нервную систему и кровоснабжаемые органы (нервная и гуморальная связи). О нейроэндокринной системе и регуляции. Эндокринные железы тесно связаны с циркуляционной системой, морфологически и функционально, поскольку используют сосуды и тканевые каналы в качестве своих выводных протоков, как и кроветворные органы, поставляющие в сосуды кровь и ее очищающие [19, 23]. Эндокринные железы – это приставки (насадки) сосудистого русла, осуществляющие более сложную (гормональную) форму гуморальной регуляции. Нервная система влияет на функции органов двояко: их иннервация – прямая нервная регуляция, в т.ч. движений сосудов и эндокринных желез, и через посредство последних (нейрогуморальная связь) – непрямая нервная регуляция. Нервная система сама возникла в эволюции как приставка циркуляционной системы (чувствительные клетки в эктодерме низших животных). Гуморальная связь между рецепторами и эффекторами постепенно усложнялась, дополнялась через

кровоток гормонами и, наконец, нервными проводниками [36]. У человека они идут (и растут [1] из нервной трубки эмбриона) к органам вдоль артерий. С момента закладки на наружной поверхности тела эмбриона в виде утолщения эктодермы мозг прогрессивно обособливается от окружающей среды и органов: 1) биомеханически – нейруляция с погружением в толщу формирующейся сомы, генез фиброзно-хрящевой и, начиная с плодов, костной капсул (череп и позвоночный столб – соматический барьер); 2) биохимически и иммунологически – гематоэнцефалический барьер. Эдакое руководство всем и вся издавна: мозг запускает длинные «щупальца» во все органы – приставка системы автоматического управления с обратной связью? Аорта, напротив, находится «в гуще событий» с момента ее эндотелиальной закладки в те же сроки, что и закладка мозга, но на внутренней стороне тела эмбриона. В его стенках и полостях, в окружении кровоснабжаемыми органами аорта и ее ветви контактируют с ними напрямую, механически (при посредстве соединительной ткани и без него), гидравлически (кровоток) и биохимически (кровь). Ветви аорты внедряются во все органы, где тонкие прослойки рыхлой соединительной ткани разделяют и объединяют микрососуды с кровью и перивазальные ткани (гемоканевой метаболизм через тканевые каналы). Морфо- и гистогенез аорты и ее ветвей происходят на основе и в процессе межорганных и межтканевых взаимодействий всех типов. В органогенезе нервной системы, мозга особенно, биомеханические (и биохимические) межорганные контакты минимизируются.

Определения нервной системы, оценки ее роли в организме человека так или иначе сводятся к указанию и обоснованию первенства нервной системы в жизнедеятельности человека. Поэтому представления о конституции человека, ее морфологических проявлениях (соматотипе и морфотипах отдельных систем органов) остаются сегодня весьма противоречивыми. Для решения этой проблемы применяются разные, порой диаметрально противоположные подходы: обычно центральное положение в исследованиях занимают соматические, чаще, или висцеральные органы, у физиологов – эндокринные железы или их комплекс с нервной системой. Сердечно-сосудистая система и кровь не рассматриваются или занимают второстепенное положение в известных построениях. Но именно сосуды с кровью объединяют все органы всех систем и как локальные центры метаболизма, и как автономные биомеханические агрегаты клеток

разного типа, обеспечивают не только координацию их функционирования, но и определенное размещение в составе организма человека, направляют морфогенез его корпоральных сегментов [25] – конструирование тела («конструктор»). Нервная система лишь корректирует функции отдельных органов, их дистантные гуморальные связи (через движения сосудов и эндокринных желез) и, таким образом, жизнедеятельность организма в целом адекватно его состоянию в процессе его взаимодействия с окружающей средой («координатор»). Нервная система участвует в устройстве организма как регулятор колебаний в его биосистеме (адаптер-настройщик в приставке САУ ?) – функциональная, нейродинамическая составляющая общей конституции, реализующаяся через ее функциональную, биохимическую составляющую. В этом отношении нервная система доминирует над сердечно-сосудистой системой и использует ее в своих целях (нейрогуморальная регуляция), но явно уступает ей в части конструирования организма, как структурная составляющая общей конституции. Обе системы управляют жизнедеятельностью человека, нервная система – как главный координатор или режиссер (осуществляет дистанционную корректировку функций органов, всех частей единого тела), сердечно-сосудистая система – как оператор (контактная ориентировка их движения – метаболизма, роста, формообразования и т.п.).

### Заключение

Общая анатомия предлагает схему устройства тела человека, которая позволяет составить общие представления о структурных основах жизнедеятельности индивида.

Организм у человека и животных состоит из органов [4, 6, 35] и сосудов, начиная, вероятно, с немертин [45]. Они представляют собой автономные, более или менее сложные по строению комплексы клеток и тканей разного вида. Ткани объединены посредством тканевых каналов рыхлой соединительной ткани, которые продолжают в полости сосудов через межклеточные щели и трансклеточные пути эндотелия. Подобные комплексы тканей, включая сосуды, осуществляют межорганные связи. Каждый орган имеет собственное, более или менее обособленное сосудистое русло с определенными путями притока и оттока крови. Ткани как системы клеток и системы органов не автономны, включая их циркуляторные связи, и представляют собой переходные образования в иерархии структурной организации индивида, в которой основными являются три уровня: клетка ↔ орган ↔

организм. Такова схема общего устройства человека и высших многоклеточных животных, которую вряд ли можно еще больше упростить. Но можно в той или иной мере, тем или иным способом расширить по усмотрению исследователя, в зависимости от цели и задач исследования.

Современные концепции о конституции человека выстраиваются так или иначе вокруг сомы или нервной системы. Я предлагаю разместить в центре подобных представлений сердечно-сосудистую систему, причем не в качестве единичного управляющего. Поэтому для дальнейшей корректной разработки проблемы следует рассмотреть основные свойства указанных систем: 1) сома / опорный блок, 1.1) кости (твердый скелет) – твердость, низкий уровень метаболизма, опорная и защитная функции; 1.2) скелетные мышцы – упругость, высокий уровень метаболизма, двигательная функция; 2) регуляторный блок, 2.1) сердечно-сосудистая система – циркуляция крови / транспорт вещества, энергии и информации, функция интеграции путем гуморальной (взаимо)связи; 2.2) нервная система – рефлексия (отражение), высокий уровень метаболизма, перенос информации, функция интеграции в форме управления (регуляции, контроля). Внутри комплекса этих систем (в полостях сомы) находятся внутренности, которые выполняют некие промежуточные функции. Подобное можно найти в клетке (структурные и регуляторные белки и их комплексы).

С моей точки зрения, тело человека имеет квазисегментарное устройство, т.е. состоит из ДКС в виде периартериальных комплексов органов, которые сращены в разной степени, особенно на периферии. «Осевой скелет» ДКС образуют ветви аорты и сопровождающие их вены, лимфатические сосуды и нервы. Сегментарный морфогенез тела человека начинается с сомитов эмбриона. Метамерия позднее утрачивается в той или иной мере. При этом сегментация тела сохраняется, даже нарастает, хотя и видоизменяется. Сама неполная первичная, продольно-осевая сегментация эмбриона человека (парахордальные сомиты) трансформируется во вторичную, продольно-радиальную квазисегментацию путем деления его тела на периартериальные комплексы дефинитивных органов в процессе все более неравномерного роста сомитов и других органов, ресегментирующего тело с адекватными изменениями сосудов и нервов [18, 20, 22-24]. Причем морфогенез ДКС вокруг ветвей аорты – процесс аperiодический, в отличие от сомитогенеза.

### Список литературы

1. Бодмер Ч. Современная эмбриология. – М.: изд-во «Мир», 1971. – 433 с.
2. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. – М.: изд-е М. и С. Сабишниковых, 1926. – 172 с.
3. Бюкли О. Лекции по сравнительной анатомии / пер. с нем.яз. – Петроград: изд-во А.Ф. Девриена, 1917. – 502 с.
4. Воробьев В.П. Анатомия человека. Руководство и атлас для студентов и врачей. – М.: Гос.мед.изд-во, 1932. – Т. 1. – 702 с.
5. Жданов Д.А. Лекции по функциональной анатомии человека (избранные труды). – М.: изд-во «Медицина», 1979. – 316 с.
6. Иванов Г.Ф. Основы нормальной анатомии человека. – М.: Медгиз, 1949. – Т. 1. – 795 с.
7. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену / пер. с англ.яз. – М.: изд-во «Мир», 1983. – Т. 1. – 360 с.
8. Кованов А.А., Аникина Т.И. Хирургическая анатомия артерий человека. – М.: изд-во «Медицина», 1974. – 360 с.
9. Лебедкин С.И., Герке П.Я. Основы теоретической анатомии человека. – Рига: изд-во АН Латвийской ССР, 1963. – 356 с.
10. Либберт Э. Основы общей биологии / пер. с нем. – М.: изд-во «Мир», 1982. – 440 с.
11. Лисицын М.С. К хирургической анатомии art. апонатае с точки зрения оперативных доступов к ней // Юбил. сб. проф. И.И. Грекова. – 1921. – С. 229-234.
12. Лисицын М.С. Ductus thoracicus // Новый хирург. архив. – 1922. – Т. 1. – Кн. 4. – С. 576-584.
13. Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Нормальная анатомия человека. Изд-е 2-е. – М.-Л.: Гос.мед.изд-во, 1933. – 611 с.
14. Мамченко Г.Ф. Клиническая гомеопатия. – Одесса: изд-во Медун-та, 1996. – 240 с.
15. Международная анатомическая терминология / Л.Л. Колесников. – М.: изд-во «Медицина», 2003. – 424 с.
16. Никитин А.Ф., Жоголев Д.Т., Гибадулин Т.В. и др. Биология. Современный курс. – СПб: изд-во «Спецлит», 2005. – 480 с.
17. Петренко В.М. Развитие лимфатической системы в пренатальном онтогенезе человека. – СПб: изд-во СПбГМА, 1998. – 364 с.
18. Петренко В.М. Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека. – СПб: изд-во СПбГМА, 2002. – 150 с.
19. Петренко В.М. Анатомия человека. Тезисы лекций. – СПб: изд-во СПбГМА, 2004. – 72 с.
20. Петренко В.М. Структурные основы сегментарной организации лимфооттока из органов // Актуал.вопросы соврем.морфол-и и физиол-и. – СПб: изд-во ДЕАН, 2007. – С. 59-139.
21. Петренко В.М. Рекомбинационный морфогенез лимфатической системы в пренатальном онтогенезе человека // Успехи соврем. естествозн-я. – 2011. – № 1. – С. 20-26.
22. Петренко В.М. Сегментарная организация лимфатической системы и тела человека // Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед-й. – 2012. – № 12. – С. 82.
23. Петренко В.М. Устройство организма у человека и высших животных // Успехи соврем. естествозн-я. – 2014. – № 2. – С. 32-35.
24. Петренко В.М. Конституция лимфатической системы. – СПб: изд-во ДЕАН, 2014. – 60 с.
25. Петренко В.М. Квазисегментарное устройство тела человека // Междунар. журнал приклад. и фунд.исслед-й. – 2014. – № 8. – Ч. 1. – С. 59-62.
26. Петренко В.М. Органы сердечно-сосудистой системы // Соврем. науч. вестник. – 2014. – № 43 (239). – С. 33-37.

27. Петренко В.М. Общая анатомия человека сегодня // *Международ. журнал exper. образ-я.* – 2014. – № 11. – Ч. 1. – С. 8-9.
28. Петренко В.М. Общая конституция человека и ее типы. Вазогемальный аспект проблемы // *Междунар. журнал приклад. и фунд. исслед-й.* – 2014. – № 11. – Ч. 2. – С. 291-294.
29. Петренко В.М. Общая конституция человека и ее типы. Невральный аспект проблемы // *Успехи соврем. естествозн-я.* – 2015. – № 1. – Ч. 4. – С. 584-587.
30. Петренко В.М. Механика сегментации тела у эмбриона человека // *Междунар. журнал exper. образ-я.* – 2015. – № 2. – Ч. 1. – С. 21-24.
31. Петренко В.М. Лимфатическая и лимфоидная составляющие корпоральных сегментов человека // *Инновационная наука.* – 2015. – № 3. – С. 234-235.
32. Петренко В.М. Концептуальные основы проведения научных исследований (из серии: «Как устроена жизнь? Анатомия поиска») // *Таврический научный обозреватель.* – 2015. – № 3. – Ч. 2. – С. 50-54.
33. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека.* 12-е изд-е. – СПб: издат. дом СПбМАПО, 2004. – 720 с.
34. Раубер А. *Анатомия человека.* 6-е изд-е / пер. с нем. – СПб: изд-е К.Л. Риккера, 1905. – Т. 1. – 984 с.
35. Романов П.А. *Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстой кишки.* – М.: изд-во «Медицина», 1987. – 192 с.
36. Ромер А., Парсонс Т. *Анатомия позвоночных.* Перев. с англ. яз. – М.: изд-во «Мир», 1992. – Т. 2. – 406 с.
37. Сапин М.Р., Билич Г.Л. *Анатомия человека.* – М.: изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – Т. 1. – 608 с.
38. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. *Внеорганные пути транспорта лимфы.* – М.: изд-во «Медицина», 1982. – 264 с.
39. Семенов Г.М. *Хирургическая анатомия брюшной части грудного протока* // *Арх. анат.* – 1988. – Т. 94. – № 10. – С. 55-59.
40. Тегакко Л., Кметинский Е. *Антропология.* – М.: изд-во «Новое знание», 2004. – 400 с.
41. Фаллер А. и Шюнке М. *Анатомия и физиология человека.* Перев. с англ. яз. – М.: изд-во «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2008. – 537 с.
42. *Хирургическая анатомия живота* / под ред. А.Н. Максименкова. – Л.: изд-во «Медицина», 1972. – 688 с.
43. Шаде Дж. и Форд Д. *Основы неврологии.* Перев. с англ. яз. – М.: изд-во «Мир», 1976. – 350 с.
44. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. *Типовая анатомия человека.* – Л.-М.: ОГИЗ, Гос. изд-во биол. и мед. литры, 1935. – 232 с.
45. Шмальгаузен И.И. *Основы сравнительной анатомии позвоночных животных.* – М.: Гос.уч.-пед.изд-во наркомпроса РСФСР, 1938. – 488 с.
46. William D., Willis Jg. *Фундаментальная и клиническая физиология* / Камкин А.Г., Каменский А.А. – М.: изд-во «Академия», 2004. – 1073 с.



УДК 614.25:371.3

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

**Петрова Н.Г., Погосян С.Г.**

*ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Министерства здравоохранения», Санкт-Петербург, e-mail: petrova-nataliya@bk.ru*

Проведен обзор литературы по проблемам, связанным с улучшением обеспеченности отрасли здравоохранения высококвалифицированными кадрами среднего медицинского персонала. В числе отдельных аспектов данной проблемы выделена необходимость целенаправленной работы по сохранению и укреплению здоровья медицинских работников (начиная с периода их обучения в средних специальных учебных заведениях). Кроме того, подчеркнута важность совершенствования подготовки кадрового состава среднего звена с более широким использованием компетентностного подхода, форм активного и интерактивного обучения, совершенствования адаптации молодых специалистов (в т.ч. такой ее формы, как наставничество). Сформулирована необходимость системного подхода к решению поставленной задачи.

**Ключевые слова:** средний медицинский персонал, здоровье, профессиональная подготовка

## HEALTH' STATUS AND PROBLEMS OF NURSING TRAINING

**Petrova N.G., Pogosyan S.G.**

*Saint-Petersburg State Medical University by I.P. Pavlov, Saint-Peterburg, e-mail: petrova-nataliya @bk.ru*

It is attended a review of the literature on the problems associated with the improvement of security of the health care industry with highly qualified staff nurses. Among the specific aspects of this problem the need for purposeful work on preservation and strengthening of doctors' and nurses' health (since the period of their training in special secondary schools) is highlighted. It's stressed the importance of improving the training of the nursing staff with increasing using of competency approach, forms of active and interactive learning, improving adaptation of young specialists (including such forms as mentoring). It's formulated the need for a systematic approach to the task decision.

**Keywords:** nursing, health, training

Программными документами, определяющими перспективы развития отечественного здравоохранения (Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» [39], Государственная программа развития здравоохранения РФ [14] в качестве одной из первоочередных задач определено решение кадровых вопросов, включая:

- обеспечение системы здравоохранения высококвалифицированными и мотивированными кадрами;
- повышение качества профессиональной подготовки (в т.ч. внедрение системы непрерывного профессионального образования, подготовка специалистов, ориентированных на постоянное совершенствование собственных знаний, умений, навыков, необходимых для обеспечения высокого качества профессиональной деятельности);
- создание системы мотивации;
- формирование профессиональных стандартов (обеспечивающих согласованные требования к качеству труда);
- доведение к 2020 г. соотношения врачей и среднего медицинского персонала до показателя 1:3.

Решение этих задач невозможно без системных мер в области повышения обе-

спеченности отрасли высококвалифицированными кадрами среднего медицинского персонала [46]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что результативность оказанной пациенту медицинской помощи во многом определяется качеством работы среднего медицинского персонала, который выполняет как многочисленные лечебно-профилактические и диагностические функции (а не только функции ухода), так и играет большую роль в организации самого процесса оказания помощи [3]. Высшая цель сестринского дела состоит в том, чтобы удовлетворить жизненные потребности пациента для достижения его выздоровления, улучшения состояния здоровья и обретения им самостоятельности [47].

В свете государственной Программы развития сестринского дела в РФ [34], основными направлениями работы сестринского персонала являются:

- первичная медико-санитарная помощь с акцентом на профилактику;
- лечебно-диагностическая помощь, в т.ч. обеспечение интенсивного стационарного лечения и ухода;
- реабилитационная и медико-социальная помощь хроническим больным, старикам, инвалидам;

– медико-социальная помощь инкурабельным и умирающим больным.

Миссия сестринского дела в обществе состоит в том, чтобы помочь отдельным людям, семьям и группам развить свой физический, умственный и социальный потенциал и поддерживать его на соответствующем уровне. Медицинская сестра должна трансформироваться в хорошо образованного профессионала, равного партнера, способного самостоятельно работать с персоналом и населением, способствуя укреплению здоровья общества [51]. Все это требует глубоких знаний, компетентности, навыков не только в области сестринского дела, но и в вопросах организации, психологии, педагогики [18, 44].

Таким образом, реализация представленных многочисленных задач вызывает необходимость системного подхода в области организации сестринского дела, который должен включать: наличие возможности у среднего медицинского персонала к выполнению своих функций (должное состояние физического и психического здоровья, высокий уровень мотивированности), объективных предпосылок для ее реализации (условия труда, включая наличие необходимого количества кадров, технического обеспечения, в т.ч. эргономичной среды, реализации четкой кадровой политики в медицинской организации и пр.), высокий профессионализм (достигаемый должным уровнем подготовки и последующего обучения). К сожалению, до настоящего времени отсутствуют исследования, в которых все перечисленные проблемы анализировались бы в комплексе. В то же время опубликовано достаточное количество работ, посвященных отдельным аспектам, влияющим на эффективность и качество работы среднего медицинского персонала.

Как отмечалось выше, возможности к выполнению любой функции у человека во многом определяются состоянием его здоровья. Поэтому задача анализа здоровья средних медицинских работников, влияющих на него факторов, создания условий для его сохранения в процессе трудовой деятельности являются одними из ключевых. Об актуальности данной проблемы свидетельствует значительное число исследований. Например, по данным Д.В. Вошева и соавт. [12] уже среди студентов средних профессиональных медицинских образовательных учреждений распространенность хронической патологии составляет 412,6 на 1000 учащихся. Наиболее частыми заболеваниями являются болезни костно-мышечной системы, глаза и его придаточного аппарата, системы кровообращения, орга-

нов пищеварения. У 2/5 студентов имеются нарушения в состоянии психического здоровья. Это диктует настоятельную необходимость создания здоровьесберегающей среды для студентов, включая оптимизацию расписания, адекватную материально-техническую базу, формирование новой образовательной культуры [19, 37].

С учетом изложенного понятно, что и среди работающих сотрудников среднего звена стоит ожидать довольно негативной картины состояния их здоровья. Анализ заболеваемости средних медицинских работников в Нижегородской области по данным дополнительной диспансеризации [21] показал, что распространенность хронических заболеваний составила 219,3 на 100 обследованных, причем более чем у половины имелось 2-4 нозологические формы. Лишь 12,3% осмотренных были отнесены к I группе здоровья; 16,4% – ко II-й, 67,5% – к III (доля отнесенных к IV-V группе составила соответственно 3,6% и 0,2%). В структуре хронической патологии на первом месте оказались болезни органов дыхания (16%; 35,2 на 100 осмотренных); на II-м – системы кровообращения (15,0%; 32,8% на 100 осмотренных); на III-м – костно-мышечной системы (14,0%; 30,6% на 100 осмотренных). Далее следовали болезни глаза и его придаточного аппарата (30,2); мочеполовой системы (18,2). В ходе проведенного авторами анкетирования было установлено, что лишь 3,3% медицинских сестер занимаются физкультурой и спортом; утреннюю зарядку делают 1,5%. 9,3% медсестер курят постоянно. 68,5% средних медработников занимаются самолечением; 78% – в случае болезни предпочитают не оформлять листок нетрудоспособности.

Среди медицинских сестер 38% имеют проблемы, связанные с опорно-двигательным аппаратом; 34,6% – с патологией системы кровообращения; 33,6% – с заболеваниями органов пищеварения [26].

Важно подчеркнуть, что сведения о заболеваемости медицинского персонала носят фрагментарный и разноречивый характер. Это связано с тем, что регистрируемая заболеваемость этой профессиональной группы имеет большое число субклинических, стертых и бессимптомных форм инфекции, редких случаев манифестных форм различных заболеваний. Кроме того, медицинские работники реже других категорий населения обращаются за медицинской помощью. Многие из них в состоянии сами оказать себе помощь. Отсюда – неполные данные о заболеваемости. При проведении обязательных профилактических осмотров медицинских работников заболевания на

ранних стадиях практически не выявляются – здесь имеет место своеобразная форма профессиональной круговой поруки, когда коллега по работе доверяет самооценке пришедшего на комиссию и не проводит объективного обследования.

Тем не менее, по данным разных авторов, за последние 10 лет наметилась стойкая тенденция к росту профессиональной заболеваемости у медицинских работников, и особенно у среднего медицинского персонала]. Распространенность профессиональных заболеваний специалисты российского здравоохранения сегодня занимают 5-е место, опережая даже работников химической промышленности. При этом выявляемость профзаболеваний не превышает 10% от их реального числа.

Изучение факторов профессионального риска среди медицинских работников Свердловской области [25] показало, что наиболее неблагоприятными факторами являются: физические (84%), химические (61,3%), а также напряженность труда (46%). По данным санитарно-гигиенического обследования рабочих мест наибольшие отклонения от предельно допустимых уровней были выявлены по параметрам освещения. Четвертая часть (25,5%) всех рабочих мест не соответствовала нормативам по показателю неионизирующего излучения (что характерно для большинства палатных и процедурных медсестер, а также персонала лабораторных отделений). Акустические показатели (шум) превысили ПДУ в 22,8% замеров. Требования по травмобезопасности не были соблюдены в полном объеме на 29,7% рабочих мест. Химические вещества присутствовали в воздухе рабочей зоны 61,3% рабочих мест, хотя концентрация их не превышала ПДК. Наиболее неблагоприятными были условия труда у работников лабораторной службы. Обследование рабочих мест медицинских сестер по микроклимату показало, что 56,9% из них не соответствует оптимальным величинам, установленным САНПИНОм. Объективные данные коррелировали и с результатами социологического опроса персонала. На отсутствие специального оборудования помещений для личной гигиены и возможности принятия душа после работы указали 87,3% респондентов. Считали неудовлетворительным материально-техническое обеспечение условий труда 62,8% проанкетированных. А анкетирование сотрудников, подавших заявление об увольнении, показало, что главными причинами увольнения (66,3%) были неудовлетворительные условия труда, психоэмоциональное и физическое перенапряжение, непонимание и безразличие администрации.

Негативное влияние на состояние здоровья оказывают не только условия труда, но и организация трудового процесса. В этой связи следует указать на низкий процент использования в учреждениях здравоохранения малой механизации наиболее трудоемких работ при уходе за пациентами. Все еще недостаточно в учреждениях здравоохранения уделяется внимание санитарно-бытовому обслуживанию самих медицинских работников. Перечисленные данные доказывают актуальность аттестации рабочих мест медработников [23]. К сожалению, в настоящее время специалисты, занимающиеся аттестацией, недостаточно подготовлены в вопросах гигиенической оценки сложных видов медицинской техники. Один и тот же аппарат, работая в разных режимах, может оказывать самое разное воздействие, что в сжатые сроки аттестации рабочих мест оценить затруднительно. Зачастую используются средства измерений, не соответствующие оцениваемым факторам: не проводится оценка сложных для измерения факторов (лазерного, инфракрасного, ультразвукового излучения).

Создание благоприятной для здоровья, безопасной и привлекательной рабочей среды является важным условием и привлечения персонала в то или иное учреждение, для обеспечения условий его эффективной работы [35]. Одним из направлений реализации этой задачи является внедрение технологии Health management (управления здоровьем), включающей исследование факторов риска (влияния производственных процессов на здоровье) и по его результатам – составление плана профилактических мероприятий (медицинские осмотры, вакцинация, здоровое питание, эргономика, «экология офиса») [38]. Ее использование в 100 крупнейших американских компаниях в течение 7 лет позволило снизить среднюю продолжительность нетрудоспособности с 7,8 до 3,5 дн. Международный опыт свидетельствует, что правильно организованное управление здоровьем сотрудников позволяет снизить заболеваемость на 40-50%, число дней нетрудоспособности на 20% [13].

Одним из важнейших, с одной стороны, факторов, а с другой, критериев здоровья является психологический статус. И с этой точки зрения медицинский персонал (вообще и средний в частности) является одной из наиболее неблагоприятных профессиональных групп [36]. Опрос, проведенный среди медицинских сестер многопрофильной больницы Санкт-Петербурга [36] показал, что 64,1% опрошенных испытывают высокое психоэмоциональное напряжение

во время работы. 31,9% респондентов отметили большую физическую нагрузку. Не отдыхают во время дежурства 33,7% медицинских сестер (преимущественно персонал приемных отделений).

Причин, приводящих к высокому психоэмоциональному напряжению медицинских работников, несколько. По данным Н.С. Джураевой [16], среди среднего медицинского персонала не удовлетворены и очень не удовлетворены своей специальностью были 12,9%. 90% отмечают наличие стрессов на работе, причинами которых являются: постоянная ответственность за жизнь людей (45,5%), несоблюдение пациентами предписаний (39,5%), необходимость срочно принимать ответственные решения (25,1%). Неадекватную заработную плату отметили 77,4% респондентов; чрезмерное оформление документации, отчетных документов подчеркнули 33,4%; недостаточную оснащенность оборудованием – 26,5%. Кроме того, сознательно или неосознанно медперсонал постоянно или периодически задумывается о наличии вредных производственных факторов. Опрошенные считали, что на их рабочем месте имеются: риск для жизни (33,6%); контакт с биохимическими агентами (29,9%); зрительное напряжение (25,8%); нерациональный режим труда (24,2%).

Выше уже отмечалась роль такого психологического фактора, как отсутствие в ряде случаев должных (партнерских) отношений с врачами, что не позволяет в полной мере реализовать себя в профессии. Недостаточное внимание со стороны руководства способствует профессиональной дезадаптации и «выгоранию» медработников. Труд среднего медперсонала является малооплачиваемым, что вынуждает к работе более чем на ставку (с естественной при этом перегрузкой), уходу из профессии (что для части сотрудников является достаточным сильным стрессом), формированию ощущения низкого социального статуса, низкой самооценки, что тоже не способствует сохранению психического здоровья [33].

Нельзя не отметить и следующее обстоятельство. Ежедневно сталкиваясь со страданиями больных, горем родственников, смертью медицинская сестра также подвергается хроническому стрессу. Важно отметить также то, что средний медперсонал вынужден работать в ночную смену или сутками, что может приводить к проблемам в семейных отношениях. Все перечисленные факторы и обстоятельства могут вести к развитию синдрома эмоционального выгорания среднего медперсонала [20]. В стажевой группе 5-15 лет эмоциональное истощение имеет место у 60% работников;

неадекватное эмоциональное реагирование – у 53%, редукция профессиональных ценностей – у 76%. По мнению ряда авторов [31, 38], распространенность его высока среди сотрудников скорой медицинской помощи, учреждений психиатрического профиля, хирургических стационаров, реанимационных отделений.

Поэтому необходима целенаправленная работа по профилактике СЭВ, включая:

- повышение компетентности в области здоровья, укрепление резервных возможностей, выработку навыков здорового поведения;

- профилактику дисфункций, редукцию источников стресса.

Профилактическое значение имеет и [24] психологическое сопровождение сотрудников, включающее наставничество, систему повышения квалификации, планирования карьерного роста, групповые тренинги, направленные на самореализацию и раскрытие творческого потенциала каждого сотрудника.

Профессионализм медицинских работников и (отчасти) более низкая вероятность развития нарушений физического и психического здоровья зависят (среди прочего) от уровня их квалификации, определяемого во многом полученным образованием. Поэтому вопросы совершенствования подготовки средних медицинских работников также являются достаточно актуальными.

К сожалению, в настоящее время уровень профессиональной подготовки на этапе получения базового образования не устраивает в полной мере ни выпускников, ни работодателей, ни государство. Так, опрос медицинских сестер [4] показал, что 16% из них испытывают недостаток профессиональных знаний. Удовлетворены своей подготовкой в учебных заведениях только 36,4% опрошенных медицинских сестер [42]. В начале своей профессиональной деятельности 61,4% респондентов испытывали профессиональные трудности; 32,4% не умели работать с аппаратурой; 41,2% чувствовали недостаток практических навыков.

Изучение, проведенное среди студентов медицинских колледжей Тверской области [13], показало, что значительную часть из них составляют лица с невысоким уровнем академической успеваемости, низкой самооценкой, слабой мотивацией к последующей работе по специальности. Интерес к работе находится лишь на шестом месте среди их ценностных ориентаций.

Мотивация выбора обучения профессии среднего медицинского работника – это преимущественно рекомендации родителей



и знакомых или ступень к получению высшего медицинского образования [42]. Большинство студентов не рассматривает будущую профессию как престижную, имеет завышенные требования к оплате труда. Да и у преподавателей отсутствует должная мотивация к высокоэффективному труду, к научной работе, внедрению инновационных методов обучения. Слабо развито взаимодействие с медицинскими учреждениями.

Все перечисленное требует внесения достаточно кардинальных изменений в подготовке среднего медицинского персонала на всех уровнях. При этом следует помнить, что основная задача образования как социальной системы не только в том, чтобы передать традиции и знания, но и в совершенствовании способности создать уникальные системы, принимать независимые решения, найти свое призвание.

Решению этих задач будет способствовать создание в образовательных учреждениях такой социальной среды, которая бы [45] была вариативной, инновационной, перспективной с точки зрения вовлеченности и участия, стабильной, ценностной, с корректным регулированием, гибкой, эффективно информированной, содержательно-профессионально адекватной. Необходимы разработка и внедрение стандартов контроля качества обучения [40], что позволит решить следующие задачи [9]:

- упорядочить оценку знаний студентов;
- повысить валидность и прозрачность оценки, установить партнерские отношения между преподавателями и студентами.

В учебном заведении должна быть разработана политика в области оценки студентов, а на каждой кафедре – стандарты контроля качества по текущей, промежуточной, итоговой государственной аттестации. Философия оценки должна быть следующей: непрерывность, системность, множественность, гибкость, самооценивание, оценка не только конкретных работ, но и личностных достижений. Особое внимание следует уделить оценке самостоятельной работы студента.

Важной задачей, стоящей перед учебными заведениями, является и создание специального психологического климата, который должен максимально сократить сроки социальной, психологической и культурной адаптации обучающихся [17]. Адекватный психологический климат должно также способствовать созданию атмосферы креативности и творчества студентов. Одним из условий формирования оптимального психологического климата является т.н. социальное партнерство. Необходим переход от доминирующей авторитарной системы

образования к системе «общение на равных», что требует существенного пересмотра и концепции, и, главным образом, психологических установок преподавателей и студентов.

Рассматривая проблемы профессиональной подготовки будущих медиков, нельзя не отметить и следующее. Здоровье студентов и удовлетворенность ими жизнью в значительной степени зависят от социально-гигиенических параметров быта и организации учебного процесса, включая режим учебного труда, условия обучения [2].

Изучение гигиенических условий обучения студентов медицинского колледжа [43] показало, что в ряде аудиторий в зимнее время температура воздуха в помещениях – ниже допустимого значения. Несвоевременно осуществляется замена ламп в люминесцентных светильниках. В расписании занятий отсутствует обеденный перерыв; не учитывается адекватное сочетание лекций и практических занятий, ранговая шкала трудности предметов. В общежитиях не соблюдаются нормы жилой площади на одного человека.

Касаясь собственно педагогического процесса, Важно подчеркнуть необходимость реализации компетентностного подхода в обучении [6]. Основным результатом деятельности образовательного учреждения должна стать не система профессиональных знаний сама по себе, а набор ключевых компетентностей в интеллектуальной, гражданско-правовой, коммуникационной, информационной и прочих сферах. Особое значение в подготовке будущих медиков имеет коммуникативная компетентность, под которой следует понимать системно-интегрирующий процесс, имеющий следующие составляющие [87]: коммуникативно-диагностическую (диагностика психологической ситуации, выявление возможных противоречий в процессе общения); коммуникативно-программирующую (программа общения, стиль, позиция, дистанция общения); коммуникативно-организационную (организация внимания партнеров по общению, стимулирование их коммуникативных навыков); коммуникативно-исполнительскую (прогноз развития коммуникативной ситуации, индивидуальная программа общения).

Присоединение России к Болонскому процессу, требования Закона «об образовании», введение новых образовательных стандартов, диктуют и необходимость проблемно-ориентированного обучения [28] и широкого внедрения активных форм обучения [22]: ролевые и деловые игры, тренинги, «мозговой штурм», дискуссия, работа

в мелких группах (в т.ч. выбор правильного ответа из нескольких вариантов); интервью, творческие задания, «дерево знаний» («плоды» с заданиями разной сложности); «кейс-метод» (разбор случаев – как реальных, так и вымышленных). Интерактивное обучение – это особая форма организации обучения, основанная на межличностных взаимодействиях субъектов, направленная на обучение их само- и взаимоактивности в решении учебно-познавательных, коммуникативно-развивающих и социально-ориентационных задач. Актуальной в настоящее время задачей является и максимально широкое использование информационных ресурсов, в т.ч. в процессе дистанционного обучения [31, 48]. По мнению исследователей [1] такая сфера, как образование и обучение, еще не готова к широкомасштабному применению информационных технологий. К тому же, весьма актуален именно для медицинских специальностей вопрос о качестве информации, особенно содержащейся в интернет-ресурсах [15].

Продолжением обучения является процесс адаптации молодых специалистов (который в свое время был общераспространенным, затем позабытым во многих лечебных учреждениях и активно возобновляемым в настоящее время). Его задачами являются: снижение чувства тревожности, неуверенности, развитие позитивного отношения, реализма в ожиданиях. Процесс адаптации должен включать: ознакомление (эталон, стандарты, нормы поведения), приспособление (восприятие системы ценностей), ассимилирование (полное приспособление), идентификацию (отождествление личных целей с целями организации [11]). Важной организационной формой адаптации является наставничество. Наставничество – общественное явление, направленное на совершенствование качества индивидуального обучения молодых специалистов или людей, проходящих этап адаптации к новой работе. Оно предполагает передачу накопленного опыта и знаний персоналом организации на рабочем месте новым сотрудникам для развития у них профессиональных навыков и достижения ими необходимого уровня компетентности [27].

В настоящее время происходит реформирование системы последипломного образования медицинских работников с реализацией концепции непрерывного образования как интегрированной образовательной системы, которая охватывает как базовую, так и последующую подготовку. Его цель – внести непрерывность в процесс личного развития специалиста. Последипломное образование необходимо дополнить новыми

формами повышения квалификации. Оно должно стать переходом от конструкции «образование на всю жизнь» к конструкции «образование через всю жизнь» с использованием гибкой и многофункциональной системы последипломного образования [32].

Говоря о проблеме подготовки кадров, следует отметить, что она должна рассматриваться шире и включать частичный пересмотр подготовки врачей, которые должны владеть рядом навыков среднего медицинского персонала и соответственно более четко представлять себе его функции и задачи. К сожалению, целый ряд исследований свидетельствует о недопонимании врачами и руководителями роли и функций среднего медицинского персонала [10, 50]. Традиционным для советской системы организации сестринского дела остается такой подход, когда оно рассматривалось как перечень конвейерных мероприятий, не требующих высокого профессионального мастерства [5]. Врач считается руководителем деятельности медсестры, зачастую не владея ни основными, ни тонкостями этой профессии. До настоящего времени современное (принятое во всех западных странах) понимание сестринского дела и сестринского ухода и их реализация в реальной практике не нашли сколь-нибудь широкого распространения [49], что, на наш взгляд, нарушает подготовку среднего медицинского персонала (отрыв теории от практики) и не способствует оптимальному его функционированию, а также является демотивирующим фактором.

Опросы среднего медперсонала показали, насколько актуальны для него перечисленные проблемы. На вопрос о том, приносит ли работа удовлетворение, 55,5% респондентов ответили утвердительно, 37,8% были не вполне удовлетворены работой; 2,6% затруднились ответить. Отрицательные ответы имели место в 4,6% случаев [30]. Одной из важнейших причин неудовлетворенности является отсутствие должного взаимопонимания между врачами и средним персоналом. Существующими отношениями с врачами были удовлетворены 76,3% опрошенных. По мнению медицинских сестер наиболее значимыми факторами, влияющими на взаимоотношения врачей и среднего медперсонала, являются: рабочая обстановка (73,7% опрошенных); опыт работы (35,5%); статус (22,3%) [33]. Медицинские сестры стремятся к большей независимости. 35,5% из них считают, что могут оспаривать решения врача; 9,3% полагают, что могут брать на себя реализацию планов лечения больных в стационаре; 51,3% – что могут вносить изменения в них.

Учитывая перечисленные обстоятельства, понятна необходимость постоянного мониторинга не только за показателями укомплектованности, но и за уровнем психологической совместимости, сплоченности персонала, наличием симптомов эмоционального выгорания сотрудников, а также их мотивационных предпочтений [8].

Таким образом, решение многообразных и сложных задач, стоящих перед средним медицинским персоналом с позиций современного системного подхода к организации сестринского дела требует изменения и нормативной базы, и менталитета (руководителей, врачей, средних медработников), и совершенствования системы подготовки персонала на всех уровнях, и создания оптимальных условий для сохранения и поддержания физического и психического здоровья. Его современный уровень нельзя признать высоким, а условия и организацию труда во многих ЛПУ – соответствующими требованиям здоровьесберегающей среды. Существует необходимость постоянной планомерной работы по формированию позитивных мотивационных установок среди медицинского персонала, которые бы способствовали его привлечению и закреплению на рабочем месте, а также высокоэффективному труду. Все перечисленные проблемы должны решаться в комплексе, вместе с тем до настоящего времени они анализировались разобщенно, и задача поиска путей системного подхода к их решению остается достаточно актуальной.

### Список литературы

1. Антипов Н.В., Жилеев Р.А. Проблемы и перспективы развития информационных технологий в современном высшем медицинском образовании // Вопросы здравоохранения Донбасса: Сборник научно-педагогических статей. Выпуск 21. – Донецк, 2010. – С. 72-77.
2. Аспаньянц А.М. Гигиеническая оценка условий обучения студентов в учреждениях среднего медицинского образования Краснодарского края // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 8-12.
3. Баранова О.Г. Роль сестринского персонала при внедрении инновационных методов лечения в урологической практике // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 4/5. – С. 9-11.
4. Бардышева Ю.М., Страхов К.А., Макарова И.И., Березовская И.В. Качество сестринской помощи в санатории // Медицинская сестра. – 2014. – № 2. – С. 19-21.
5. Басихина Т.С., Коноплева Е.Л., Кулакова Т.С. Учебно-методическое пособие по основам сестринского дела / Под общей редакцией к.м.н. А.Н. Шпири. – М.: ГОУ ВЦНМЦ, 2003. – 719 с.
6. Богдан Н.Н., Парфенова И.Ю. Организационная культура ВУЗа как фактор формирования общекультурных компетенций студентов // Современные исследования социальных проблем. – 2013. – № 6(26). [эл. доступ].
7. Большова Т.В. Основные направления развития системы кадрового потенциала в условиях модернизации ре-

гионального здравоохранения // Российский Медико-биологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 49-53.

8. Булгакова И.С., Кравченко А.В. Анализ мотивационных предпочтений сестринского персонала // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 4/5. – С. 12-13.

9. Васильева Е.Ю. Стандарты контроля качества обучения в медицинском вузе: проблемы и пути решения // Социальные и гуманитарные аспекты стратегии инновационного развития медицинского университета: Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2013. – С. 31-39.

10. Волков С.Р., Волкова М.И. Формирование толерантного взаимодействия медицинских сестер // Главная медицинская сестра. – 2014. – № 7 – С. 33-52.

11. Воропаева Л.А., Аверич А.В. Опыт работы по адаптации молодых сотрудников городской клинической больницы // Главная медицинская сестра. – 2014. – № 3. – С. 27-39.

12. Вошев Д.В., Дербенев Д.П., Эхте К.А., Балашова Л.А. Формирование профессионализма у студентов средних профессиональных медицинских образовательных учреждений // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 17: Сборник научных трудов / Под ред. проф. Н.И. Вишнякова. – СПб., 2013. – С. 364-369.

13. Всемирная организация здравоохранения: нормальные условия труда медика – залог качественной медицинской помощи. Аналитический обзор по материалам Европейского регионального бюро. 6 декабря 2012 г. // med-express.blogspot.ru/2012/12/whomedicalwork.html.

14. Государственная программа развития здравоохранения до 2020 года [www.garant.ru/news/539000/].

15. Гринцов А.Г., Хрисуляно А.А., Совпель О.В. Применение информационных технологий повышения мотивации студентов на практических занятиях // А.Г. Гринцов // Вопросы здравоохранения Донбасса: Сборник научно-педагогических статей. Выпуск 21. – Донецк, 2010. – С. 118-121.

16. Джураева Н.С., Филипущенко И.А., Солихов Д.Н. Исследование психологических и профессиональных стрессов у медицинских работников в Таджикистане // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 14: Сборник научных трудов. – СПб., 2009. – С. 245-248.

17. Ермолаев Е.В., Дорфма С.В. Организационно-педагогическое сопровождение процесса адаптации студентов // Социальные и гуманитарные аспекты стратегии инновационного развития медицинского университета: Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2013. – С. 45-50.

18. Закупнев К.В., Кудрина В.Г., Халысов И.Г. Контроль уровня профессиональных компетенций медицинских работников, состояние и пути инновационного развития / К.В. Закупнев, // Бюллетень НИИОЗ. – 2013. – Вып. 1. – С. 174-177.

19. Заметина Н.В. Методика формирования культуры здравоохранения будущих врачей: Учебно-методическое пособие // Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. – 52 с.

20. Захаренков В.В., Вибляя И.В., Коровин С.А.. Научное обоснование влияния социально-экономических факторов и финансирования здравоохранения на формирование здоровья населения. – Новокузнецк, 2013. – 187 с.

21. Камаев И.А., Гурьянов М.С. Заболеваемость медицинских работников по данным дополнительной диспансеризации // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 14: Сборник научных трудов. – СПб., 2009. – С. 16-19.

22. Коротаяева Е.В. Интерактивное обучение и ИКТ: Из опыта внедрения в ВУЗе // Социальные и гуманитарные аспекты стратегии инновационного развития медицинского университета: Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2013. – С. 84-90.

23. Кравченко О.И. Эффективность аттестации рабочих мест в учреждении здравоохранения // Материалы XI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – М., 2012. – С. 254-258.

24. Кучер В.С., Водопьянова Н.Е. Психологическое сопровождение как комплексный подход к профилактике и коррекции профессионального выгорания медицинского персонала // Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – т. XXI, № 1. – С. 92-94.
25. Лебедева А.В., Рослая Н.А., Рослый О.Ф. Оценка факторов профессионального риска медицинских работников Свердловской области / А.В.Лебедева, Н // Профессия и здоровье: Материалы XI Всероссийского Конгресса. – М., 2012. – С. 290-292.
26. Лопакова И.М., Николаева А.Н. Соматические жалобы средних медицинских работников // Медицинская сестра. – 2013. – № 1. – С. 20-22.
27. Магурина Н.А., Полюкова М.В. Проблемы адаптации молодых специалистов в учреждениях здравоохранения // Актуальные вопросы здравоохранения и медицинского образования: Сборник материалов конференции, посвященной памяти проф. И.В. Полякова. – СПб., 2014. – С. 95-97.
28. Муратбекова С.К., Джараспаева Ж.А. Проблемно-ориентированное обучение // Медицинская сестра. – 2013. – № 4. – С. 30-32.
29. Носкова М.В. Роль интерактивных технологий в формировании коммуникативной компетенции будущих специалистов // Социальные и гуманитарные аспекты стратегии инновационного развития медицинского университета: Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2013. – С. 133-135.
30. О милосердии в работе сестер / А.А. Огогонова, М.И. Прокопьева, Н.Л. Тирская, Е.И. Григорьева // Роль высшего сестринского образования в совершенствовании деятельности медицинских сестер: Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Якутск, 2013. – С. 107-110.
31. Петрова Е.В., Семенова Н.В., Алехин А.Н. Закономерности развития и особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер психиатрических учреждений // Вестник ТГПУ. – 2011. – № 12(114). – С. 194-199.
32. Петрова Н.Г. Актуальные проблемы подготовки среднего медицинского персонала // Актуальные вопросы здравоохранения и медицинского образования: Сборник материалов конференции, посвященной памяти проф. И.В. Полякова. – СПб., 2014. – С. 134-136.
33. Попов В.И., Натарева А.А., Лебедева Н.В. Формирование профессиональной дезадаптации у медицинских работников // Профессия и здоровье: Материалы XI Всероссийского Конгресса. – М., 2012. – С. 378-380.
34. Программа развития сестринского дела в России на 2010-2020 гг. / [www.sisterflo.ru/nurse-docs/nursing-program.php](http://www.sisterflo.ru/nurse-docs/nursing-program.php).
35. Расторгуева Т.И. Современные тренды изучения вопросов обеспечения здоровья и условий труда медицинского персонала: международный аспект // Бюллетень НИИОЗ. – 2013. – Вып. 1. – С. 46-49.
36. Степанов Е.Г. Роль психосоциальных факторов в формировании здоровья работников производственной и непроизводственной сферы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 18 с.
37. Третьякова Н.В. Инновации в управлении качеством здоровьесберегающей деятельности образовательных учреждений // Вестник Костромского ун-та. – 2013. – № 8.
38. Тюнина Ю.А. Изучение психотипов личностей медсестер кардиореанимации // Медицинская сестра. – 2013. – № 6. – С. 18-20.
39. Указ Президента РФ от 07.05.2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения [graph.document \[kremlin\].ru/page.aspx?1610846](http://graph.document.kremlin.ru/page.aspx?1610846).
40. Хорошева, Е.Р. Оценка качества на этапах образовательной деятельности / Е.Р. Хорошева, О.В. Тарасова // Вестник Костромского ун-та. – 2013. – № 5.
41. Черемисина Ж.Г. Оценка профессиональных компетенций сестринского персонала // Медицинская сестра. – 2013. – № 5. – С. 20-22.
42. Шляфер С.И., Зайрутдинова З.М. Социальное партнерство в системе среднего медицинского образования // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 17: Сборник научных трудов / Под ред. проф. Н.И. Вишнякова. – СПб., 2013. – С. 345-349.
43. Artemenkov A.A. Hygienic assesment of student learning // European Science and Technology: International Conference. – Munich, 2013. – p. 429-433.
44. Bauman S.L. Beyond cultural competence // Nursing science quaterly. – 2009. – vol. 22., № 1. – p. 83-84.
45. Bazhenova N.G. Sociocultural enviroment of higher education institution as potency for self-organization of scientists // European Science and Technology: International Conference. – Munich, 2013. – p. 620-622.
46. Butler L. International partnership in nursing: A summer institute for indignous health and well-being in a global context // Роль высшего сестринского образования в совершенствовании деятельности медицинских сестер // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Якутск, 2013. – С. 10-21.
47. Doran D.M., Pringle D. Patient outcomes as an accountability // In: Nursing Outcomes: The State of Science, 2<sup>nd</sup> edn (Doran D., Ed). 2011. – p. 1-27.
48. Giordano C. Giordano G. Health professions students use of social media, // J. Allied Hlth. – 2011. – № 40.
49. Guthrie B. Toward a gender-responsive restorative correctional healthcare model // JOGN. – 2013. – vol.40. – № 4. – p. 497-505.
50. Milton C.L. Transparency in nursing leadership // Nursing science quarterly. – 2009. – vol. 22., № 1. – p. 23-26.
51. Pickham D. Shinn J.A., Funk M., Drew B.J. Quasi-experimental study to improve nurses QT interval monitoring: results of QTIP study // Am. J. Critical Care. – 2012. – vol. 21, № 3. – p. 195-200.



УДК 616.5:576.893.161.21

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ТРИХОМОНАДЫ И КАК ЛЕЧИЛИ ТРИХОМОНИАЗ В «ДОМЕТРОНИДАЗОЛЬНУЮ ЭПОХУ»

<sup>1</sup>Софьин В.С., <sup>2</sup>Горчаков Д.А.

<sup>1</sup>Информационное агентство «SarMedInfo», Саратов, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

<sup>2</sup>ММУП «Лечебный консультативный центр г. Саратова», Саратов, e-mail: gorchakov-diman@yandex.ru

Изложены существующие мнения по формированию механизмов резистентности урогенитальной трихомонады к основным на сегодняшний день лекарственным антипротозойным препаратам 5-НИ ряда. Представлены результаты собственных экспериментальных исследований, из которых сделан вывод, что резистентность *T. Vaginalis* может быть обусловлена изменением проницаемости клеточной мембраны, а также опровергнута одна из существующих гипотез, возникновения устойчивости паразита к метронидазолу. В связи с отсутствием на сегодня альтернативных метронидазолу препаратов обращается внимание к истории отечественной венерологии и методам лечения социально значимого заболевания трихомониаза до появления препаратов 5-НИ ряда. Представлены исторические данные по открытию возбудителя урогенитального трихомониаза и высказывается обоснованное предположение о роли неканонической изменчивости в адаптации простейшего паразита к медикаментозным воздействиям.

**Ключевые слова:** трихомониаз, урогенитальная трихомонада, резистентность к метронидазолу, механизмы резистентности, лечение трихомониаза, неканоническая изменчивость простейших

## THE RESISTANCE OF UROGENITAL TRICHOMONAS AND AS TREATED TRICHOMONIASIS IN «BEFORE METRIDAZOLE AGE»

<sup>1</sup>Sofin V.S., <sup>2</sup>Gorchakov D.A.

<sup>1</sup>Agency «SarMedInfo», Saratov, e-mail: dr.sofyin@yandex.ru;

<sup>2</sup>Medical Advisory centre of Saratov, Saratov, e-mail: gorchakov-diman@yandex.ru

Presented existing views on the formation of mechanisms of resistance of urogenital *Trichomonas* to basic today, Antiprotozoal medicinal drugs 5-NO number. The results of own experimental researches, from which it is concluded that resistance of *T. Vaginalis* may be due to changes in the permeability of cell membranes, and also refuted one of the existing hypotheses, the occurrence of resistance of the parasite to metronidazole. In the absence of today alternative metronidazole drugs draws attention to the history of the national venereology and treatment of socially significant diseases trichomoniasis before the advent of drugs 5-NO number. Historical data on the discovery of the causative agent of urogenital trichomoniasis, and encourages an educated guess about the role of variability in non-canonical adaptations of the simplest of the parasite to the drugs' effects.

**Keywords:** trichomoniasis, urogenital *Trichomonas*, resistance to metronidazole, resistance mechanisms, treatment of trichomoniasis, non-canonical variation of the simplest

Начиная с 1959 года, основным эффективным оружием в борьбе с возбудителем трихомониаза *Trichomonas vaginalis*, был метронидазол и многочисленные дженерики, производные 5-нитроимидазола [11, 13, 14].

Вполне естественно, что это привело к микроэволюционным процессам в популяции Простейшего, отличающегося, сложным мобильным геномом и появлению устойчивых форм *Trichomonas vaginalis*. [6, 9, 12, 15, 19, 20, 21]. Этот факт стал известен довольно давно, но, тем не менее, до сих пор не признаётся как практикующими врачами (в первую очередь) так и учёными специалистами в области венерических болезней.

Между тем было выяснено, что устойчивость урогенитальной трихомонады к 5-НИ препаратам может быть обусловлена извращением активности пируват-ферродоксин-оксиредуктазы простейшего паразита, что приводит к снижению накопления ци-

тотоксических нитро-радикальных ионных интермедиатов [1, 8, 9, 12].

Исследования Barrientes показали, что в основе механизмов резистентности может быть нарушение транспортных систем клетки, включая феномен выброса [18].

Не исключено, что в состав микрофлоры мочеполовых трактов мужчин и женщин при определённых условиях появляются микроорганизмы, блокирующие нитро-группы метронидазола и других препаратов этого ряда [11, 12, 18, 20, 21].

Начиная с 2011 года нами проводились оригинальные экспериментальные исследования по изучению формирования резистентности простейшего при проточном культивировании *in vitro*, в условиях максимально приближенных к естественным, *in vivo* [3, 4, 5].

В ходе экспериментов была доказана «непричастность» сопутствующей микрофлоры к модификации *Trichomonas vaginalis*

и развитию устойчивости к метронидазолу [2, 3, 6].

Кроме того, был выявлен ещё один вполне вероятный механизм возникновения резистентности микропаразита – изменение проницаемости клеточной мембраны [4, 7].

К сожалению публикации не получили должного резонанса, тем более что эти эксперименты подтверждали выводы профессора С.Г. Инге-Вечтомова о наличии у простейших неканонической изменчивости, играющую громадную роль в их адаптации к воздействиям внешней среды [10].

Наследуемая модификационная изменчивость – вот одна из главных причин «неуязвимости» *Trichomonas vaginalis* [15, 16, 17].

В связи с отсутствием на сегодня альтернативных метронидазолу препаратов, возможно, полезно обратиться к истории отечественной венерологии и вспомнить как лечили социально значимое заболевание трихомониаз до появления препаратов 5-НИИ ряда [6, 7, 16, 19, 20].

В 1836 году французский врач Альфред Донне описал простейшего, жгутиконосца, которого обнаружил в соскобах из женских половых путей при остром воспалении последних, изначально полагая, что оно вызвано гонореей [11].

Приблизительно в 1845 году немецкий натуралист-зоолог Эренберг дал таксономическое название этому простейшему – *Trichomonas vaginalis* – влагалищная трихомонада. Существенную роль в формировании этиологических представлений о трихомониазе и механизмах его развития и лечения сыграли исследования отечественных учёных медиков – И.П. Лазаревича и К.Ф. Славянского [7, 19].

Считалось, что трихомонада может паразитировать только в половых путях женщин, но в 1910 году профессором кафедры кожных и венерических болезней Московского медицинского университета Иваном Фёдоровичем Зеленевым трихомонада была выделена из секрета предстательной железы у мужчин с простатитом. Интересно отметить, что И.Ф. Зеленева был организатором Всероссийской лиги по борьбе в венерическими болезнями и основателем в 1901 году первого отечественного журнала по дерматовенерологии – «Русского журнала кожных и венерических болезней» (ныне журнал возрожден как «Российский журнал кожных и венерических болезней») [7, 11].

Однако, несмотря на очевидные доказательства паразитирования трихомонады в мужских мочеполовых путях, в 1926 году Интернациональная комиссия по зоологической номенклатуре определяет таксономическую нишу уrogenитальной трихомонады

и «узаконивает» его название – *Trichomonas vaginalis*, то есть специфического обитателя женского организма.

В 1927 г., чешский венеролог Сапек сообщил о двух случаях трихомонадного уретрита у мужчин, возникшего вследствие полового общения с женщинами, страдавшими трихомонадным кольпитом. Ему также принадлежит мысль о необходимости лечения при этой инфекции обоих супругов [7, 11].

Следует отметить, что, несмотря на выявление влагалищных трихомонад в мочеполовой системе, как у мужчин, так и женщин, эти организмы длительное время не считали этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний. Лишь в начале XX века признана патогенность уrogenитальных трихомонад и возможность их передачи половым путем.

В тоже время среди практикующих врачей стало бытовать убеждение в том, что трихомониаз не является моноэтиологической патологией и что хронически персистирующая трихомонада не нуждается в удалении. Такое мнение есть не что иное, как возврат к далекому прошлому.

До 1927 года на трихомониаз мужчин уже существовал взгляд как на сапрофитное носительство [11].

У мужчин трихомонады поражают уретру, семенные пузырьки, предстательную железу, купферовы железы, мочевой пузырь и почечные лоханки [11].

У женщин наружные половые органы, слизистую влагалища, цервикальный канал, уретру, бартолиновы железы, мочевой пузырь, яичники [11].

Как у женщин, так и у мужчин возможна хронизация инвазии, причём у мужчин чаще отмечается хроническое течение трихомонадной инвазии, приводящей к бесплодию [7, 11].

Так или иначе, с начала 20-го века дерматовенерологии, урологи и гинекологи стали понимать, что влагалищная трихомонада, хоть и относится к Простейшим, далеко не проста, и способна доставлять серьёзные неприятности заболевшим людям [7, 11, 16].

Как же лечили трихомониаз на протяжении более 50 лет до внедрения в практику метронидазола?

Трихомониаз рассматривали как одно из упорных и трудноизлечимых заболеваний мочеполового тракта человека. Это объяснялось как отсутствием специфических противопротозойных препаратов, так и слабой системой борьбы с инфекциями передаваемыми половым путем [15, 16].

Пероральные и парентеральные методы лечения в дометридазольный период были малоэффективны. Лечение трихомониаза проводили практически только местно.

В этих целях использовали более 300 лекарственных препаратов, главным образом мышьяка (осарсол, аминарсол) и нитрофуранов. Хорошие результаты давал отечественный противотрихомонадный препарат нитазол, который назначался как местно, так и перорально. Женский трихомониаз довольно успешно излечивали растительным алкалоидом лютеинурином [7, 11].

Фитотерапия широко использовалась в лечении инфекций передаваемых половым путем. При трихомониазе значительную эффективность проявляли настои хвоща полевого, чистотела большого, чеснока полевого, черёмухи обыкновенной. При остром процессе использовали спринцевания, и ванночки с настоем цветков ромашки, травы шалфея, масло гвоздики [7].

Новый этап в терапии мочеполового трихомониаза начался с открытия антибиотиков и синтетических бактерицидных препаратов. В 1952 г. были выделены трихомицин и аминитразол, применявшиеся в терапии трихомониаза и дававшие неплохой терапевтический эффект, особенно у мужчин [11].

С конца 30-х годов прошлого столетия в практическую медицину пришло увлечение физиотерапевтическими методами лечения практически всех заболеваний. Это электромагнитные излучения (ЭМИ), электрический ток различной мощности, ультра и инфразвук, искусственный сон и проч. Делались попытки излечения этими методами и урогенитального трихомониаза. Доходило до абсурда – больных погружали в искусственный сон на несколько дней. Состояние нервной системы этим пациентам до известной степени оздоравливали, а вот микроскопический паразит спать не хотел и продолжал свою разрушительную деятельность.

Современные исследования показали, что некоторые виды ЭМИ напротив, стимулируют жизнедеятельность трихомонады [7, 15].

Неудачами закончились также попытки лечить трихомониаз гомеопатическими средствами.

И, тем не менее, учитывая способность *Trichomonas vaginalis* активно адаптироваться к современным противотрихомонадным препаратам на основе 5-НИ? может быть, полезно заглянуть в историю лечения этой протоинвазии?

Трихомониаз относится к социально значимым заболеваниям и в борьбе с ним новое может оказаться хорошо забытым старым, но верным средством.

#### Список литературы

1. Белькова Ю.А., Козлов С.Н. Общие подходы к терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *Trichomonas vaginalis* // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 20-24.

2. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Кобзева А.В. Модификационная изменчивость простейших как причина появления атипичных форм *N. vaginalis* // Тезисы 2-го Конгресса Континентального Конгресса МОД. – СПб. – 2011. – С.213-214.

3. Горчаков Д.А., Володько В.Р., Софьина А.В. Изучение формирования лекарственной резистентности урогенитальной трихомонады в условиях проточного культивирования // Труды Международного форума по проблемам науки, техники и образования. – Под ред. В.А. Малишкова, В.В. Вишневого. – М., 2012. – С. 122-123.

4. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Софьина А.В., Софьин В.С. // Лекарственная устойчивость *TRICHOMONAS VAGINALIS* как проявление наследуемой модификационной изменчивости у простейших / Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (часть 1). – С. 40-43.

5. Горчаков Д.А. Софьин В.С. Луцевич И.Н. Софьина А.В. Модель мужского урологического тракта для проточного культивирования патогенных микроорганизмов // Патент России № 126703. 2012. Бюл. № 32.

6. Горчаков Д.А. Патогенетические подходы особенности урогенитального трихомониаза в гендерном аспекте: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2014. – 23 с.

7. Горчаков Д.А., Луцевич И.Н., Софьина А.В., Софьин В.С., Утц С.Р. Урогенитальный трихомониаз (история, медико-биологические аспекты) // Монография. – Саратов. – 2014. – 211 с.

8. Захаркив Ю.Ф., Позняк А.Л. и др. //Определение резистентности *Trichomonas vaginalis* к антипротозойным препаратам у больных мочеполовым хламидиозом. – Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. – С.-Пб., 2006 – С. 127-128.

9. Иванов А.М., Теличко И.Н., Раздольская Н.В., Криворучко А.Б., Вербов В.Н. Способ определения резистентности *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу // Заявка на изобретение. – № 2006134593 от 20.09.2006.

10. Инге-Вечтомов С.Г. Молекулярные механизмы наследственной и ненаследственной изменчивости // В кн.: Эволюционная генетика, Л.: ЛГУ, 1982, С. 22–30.

11. Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомониаз мужчин, женщин и детей. – Санкт-Петербург, 2001. – 185 с.

12. Морева Ж.Г. О проблеме морфологической устойчивости *Trichomonas vaginalis* к действию антисептических препаратов // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 5 – С. 110–110.

13. Самохин В.Л. Клинико-фармакокинетическое обоснование применения синтетических 5 – нитроимидазолов в терапии мочеполового трихомониаза.- Автореф: дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 21 с.

14. Самохин В.Л. К вопросу лечения секнидазолом больных трихомониазом // ИППП. – 2002. – № 4. – С. 39–40.

15. Софьин В.С., Пляченко Д.А. О возможных причинах артефактов при гиподиагностике урогенитального трихомониаза // Материалы межрег. Конф. Дерматовенерологов. – Казань. – 2005. – С.123-124.

16. Софьин В.С., Предкова С.А., Лобанова А.В. Морфофизиологические, генетические и эволюционные аспекты изучения *T. vaginalis* // Научно-медицинский Вестник СГМУ. – Саратов. – 2003. – № 2. – С. 64-7016.

17. Софьин В.С., Кобзева А.В., Шерстобитова Л.А. Медико-биологические и социальные проблемы трихомониаза // Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Социальные проблемы медицины и экологии человека». – Саратов, 2009. – С. 468-471.

18. Barrientes F.J., Lawing L.F., Schwebke J.R.V. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates showing resistance to metronidazole and tinidazole. 45th ICAAC. Washington, 2005: 2234.

19. Dino Petrin, Kiera Delgati, Renuka Bhat. Clinical and Microbiological Aspects of *Trichomonas vaginalis* //Clinical Microbiology Reviews. – 1998. – Apr. – P. 300 – 317.

20. Dunne R.L. et al. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. R.L. Dunne et al. // Cell Research. – 2003. – 13 (4). – P. 236–249.

21. Upcroft P., Upcroft J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. Clin Microbiol Rev. – 2001. – № 14(1). – P. 150–64.

УДК 616.009

**КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЫ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА****Шевырина Л.С., Шиланкова С.О.***ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново,  
e-mail: elena37r@yandex.ru*

Вопросами диагностики и лечения синдрома раздраженной кишки занимаются совместно гастроэнтерологи и психиатры. Это необходимо потому, что в данном заболевании прослеживается связь и взаимное влияние соматической и психической патологии. Помимо жалоб, связанных с основным заболеванием, пациенты часто отмечают снижение настроения, тревожность, излишнюю обеспокоенность своим здоровьем, что снижает их качество жизни и адаптацию в обществе. Причем соматическая и психическая патология часто отяжеляют друг друга. Однако отсутствует хорошо проработанная методика совместной оценки этих составляющих. В работе предложена методика оценки психической сферы пациентов с синдромом раздраженного кишечника, которая включает в себя определение особенностей личности, типов взаимодействия в обществе, качество жизни и провоцирующие факторы развития заболевания у пациентов данной группы.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, психическое состояние**COMPLEX TECHNIQUE OF INSPECTION OF THE MENTAL SPHERE OF THE PATIENT WITH THE SYNDROME OF THE ANGRY INTESTINES****Shevyrina L.S., Shilankova S.O.***Ivanovo state medical Academy, Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

Gastroenterologists and psychiatrists are engaged in questions of diagnostics and treatment of a syndrome of the angry gut in common. It is necessary because in this disease communication and mutual influences of somatic and mental pathology is traced. Besides the complaints connected with the main disease, patients often note decrease in mood, uneasiness, excessive concern about the health that reduces their quality of life and adaptation in society. And somatic and mental pathology often otuzhelyat each other. However there is no well worked technique of a joint assessment of these components. In work the technique of an assessment of the mental sphere of patients with a syndrome of the angry intestines which includes determination of features of the personality, interaction types in society, quality of life and provocative factors of development of a disease in patients of this group is offered.

**Keywords:** syndrome of the angry intestines, mental state

Вопросами диагностики и лечения синдрома раздраженной кишки занимаются совместно гастроэнтерологи и психиатры. Это необходимо потому, что в данном заболевании прослеживается связь и взаимное влияние соматической и психической патологии. Однако отсутствует хорошо проработанная методика совместной оценки данных составляющих.

Помимо жалоб, связанных с основным заболеванием, пациенты часто отмечают снижение настроения, тревожность, излишнюю обеспокоенность своим здоровьем, что снижает их качество жизни и адаптацию в обществе. Причем соматическая и психическая патология часто отяжеляют друг друга. В результате функционального заболевания, может наступить добровольная социальная изоляция и психопатизация личности. Всего этого можно избежать вовремя выявив психические симптомы и назначив правильное лечение.

Как правило, больные с СРК в первую очередь обращаются к гастроэнтерологам и в дальнейшем ведутся ими, лишь в редких случаях оказываясь осмотренными

психиатром. Это не всегда представляется возможным в силу различных причин, в первую очередь из-за загруженности медицинского персонала, ограниченным количеством времени, отведенного на обследование больного и отсутствия четкого указания на необходимость консультации психиатра и психотерапевта. Чтобы не пропустить пациента, действительно нуждающегося в помощи указанных специалистов необходимо провести диагностику как можно раньше.

Оптимальным методом является анкетирование, когда пациент в спокойной обстановке оценивает имеющиеся у него проявления заболевания, дает оценку собственной личности и характера. При расшифровке предложенной анкеты без труда можно определить, насколько снижен уровень жизни пациента, за счет каких компонентов и др., что упрощает работу с ним в дальнейшем.

**Цель:** Определить особенности личности, типы взаимодействия в обществе, качество жизни и провоцирующие факторы развития заболевания у пациентов с СРК.



**Методы:** Для решения поставленных задач была разработана анкета для сбора анамнеза пациента, куда входили вопросы о его возрасте, образовании, работе, семейном положении, наличии детей и межличностном взаимодействии.

Как известно, наиболее часто СРК страдают люди, работа которых связана с творчеством, интеллектуальным трудом и управлением коллективом. Несоответствие полученного образования и занимаемой должности может являться стрессором, приводящим к функциональному заболеванию кишечника. Так же провоцируемым фактором может выступать недостаточный уровень доходов и конфликтные отношения в семье. Предлагалось оценить взаимоотношения с супругом, если таковой имеется, с родителями и с собственными детьми по трехбалльной шкале, где 1 это конфликтные, 2 удовлетворительные, но без достаточного уровня психологической близости, 3 – хорошие, комфортные.

Для оценки нервно-психического напряжения использовался опросник по Немчину. Он позволяет оценить изменения в соматическом и психическом состоянии. При стрессе, который является одним из компонентов СРК, возникает симпатикотония, что проявляется в изменении мышечного тонуса, учащении сердцебиения, повышении температуры и др. Кроме этого явным становится наличие психического напряжение, определяемого вопросами о трудностях в запоминании, тревожности, невозможности сосредоточиться и др. Результаты оцениваются по трехбалльной шкале и позволяют оценить есть ли в жизни пациента на момент осмотра воздействие стрессорных факторов.

Уровень качества жизни исследовался по анкете Водопьяновой. Она позволяет оценить уровень качества жизни пациента в целом, а так же отдельные его составляющие. Вопросы разделены на 9 блоков: работа, личные достижения, здоровье, общение, поддержка, оптимистичность, напряженность, самоконтроль и негативные эмоции. Данные по анкете в целом позволяют установить есть ли в жизни пациента воздействие неблагоприятных факторов, а при анализе каждого из разделов можно оценить за счет какого именно снизилась удовлетворенность, что в дальнейшем помогает выявить связь начала заболевания с спровоцировавшим его событием.

Тест Айзенка на темперамент позволяет рассматривать преморбидные особенности личности и наличие связи от типа подвижности нервной системы и уровня

невротизации, кроме того оценить уровень лжи. Анкеты, по интерпретации которых искренность ответов была ниже допустимой, не участвовали в подсчете результатов, но использовались для определения процента пациентов, склонных к лжи.

Тест Лири применялся для диагностики межличностных отношений и свойств личности, важных для взаимодействия с другими людьми. По автору методики существует 8 типов поведения. При превышении допустимой нормы, формируются патологические варианты общения, каждый из которых может быть либо причиной конфликтов, либо их следствием. Это может является важным для выбора тактики ведения пациента, предположений о его реакции на болезнь и приверженность к лечению.

После того как пациент заполнил предлагаемые ему анкеты и они были обработаны, с ним проводилось собеседование. В ходе него подтверждались или корректировались уже имеющиеся данные, обращалось внимание на аффективную сферу. Наличие депрессивных, тревожных и ипохондрических проявлений фиксировалось и сравнивалось с результатами анкетирования. Делались попытки установить стрессовый фактор, который предшествовал началу заболевания и сходные с ним ситуации, провоцирующие обострения. Выяснялся вариант течения СРК и наличие другой соматической патологии. Если имелось серьезное заболевание, которое могло привести к тем же психическим симптомам, что и исследуемое, то такие результаты не учитывались при обработке.

Для составления более полной картины личности и фиксации на определенных проблемах, использовались проективные методики «несуществующее животное» и «моя семья». По данным интерпретации их подтверждались либо корректировались полученные ранее сведения.

Интерес представляли:

● нарушения пищевого поведения, что характерно для больных СРК,

● агрессия,

● экстраверсия и интроверсия,

● тревожность,

● демонстративность,

● инфантильность,

● патология самовосприятия и восприятия окружающих людей, указывающие на наличие провоцирующего заболевание фактора,

● отношения в семье,

● распределение ролевых позиций и

● наличие или отсутствие сепарации.

Последние три пункта при сопоставлении с давностью начала болезни свидетельствуют о причинах внутри семьи.

Таким образом, проведенное анкетирование и последующий опрос пациентов, позволяют утверждать, что предложенная методика является достаточной для предварительного обследования, давая возможность оценить наличие нервно-психического напряжения, снижения уровня жизни, особенностей личности и межличностного взаимодействия. Немаловажно то, что пациент может затратить на анкетирование столько времени,

сколько посчитает нужным, спокойно и не отвлекаясь, обдумывая вопросы, избегая переутомления. Все это влияет на качество результатов с максимальным комфортом для больного, находящегося в состоянии напряжения в силу своего заболевания.

#### Список литературы

1. Прохоров А.О. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие для вузов (под ред. Прохорова А.О.) / Г.Ш. Габдреева. – СПб: Речь, 2004. – 480 с.
2. Психологическая диагностика: Учебное пособие / Под ред. К.М. Гуревича и Е.М. Борисовой. М.: УРАО, 1997. – 304 с.

УДК 612.41:001:851.1:615.36

## ВЛИЯНИЕ ВИЛОНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕЛЕЗЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Щербак В.А.

*Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита,  
e-mail: shcherbak2001@mail.ru*

Цель работы – исследовать возможности вилон воздействовать на морфологию селезенки в условиях экспериментальной патологии, вызванной гиподинамическим стрессом. Исследования проведены на 58 беспородных белых крысах-самцах (возраст 3-5 мес.) весом 160 – 200 гр. Использовали острый иммобилизационный стресс. Микроморфометрию проводили под микроскопом МБР-1 методом точечного счета с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова. Селезенка интактных животных имела массу  $1079,7 \pm 11,6$  мг и с поверхности была покрыта фиброзной капсулой. Острый иммобилизационный стресс вызывал значительные изменения морфофункционального состояния селезенки, а их восстановление происходило неодинаково у крыс разных экспериментальных групп. Пептидный тимомиметик вилон (Lys-Glu) получен путем направленного химического синтеза на основании аминокислотного анализа комплексного препарата тимуса – тималина. Введение терапевтических доз вилон усиливало функциональную активность лимфоидной ткани и уровень лимфопоэза в ней, что является морфологическим отражением усиления функции гуморального звена иммунитета. Таким образом, вилон оказывают нормализующее влияние на структуру селезенки и, в конечном итоге, на иммунный ответ, усиливая его в случае подавления действием чрезмерных повреждающих факторов. Тимомиметик вилон ликвидирует иммунные нарушения, вызванные стрессом, и оказывает протекторное действие при введении его до стресса.

**Ключевые слова:** селезенка, стресс, вилон, тимомиметик, крысы, белая пульпа, красная пульпа

## EFFECT ON VILON ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF SPLEEN IN EXPERIMENT

Shcherbak V.A.

*Chita State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Chita, e-mail: shcherbak2001@mail.ru*

Purpose – to explore the possibilities vilon influence on the morphology of spleen in experimental pathology caused hypodynamic stress. Research conducted on 58 mongrel white male rats (age 3-5 months.) weighing 160 – 200 g. We use a sharp immobilization stress. Mikromorfometry carried out under a microscope MBR-1 by the point calculation using ocular stereometric grid G.G. Avtandilov. The spleen of intact animals had a weight of  $1079,7 \pm 11,6$  and the surface was covered by a fibrous capsule. Acute immobilization stress induced significant changes in the morphofunctional state of the spleen, and their recovery was uneven among the different experimental groups of rats. Timomimetik vilon is a peptide (Lys-Glu) prepared by directed chemical synthesis based on the amino acid analysis of a complex preparation of the thymus – thymalin. The introduction of therapeutic doses vilon increased the functional activity of lymphoid tissue and the level of lymphopoiesis in it, which is a reflection of the strengthening of the morphological features of humoral immunity. Thus vilon have a normalizing effect on the structure of the spleen and eventually, the immune response, enhancing its effect in the case of suppressing excessive damaging factors. Timomimetik vilon eliminate immune disorders caused by stress, and has a protective effect when administered to stress.

**Keywords:** spleen, stress, vilon, timomimetik, rats, white pulp, red pulp

Изучение последствий воздействия на организм стресса приобретает особое значение, так как он инициирует комплекс разнообразных реакций. При чрезмерном или длительном воздействии стресса или неполноценности какого-либо звена системы адаптации нарушения могут быть обнаружены на уровне соматических функций [7, 11]. Последствия стресса могут трансформироваться в ведущий фактор патогенеза ряда болезней, в том числе, связанных с нарушением иммунной системы.

Цель работы – исследовать возможности вилон воздействовать на морфологию селезенки в условиях экспериментальной патологии, вызванной гиподинамическим стрессом.

## Материалы и методы исследования

Наши исследования проведены на 58 беспородных белых крысах-самцах (возраст 3-5 мес.) весом 160 – 200 гр. Использовали острый иммобилизационный стресс (ОИС). За основу взят метод О.Н. Забродина (1982), модифицированный соответственно нашим условиям [82]. За сутки до эксперимента крысы лишались пищи при свободном доступе к воде. Затем животных фиксировали на деревянных станках в положении на спине, привязывая конечности. Для профилактики некрозов через каждые 2 часа конечность (последовательно по одной) освобождалась от лигатур на 5 минут. Фиксация продолжалась 24 часа. В течение этого времени наблюдалось двигательное беспокойство животных, попытки освободиться.

Для гистологического исследования материал фиксировали при + 4°C в жидкости Карнуа, 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и целлоидин. Срезы парафиновых и целлоидиновых блоков толщиной 5

и 10 мкм соответственно окрашивали общеморфологическими методиками: гематоксилин-эозином, азур П-эозином, по ван Гизону. Углеводный компонент окрашивали ШИК-реакцией по Мак-Манусу в прописи Лилли, ДНК – по методу Фельгена. Для элективного выявления лаброцитов использована окраска бисмарк-брауном по Шубичу, а для определения плазматических клеток в стенке желудка – пиронином-метиленовым зеленым по Браше. Аргирофильные ретикулиновые волокна выявляли импрегнацией серебром по Футу.

Микроморфометрию проводили под микроскопом МБР-1 методом точечного счета с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова и окуляр-микрометра МОВ-15. Число лаброцитов подсчитывали при увеличении микроскопа  $\times 600$  на  $1 \text{ мм}^2$  слизистой оболочки в 10 полях зрения. Масса органов всех животных определялась с точностью до 1 мг.

После создания острого иммобилизационного стресса (ОИС) животные были разделены на 2 группы: 1- получала физраствор (1,0 мл), 2 – вилон в дозе 10 мкг. Пептидный тимомиметик вилон (Lys-Glu) получен путем направленного химического синтеза на основании аминокислотного анализа комплексного препарата тимуса – тималина [1, 5]. Вилон или физраствор вводили внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней подряд. Забор материала проводили на вторые, девятые и двадцать первые сутки эксперимента. Сравнение проводили с интактными крысами. Для изучения протекторного действия вилон вводили 1 раз в сутки в течение 3 дней, предшествующих эксперименту, и во время стресса каждые 6 часов по 10 мкг внутримышечно. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона.

### Результаты исследования и их обсуждение

В первые сутки после ОИС у крыс наблюдалась общая реакция в виде заторможенности, снижения аппетита, жажды, у некоторых животных отмечалось затруднение движений вследствие синюшности и отека дистальных отделов конечностей. Селезенка интактных животных имела массу  $1079,7 \pm 11,6$  мг и с поверхности была покрыта фиброзной капсулой. От капсулы внутрь органа отходили трабекулы, между которыми залежала белая и красная пульпа (рис. 1).

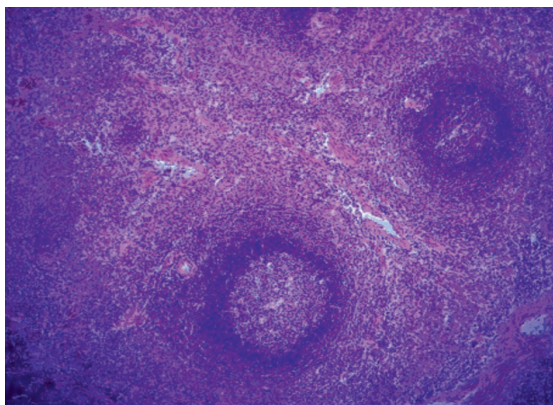


Рис. 1. Селезенка интактных животных. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 120

Белая пульпа была представлена лимфоидными узелками и периартериальными лимфоидными влагалищами (ПАЛВ). Лимфоидный узелок состоял из плотно расположенных мелких лимфоцитов, имел округлую или овальную форму. Его площадь у интактных животных равнялась  $585,2 \pm 9,4 \text{ мкм}^2$ .

В зависимости от функционального состояния фолликул мог содержать герминативный центр или не иметь его, так как образование герминативного центра происходит только при антигенной стимуляции. Центр размножения повторял форму лимфоидного узелка, имел светлую окраску и был образован крупными клетками со светлыми ядрами и базофильной цитоплазмой. Его площадь составляла  $234,7 \pm 2,5 \text{ мкм}^2$ .

С поверхности герминативный центр был окружен более темноокрашенной мантийной зоной, образованной 2-4 слоями компактно расположенных мелких и средних лимфоцитов, формирующих корону узелка. Периартериальные лимфоидные влагалища располагались вокруг центральной артерии и были построены достаточно однородно. Они были образованы 2-4 рядами мелких и средних лимфоцитов, разделенных concentрическими слоями ретикулярных волокон. Большинство лимфоцитов имели фенотип Т-хелперов.

Маргинальная (пограничная) зона лежала на границе с красной пульпой и являлась общей для лимфатического узелка и ПАЛВ. Она была образована рыхло расположенными клетками и многочисленными капиллярами. Ее площадь составляла  $46,83 \pm 1,68 \text{ мкм}^2$ . Маргинальная зона всегда является местом формирования иммунного ответа независимо от вида антигена и способа его внедрения. Кроме того, маргинальная зона служит местом поступления из центральных органов кроветворения предшественников Т- и В-лимфоцитов, рассеяющихся в соответствующие зоны.

Красная пульпа была образована ретикулярными клетками, ретикулиновыми волокнами и венозными синусами. Из клеточных элементов в ней находились эритроциты и небольшое количество равномерно расположенных мононуклеарных лейкоцитов. Процентное соотношение белой и красной пульпы составляло 14,6% и 81,3% соответственно.

На вторые сутки после стресса аргирофильные волокна капсулы были неравномерно импрегнированы серебром, по ходу волокон наблюдались утолщения, чередующиеся с истонченными участками. Масса органа снижалась до  $930,8 \pm 13,9$  мг в первой и  $978,5 \pm 12,3$  мг во второй группах соответственно.



Четко выявлялась неравномерная плотность в расположении клеточных элементов красной пульпы. Сразу под капсулой формировалась светлоокрашенная зона, бедная лимфоцитами (рис. 2). Ширина её в разных отделах колебалась от 50 до 75 мкм, а в области ворот зона, практически лишенная лимфоцитов, достигала 300 мкм. Вместо диффузного расположения клеток, характерного для контрольных животных, лимфоциты формировали многочисленные скопления различной величины и формы. В

отдельных участках красной пульпы наблюдались мелкоочаговые кровоизлияния. Венозные синусы расширены и полнокровны.

Значительные изменения претерпевала белая пульпа. Площадь лимфоидных фолликулов и плотность расположения в них лимфоцитов уменьшалась в 2,1 раза, что наряду с локальным расширением межклеточных щелей свидетельствовало о нарастающей делимфатизации. Это приводило к появлению бледноокрашенных телец-теней (рис. 3).

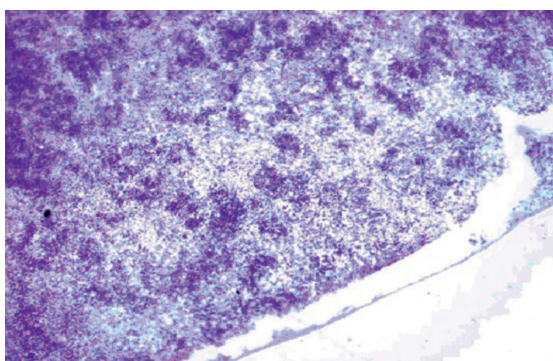


Рис. 2. Группы лимфоцитов в красной пульпе селезенки. Крысы, получавшие физиологический раствор. Вторые сутки после острого иммобилизационного стресса. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 120

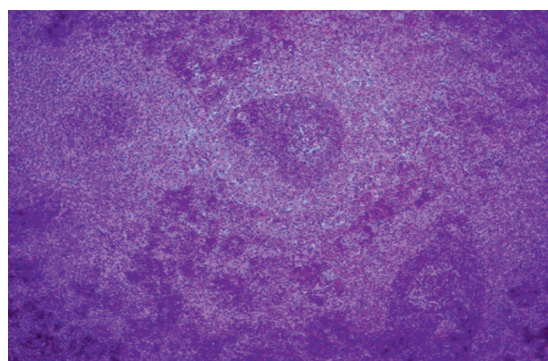


Рис. 3. Делимфатизация белой пульпы и формирование телец-«теней» (стрелка). Крысы, получавшие физиологический раствор. Вторые сутки после острого иммобилизационного стресса. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 120

Площадь некоторых структур белой пульпы селезенки (мкм<sup>2</sup>)

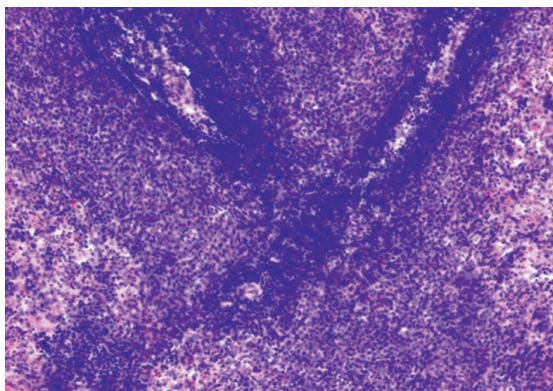
	Лимфоидный узелок	Герминативный центр	Маргинальная зона
Интактные животные	585,24 ± 3,62	234,75 ± 2,51	46,8 ± 2,68
Вторые сутки			
1 группа	288,87 ± 9,05 $p_1 < 0,05$	66,24 ± 3,18 $p_1 < 0,05$	67,17 ± 3,64 $p_1 < 0,05$
2 группа	281,98 ± 7,12 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	72,83 ± 3,49 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	69,41 ± 2,21 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Девятые сутки			
1 группа	402,71 ± 4,28 $p_1 < 0,05$	102,51 ± 2,75 $p_1 < 0,05$	58,17 ± 1,93 $p_1 < 0,05$
2 группа	456,65 ± 5,32 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	139,68 ± 4,92 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	48,36 ± 2,16 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Двадцать первые сутки			
1 группа	509,76 ± 3,14 $p_1 < 0,05$	184,45 ± 2,92 $p_1 < 0,05$	51,62 ± 2,46 $p_1 < 0,05$
2 группа	594,14 ± 9,15 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	240,45 ± 3,18 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	45,43 ± 2,21 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Протекторное действие			
1 группа	296,90 ± 9,05 $p_1 < 0,05$	92,14 ± 6,22 $p_1 < 0,05$	71,56 ± 4,95 $p_1 < 0,05$
2 группа	562,24 ± 8,69 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$	224,52 ± 7,53 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$	44,7 ± 3,69 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$

Примечания:  $p_1$  – значимость различий по сравнению с интактными крысами;  $p_2$  – значимость различий между группами животных, получавших виолон и физраствор.

В 3,25-3,5 раза снижалась площадь герминативных центров, вплоть до полного исчезновения некоторых из них (таблица). Поэтому количество лимфатических узлов, имеющих герминативные центры, была в 1,3 раза меньше, чем у контрольных животных. В тоже время площадь, занимаемая маргинальной зоной, возрастала достигая  $67,1 \pm 3,64$  мкм<sup>2</sup> и  $69,4 \pm 2,21$  мкм<sup>2</sup> у крыс 1 и 2 групп соответственно.

Увеличение ширины маргинальной зоны по сравнению с контролем могло свидетельствовать о том, что, несмотря на существенно больший приток лимфоцитов и макрофагов к белой пульпе не все поступившие лимфоциты проходят стадию пролиферации и дифференцировки вплоть до образования плазматических, продуцирующих иммуноглобулины.

У стрессированных крыс увеличивалась ширина ПАЛВ и плотность расположения в ней лимфоцитов в 1,2 раза у крыс 1 группы и в 1,6 раза у крыс 2 группы. На поперечных и продольных срезах селезенки лимфоидные муфты имели интенсивную окраску и были образованы малыми и средними лимфоцитами, формирующими 6-9 рядов радиально расположенных цепочек (рис. 4).



*Рис. 4. Периартериальное лимфоидное влагалище (стрелка). Крысы, получавшие вилон. Вторые сутки после острого иммобилизационного стресса. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200*

В ответ на стресс-реакцию изменялись кровеносные сосуды. Ядра эндотелиальных клеток часто деформированы, располагались на вершинах складок. Внутренняя эластическая мембрана утолщена, растянута. Эластические волокна средней оболочки извиты и фрагментированы. Гладкомышечные клетки уплощены, их ядра спиралевидно скручены.

При гистохимическом исследовании найдено усиленное периваскулярное нако-

пление ШИК-позитивных веществ вокруг сосудов микроциркуляторного русла и очаговая метахромазия, что свидетельствовало об увеличении проницаемости сосудистой стенки и развитии отека. В просвете сосудов формировались агрегаты форменных элементов крови и пристеночные тромбы.

Морфометрические параметры, полученные на 9 сутки после острого иммобилизационного стресса, свидетельствовали о повышении функциональной активности органа. У крыс обеих экспериментальных групп увеличивалась масса селезенки, снижалась толщина капсулы, хотя в ней сохранялось некоторое количество деформированных аргирофильных волокон. В красной пульпе мононуклеарные элементы были распределены преимущественно равномерно, поэтому сохранялись лишь единичные очаговые клеточные скопления.

Иммунный аппарат белой пульпы восстанавливался, но динамика его активизации была неодинакова у крыс разных экспериментальных групп. Более выраженная лимфатизация происходила у крыс, получавших вилон, о чем свидетельствовало увеличение размеров лимфоидных фолликулов на 61,9% ( $p < 0,001$ ) и практически вдвое на 91,8% площади герминативного центра с одновременным ростом числа фолликулов, имеющих эту структуру. Дополнительным признаком стабилизации органа являлось сокращение площади маргинальной зоны, которая у крыс 1 и 2 групп уменьшалась на 15,4% и 43,5% соответственно.

ПАЛВ были четко выражены, образованы радиальными цепочками лимфоцитов. Согласно данным литературы образование «цепочек», состоящих из различных типов Т-лимфоцитов, свидетельствует о кооперации клеток, участвующих в иммунном ответе [428, 608]. Просветы сосудов у крыс 1 группы были умеренно спавшиеся, в части из них обнаруживались сладжи эритроцитов. Аргирофильные волокна имели вид нежной сеточки, контурирующей трабекулярные и пульпарные артерии и вены.

Динамика морфологических изменений белой пульпы на 21 день свидетельствовала об увеличении объема лимфоидной ткани в органе, поэтому масса селезенки практически достигала контрольных цифр, особенно у крыс 2 группы. Это подтверждалось тем, что к 21 дню размеры лимфатических узлов на фоне введения вилона возросли в 2,1 раза, что на 51,3% больше, чем у крыс 1 группы. Важным моментом в ответ на введение вилона явилось увеличение в 1,5 раза числа фолликулов с герминативным центром, что на морфологическом уровне свидетельствует об активации иммунной

реакции селезенки. Восстановление структурной организации и цитоархитектоники органа, начинающееся с 9 суток, на фоне введения виллона достигало контрольных цифр к 21 дню. У нелеченых крыс к этому сроку полностью восстановились не все морфологические показатели.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ОИС вызывал значительные изменения морфофункционального состояния селезенки, а их восстановление происходило неодинаково у крыс разных экспериментальных групп. Введение терапевтических доз виллона усиливало функциональную активность лимфоидной ткани и уровень лимфопоэза в ней, что является морфологическим отражением усиления функции гуморального звена иммунитета. Вилон ликвидирует нарушения иммунитета при различных патологических состояниях [6, 8, 9, 12, 13]. Показано положительное действие других синтетических пептидов в эксперименте [2, 3, 4].

Таким образом, вилон оказывают нормализующее влияние на структуру селезенки и, в конечном итоге, на иммунный ответ, усиливая его в случае подавления действием чрезмерных повреждающих факторов. Тимомиметик вилон ликвидирует иммунные нарушения, вызванные стрессом, и оказывает протекторное действие при введении его до стресса.

#### Список литературы

1. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеросклероза и тромботических заболеваний (обзор литературы и собственных данных) // Успехи геронтологии. – 2013. – 2013. – Т. 26, № 1. – С. 038-051.
2. Степанов А.В., Цепелев В.Л., Мельникова С.Л. Иммуностимулятор из центрального органа гуморального иммунитета — сумки Фабрициуса // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 32-34.
3. Степанов А.В., Цепелев В.Л. Влияние синтетических пептидов сумки Фабрициуса на функциональную активность макрофагов. // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 44-47.
4. Степанов А.В., Цепелев В.Л., Цепелев С.Л. Результаты исследования эффективности синтетического иммуностимулятора нового поколения. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12-1. – С. 142-145.
5. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рьжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение 2. // Успехи геронтологии. – 2013. – 2013. – Т. 26, № 1. – С. 020-037.
6. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 120-121.
7. Щербак В.А., Щербак А.И., Щербак А.Г. Морфологические изменения тимуса при остром стрессе у крыс // Морфология. – 2004. – Том 126, № 4. – С. 145.
8. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, № 1. – С. 30-35.
9. Щербак В.А. Терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированного эрозивного гастродуоденита у детей с использованием цитаминнов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С.180-187.
10. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Влияние виллона на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию в эксперименте // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 71-73.
11. Щербак В.А., Малеев Л.П., Аксенова Т.А., Патюк А.В. Влияние цитомединов желудка на иммунный ответ при остром иммобилизационном стрессе у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 3. – С. 6-7.
12. Щербак В.А., Цапп А.В. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 15-20.
13. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.