

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №2

2015



ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2015, Т.14, №2

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.

ISSN 2225-6016

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) в 2011 г.

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii

Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленская государственная медицинская академия
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
e-mail: normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 15.09.2015 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; В.А. Переверзев, докт. мед. наук (Минск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доцент; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; С.В. Сехин, канд. мед. наук, доцент; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Л.В. Тихонова, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; Е.А. Федосов, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); В.А. Глотов, докт. мед. наук, профессор; А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Демидкин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор; О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург);

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сатурская А.С. Влияние раннего применения триметазида на изменение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза 5

ОБЗОРЫ

Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки 13

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В., Тищенко Е.М., Коноразов И.И. Гендерные и возрастные аспекты распространенности наркоманий в Республике Беларусь 23

Вавиленкова Ю.А., Мезенцева М.В., Мешкова Р.Я. Дефицит α -интерферона у больных поллинозом 30

Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом 34

Крикова А.В., Крюкова Н.О., Максименкова К.И. Возможность применения результатов социально-психологических исследований в менеджменте фармацевтических организаций 38

Пунин А.А., Молотков А.О., Короткова Е.А., Гусева И.И., Гуляева С.А., Хоруженко О.М., Пикалова О.С., Андреева О.В. Клинический случай: пациентка с недифференцированным заболеванием соединительной ткани 43

ОБЗОРЫ

Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеєва И.В., Ждмарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А. Вакцины нового поколения 50

Плешков В.Г., Привольнев В.В., Голуб А.В. Лечение хронических ран 58

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Коньшко Н.А., Матусков М.А. Концепция проектирования практической подготовки специалистов с высшим медицинским образованием 66

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

Saturska H.S. Influence of early application of trimetazidine on tumor necrosis factor alpha concentration in blood serum of rats with different resistance to hypoxia at modelling of diffuse cardiosclerosis 5

REVIEWS

Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology 13

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Lelevich V.V., Vinitzkaya A.G., Lelevich S.V., Tishchenko Ye.M., Konorazov I.I. Gender and age aspects of the prevalence of drug abuse in the Republic of Belarus 23

Vavilenkova J.A., Mezentseva M.V., Meshkova R.Y. α -Interferon deficiency in pollen allergy patients 30

Borsukov A.V., Bekezin V.V., Kozlova E.U. Standardization of quality evaluation of doppler ultrasonography of the kidneys in children with obesity and metabolic syndrome 34

Krikova A.V., Kryukova N.O., Maksimenkova K.I. Application of social and psychological study results in management of pharmaceutical companies 38

Punin A.A., Molotkov A.O., Korotkova E.A., Guseva I.I., Gulyaeva S.A., Horuzhenko O.M., Pikalova O.S., Andreeva O.V. Clinical case: a patient with undifferentiated connective tissue disease 43

REVIEWS

Isayenko Ye.Yu., Babych Ye.M., Yelyseyeva I.V., Zhdamarova L.A., Belozersky V.I., Kolpak S.A. New generation vaccines 50

Pleshkov V.G., Privolnev V.V., Golub A.V. Treatment of chronic wounds 58

EDUCATION PROCESS

Konyshko N.A., Matuskov M.A. Conceptual approach to organization of practical training in the system of higher schools 66

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Козлов С.Н. Жизнь во имя жизни других (памяти
Леонида Соломоновича Страчунского) 69

ANNIVERSARIES

Kozlov S.N. Lives to the lives of others (in
commemoration of Leonid S. Strachounski)

ПРИЛОЖЕНИЯ

74

SUPPLEMENTS

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-004-097-02:616.152.21]-085.27-092.9

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

© Сатурская А.С.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Украина, 46000, Тернополь, ул. Чехова, 3

Резюме: В статье приведены результаты и анализ экспериментального исследования концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС) при раннем применении триметазида. Эксперименты проведены на 192 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на экспериментальные группы с различной устойчивостью к экзогенной гипобарической гипоксии. Экспериментально доказано, что ранняя коррекция экспериментального диффузного кардиосклероза триметазидином в дозе 10 мг/кг, при его введении крысам ежедневно per os с первого дня развития патологии, оказывает тормозное влияние на содержание ФНО- α в сыворотке крови животных. Выявлено, что максимальное увеличение концентрации ФНО- α в сыворотке крови наблюдается на этапе наблюдения 7 сут. диффузного кардиосклероза при коррекции триметазидином с последующим снижением показателя активности воспалительных изменений. Нормализация концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с высокой устойчивостью к гипоксии к этапу наблюдения 30 сут. диффузного кардиосклероза на фоне триметазида свидетельствует о менее интенсивных воспалительных изменениях в данной группе животных. Учитывая воздействие препарата на интенсивность воспалительных изменений в патогенезе изучаемой патологии, исследование расширяет обоснования терапевтического применения средств, стимулирующих эндогенную кардиопротекцию. Выявленные особенности проанализированы с использованием новейших достижений науки в данной сфере.

Ключевые слова: гипоксия, диффузный кардиосклероз, фактор некроза опухолей-альфа, триметазидин

INFLUENCE OF EARLY APPLICATION OF TRIMETAZIDINE ON TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA CONCENTRATION IN BLOOD SERUM OF RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA AT MODELLING OF DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS

Saturska H.S.

SHEI "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine", Ukraine, 46000, Ternopil, Chekhov St. 3

Summary: The article presents the results of an experimental study of changes of tumor necrosis factor alpha (TNF α) concentration in blood serum at the development of diffuse cardiosclerosis (DCS) in rats with different resistance to hypoxia at early application of trimetazidine. Experiments were done on 192 experimental white male rats which were divided into groups according to their different resistance to exogenous hypobaric hypoxia. Experiments proved that early correction of DCS with 10 mg/kg trimetazidine, when administered per os to rats daily from the first day of disease, has an inhibitory effect on the content of TNF α in blood serum of animals. TNF α concentration in the blood serum of animals is significantly increased after 7 days of modelling of DCS and trimetazidine correction followed by a reduction in the activity of inflammatory changes. Normalization of TNF α concentration in serum of animals with higher resistance to hypoxia at 30-day stage of observation of DCS against the trimetazidine background indicates less intense inflammatory changes in this group of animals. Given the impact of the drug on intensity of inflammatory changes in the pathogenesis of the studied pathology, the research extends the substantiation of therapeutic use of agents stimulating endogenous cardioprotection. The features discovered were analyzed using the latest scientific achievements in the field.

Key words: hypoxia, diffuse cardiosclerosis, tumor necrosis factor alpha, trimetazidine

Введение

Появившиеся в последнее время, данные об успехах медицины в борьбе с сердечнососудистыми заболеваниями [23] вдохновляют ученых экспериментальной [4, 21, 26] и клинической [1, 15, 17] медицины к дальнейшим исследованиям и поискам средств кардиопротекции в разных направлениях. В патогенезе многих сердечных заболеваний, в том числе и кардиосклероза, до сих пор остаются недостаточно изученными некоторые механизмы межклеточных взаимодействий, которые значительно влияют на дальнейшее развитие патологии и определяют исход болезни. Цитокины, в этом аспекте, играют важную роль [4, 9, 19] благодаря их регулирующей функции. Они обеспечивают основу для межклеточных взаимоотношений, ответственных за инициацию, поддержку и потенциальный характер иммунного ответа при развитии воспаления. ФНО- α рассматривается многими учеными как ключевой цитокин [9, 25], поскольку экспрессия ФНО- α запускает каскад клеточных реакций, что, в итоге, приводит к продукции других цитокинов, необходимых для поддержания воспалительного процесса. ФНО- α проявляет способность активировать тканевые и иммунные клетки, индуцируя экспрессию множества цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [9, 25].

Активация продукции цитокинов под влиянием увеличения содержания ФНО- α в первую очередь регулирует развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани. Цитокины также способны воздействовать на иммунную систему, осуществляя взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций [9], что является очень важным условием, определяющим активность и характер течения патологического процесса.

Учитывая значительную роль гипоксии и ишемии в развитии кардиосклероза [11, 16, 20], актуальной задачей является исследование всех звеньев патогенеза кардиосклеротического процесса при раннем применении средств, обладающих свойствами инициировать или усиливать эндогенную кардиопротекцию [4] в зависимости от устойчивости организма к гипоксии [5-7].

В предыдущих работах мы уже изучали некоторые особенности кардиопротекторного эффекта триметазида при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с разной чувствительностью к гипоксии [6] на основании изменений показателей про- и антиоксидантной системы, а также особенности цитокинового профиля и баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс в зависимости от их врожденной устойчивости к гипоксии [5, 7], тогда как влияние эндогенной кардиопротекции на цитокиновое звено и изменения содержания ФНО- α при данной патологии еще не изучены.

Целью нашего исследования является изучение особенностей влияния триметазида на изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови крыс с разной врожденной устойчивостью к гипоксии в патогенезе диффузного кардиосклеротического процесса.

Методика

Экспериментальное исследование проведено на 192 белых лабораторных крысах самцах массой 190-250 г. На протяжении всего периода эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария, получали сбалансированное питание. Эксперименты проводились с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), и Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001).

Для распределения животных в группы с разной устойчивостью к гипоксии: низкоустойчивые (НГЖ), среднеустойчивые (СГЖ) и высокоустойчивые к гипоксии животные (ВГЖ), использовали методику В.Я. Березовского, которая базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели.

Животным основных групп моделировали диффузный кардиосклероз (ДКС) по методике Хары М.Р. и Сатурской А.С. [10] путем 2-кратного, с интервалом в 7 сут., введения раствора

адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и введения 1,0 мл 5% раствора кальция глюконата в расчете на 100 г массы животного интраперитонеально.

Для коррекции патологии вводили водную суспензию триметазида в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения [2]. Данный препарат также вводили аналогичным способом животным контрольных групп с разной резистентностью к гипоксии (группы «контроль 2»). Животных поэтапно выводили с эксперимента через 7, 14 и 30 суток после моделирования ДКС по 8 особей каждой группы. Параллельно проводили моделирование патологии без коррекции (группы «контроль 1» и экспериментальные группы животных с разной устойчивостью к гипоксии по 8 особей каждой группы).

Эвтаназию животных осуществляли путем тотального кровопускания под общей анестезией с помощью интраперитонеального введения тиопентала натрия (50 мг/кг). В сыворотке крови определяли концентрацию ФНО- α [8] методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов "ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc" в соответствии с инструкциями фирмы-производителя на анализаторе STAT-FAX и выражали в нг/л.

В качестве объективного критерия эффективности экспериментальной модели использовали морфологическое исследование миокарда для выявления соединительнотканых элементов с помощью окраски гистологических препаратов по Масону [3] на этапе 30 сут. ДКС.

Статистическая обработка результатов выполнена в отделе системных статистических исследований ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины" в программном пакете Statsoft STATISTICA 6.0. («Statsoft», США) с использованием непараметрических методов оценки полученных данных. Рассчитывали значение средней арифметической выборки (M) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для верификации эффективности экспериментальной модели через 30 суток с момента моделирования ДКС проводили гистологическое исследование миокарда, с помощью которого было выявлено, что на микропрепаратах сердец животных контрольных групп (приложение 1, рис. 1-А), независимо от устойчивости к гипоксии, соединительная ткань представлена очень незначительно в виде тонких коллагеновых волокон.

На микропрепаратах сердец животных со смоделированным ДКС (приложение 1, рис. 1-Б) было выявлено очаговый кардиосклероз, периваскулярный склероз, гиперэластоз внутренней мембраны сосудов микроциркуляторного русла, гипертрофию кардиомиоцитов, диффузное разрастание соединительной ткани. Все вышеперечисленные признаки наиболее выражены у НГЖ и указывают на наиболее интенсивное развитие ДКС у животных с низкой устойчивостью к гипоксии, что подтверждается результатами, полученными нами в ходе других экспериментов [5-7].

Экспериментальное исследование показало, что введение триметазида животным контрольных групп с различной устойчивостью к гипоксии достоверно не повлияло на концентрацию ФНО- α в сыворотке крови, однако были выявлены статистически значимые изменения при моделировании ДКС и проведении метаболической терапии триметазидом.

Развитие кардиосклероза при коррекции триметазидом сопровождалось повышением содержания ФНО- α в сыворотке крови крыс на первом этапе наблюдения (7 сут. ДКС) во всех группах животных: у НГЖ этот показатель был в 2,9 раза ($p < 0,001$) (табл. 1), у СГЖ - в 2,1 раза ($p < 0,001$), у ВГЖ - в 1,6 раза ($p < 0,01$) больше, чем в соответствующих контрольных группах, которым вводили только препарат для коррекции.

При дальнейшем развитии кардиосклеротических изменений наблюдалась менее интенсивная продукция ФНО- α , чем на этапе инициации кардиосклеротических изменений, но во всех группах животных показатель был выше уровней контрольных групп. На этапе наблюдения 14 суток ДКС у НГЖ концентрация ФНО- α в сыворотке крови была в 2,7 раза ($p < 0,001$) больше, чем в соответствующей контрольной группе. У СГЖ этот показатель был в 2,0 раза ($p < 0,001$) больше, чем в контрольной группе животных, а у ВГЖ - в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе контрольных животных с высокой устойчивостью к гипоксии.

Таблица 1. Концентрация ФНО- α , нг/л в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии на этапах развития диффузного кардиосклероза на фоне триметазида, ($M \pm m$)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль 1 (интактные) (n=8)	Контроль 2 (триметазидин) (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС		
			7 сут. (n=8)	14 сут. (n=8)	30 сут. (n=8)
Низкая	1,44 \pm 0,09	1,41 \pm 0,11	4,05 \pm 0,22 p<0,001	3,78 \pm 0,21 p<0,001	3,40 \pm 0,16 p<0,001
Средняя	1,41 \pm 0,11	1,40 \pm 0,12	2,88 \pm 0,14 p<0,001	2,78 \pm 0,13 p<0,001	2,51 \pm 0,21 p<0,01
Высокая	1,25 \pm 0,11	1,26 \pm 0,13	2,00 \pm 0,13 p<0,01	1,74 \pm 0,14 p<0,05	1,58 \pm 0,15

Примечание. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю группы животных «контроль 2» с соответствующей устойчивостью к гипоксии

На этапе сформированного кардиосклероза (30 сут. ДКС) у НГЖ концентрация ФНО- α в сыворотке крови была в 2,4 раза (p<0,001) больше, чем в соответствующей контрольной группе. У СГЖ этот показатель был в 1,8 раза (p<0,001) больше, чем в соответствующей контрольной группе, а у ВГЖ достоверных отличий от группы контроля не зафиксировано.

Сравнение концентрации ФНО- α в сыворотке крови в контрольных группах животных с различной устойчивостью к гипоксии, которым вводили триметазидин, показало, что достоверных отличий за этим показателем не наблюдалось. При развитии экспериментального кардиосклероза и его коррекции триметазином, на этапе наблюдения 7 суток ДКС концентрация ФНО- α в сыворотке крови группы НГЖ была больше, чем у СГЖ на 40,6% (p<0,01), а у ВГЖ этот показатель был на 30,6% (p<0,01) меньше, чем у СГЖ. Различие между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии на данном этапе: показатель в 2,03 раза (p<0,001) больше у НГЖ. На этапе наблюдения 14 сут. ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови у НГЖ было больше, чем животных со средней устойчивостью к гипоксии на 36,0% (p<0,01). У животных с высокой устойчивостью к гипоксии этот показатель был ниже, чем в группе СГЖ на 36,4% (p<0,01). Различие между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии по показателю концентрации ФНО- α в сыворотке крови на данном этапе составляло 2,17 раза (p<0,001). К этапу наблюдения 30 сут. ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови у НГЖ было больше, чем животных со средней устойчивостью к гипоксии на 35,5% (p<0,05), а у ВГЖ этот показатель был на 37,1% (p<0,01) меньше, чем у СГЖ. На данном этапе у животных с низкой устойчивостью к гипоксии изучаемый показатель был в 2,15 раза (p<0,001) больше, чем у животных с высокой устойчивостью к гипоксии.

При раннем применении триметазида сравнение концентрации ФНО- α в сыворотке крови крыс на этапах развития ДКС 7, 14 и 30 сут. с таковыми у животных, которые не получали препарат для коррекции, показали, что концентрация исследуемого цитокина увеличивалась менее интенсивно, чем без коррекции. Тем не менее, достоверными эти отличия оказались только на этапе наблюдения 7 сут. ДКС у животных с низкой устойчивостью к гипоксии: концентрация ФНО- α в сыворотке крови крыс, которые получали триметазидин была на 12,5% (p<0,05) меньше (рис. 2), чем у животных, не получавших препарат для коррекции.

Результаты исследования позволили выявить закономерность, что на всех этапах наблюдения при развитии ДКС на фоне триметазида содержание ФНО- α в сыворотке крови у животных с низкой устойчивостью к гипоксии удерживалось выше, а у животных с высокой устойчивостью к гипоксии – ниже уровня показателя среднеустойчивых к гипоксии животных.

В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [1, 4]. Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-ангиотензиновая, симпато-адреналовая, эндотелиновая система цитокинов. Повышение в крови больных с хронической сердечной недостаточностью содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории больных [1, 17].

Результаты данного исследования указывают на целесообразность и значимость раннего применения триметазида при ишемической болезни сердца, поскольку в модели, использованной для экспериментального исследования, именно ишемия и гипоксия являются ведущими звеньями патогенеза кардиосклеротического процесса. Анализ изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных, получавших метаболическую терапию, по

сравнению с таковым у нелеченых животных, показал наличие терапевтического эффекта при применении триметазида в раннем периоде развития кардиосклеротического процесса.

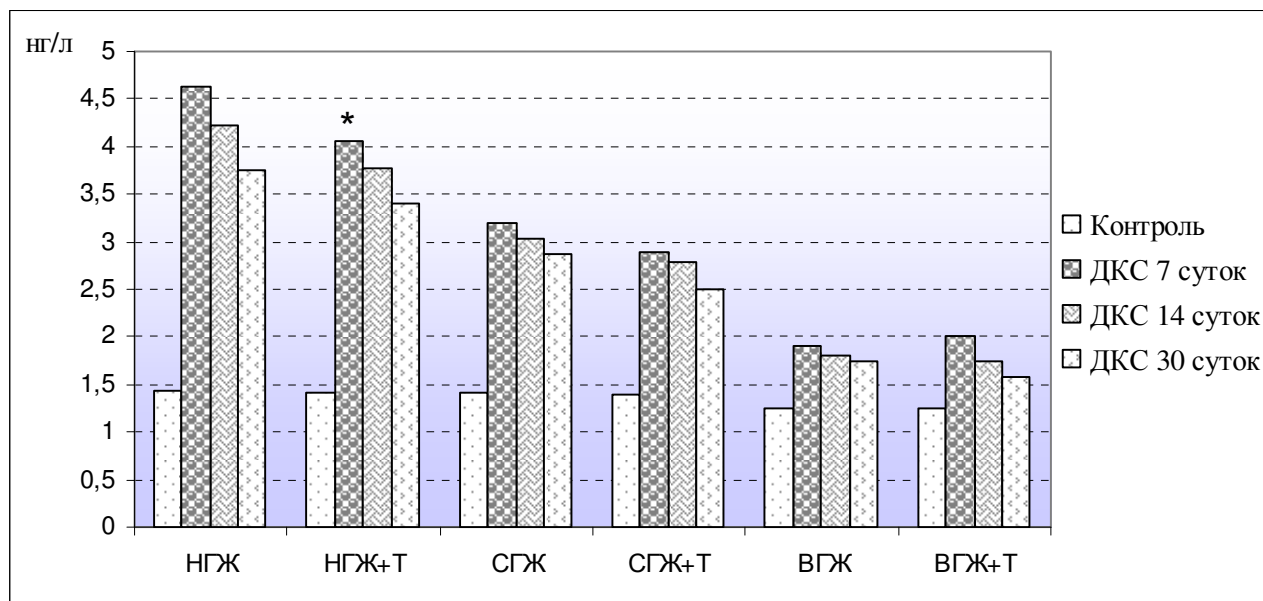


Рис. 2. Динамика концентрации ФНО-α в сыворотке крови у животных с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС) без коррекции и на фоне триметазида. Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия показателя по отношению к показателю группы животных с соответствующей устойчивостью к гипоксии, которые не получали препарат для коррекции

В научной литературе имеются данные об отсутствии положительного эффекта от применения триметазида у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза, полученные в ходе рандомизированного исследования [22]. Прием этого препарата в дозе 35 мг дважды в сутки в течение 6 мес. не сопровождался улучшением качества жизни этих пациентов, не приводил к уменьшению функционального класса сердечной недостаточности, не способствовал увеличению фракции выброса левого желудочка, а также не изменял характер потребления кислорода миокардом этих пациентов [22]. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, в некоторой степени объясняют отсутствие эффекта при применении препарата в поздние сроки, когда фиброз миокарда уже развился. При исследуемой экспериментальной модели, прототипом для которой служит ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, это еще раз подтверждает целесообразность раннего применения метаболической терапии. Известно, что триметазидин имеет выраженное метаболическое действие, поскольку селективно ингибирует 3-кетоацил КоА-тиолазу – ключевой фермент β-окисления свободных жирных кислот и повышает активность пируватдегидрогеназы – фермента, принимающего участие в окисления глюкозы [4, 13]. В результате происходит метаболическое переключение – снижение использования липидных субстратов для выработки АТФ и увеличение потребления глюкозы [4, 13, 18]. Это способствует уменьшению активности ПОЛ, тормозит реализацию так называемой «липидной триады», предупреждает и уменьшает интенсивность повреждение биомембран. Наши предыдущие исследования доказали, что применение триметазида снижает концентрацию продуктов ПОЛ [6], которые при развитии патологии вызывают повреждение клеток и мембран внутриклеточных органелл, в частности, митохондрий.

Снижение концентрации ФНО-α является результатом снижения активации тех клеток, которые участвуют в его продукции: чаще всего это макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, а также эндотелиоциты и клетки, подвергавшиеся воздействию ишемии и реперфузии. В этом кроется еще один очень важный механизм действия метаболической терапии триметазида, который можно рассматривать как предупредительный [4]. Это позволяет уменьшить проявления феномена постстрессорной ригидности миокарда, повысить резистентность сердца к гипоксии.

Среди других «точек приложения» триметазида получены убедительные данные о снижении им активности электронного митохондриального комплекса II, а также об улучшении работы I митохондриального комплекса. При этом восстанавливается окислительно-восстановительный

баланс и митохондриальный мембранный потенциал при экспериментальной сердечной недостаточности [12].

Анализ полученных результатов по оценке содержания ФНО- α в сыворотке крови животных, которым моделировали ДКС на фоне триметазидина, представляет значительный интерес, ввиду того, что этот цитокин является одним из центральных цитокинов, которые принимают участие в обеспечении патофизиологических механизмов при различных заболеваниях. Ученые довели, что ФНО- α может влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеточных мишеней [24], а также индуцировать апоптоз и ремоделирование миокарда [25]. Сигнал к апоптозу проводится с участием специфического участка рецепторов группы ФНО, так называемого «домена смерти» (death domain). Дифференцировочный сигнал, приводящий к выбору пути развития либо терминальной дифференцировки клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). G-белки участвуют в передаче сигнала от хемокинов, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток. Существует несколько вариантов проявления биологической активности в зависимости от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора, что связано с особенностями конкретных клеток-мишеней [14].

ФНО- α может и сам быть причиной окислительного стресса, посредством активации фосфолипазы A_2 , которая стимулирует образование эйкозаноидов, ингибирующих фермент митохондриальную MnSOD. Этот фермент метаболизирует супероксид-анион, поэтому при его ингибировании происходит накопление супероксид-анионов и повреждение митохондриальной мембраны. Умеренное, но не чрезмерное, увеличение содержания ФНО- α и других провоспалительных цитокинов на начальном этапе развития патологии следует рассматривать как положительное явление, поскольку цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани [9, 24]. Полученные данные свидетельствуют об угнетении триметазидином повышенной продукции ФНО- α при развитии ДКС на первом этапе наблюдения. Результаты показали, что наименее интенсивная продукция ФНО- α при коррекции триметазидином ДКС была у высокоустойчивых к гипоксии животных.

Известно, что гипоксические влияния также ведут к значительным кардиосклеротическим изменениям при старении организма. В этой области исследования [16] показали, что возрастные изменения сопровождаются соответствующими изменениями в системе HIF, которые лежат в основании пониженной способности пожилых людей справляться с гипоксией. Есть также некоторые свидетельства того, что HIF функционально связанные с самим процессом старения [16]. Основными точками воздействия HIF-1 α при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпитеально-мезангиальной трансформации, модуляция процессов воспаления [20], чем и можно объяснить различия между животными с разной устойчивостью к гипоксии. Интересные научные данные были получены в ходе исследований протекторного эффекта триметазидина на мезенхимальные стволовые клетки костного мозга при моделировании гипоксии и местной ишемии миокарда [26]. При применении мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения экспериментального инфаркта миокарда на фоне введения триметазидина были получены доказательства улучшения выживания клеток, угнетение апоптоза путем снижения концентрации протеинов Bcl-2, Вах, снижение содержания ФНО- α и С-реактивного протеина в сыворотке крови [26].

Поскольку ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином и относится к группе факторов роста и дифференцировки T и B лимфоцитов, данное экспериментальное исследование открывает дальнейшие перспективы по изучению реакции других про- и противовоспалительных цитокинов, а также реакции иммунной системы у животных с разной резистентностью к гипоксии на различных этапах развития кардиосклеротического процесса на фоне триметазидина.

Выводы

1. Ранняя коррекция экспериментального диффузного кардиосклероза триметазидином в дозе 10 мг/кг, при его введении крысам ежедневно per os с первого дня развития патологии, оказывает тормозное влияние на содержание ФНО- α в сыворотке крови животных.
2. Динамика изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с разной устойчивостью к гипоксии имеет такой же характер, как и без коррекции, но показатель увеличивается менее интенсивно. Максимальное увеличение концентрации ФНО- α в сыворотке крови наблюдается на этапе наблюдения 7 суток диффузного кардиосклероза при коррекции

триметазидином с последующим снижением показателя активности воспалительных изменений.

3. Интенсивность увеличения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных в группах с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза на фоне триметазидина неодинаковая: наибольшая – у низкоустойчивых к гипоксии животных и наименьшая – у высокоустойчивых к гипоксии животных, что играет решающую роль в интенсивности кардиосклеротического процесса.
4. Нормализация концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с высокой устойчивостью к гипоксии к этапу наблюдения 30 суток диффузного кардиосклероза на фоне триметазидина свидетельствует о менее интенсивных воспалительных изменениях в данной группе животных и подтверждает их заведомо более выгодное положение в отношении устойчивости к гипоксическому повреждению и способности к репарации.

Литература

1. Александрова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты // Кардиология. – 2013. – Т.53, №7. – С. 40-44.
2. Данченко А.П., Пентюк О.О. Влияние триметазидина, тиотриазолина, таурина и убихинона на гипохолестеринемическое действие симвастатина у крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией // Фармакология та врачебная токсикология. – 2008. – №5/6. – С. 63-68.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
4. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко – Киев: Наукова думка, 2008. – 520 с.
5. Сатурская А.С. Особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс в зависимости от их врожденной устойчивости к гипоксии // Электронный математический и мед.-биол. журнал. – Математич. морфология. // Т.14, Вып.1. – 2015. – URL:<http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-45-html/saturskaya/saturskaya.htm>
6. Сатурская А.С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии // Вест. Витебского ГМУ. – 2015. – Т.14, №1. – С. 28-34.
7. Сатурская А.С., Бондаренко Ю.И., Пелых В.Е. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – V.5, N2. – С. 66-78.
8. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №1. – С. 22-27.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – №2. – С. 16-22.
10. Хара М.Р., Боднар Я.Я., Сатурская А.С., Пелых В.Е. Способ моделирования диффузного кардиосклероза // Украина, № u 2011 08088. – 2011.
11. Caretti A., Morel S., Milano G. et al. Heart HIF-1 α and MAP kinases during hypoxia: are they associated in vivo? // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2007. – V.232, N7. – P. 87-94.
12. Dedkova E.N., Seidlmayer L.K., Blatter L.A. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – V.59, N1. – P. 41-54.
13. Gupta R., Sawhney J.P., Narain V.S. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – V.5, N5. – P. 325-329.
14. Heim M. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus // Eur. J. Clin. Invest. – 1996. – V.26, N1. – P. 1-12.
15. Iglezias S.D., Benvenuti L.A., Calabrese F. et al. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium // Virchows Arch. – 2008. – V.453, N3. – P. 233-241.
16. Katschinski D.M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? / Exp. Gerontol. – 2006. – V.41, N5. – P. 482-484.
17. Kuusisto J., Kärjä V., Sipola P. et al. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // Heart. – 2012. – V.98, N13. – P. 1007-1013.
18. Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Coron. Artery Dis. – 2003. – V.14, N2. – P. 171-179.
19. Nian M., Lee P., Khaper N. et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodelling // Circ. Res. – 2004. – V.94, N1. – P. 1543-1553.

20. Niemi H., Honkonen K., Korpisalo P. et al. HIF-1 α and HIF-2 α induce angiogenesis and improve muscle energy recovery // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – V.44, N10. – P. 989-999.
21. Song Z., Bai J., Zhang L. et al. Effects of telmisartan on inflammation and fibrosis after acute myocardial infarction in rats // *Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2014. – V.94, N33. – P. 2628-2633.
22. Winter J.L., Castro P.F., Quintana J.C. et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study // *J. Card. Fail.* – 2014. – V. 20, N. 3. – P. 149-154.
23. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V.371, №1. – P. 818-827.
24. Neuhoff S., Moers J., Rieks M. et al. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro // *Experimental Hematology.* – 2007. – V.35, N1. – P. 1119-1131.
25. Haudek S.B., Taffet G.E., Schneider M.D. et al. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways // *J. Clin. Invest.* – 2007. – V.117, N9. – P. 2692-2701.
26. Xu H., Zhu G., Tian Y. Protective effects of trimetazidine on bone marrow mesenchymal stem cells viability in an ex vivo model of hypoxia and in vivo model of locally myocardial ischemia // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2012. – V.32, N1. – P. 36-41.

Информация об авторе

Сатурская Анна Степановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины». E-mail: satureska.gs@gmail.com

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ

© **Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье представлен анализ современных научных исследований о роли активных форм кислорода (АФК) в физиологии и патологии клетки. Рассмотрены ключевые вопросы генерации АФК, их сигнальная функция, роль в патологии клетки, функционирование антиоксидантной системы. Обосновывается возможность фармакологической регуляции активности реакций свободнорадикального окисления, что имеет важное практическое значение для эффективной фармакотерапии многих заболеваний, в патогенезе которых установлено деструктивное действие АФК.

Ключевые слова: активные формы кислорода (АФК), свободнорадикальное окисление (СРО), гипоксия, ишемия

REACTIVE OXYGEN SPECIES IN CELL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: This paper is a review on modern scientific investigations concerning the role of reactive oxygen species (ROS) in cellular physiology and pathophysiology. Key issues of ROS generation, their function in signaling pathways and role in cellular pathology as well as functioning of the antioxidant system are discussed in the paper. The paper also summarizes literature data on potentials of pharmacological regulation of the activity of free radical oxidation reactions having practical significance for efficient pharmacotherapy of diseases involving destructive action of reactive oxygen species.

Key words: reactive oxygen species (ROS), free radical oxidation, hypoxia, ischemia

Введение

Научные исследования свидетельствуют о том, что активные формы кислорода (АФК) играют значительную роль в регуляции основных функций клетки, как в обычных условиях, так и при воздействии на клетку различных патогенных факторов [8, 24]. При этом следует отметить, что АФК в зависимости от силы воздействующего на клетку патогенного фактора могут выступать либо индукторами процессов адаптации, либо индукторами апоптоза. Кроме того, АФК способны оказывать прямое деструктивное действие на клеточные структуры, а также инициировать свободнорадикальное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот, что лежит в основе патогенеза многих заболеваний [28, 32, 33]. Свои физиологические и патологические эффекты АФК реализуют в тесном взаимодействии с другими регуляторными факторами клетки, модулируя их активность [4, 16, 18, 41].

Знание ключевых вопросов свободнорадикального окисления (СРО), механизмов генерации АФК, их регуляторной и деструктивной роли в процессах клеточного метаболизма, функционирования антиоксидантной системы клетки необходимы для практической реализации возможности фармакологической регуляции СРО путем таргетного воздействия на отдельные компоненты и этапы этого процесса. Такой подход позволяет разрабатывать новые лекарственные средства направленного действия и проводить оптимизацию антирадикальной и антиоксидантной фармакотерапии заболеваний, в генезе которых деструктивную роль выполняют АФК, например, при заболеваниях, связанных с гипоксией и реоксигенацией, ишемией и реперфузией, дегенеративных поражениях нервной системы и других [3, 6, 11, 22, 31].

Генерация активных форм кислорода в клетке

Активные формы кислорода в клетке образуются в процессе различных окислительно-восстановительных реакций (известно большое количество ферментативных и спонтанных

реакций, в результате которых образуются свободные радикалы кислорода). К АФК относятся супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), синглетный кислород (1O_2), гипохлорит ($HOCl$). К АФК также можно отнести окись азота (NO) и пероксинитрит ($ONOO^-$), обладающие высокой окислительной активностью.

Источники АФК в клетке хорошо известны. Одним из главных генераторов АФК в клетке являются пероксисомы, в которых локализован целый ряд ферментов, связанных с метаболизмом перекиси водорода. Перекись водорода используется клеткой в основном для детоксикации ксенобиотиков, и практически вся утилизируется внутри этих органелл. В гладком эндоплазматическом ретикулуме локализован ряд цитохром-зависимых оксигеназ, продуцирующих супероксидный радикал. В плазмалемме макрофагов и эндотелиоцитов существует НАД(Ф)Н-оксидазная система, продуцирующая супероксид анион в ходе иммунного и воспалительного ответа. При этом фагоциты быстро поглощают большое количество O_2 (дыхательный «взрыв»), образуя с внешней стороны мембраны супероксид $O_2^{\cdot-}$ за счет окисления цитозольного НАД(Ф)Н: $2O_2 + НАДФН \rightarrow O_2^{\cdot-} + НАДФ^+ + H^+$.

Дыхательная цепь митохондрий служит основным источником активных форм кислорода в клетках [1]. Это объясняется тем, что в дыхательной цепи происходит «утечка» электронов с I и III-го митохондриальных ферментных комплексов (МФК), за счет чего около 2-5% поступающего кислорода переходит в активную форму, при этом часть АФК идет на окислительную модификацию макромолекул. Продукция $O_2^{\cdot-}$ в митохондриях осуществляется несколькими путями и значительно зависит от активности дыхания и изменений парциального напряжения кислорода (гипоксия или реоксигенация). Основным местом утечки электронов из дыхательной цепи и, следовательно, образования $O_2^{\cdot-}$ является убихинол цитохром С оксидоредуктаза, где генерация АФК происходит за счет одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода от убисемихинона [34]. В НАДН-убихинон-редуктазе источником $O_2^{\cdot-}$ служит семихиноновая форма флавина. При изменении интенсивности потока электронов и степени восстановленности компонентов дыхательной цепи митохондрий изменяется и количество выпадающих электронов. Так, например, в присутствии цианида и ротенона продукция супероксида понижается, а при добавлении ингибитора комплекса III антимицина А (приводит к увеличению пула семихинонов), образование АФК вследствие окисления субстрата I или II комплексами увеличивается. Таким образом, одним из главных источников активных форм кислорода в митохондриях является Q-цикл. В двух Q-связывающих сайтах комплекса III происходит генерация убисемихинон анион-радикала, который способен реагировать с молекулярным кислородом с образованием убихинона и супероксида: $UQ^{\cdot-} + O_2 \rightarrow UQ + O_2^{\cdot-}$

АФК реакционноспособны и легко переходят из одной формы в другую, окисляя при этом различные молекулы. Так, в результате утечки электронов из дыхательной цепи и в реакциях НАД(Ф)Н-оксидазы и ксантин-оксидазы первым образуется супероксид анион-радикал, который очень быстро дисмутирует до перекиси водорода (рис. 1).

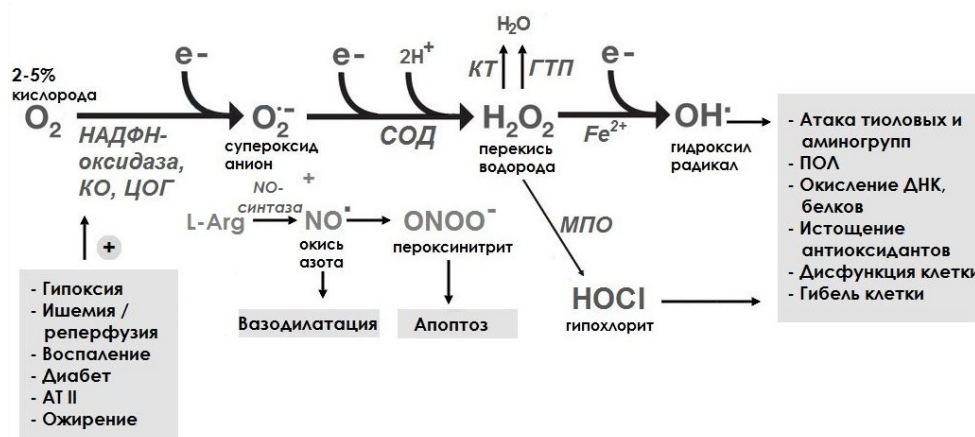


Рис. 1. Образование активных форм кислорода и их воздействие на клетку. КО – ксантинооксидаза, ЦОГ – циклооксигеназа, АТ II – ангиотензин II, L-Arg – L-аргинин, СОД – супероксиддисмутаза, КТ – каталаза, ГТП – глутатионпероксидаза, МПО – миелопероксидаза, ПОЛ – перекисное окисление липидов

Самым стабильным соединением из возможных восстановленных форм кислорода является перекись водорода. Она обладает меньшей реакционной способностью, нежели другие формы. Молекула H_2O_2 способна свободно перемещаться в клетке и довольно долго сохраняться в ней. Перекись водорода не столь активна, чтобы существенно повредить клеточные структуры, и играет роль сигнальной молекулы. При этом в присутствии активаторов (металлов переменной валентности, главным образом Fe^{2+} , а также Cu^{2+} и др., входящих в состав ряда ферментов) из перекиси и супероксида образуется гидроксильный радикал. Гидроксильный радикал является самым опасным и обладает наивысшей реакционной способностью среди всех АФК [1]. Он мог бы разрушить практически все клеточные структуры, но имеет очень короткое время жизни (несколько наносекунд) и не способен диффундировать на значительные расстояния от места образования. Супероксид анион способен реагировать с оксидом азота (II) с образованием активного оксиданта пероксинитрита. При избытке супероксида он может переводить трехвалентное железо в 2-валентное, которое при взаимодействии с H_2O_2 , $HOCl$ и липоперекисями образует гидроксильный радикал ($\cdot OH$) или липидные радикалы ($L\cdot$, $LO\cdot$, $LOO\cdot$). АФК можно разделить на 3 типа:

- первичные (индуцирующие) образуются при окислении некоторых молекул. К ним относятся супероксид анион $O_2^{\cdot -}$ и оксид азота NO . Обладают регуляторным действием;
- вторичные образуются вследствие атаки супероксида других молекул. К ним относятся гидроксильный радикал, пероксинитрит и радикалы липидов. Обладают сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать липиды мембран, молекулы ДНК и белков;
- третичные образуются вследствие соединения вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений. Их роль может быть различной.

Долгое время полагали, что АФК являются исключительно токсичными для клетки метаболитами, что требует наличия в клетке мощной антиоксидантной системы для борьбы с ними. Однако по мере изучения их функциональной роли стало ясно, что АФК не всегда пагубно влияют на клетку. Они также участвуют в реализации ряда физиологических процессов клетки.

Сигнальная роль активных форм кислорода

В научной литературе накопилось немало сведений о сигнальной роли АФК. Они принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов от различных факторов роста, способны изменять активность различных транскрипционных белков [30]. Так, например, есть данные, что АФК участвуют в качестве сигнальных молекул при активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF- κ B (nuclear factor κ B – ядерный фактор каппа-би) и индукции экспрессии генов при иммунном ответе. АФК могут выступать в качестве индукторов клеточной гибели (апоптоза) или, наоборот, ингибировать цитотоксическое действие лекарственных препаратов на опухолевые клетки [35]. Возможно, что АФК могут выступать в роли митотических стимуляторов, в небольших концентрациях стимулируя деление клеток различных тканей.

Имеются также данные об участии АФК в регуляции редокс-статуса клетки и окислительных модификаций белков. Регуляция редокс-сигнализации может осуществляться как через общий уровень глутатиона (GSH) в клетке, так и через соотношение GSH/GSSH. Глутатион (трипептид Glu-Cys-Gly) находится почти во всех клетках в высокой концентрации и содержит нетипичную γ -связь между Glu и Cys. Восстановителем в этом соединении является тиольная группа цистеинового остатка. Две молекулы восстановленной формы (GSH) при окислении образуют дисульфид (GSSG). Окислительные модификации затрагивают, как правило, остатки цистеина в функциональных доменах различных белков, приводя к инактивации ферментов, изменению способности связывания транскрипционных факторов с ДНК и другим функциональным нарушениям. При понижении уровня восстановленного глутатиона нарушается проведение сигнала от ряда рецепторов факторов роста и связывание транскрипционных факторов с ДНК, подавляется рост и размножение клеток. АФК участвуют в начальных этапах клеточной сигнализации (редокс-сигнализация) в условиях стресса, гипоксии, воспаления и других патологических состояний [9, 15, 20]. Характер клеточного ответа при этом будет зависеть от продолжительности и интенсивности воздействия вышеперечисленных факторов. При умеренном воздействии формируется неспецифический ответ, повышающий адаптацию организма к новым условиям. Механизм протекторного действия заключен, по-видимому, в окислительно-восстановительных модификациях сульфгидрильных групп сенсорных белков, что приводит к активации тирозинкиназного пути клеточного ответа. При воздействии высокой интенсивности, например, при глубокой гипоксии наступает некроз тканей, в том числе и за счет прямого

повреждающего действия АФК, активирующих перекисное окисление липидов и других биологических молекул [12, 27, 28].

Одним из важнейших следствий инициации редокс-сигнализации и АФК-опосредованной передачи сигнала является активация ядерных факторов транскрипции, которые находятся в неактивном состоянии до тех пор, пока в их молекуле не произойдет отщепление ингибиторного домена. После этого, ядерные факторы транскрипции оказываются способными индуцировать многочисленные гены. Среди известных к настоящему времени белков, которые синтезируются в ответ на редокс-сигнал от адаптирующего фактора, наибольшее значение имеет, прежде всего, ряд неспецифических молекул, таких как ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP и другие белки срочного ответа, которые могут синтезироваться в ответ на гипоксию, стресс, ишемию, реперфузию и т.д. [5, 42].

В процессе адаптации клетки к гипоксии АФК способствуют активации митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала и системы выброса калия из митохондрий, осуществляемого, обычно, K^+/H^+ -обменником, что свидетельствует об активации калиевого цикла в митохондриях [19, 48]. В то же время известно, что активация калиевого цикла способствует слабому разобщению митохондрий, которое ведет к снижению мембранного потенциала. А даже незначительное снижение мембранного потенциала ведет к существенному уменьшению продукции супероксид аниона [38].

Таким образом, АФК выполняют сигнальную роль в регуляции основных функций клетки, а также участвуют в ауторегуляции образования свободных радикалов кислорода в митохондриях в условиях гипоксии.

Роль активных форм кислорода в патологии клетки

Митохондрии более всех других органелл подвержены атаке АФК и, как следствие, повреждению мембранных липидов, белков, ДНК и даже гибели. Причем для гибели митондриям не требуется никаких дополнительных белков, кроме тех, которые присутствуют в них самих.

Для защиты от АФК митохондрии обладают мощной антиоксидантной системой, которая включает ферменты супероксиддисмутазу (нейтрализация супероксид-аниона в перекись водорода), пероксидазу и глутатионпероксидазу (деградация перекиси водорода), а также глутатион, восстановленную форму коэнзима Q, аскорбиновую кислоту и другие низкомолекулярные антиоксиданты. Когда митохондрии перестают справляться с проблемой детоксикации образуемых ими АФК, несмотря на перечисленные механизмы защиты, то в клетке развивается так называемый «окислительный стресс». В результате избыточного образования кислородных радикалов, последние начинают выполнять в основном деструктивные функции, нежели служат в качестве сигнальных молекул. Происходят специфические изменения клеточных компонентов: повреждаются мембранные структуры из-за перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходит окисление белков по остаткам тирозина, цистеина и серина, повреждение ДНК, смещение редокс-потенциала клетки из-за окисления глутатиона и НАД(Ф)Н. Наблюдается разрушение митохондриальных структур от мембраны до митохондриальных ДНК (мтДНК) [13, 14, 43].

Окислительный стресс является причиной множества дегенеративных заболеваний, старения и гибели клетки. Активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях, рассматриваются в качестве основного фактора развития внутриклеточного окислительного стресса под воздействием гипоксии, ишемии и реперфузии [7, 30]. Образование АФК с участием митохондрий играет важную роль в индукции апоптоза при патофизиологических процессах в нейронах, кардиомиоцитах, а также в процессе старения. Считается, что предрасположенность нервной ткани к окислительному стрессу связана с высоким уровнем окислительного метаболизма и повышенной генерацией кислородных радикалов, большим содержанием липидов и прооксидантов, относительно низкой активностью антиоксидантных систем и наличием нейронов с высоким содержанием NO-синтазы [29]. Повышение продукции АФК в митохондриях при недостатке антиоксидантов, например, при ишемии головного мозга, приводит к повреждению электрон-транспортной цепи митохондрий, к снижению синтеза АТФ и связанному с этим понижению активности АТФ-зависимых ферментов.

АФК оказывают повреждающее действие, прежде всего, на мембраны митохондрий. В частности, под действием АФК в белке внутренней мембраны митохондрий, который обеспечивает сопряженный перенос АТФ/АДФ, происходит окисление SH-группы Cys-56, что способствует образованию неспецифического митохондриального канала (mPTP), проницаемого для низкомолекулярных веществ [25, 39]. АФК значительно влияют на концентрацию ионов кальция в матриксе митохондрий и цитоплазме клеток, провоцируя закачку Ca^{2+} в цитоплазму из

внеклеточного пространства и внутриклеточных депо, а в матрикс - из цитоплазмы, путем активации кальциевых транспортеров [36].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) является еще одной уязвимой мишенью для патогенного действия АФК. Высокая концентрация активных форм кислорода в митохондриях и слабая система репарации этих органелл увеличивают частоту мутаций мтДНК по сравнению с ядерной ДНК. Радикалы кислорода служат причиной специфических замен в молекуле ДНК. Так, гидроксил-радикал оказывает повреждающее действие на ДНК вследствие окисления оснований, их модификации, повреждения хромосом. Подобные мутации могут привести к патологии и гибели клетки или её злокачественному перерождению. Повреждение мтДНК особенно опасно в связи с постепенным накоплением мутаций, длительным эффектом АФК. В митохондриальном геноме закодирован ряд важнейших уникальных митохондриальных белков, и повреждение ответственных за них генов приводит к нарушениям в их экспрессии и последующем функционировании. Установлена четкая корреляция между возрастом и накоплением мутаций в мтДНК, падением эффективности дыхания и увеличением продукции АФК, что легло в основу митохондриальной теории старения [45].

Свободные радикалы кислорода и продукты ПОЛ, образование которых они индуцируют, играют одну из ведущих ролей в патогенезе отека-набухания головного мозга и метаболических нарушений в мозговой ткани в посттравматический и постишемический периоды [22, 23, 33].

В условиях развития окислительного стресса не очень токсичная молекула пероксида водорода в присутствии 2-валентного железа может генерировать гидроксильный радикал или превращаться в гипохлорит-анион (OCl^-) ферментом миелопероксидазой. Как гипохлорит-анион, так и гидроксил-радикал являются сильными окислителями. Они способны модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, индуцировать ПОЛ, которому наиболее сильно подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов мембран. При перекисном окислении липидов кислородный радикал, чаще всего это бывает гидроксил-радикал, который хорошо проникает в мембраны, будучи незаряженным, отнимает атом водорода от молекулы жирной кислоты с образованием перекисного радикала жирной кислоты. Этот радикал запускает цепную реакцию, взаимодействуя с другой жирной кислотой, в ходе которой образуются перекись кислоты и новый радикал:

$\text{LH} + \text{HO}^\cdot \rightarrow \text{L}^\cdot + \text{H}_2\text{O}$; $\text{L}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{LOO}^\cdot$; $\text{LOO}^\cdot + \text{LH} \rightarrow \text{LOOH} + \text{L}^\cdot$, и так далее. Такая цепная реакция затрагивает значительное количество клеточных липидов, в результате чего повреждаются мембраны. Кроме того, может происходить и амплификация окислительного повреждения за счет распада гидроперекисей на два новых радикала, каждый из которых запускает свою цепь [44].

В рамках общей концепции окислительного стресса большое значение имеет феномен АФК-индуцированного образования АФК [49]. Согласно этому феномену небольшие количества индуцирующих АФК приводят к падению трансмембранного потенциала и активной генерации вторичных АФК, что ведет к развитию «окислительного взрыва». Предположительно в ходе АФК-индуцированного образования АФК происходит окисление белков и регуляторных тиолов, которые изменяют редокс-статус клетки, иницируя неспецифическую проницаемость мембран. Изменение неспецифической проницаемости носит обратимый характер, но все же приводит к нарушению функционирования электрон-транспортной цепи, изменению свойств мембран и, в конечном счете, к «окислительному взрыву».

При повреждении МФК I дыхательной цепи происходит прямое окисление белков, разрушение железосерных кластеров, нитрозилирование и глутатионилирование, вследствие чего значительно снижается его активность. Такие изменения наблюдаются, например, при ишемической болезни сердца и ишемии-реперфузии. АФК разрушают белки, разделяя их на меньшие пептиды. Это происходит следующим образом. Гидроксильный радикал отнимает протон от $-\text{CH}(\text{R})-$ группы белка, образуя воду. Образовавшийся алкил-радикал может связаться со вторым алкил-радикалом, либо прореагировать с кислородом, образовав алкил-пероксид радикал. Далее алкил-пероксид радикал, присоединяя протон, образует алкил-пероксид. Протон он получает реагируя либо с Fe^{2+} , либо с пероксильным радикалом (HO_2^\cdot). Алкил-пероксид белка может реагировать с таким же пероксидом (дисмутация), высвобождая кислород и образуя алкокси-белок. Алкокси-белок может также образовываться путем восстановления алкил-пероксида либо Fe^{2+} , либо пероксильным радикалом. В итоге исходный белок разделяется на более мелкие пептиды, что приводит к его дисфункции.

Примером действия АФК в условиях их избыточного образования может служить реперфузия миокарда или сосудов мозга после периода ишемии (инфаркт миокарда или инсульт головного мозга), сопровождающаяся развитием повреждений, сопоставимых или даже превышающих по

степени с возникшими в результате самой ишемии. Механизм образования АФК при реперфузии, вероятно, обусловлен созданием условий, благоприятствующих образованию вторичных радикалов. Во время ишемии парциальное напряжение кислорода в кардиомиоцитах резко снижается, и это сопровождается переходом окисленных атомов железа Fe^{3+} в восстановленные Fe^{2+} , а также повышением активности ксантиноксидазы. Оба эти компонента при появлении в цитоплазме больших количеств кислорода в начале реперфузии резко активируют образование $^{\bullet}OH$, и возникающее под действием этого радикала повреждение клеточных структур может приобретать необратимый характер с развитием апоптоза.

Самым распространенным патологическим состоянием, приводящим к значительной вспышке продукции АФК, является гипоксия и последующая реоксигенация. При продолжительной гипоксии существенно изменяется активность ряда клеточных ферментов, происходит истощение и повреждение антиоксидантных защитных систем, и быстрое восстановление компонентов дыхательной цепи за счет обращения АТФ-синтазной реакции, используемой для создания протонного градиента в условиях недостатка кислорода. В результате всех этих изменений при последующей реоксигенации утечка электронов с комплексов дыхательной цепи и генерация супероксид-радикала значительно увеличивается [41].

В условиях нормоксии повышенная генерация активных форм кислорода, приводящая к окислительному стрессу, наблюдается обычно только в очагах воспаления [10]. В данном случае процесс генерации АФК обусловлен функциональной активностью НАДФН-оксидазных систем макрофагов и является жестко регулируемым, оказывая деструктивное влияние только на те клетки, на которые направлена иммунная реакция.

Антиоксидантная система клетки

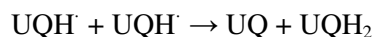
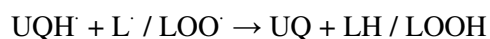
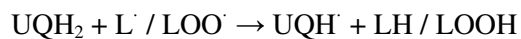
Поскольку образование АФК в клетках аэробных организмов происходит непрерывно, то в клетках существует защитная система против их пагубного влияния. Защита клетки от избытка кислородных радикалов и вызванных ими окислительных повреждений осуществляется функционированием антиоксидантной системы, которая включает антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные соединения, образующие редокс-буфер, витамины, альбумины, свободные жирные кислоты и комплексоны ионов металлов.

К антиоксидантным ферментам, нейтрализующим АФК, относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза. СОД катализирует дисмутацию 2-х молекул супероксида с образованием перекиси водорода и O_2 . Изоформы этого фермента присутствуют во всех клеточных компартментах, где возможно образование супероксида. Образующаяся при дисмутации супероксида перекись водорода нейтрализуется каталазой или глутатион- и тиоредоксин-пероксидазами в пероксисомах.

Внутриклеточный редокс-статус обеспечивается системой тиолов, в первую очередь глутатиона (GSH) и тиоредоксина (TRX), которые создают буферную систему для поддержания более восстановленных по сравнению с внеклеточной средой условий. Глутатион является важнейшим антиоксидантом в клетке, участвует в поддержании редокс-статуса за счет нейтрализации перекиси водорода: $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$. Регенерация восстановленного глутатиона (GSH) из глутатион-дисульфида (GSSG) происходит с помощью глутатион-редуктазы: $GSSG + НАДФН + H^+ \rightarrow 2GSH + НАДФ^+$. В условиях окислительного стресса из-за быстрого окисления глутатиона соотношение GSH/GSSG падает, но может быстро восстанавливаться до исходного уровня. В случае истощения GSH в какой-либо ткани, его обеспечение может происходить за счет выброса в кровь из депо (печень) [47]. Тиоредоксин действует как восстановитель дисульфидных связей в белках и донор электронов для TRX-пероксидазы, при этом не оказывает влияния на продукцию АФК или количество восстановленного глутатиона. Восстанавливается тиоредоксин с помощью тиоредоксин-редуктазы и НАДФН [40].

Свободнорадикальные процессы образования гипохлорит-аниона и гидроксил-радикала локализованы в цитоплазме и контролируются цитоплазматическими ферментами или природными водорастворимыми антиоксидантами. Например, таурин способен связывать гипохлорит-анион в форме хлораминового комплекса, дипептид карнозин и его производные нейтрализуют гидроксил-радикал. Большое значение для предотвращения ПОЛ, инициируемое в гидрофобном пространстве клеточных мембран, и уничтожения радикалов жирных кислот имеет локализованный в мембранах α -токоферол (витамин Е). Его высокая концентрация в биологических мембранах препятствует их повреждению свободными радикалами. Токоферол обрывает цепные реакции образования липидных пероксидов, превращаясь в радикал, который регенерирует как с помощью активных водорастворимых восстановителей типа аскорбата и глутатиона, так и с помощью гидрофобного убихинола.

Активное участие в предотвращении окисления мембранных белков и липидов клетки принимает убихинол (UQH_2), являющийся также как и убихинон (UQ), одной из форм коэнзима Q_{10} . С точки зрения антиоксидантной защиты убихинол является самой эффективной формой коэнзима Q_{10} . Для нейтрализации свободных радикалов убихинол отдает электрон, в отличие от убихинона, который, наоборот, принимает его. Убихинол проявляет ярко выраженные свойства антиоксиданта, предотвращая перекисное окисление мембранных липидов. Он достаточно эффективно обрывает цепной процесс образования перекисных радикалов, превращаясь в убисемихинон (UQH^{\cdot}), который затем может реагировать с новыми липидными радикалами, а также диспропорционировать с образованием UQ и UQH_2 :



Замечательное свойство убисемихинона состоит в том, что он легко включается в Q-цикл, при этом быстро восстанавливаясь в убихинол в ходе постоянно идущего естественного процесса транспорта электронов в дыхательной цепи. В любом случае, образующиеся формы CoQ_{10} способны включаться в Q-цикл, и тем самым антиоксидант убихинол постоянно регенерируется [37, 46].

Кроме явного проявления антиоксидантных свойств путем непосредственного взаимодействия с АФК, убихинол восстанавливает другой важнейший жирорастворимый антиоксидант – витамин Е. Убихинол взаимодействует с α -токофероксил-радикалом с образованием убисемихинон-радикала, который регенерируется за счет взаимодействия с другими радикалами или включения в Q-цикл дыхательной цепи митохондрий.

Заключение

В сложной системе регуляции многообразных функций клетки в физиологических условиях и в условиях воздействия на клетку патогенных факторов значительная роль принадлежит активным формам кислорода. Основным местом образования АФК в клетке являются митохондрии. Скорость образования АФК и активность индуцируемых ими реакций СРО зависят от силы действия на клетку патогенного фактора и определяют ответную реакцию клетки на это воздействие. АФК вместе с антиоксидантной системой клетки образуют единую равновесную регуляторную систему, призванную модулировать основные функции клетки. Равновесие этой системы нарушается при окислительном стрессе, когда деструктивная роль АФК преобладает над их сигнальной функцией. Например, при гипоксии и ишемии в зависимости от тяжести поражения АФК активируют реакции адаптации к воздействию гипоксического фактора либо запускают цепные реакции перекисидации и инициируют апоптоз клетки. Эти процессы, как и судьба самой клетки, напрямую зависят от функциональной активности митохондрий, образуемых в них АФК, которые выступают в качестве сигнальных молекул, индуцирующих синтез белковых регуляторных факторов.

АФК тесно функционально взаимосвязаны с другими регуляторными факторами клетки в различных сигнальных путях регуляции ключевых функций и участвуют в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на экстремальные воздействия. Знание патофизиологических и патобиохимических процессов, индуцируемых АФК непосредственно в клетке и её органеллах, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и функциональных изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие органических и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний. Не случайно антиоксидантная фармакотерапия все чаще используется в клинической медицинской практике [26].

Объекты образования АФК в клетке и реакции СРО можно использовать в качестве специфических мишеней для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новые возможности эффективной фармакотерапии с использованием лекарственных средств направленного регулирования процессов СРО. Это в свою очередь повышает возможности фармакологической адаптации организма, в частности, к состояниям гипоксии и ишемии [2, 17, 21]. Таргетная фармакологическая регуляция СРО может быть использована в терапии широкого круга заболеваний, связанных с деструктивным действием свободных радикалов и других АФК.

Литература

1. Гривенникова В. Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биологической химии. – 2013. – Т.53. – С. 245-296.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность новых производных кумарина // Вятский медицинский вестник. – 2004. – №2-4. – С. 40-43.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
5. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
6. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32.
7. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 47.
8. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биол. наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
10. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
12. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
13. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
14. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
15. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №5. – С. 15-18.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
20. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14.
21. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Дьяков М.Ю., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность комплексных соединений на основе аскорбиновой кислоты // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №2. – С. 35-41.
22. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке головного мозга. – Смоленск – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 176 с.
23. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46.
24. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Евсеев А.В., Меркулова Л.И. Фармакологическая коррекция активности процессов перекисного окисления липидов в динамике черепно-мозговой травмы // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1995. – Т.58, №1. – С. 46-48.

25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // *Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
26. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник СГМА.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
27. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода // *Проблемы гипоксии / Ред. Л. Лукьянова, И. Ушаков.* – М.: Изд-во Истоки, 2004. – С. 112-138.
28. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода // *Росс. физиологический журнал им. И.И. Сеченова.* – 2005. – Т.91, №6. – С. 636-655.
29. Силачев Д.Н. Изучение новых нейропротекторов на модели фокальной ишемии головного мозга: Автореф. дис... канд. биол. наук. – М., 2009. – 22 с.
30. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
31. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // *Патогенез.* – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
32. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 916 с.
33. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. – М.: ВИНТИ, 1994. – 176 с.
34. Chen Q., Vazquez E.J., Moghaddas S. et al. Production of reactive oxygen species by mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V.278, N38. – P. 36027-36031.
35. Fluey C., Mignotte B., Vayssiere J.L. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling // *Biochimie.* – 2002. – V.84, N2-3. – P. 131-141.
36. Ghosh A., Greenberg M.E. // Calcium signaling in neurons, molecular mechanisms and cellular consequences // *Science.* – 1995. – V.268(5208). – P. 239-247.
37. Kelso G.F., Porteous C.M., Coulter C.V. et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V.276, N7. – P. 4588-4596.
38. Korshunov S., Skulachev V., Starkov A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // *FEBS Letters.* – 1997. – V.416. – P. 15-18.
39. Kuo M.T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009. – V.11, N1. – P. 99-133.
40. Li C., Jakson R.M. // Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – V.282. – P. 227-241.
41. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – V.154, N5. – P. 597-601.
42. Maulic N., Goswami S., Galang N., Das D. Differential regulation of Bcl-2, AP-1 and NF-kappaB on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation // *FEBS Lett.* – 1999. – V.443. – P. 331-336.
43. Murphy M.P. Investigating mitochondrial radical production using targeted probes // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – V.32, N6. – P. 1011-1014.
44. Ross M.F., Ross T.D., Blaikie F.H. et al. Accumulation of lipophilic dicationic probes by mitochondria and cells // *Biochem. J.* – 2006. – Vol. 400. – P. 199-208.
45. Skulachev V.P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases // *J. of Alzheimers Dis.* – 2012. – V.28, N2. – P. 283-289.
46. Smith R.A., Kelso G.F., James A.M., Murphy M.P. Targeting coenzyme Q derivatives to mitochondria // *Methods Enzymol.* – 2004. – V.382. – P. 45-67.
47. Urso M.L., Clarkson P.M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation // *Toxicology.* – 2003. – V.189. – P. 41-54.
48. Zhang D., Chen Y., Campbell W. et al. Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel // *Circ. Res.* – 2001. – V.89. – P. 1177-1173.
49. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O. et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release, a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // *J. Exp. Med.* – 2000. – V.192. – P. 1001-1014.

Информация об авторах:

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 613.81/.84(486)

**ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАРКОМАНИЙ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**© Лелевич В.В.^{1,2}, Винацкая А.Г.¹, Лелевич С.В.², Тищенко Е.М.², Коноразов И.И.³¹Центр мониторинга за наркотиками и наркопотреблением УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80²УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80³Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220048, Минск, ул. Мясникова, 39

Резюме: Исследованы гендерные и возрастные аспекты распространенности наркопотребления в Республике Беларусь на основе анализа данных наркологической службы Министерства здравоохранения. Объектом исследования явились пациенты с синдромом зависимости от наркотических и ненаркотических психоактивных веществ, состоящие на наркологическом учете Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Анализ информации на потребителей ПАВ проводился по социально-эпидемиологическим и медицинским параметрам, которые рассчитывались из регистрационных карт наркопотребителей, впервые выявленных и снятых с учета в наркологических учреждениях республики. Обнаружены существенные гендерные и возрастные различия в распространенности отдельных групп психоактивных веществ – опиоидных наркотиков, каннабиноидов, ингалянтов, седативных и снотворных препаратов. Представленные данные свидетельствуют о необходимости учета гендерных и возрастных особенностей при разработке профилактических мер противодействия распространению наркоманий.

Ключевые слова: возрастные и гендерные особенности, наркологический учет, психоактивные вещества

**GENDER AND AGE ASPECTS OF THE PREVALENCE OF DRUG ABUSE IN THE REPUBLIC
OF BELARUS**Lelevich V.V.^{1,2}, Vinitskaya A.G.¹, Lelevich S.V.², Tishchenko Ye.M.², Konorazov I.I.³¹Drug Use Monitoring Center of Grodno State Medical University, Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80²Grodno State Medical University, Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80³Ministry of Health of the Republic of Belarus, 230048, Minsk, Myasnikov St., 39

Summary: Gender and age differences in incidences of drug abuse have been investigated on the basis of official data of the Narcological Service of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. The study involved patients with addictions syndrome to narcotic drugs and nonnarcotic psychoactive substances, registered in drug abuse reports of the Ministry of Health. Analysis of patients abused to psychoactive substances was performed on the basis of social and epidemiologic parameters given in registration charts of firstly diagnosed patients and taken off the National Narcological Register. Dependence on certain drugs (opioids, cannabinoides, inhalants, tranquilizers, and sedatives) was been shown to correlate with gender and age of registered drug abusers. The data obtained confirm the necessity of gender and age-related studies on drug abuse prevalence. They can be of practical use for development of preventive activities to combat the spread of drug addiction.

Key words: gender and age aspects, Narcological Register, psychoactive substances

Введение

В Республике Беларусь учет потребителей различных психоактивных веществ (ПАВ) параллельно проводится наркологическими учреждениями Министерства здравоохранения и Министерством внутренних дел. Наркологическая служба Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) представляет собой сеть специализированных амбулаторных и стационарных подразделений в системе медицинского обслуживания населения, осуществляющих лечебно-профилактическую, медико-социальную и медико-юридическую помощь больным алкоголизмом и наркоманией. Эти подразделения взаимодействуют с правоохранительными органами, другими учреждениями здравоохранения, с различными министерствами, ведомствами и общественными организациями. В системе здравоохранения РБ используется наркологический учет, или регистр не анонимных пациентов, которые находятся под диспансерным наблюдением в территориальных наркологических учреждениях в связи с употреблением наркотических и токсикоманических веществ и алкогольной зависимостью.

Проводимый в республике эпидемиологический мониторинг указывает на такие неблагоприятные тенденции наркологической ситуации, как снижение среднего возраста потребителей ПАВ, преимущественное распространение кустарных наркотиков и проблемного (инъекционного) способа их употребления, появление новых синтетических наркотиков [3-6]. Неблагоприятной тенденцией является факт вовлечения в число потребителей наркотиков молодежи, в том числе учащихся различных учебных заведений [1]. В разные годы наблюдения [3, 4], удельный вес женщин, злоупотребляющих различными ПАВ и состоявших на наркологическом учете МЗ РБ, варьировал от 15 до 20%.

Целью настоящего исследования явилось изучение гендерных и возрастных особенностей распространенности употребления наркотиков в Республике Беларусь на основе анализа данных наркологической службы Министерства здравоохранения.

Методика

Объектом исследования явились пациенты с синдромом зависимости от наркотических и ненаркотических ПАВ (МКБ-10: F11.2–F16.2, F18.2–F19.2) и лица, с пагубным их употреблением (МКБ-10: F11.1–F16.1, F18.1–F19.1), состоящие на наркологическом учете Министерства здравоохранения Республики Беларусь по состоянию на 1 января 2014 г. Анализ информации на потребителей ПАВ проводился по социально-эпидемиологическим и медицинским параметрам, которые рассчитывались из регистрационных карт наркопотребителей, впервые выявленных и снятых с учета в наркологических учреждениях республики. Данные из регистрационных карт вводились в компьютерную базу данных и подвергались статистической обработке. Для расчета показателя «распространенность потребления психоактивных веществ» (суммарного количества потребителей ПАВ, состоящих на учете на конец года в расчете на 100 тыс. населения) использовались сведения Национального статистического комитета Республики Беларусь о народонаселении республики.

Результаты исследования и их обсуждение

На начало 2014 г. в наркологических учреждениях МЗ РБ состояло на учете 15840 потребителей наркотических и ненаркотических ПАВ. Общереспубликанский показатель распространенности потребления ПАВ на 100 тысяч населения республики составил 167,3 человек и вырос в 1,5 раза по сравнению с уровнем 2007 г. (109,6 чел. на 100 тыс. населения) [6]. По данным Национального научного центра наркологии Минздрава России в 2013 г. во всех регионах РФ было зарегистрировано 532895 потребителей наркотиков, включая больных наркоманией и лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями. В расчете на 100 тыс. населения России суммарный показатель учтенной распространенности психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением различных ПАВ составил: 371,8 – для наркотиков, 19,5 – для ненаркотических ПАВ [8]. Следовательно, в РФ суммарный показатель распространенности потребления всех видов ПАВ почти в 2,4 раза превысил аналогичный показатель в Белоруссии.

В 2013 г. на наркологическом учете МЗ РБ состояли 13416 мужчин и 2424 женщины, что составило 305 и 48 человек в расчете на 100 тыс. мужского и женского населения республики (соотношение «мужчины/женщины» – 6,3/1). Сравнение этих данных с уровнем 2007 г. показало параллельное

увеличение численности зарегистрированных потребителей ПАВ обоих полов, однако мужчины чаще попадали в поле зрения наркологической службы. Так, за период 2007-2013 гг. численность выявленных мужчин, злоупотребляющих ПАВ, выросла на 56%, а женщин – на 47%. В 2007 г. показатели распространенности наркопотребления среди мужчин и женщин Белоруссии составляли 195,8 и 32,6 на 100 тыс. населения соответствующего пола [7].

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что употребление наркотиков является скорее «мужским феноменом» [2, 10]. С нейробиологической точки зрения различия среди мужчин и женщин в уровне проблем, связанных с приобщением к употреблению ПАВ, могут быть обусловлены гормонально опосредованными различиями в нейрохимических реакциях в ответ на введение наркотика [9].

На 1 января 2014 г. в наркологических учреждениях Белоруссии состояли на учете мужчины в возрасте от 9 до 72-лет. Возрастной диапазон женщин – потребителей ПАВ варьировал от 11 до 67 лет. Однако подавляющее большинство официально зарегистрированных потребителей ПАВ в Белоруссии принадлежали к возрастному диапазону от 20 до 39 лет – 77,4% мужчин и 76,5% женщин (рис. 1).

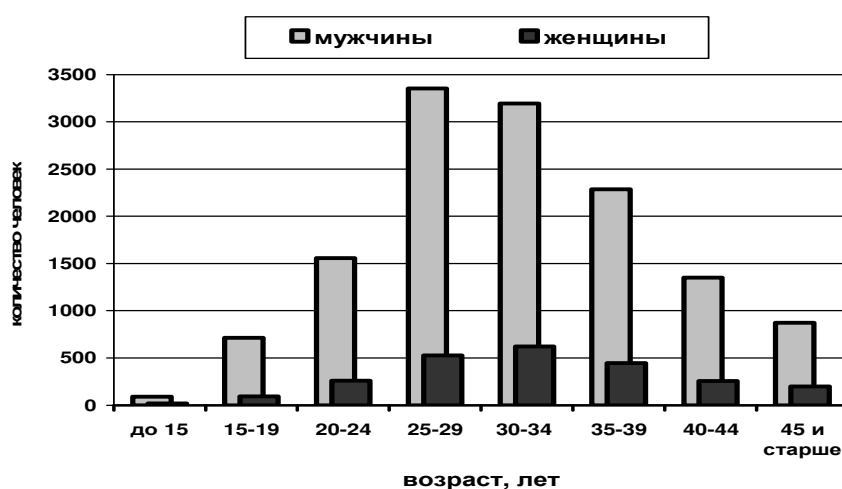


Рис. 1. Возрастное распределение мужчин и женщин, зарегистрированных на наркологическом учете МЗ РБ по состоянию на 1.01.2014 г.

Мужчины преобладали во всех возрастных группах учтенных наркопотребителей. Однако чем старше была анализируемая группа наркопотребителей, тем больше в ней было женщин, злоупотребляющих ПАВ. Так, среди молодых потребителей ПАВ в возрасте до 15 и 15-19 лет, удельный вес женщин составлял 10,6% и 11,6%, соответственно. В то же время, в возрастной группе пациентов от 45 лет, доля женщин составила 18,6%.

Ранее нами было установлено, что потребители ПАВ, проживающие в разных регионах Белоруссии, различались по целому ряду социально-эпидемиологических параметров, включая соотношения полов, возрастными особенностями и предпочтению различных видов ПАВ [6]. Мы исследовали особенности распространения отдельных видов психоактивных веществ среди наркопотребителей разных возрастов (табл.), а также среди мужчин и женщин, состоявших на наркологическом учете МЗ РБ в 2013 г. (рис. 2 и 3).

В 2013 г. большинство учтенных наркопотребителей Белоруссии употребляли опийные наркотики – 69,4%. Вторыми по распространенности ПАВ среди наркопотребителей на учете явились каннабиноиды (препараты конопли и синтетические каннабиноиды) – 18,1%, третьими по распространенности – ингалянты 7%. Потребители других основных группа психоактивных веществ распределились следующим образом: психостимуляторов (амфетамины, эфедрон и др.) – 4%; седативных и снотворных препаратов (бензодиазепины, барбитураты) – 2%; галлюциногенов – 1%; побочных ненаркотических веществ – 1,8% (табл.). Подавляющее большинство учтенных потребителей опиатов и опиоидов вводили наркотики инъекционно – 95,3%, а 65,4% из опийных потребителей имели диагноз «синдром зависимости от опиоидов».

Таблица. Распределение наркопотребителей, состоявших на наркологическом учете МЗ РБ на 1.01.2014 г., по возрасту и виду употребляемого психоактивного вещества (ПАВ)

Категория ПАВ	Возраст, лет						
	до 15	15-19	20-24	25-29	30-34	35 и старше	Все возрасты
Опийные наркотики, в т.ч.	0	39	652	2326	3076	4655	10748
Опий	0	29	509	1819	2265	3772	8394
Героин	0	1	23	77	187	234	522
Морфин	0	4	21	92	118	121	356
Кодеин	0	0	2	8	15	5	30
Метадон *	0	0	28	126	208	211	573
Каннабиноиды, в т.ч.	21	381	698	1000	422	280	2802
Курительные смеси *	19	208	67	19	10	11	334
Ингалянты	67	293	294	273	76	78	1081
Психостимуляторы	2	16	121	211	148	122	620
Галлюциногены	16	60	23	27	9	21	156
Седативные и снотворные препараты, побочные средства	2	18	26	44	84	259	433
Сумма	108	807	1814	3881	3815	5415	15840

Примечание: * – включая случаи сочетанного употребления наркотика и других ПАВ



Рис. 2. Доля потребителей различных психоактивных веществ среди мужчин, состоявших на наркологическом учете МЗ РБ на 1.01.2014 г.



Рис. 3. Доля потребителей различных психоактивных веществ среди женщин, состоявших на наркологическом учете МЗ РБ на 1.01.2014 г.

В зависимости от возраста удельный вес потребителей различных ПАВ распределился следующим образом (табл.). Так, немногочисленная группа детей и подростков в возрасте от 9 до 14 лет характеризовалась отсутствием лиц, применяющих инъекционные наркотики. В этой возрастной группе наиболее распространенным видом злоупотребления ПАВ оказалось вдыхание паров летучих растворителей (ацетон, бензин, клей) – 62% случаев. Обращает внимание также высокий процент 9-14-летних подростков, употребляющих курительные наркотики. В целом каннабиноиды (марихуану и курительные смеси, содержащие синтетические каннабиноиды) употребляли 19,4% зарегистрированных подростков. Употребление курительных смесей типа «Спайс» было выявлено у 17,6% подростков этой возрастной группы. Помимо этого, 16 подростков (14,8%) были зарегистрированы на наркологическом учете после отравления атропинсодержащими растениями: дурманом обыкновенным (*Datura stramonium L.*), беленой черной (*Hyoscyamus niger L.*).

В Белоруссии первые единичные случаи употребления курительных смесей, содержащих синтетические каннабиноиды и психостимуляторы, появились в 2012 г. С этого времени значительно выросло выявление лиц, употребляющих эти наркотики. Так, только за 1 квартал 2014 г. наркологическими учреждениями республики было зарегистрировано 266 потребителей курительных смесей, из которых 48% проживали в г. Минске. В то же время, за весь 2013 г. на наркологическом учете было зарегистрировано 334 случаев употребления этих смесей, причем 62% из них были молодые люди в возрасте от 15 до 19 лет.

С увеличением возраста среди белорусских наркопотребителей постепенно растет численность лиц, предпочитающих инъекционные наркотики опийной группы, на фоне снижения доли потребителей типичных «молодежных» ПАВ – ингалянтов, галлюциногенов и каннабиноидов (таблица). Так, среди 20-24 летних наркопотребителей удельный вес потребителей опийных наркотиков составил уже 36%, из которых преобладало инъекционное введение опия экстракционного, метадона и героина. В то же время удельный вес потребителей курительных наркотиков в этой возрастной группе уменьшилась до 38,5%, ингалянтов – до 16,2%, галлюциногенов – до 1,3%. В этой группе, отмечена самая высокая доля потребителей психостимуляторов, в основном, амфетаминов – 6,7% от всех учтенных наркопотребителей 20-24 лет.

Среди наркопотребителей старше 25 лет удельный вес лиц, употребляющих опийные наркотики, варьировал от – 60% в группе 25-29-летних, до 86% в группе потребителей старше 35 лет.

В 2013 г., половина всех учтенных наркопотребителей Белоруссии (53%) употребляли экстракционный опий, изготавливаемый из зерен и соломы растений рода *Papaver*. Доли потребителей героина составила – 2,2%, нелегального метадона – 3,6%, морфина и кодеина – 2,2%, грамадола – 1%.

Потребители опиатов и опиоидов разных возрастов предпочитали различные виды опийных наркотиков. Так, среди 15-19 летних белорусских потребителей ПАВ удельный вес лиц, предпочитающих экстракционный опий, составил всего 3,6%. Наркопотребители старших возрастов в большей степени употребляли опийные наркотики, и преимущественно – экстракционный опий. В группе учтенных потребителей ПАВ в возрасте 40-лет и старше доля лиц, употребляющих экстракционный опий, составляла уже 68,4%. Употребление метадона, героина и морфина было распространено в основном в возрастных группах от 20 до 39 лет (табл.).

Завоз в республику синтетических опиоидов способствовал появлению случаев регистрации на учете потребителей синтетических и полусинтетических опийных наркотиков [5]. В последние годы в Белоруссии участились случаи употребления синтетических опиоидов – трамадола, фентанила, 3-метилфентанила и декстрометорфана. В связи с тем, что кодеин-содержащие препараты отпускаются только по рецепту, в Белоруссии не были зарегистрированы случаи употребления дезоморфина.

С увеличением возраста уменьшалась численность потребителей производных конопли и курительных смесей, галлюциногенов и психостимуляторов. Если каннабиноиды употребляли только 25,8% учтенных наркопотребителей в возрасте от 25 до 29 лет, то в возрастной группе старше 35 лет их удельный вес составил всего 5,2%. В то же время, злоупотребление седативными и снотворными препаратами, а также побочными средствами было больше характерно для наркопотребителей старших возрастов. Так, 58% потребителей этих психоактивных веществ были старше 40 лет (табл.).

В предыдущих исследованиях были показаны гендерные различия в распространенности различных наркотиков среди белорусских потребителей ПАВ. Во все годы наблюдения процент выявленных потребителей опийных наркотиков был высок как среди мужчин, так и среди женщин [6, 7]. По данным за 2013 г. опиаты и опиоиды употребляли 79,2% женщин и 65,8% мужчин, состоявших на наркологическом учете МЗ РБ. В то же время, курение препаратов каннабиса и курительных смесей типа «Спайс» было более характерно для мужчин. В 2013 г. доля мужчин, употребляющих каннабиноиды, составила 19,9%, что превысило долю женщин, употребляющих эти наркотики (5,2%) (рис. 2 и 3). Среди 334 потребителей курительных смесей, состоявших на учете в наркологических учреждениях республики в 2013 г, доля женщин составили только 8% (27 случаев).

Помимо различий в предпочтении к вышеуказанным наркотикам, мужчины чаще употребляли ингалянты (7,3% мужчин против 4,2% женщин), психостимуляторы 94,1% мужчин против 3% женщин. В то же время среди женщин на учете было больше случаев немедикаментозного употребления седативных и снотворных препаратов, а также побочных средств (7,6% против 1,8% мужчин).

Проведенные исследования свидетельствуют о значительно меньших масштабах наркотизации населения Республики Беларусь, по сравнению с Российской Федерацией. Тем не менее, прозрачность границ и высокие темпы миграции населения способствуют формированию общих особенностей наркопотребления в этих странах. К ним относятся преобладание опийных наркотиков и инъекционного способа употребления ПАВ, преимущественное приобщение к ПАВ мужчин, и молодых возрастных групп. Представленные данные свидетельствуют также о необходимости учета гендерных и возрастных особенностей распространения наркоманий в стране при разработке профилактических мер противодействия распространению наркоманий.

Таким образом, анализ информации на официально зарегистрированных потребителях ПАВ в Беларуси свидетельствует о существенных гендерных и возрастных различиях в уровне распространенности различных психоактивных веществ.

Выводы

1. В Республике Беларусь злоупотребление наркотическими и ненаркотическими психоактивными веществами в большей степени распространяется среди мужчин, по сравнению с женщинами. В 2013 г. на наркологическом учете МЗ РБ состояли 305 мужчин и 48 женщин в расчете на 100 тыс. населения республики соответствующего пола.
2. Большинство мужчин и женщин, состоявших на учете в наркологических учреждениях МЗ РБ, употребляли наркотики опийной группы, в основном – экстракционный опий. В гораздо меньшей степени было распространено употребление нелегального метадона, героина и других опиатов и опиоидов. В 2013 г. удельный вес потребителей опиатов и опиоидов среди мужчин составил – 65,8%, среди женщин – 79,2%.

3. Обнаружены гендерные различия в распространенности отдельных видов ПАВ. В 2013 г. доля мужчин – потребителей каннабиноидов, превышала долю женщин, употребляющих аналогичные курительные наркотики (19,9% мужчин против 5,2% женщин). Мужчины также чаще становились на учет по употреблению ингалянтов и психостимуляторов. В то же время, доля женщин, злоупотребляющих седативными, снотворными и побочными препаратами (7,6%), превысила удельный вес мужчин, злоупотребляющих этими ПАВ (1,8%).
4. В 2013 г. возрастной диапазон мужчин и женщин, зарегистрированных на наркологическом учете МЗ РБ, варьировал от 9 до 72 лет. Однако подавляющее большинство учтенных наркопотребителей в Белоруссии были в возрасте от 20 до 39 лет.
5. Наркопотребители разных возрастов отличались предпочтением отдельных видов ПАВ. Так, в младших возрастных группах учтенных потребителей преобладали потребители ингалянтов, препаратов каннабиса, включая курительные наркотики, содержащие синтетические каннабиноиды. Инъекционное введение опийных наркотиков встречается только у наркопотребителей старше 20 лет, причем доля лиц, употребляющих эти наркотики, возрастает по мере увеличения возраста потребителя ПАВ.

Литература

1. Козловский А.В., Виницкая А.Г., Разводовский Ю.Е. Социально-эпидемиологическая характеристика несовершеннолетних потребителей психоактивных веществ // Мед. панорама. – 2008. – №13. – С. 49-51.
2. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Современное состояние наркоситуации в России по данным государственной статистики // Наркология. – 2009. – №8. – С. 41-46.
3. Лелевич В.В., Козловский А.В., Виницкая А.Г., Максимчук В.П. Наркопотребление и незаконный оборот наркотиков в Республике Беларусь. – Минск: Альтиора, 2006. – 46 с.
4. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В., Разводовский Ю.Е. Наркопотребление и незаконный оборот наркотиков в Республике Беларусь. – Минск: ООО «Полиграф», 2011. – 141 с.
5. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В., Разводовский Ю.Е. Некоторые аспекты наркопотребления в Республике Беларусь // Вопр. наркологии. – 2013. – №3. – С. 14-21.
6. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Разводовский Ю.Е., Лелевич С.В. Региональные особенности наркологической ситуации в Республике Беларусь. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 168 с.
7. Разводовский Ю.Е., Виницкая А.Г., Лелевич В.В. Гендерные аспекты распространенности злоупотребления наркотиками в Беларуси // Наркология. – 2010. - №11. – С. 22-27.
8. ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава России. Основные показатели деятельности наркологической службы в РФ в 2012-2013 гг. (статистический сборник). М., 2014.
9. Carroll M.E., Lynch W.J., Roth M.E. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies // Psychopharmacol. – 2002. – V.164, N2. – P. 121-137.
10. Degenhardt L., Chiu W-T., Sampson N. et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys // PLoS Med. – 2008 – V.5, N7. – P. 1053-1067.

Информация об авторах

Лелевич Владимир Валерьянович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением УО «Гродненский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: tishchenko.60@mail.ru

Виницкая Анна Георгиевна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: tishchenko.60@mail.ru

Лелевич Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и аллергологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: tishchenko.60@mail.ru

Тищенко Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: tishchenko.60@mail.ru

Коноразов Иван Иванович – кандидат медицинских наук, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: tishchenko.60@mail.ru

УДК 616-018.1

ДЕФИЦИТ α -ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ© **Вавиленкова Ю.А.¹, Мезенцева М.В.², Мешкова Р.Я.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 210019, Смоленск, ул. Крупской 28²ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

Резюме: Для аллергических заболеваний характерны сложные и недостаточно изученные особенности системы интерферона (ИФН). Изучали уровень продукции ИФН- α у больных поллинозом в разные периоды заболевания, а также на фоне различных методов терапии. Нами обследовано 75 больных поллинозом и 45 здоровых доноров. Индукцию ИФН осуществляли на клетках цельной крови по общепринятому модифицированному методу, позволяющему исследовать способность лейкоцитов продуцировать ИФН- α при вирусной стимуляции в системе *in vitro*. Выработку ИФН- α стимулировали вирусом болезни Ньюкасла (ВБН). Инкубацию и обработку клеток ВБН осуществляли в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Титрование ИФН проводили на монослойной культуре фибробластов человека М19 в среде Игла с 10% бычьей сывороткой (10⁵ кл/мл). Содержание ИФН- α в супернатантах клеточных культур оценивали по 50% подавлению цитопатического действия 100 ТЦД₅₀ вируса энцефаломиокардита мышей. Активность интерферона выражали в единицах логарифма титра – log₂ (титр-1), для α -интерферона – 0,1 log₂ (титр-1). Установлено, что при поллинозе имеет место дефицит продукции ИФН- α . После проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) установлено стойкое достоверное повышение продукции ИФН- α . При проведении фармакотерапии не выявлено достоверного изменения продукции данного типа интерферона. Подавление ИФН-синтезирующей активности лейкоцитов в системе *in vitro* подтверждает антагонистические отношения IgE и ИФН- α .

Ключевые слова: поллиноз, система интерферона, интерферон- α , аллерген-специфическая иммунотерапия

 α -INTERFERON DEFICIENCY IN POLLEN ALLERGY PATIENTSVavilenkova J.A.¹, Mezentseva M.V.², Meshkova R.Y.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St. 28²SO SRIEM after N. F. Gamalei RAMS, Russia, 123098, Moscow, Gamaleya St. 18

Summary: Role of interferons in allergic diseases is complex and not clear enough. The aim of the study was to evaluate α -interferon production in patients with pollinosis during certain periods of the disease and following various types of therapy. A total of 75 patients with pollinosis and 45 healthy controls were enrolled in the study. We assessed the level of α -interferon production by activated leukocytes *in vitro*. Interferon level was measured with the cytopathic effect reduction assay. Interferon induction was performed in whole blood cells with Newcastle virus for 24 hours at 37°C with 5% CO₂. Interferon level in supernatant was measured with the cytopathic effect reduction assay using encephalomyocarditis virus and human M19 fibroblast cells cultured in Eagle medium with 10% fetal bovine serum (10⁵ cell/ml). We concluded that there can be α -interferon deficiency in patients with pollinosis. In allergen specific immunotherapy there was a significant stable increase in α -interferon production. We have not identified any significant change in α -interferon production following any medical therapy. Suppression of α -interferon production by leucocytes *in vitro* confirms inhibitory effect of IgE onto interferon synthesis.

Key words: pollinosis, interferon system, IFN- α , allergen specific immunotherapy

Введение

Для аллергических заболеваний характерны сложные и недостаточно изученные особенности системы интерферона (ИФН). Существует предположение о первичности нарушений в системе ИФН у лиц с аллергическими заболеваниями [6, 9, 12]. В частности, при исследовании уровня ИФН- γ у новорожденных детей с положительным семейным аллергологическим анамнезом, у части из них обнаружено снижение его секреции. Впоследствии у всех детей со сниженным уровнем данного цитокина развились аллергические заболевания, что позволило авторам выдвинуть предположение о прогностической значимости снижения синтеза ИФН в развитии атопии [6, 12].

Показано так же, что ИФН- α является антагонистом продукции IgE [11, 13]. Получены данные, свидетельствующие о способности данного цитокина влиять на экспрессию рецептора IL-12 и, что, в свою очередь, может повлиять на дифференцировку Th0-лимфоцитов в сторону Th1 [2, 10, 13]. С другой стороны, имеются сведения о роли ИФН- α в подавлении синтеза цитокинов Th1-лимфоцитами [10, 11, 13].

При бронхиальной астме показана зависимость интенсивности ИФН-генеза и содержания ИФН- α и ИФН- γ от периода заболевания [7]. В частности, авторами описано, что в период обострения астмы повышен уровень сывороточного ИФН, что сочеталось со снижением продукции ИФН- α и ИФН- γ . В период ремиссии аллергических заболеваний большинством исследователей отмечается угнетение ИФН-генеза [4, 5, 10, 12]. Ранее нами исследовано состояние системы ИФН при сезонной аллергии, показаны изменения активности синтеза ИФН различных типов [1]. Однако проведенный анализ литературы показал, что остается нерешенным вопрос об изменении продукции ИФН- α в зависимости от периода течения поллиноза и способа применяемой терапии.

Целью работы явилось изучение уровня продукции ИФН- α у больных поллинозом в разные периоды заболевания, а также на фоне различных методов терапии.

Методика

Нами обследовано 75 больных поллинозом и 45 здоровых доноров. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от способа применяемой терапии: I группа – пациенты, получавшие предсезонную подкожную аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) (n=40); II группа – пациенты, получавшие фармакотерапию в соответствии с федеральными стандартами в период обострения поллиноза (n=35); III группа – здоровые доноры (n=40). Средний возраст пациентов I группы составил $26,7 \pm 11,5$ лет, II группы – $33,8 \pm 10,43$ года, в контрольной группе – $31,15 \pm 9,78$ год. Средняя давность заболевания в исследуемых группах составила 8,82 года (соответственно в I группе $9,26 \pm 5,54$, во II группе $8,38 \pm 6,77$ лет). Показатели системы интерферона исследовали в период межсезонной ремиссии (в I группе до и после курса АСИТ), а также в период палинации причинно значимых аллергенов.

Индукцию ИФН осуществляли на клетках цельной крови по общепринятому модифицированному методу, позволяющему исследовать способность лейкоцитов продуцировать ИФН- α при вирусной стимуляции в системе *in vitro* [1, 2]. Выработку ИФН- α стимулировали вирусом болезни Ньюкасла (ВБН). Инкубацию и обработку клеток ВБН осуществляли в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . Титрование ИФН проводили на монослойной культуре фибробластов человека М19 в среде Игла с 10% бычьей сывороткой (10^5 кл/мл). Содержание ИФН- α в супернатантах клеточных культур оценивали по 50% подавлению цитопатического действия 100 ТЦД₅₀ вируса энцефаломиокардита мышей. Активность интерферона выражали в единицах логарифма титра – $0,1 \log_2$ (титр⁻¹) [3, 6].

При математической обработке результатов исследования использовали общепринятые методы вариационной статистики. Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования установлено, что лейкоциты периферической крови здоровых лиц способны вырабатывать в среднем $2,05 \pm 0,11$ $0,1 \log_2$ ИФН- α , что соответствует циркуляции 128-640 МЕ/мл. В период межсезонной ремиссии больных поллинозом уровень синтеза составлял $0,385 \pm 0,009 \log_2$ ИФН- α . Титр индуцированного ИФН- α варьировал от 10 до 80 МЕ/мл и был достоверно ниже, чем в группе здоровых доноров (соответственно, $0,385 \pm 0,009$ и $2,05 \pm 0,11$, $p < 0,05$). Лейкоциты периферической крови больных в сезон палинации причинно значимых растений вырабатывали в среднем $0,43 \pm 0,0079 \log_2$ ИФН- α . Титр индуцированного ИФН- α варьировал в пределах от 1 до 7 \log_2 , что соответствует циркуляции от < 10 до 160 МЕ/мл (лишь у 2 пациентов титр достиг нормальных величин) и оказался достоверно ниже, чем в группе здоровых доноров (соответственно, $0,43 \pm 0,0079$, $2,05 \pm 0,11$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели продукции ИФН- α у больных поллинозом в разные периоды заболевания

Периоды течения поллиноза	Титр ИФН- α (M \pm m, МЕ/мл)
Межсезонная ремиссия	0,385 \pm 0,009*
Сезонное обострение	0,43 \pm 0,0079**
Контрольная группа (здоровые доноры)	2,05 \pm 0,11

Примечание: * $p < 0,05$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных в период межсезонной ремиссии в сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,001$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных в период сезонного обострения в сравнении с контрольной группой

Как видно из представленных данных, достоверных различий продукции ИФН- α у больных поллинозом в период межсезонной ремиссии по сравнению с периодом сезонного обострения выявлено не было. Таким образом, выявленные нами изменения показывают, что у больных поллинозом имеет место выраженное достоверное снижение выработки ИФН- α по сравнению со здоровыми донорами независимо от периода заболевания.

Следующим этапом исследования было изучение влияния различных видов терапии поллиноза на изменение продукции ИФН- α у больных. В частности, при изучении влияния АСИТ нами выявлено, что по окончании курса терапии имеет место достоверное повышение продукции ИФН- α по сравнению с исходными данными у этих пациентов в исследуемой группе (соответственно 0,385 \pm 0,16, 0,567 \pm 0,09, $p < 0,05$). Тем не менее, следует отметить, что уровень ИФН- α не достигал уровня продукции данного цитокина в контрольной группе.

В период палинции причинно значимых растений в группе пациентов, получавших предсезонную АСИТ, продукция ИФН- α оставалась на уровне, достигнутом после окончания АСИТ и не снижалась, но также не достигала уровня ИФН- α в контрольной группе (соответственно 0,602 \pm 0,06 и 2,05 \pm 0,11, $p < 0,05$).

В группе пациентов, получавших в период палинции причинно-значимых растений фармакотерапию (табл. 2), синтез ИФН- α также сохранялся на низком уровне, достоверно отличаясь от такового у пациентов первой группы и здоровых доноров, соответственно 0,398 \pm 0,094, 0,602 \pm 0,06, 2,05 \pm 0,1 ($p < 0,001$).

Таблица 2. Влияние АСИТ и фармакотерапии на синтез ИФН- α у пациентов с поллинозом

Способ терапии		Период течения поллиноза	
		Межсезонная ремиссия	Сезон палинции причинно-значимых растений
АСИТ	До курса лечения	0,385 \pm 0,009*	0,602 \pm 0,06
	После курса АСИТ	0,567 \pm 0,09**	
Фармакотерапия		0,385 \pm 0,009 [#]	0,398 \pm 0,094 ⁺
Контрольная группа (здоровые доноры)		2,05 \pm 0,11	

Примечание: * $p < 0,001$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных в период межсезонной ремиссии до АСИТ в сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,05$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных поллинозом до и по окончании курса АСИТ; [#] $p < 0,001$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных в период межсезонной ремиссии до начала фармакотерапии в сравнении с контрольной группой; ⁺ $p < 0,05$ – степень достоверности различий уровня синтеза ИФН- α у больных поллинозом в период палинции причинно-значимых растений на фоне фармакотерапии в сравнении с контрольной группой

Как видно из представленных данных, после проведения АСИТ имеет место стойкое достоверное повышение продукции ИФН- α ($p < 0,01$) как непосредственно после окончания курса АСИТ, так и сохранение тенденции к активации его синтеза в период палинции причинно значимых растений. В то же время при проведении фармакотерапии не выявлено достоверного изменения продукции данного типа интерферона.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что при поллинозе имеет место дефицит продукции ИФН- α как в период сезонного обострения, так и в ремиссию заболевания. После проведения АСИТ установлено стойкое достоверное повышение продукции ИФН- α ($p < 0,01$) непосредственно после

окончания курса и сохранение тенденции к активации его синтеза в период палинации причинно значимых растений. При проведении фармакотерапии не выявлено достоверного изменения продукции данного типа интерферона. Подавление ИФН-синтезирующей активности лейкоцитов в системе *in vitro* подтверждает антагонистические отношения IgE и ИФН- α . Поскольку поллиноз – это классическое IgE-опосредованное заболевание, и известны сведения о том, что АСИТ снижает синтез IgE, при этом повышается синтез ИФН- α , это делает возможным в дальнейшем включение ИФН- α в комплекс терапии у больных поллинозом.

Литература

1. Алферов В.П., Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Малиновская В.В. Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы // Рос. семейный врач. – 1998. – №1. – С.35-41.
2. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона // Вест. СГМА. – 2012. – №2. – С. 74-82.
3. Вавиленкова Ю. А., Мезенцева М.В., Мешкова Р.Я. Состояние системы интерферона у больных поллинозом и ее изменения при аллергенспецифической иммунотерапии // Рос. аллерг. журнал. – 2008. – №1 (Прил. 1). – С. 54-55.
4. Георгадзе И.И., Чурадзе Т.А., Миминошвили И.Т. Роль интерферона в патогенезе и течении бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 1988. – №10. – С. 110-111.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 155 с.
6. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // Иммунология. – 1993. – №5. – С. 11-13.
7. Порядин Г.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М. и др. Активационные процессы в лимфоцитах пациентов с латентной сенсibilизацией // Патофиз. и эксперим. терапия. – 2012. – №1. – С. 9-18.
8. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Роль интерферонов в противовирусной защите организма // Сиб. мед. журнал. – 2000. – №3. – С. 5-9.
9. Щеврук А.Н., Вдовиченко В.П., Бронская Г.М. и др. Интерфероны в современной фармакотерапии // Вест. СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 66-73.
10. Essayan D.M., Krishnaswamy G. Differential regulation of antigen-induced IL-4 and IL-13 generation from T-lymphocytes by IFN-alpha // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – V.103, N1. – P. 451-452.
11. Hillyer R., Raviv N. Subtypes of I type IFN differentially enhance cytokine expression by suboptimally stimulated CD4(+) T cells // Eur. J. Immunol. – 2013. – V.43, N12. – P. 3197-3198.
12. Scadding G., Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy in preschool children // Pediatr. Allergy Immunol. – 2012. – V.23. – P. 688-689.
13. Vandebroek K., Goris A. Cytokine gene polymorphisms in multifactorial diseases: gateways to novel targets for immunotherapy? // Trends Pharm. Sci. – 2003. – V.24, N6. – P. 132-136.

Информация об авторах

Вавиленкова Юлия Анатольевна – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vavilenkova@gmail.com

Мезенцева Марина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра по интерферонам ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. E-mail: vavilenkova@gmail.com

Мешкова Раиса Яковлевна – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: klinimall@smolgm.ru.

УДК 616-072.7

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ДОППЛЕРОГРАФИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье обсуждаются возможности применения качественной оценки кровотока почек по стандартизированной методике у детей подросткового возраста, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. Был обследован 41 пациент, которым проводилась доплерография.

Ультразвуковое исследование почек проводилось при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы АНГИОДИН-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС» Россия). Выявлено, что у детей с ожирением и метаболическим синдромом определяется высокая частота регистрации 2, 3 и 4 типов почечного кровотока, характеризующих его снижение.

Для детей с ожирением и метаболическим синдромом режим энергетического доплера с применением стандартизированной схемы оценки позволяет более точно определить интенсивность почечного кровотока за счет высокой воспроизводимости методики.

Ключевые слова: дети, почки, ожирение, метаболический синдром, ультразвуковая диагностика

STANDARDIZATION OF QUALITY EVALUATION OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY OF THE KIDNEYS IN CHILDREN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Borsukov A.V., Bekezin V.V., Kozlova E.U.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Diagnostic value of qualitative assessment of renal blood flow intensity with a standardized procedure in adolescents with obesity and metabolic syndrome is discussed in the paper. The study involved 41 patients investigated with a Doppler ultrasound technique.

Ultrasonography was performed with a digital portable ultrasound system ANGIODIN-Sono/P-Ultra ("BIOSS", Russian). Children with obesity and metabolic syndrome have been found to have high frequency of registration 2, 3, and 4 types of renal blood flow, witnessing the decline in its intensity.

Power Doppler technique with a standardized evaluation scheme is able to determine the intensity of renal blood flow in children with obesity and metabolic syndrome rather accurately due to the high reproducibility of the technique.

Key words: children, kidney, obesity, renal, metabolic syndrome, ultrasonic diagnostics

Введение

Стремительный рост распространенности ожирения у детей и подростков, высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена, а также обусловленные этим высокие риски кардиоваскулярной патологии определяют необходимость изучения метаболического синдрома в этой возрастной группе [1, 2]. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, окислительный стресс играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии [3, 4, 6]. Высокое артериальное давление, в свою очередь, сказывается на состоянии почек и приводит к формированию нефропатий. В иностранной литературе имеются данные, указывающие на развитие у пациентов с морбидным ожирением еще до возникновения микроальбуминурии увеличения размеров клубочка – гломеруломегалии, а также изменений, сходных с проявлениями ранней диабетической нефропатии [12]. Таким образом, представляет интерес изучение состояния почек у детей с ожирением, в частности почечного кровотока. Следует отметить, что идеальный метод исследования почечных сосудов в педиатрической практике должен быть точным, простым, быстрым. В связи с этим определилась цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить возможность стандартизации в качественной оценке кровотока почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом в режиме энергетического доплера.

Методика

На базе педиатрического отделения №1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» города Смоленска был обследован 41 ребенок в возрасте от 11 до 17 лет. Все пациенты были разделены на три группы. Первая группа – дети с первичным ожирением (n=17), вторая группа – дети с метаболическим синдромом (абдоминальное ожирение + артериальная гипертензия + дислипидемия) (n=14). В контрольную группу вошли дети 2-й группы здоровья с нормальной массой тела (n=10), не имеющие патологии мочевыделительной системы. Группы были однородными по полу и возрасту.

У всех обследованных детей оценивали антропометрические (вес, рост, окружность талии, индекс массы тела) и клиничко-anamнестические данные, общий и биохимический анализы крови с определением параметров липидного и углеводного обменов, протромботический статус, функцию почек по пробе Зимницкого, скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формуле Шварца, пероральный глюкозотолерантный тест. Определяли микроальбуминурию (тест-система Микроальбуфан) и проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Ультразвуковое исследование почек проводилось при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы АНГИОДИН-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС» Россия) в положении больного лежа на животе. В этом положении из-за небольшой толщины мышц поясничной области и слабо развитого подкожно-жирового слоя почки видны в различных плоскостях [9]. Исследование проводилось электронным конвексным датчиком 3-6 МГц и включало: В режим с оценкой размеров, расположения, контуров почек; режим энергетического доплера с качественной оценкой интенсивности кровотока на общую площадь почек в проекции максимальной площади почек в продольном сечении. Выполнялось многоплоскостное сканирование с одновременным выведением в зону оценки не менее 4-х сегментарных артерий. Оценка изменений ультразвуковых критериев градуировалась по стандартизированной шкале оценки (табл. 1) от 0 до 4 (норма – тип 0, усиление – тип 1, снижение минимальное – тип 2, снижение среднее – тип 3, снижение максимальное – тип 4).

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке антропометрических показателей была выявлена тенденция ($p>0,05$) к более высоким показателям массы тела в группе детей с метаболическим синдромом ($93,17\pm 19,13$ кг) по сравнению с детьми с ожирением ($89,75\pm 14,77$ кг). Аналогичная тенденция отмечена и относительно показателей индекса массы тела, который в 1-й группе составил $32,54\pm 4,98$ кг/м² против $30,93\pm 3,1$ кг/м² во 2-й группе ($p>0,05$).

При оценке углеводного обмена у детей с метаболическим синдромом регистрировался один случай выявления показателей сахара крови, соответствующих нарушенной гликемии натощак. В целом различий по уровню гликемии у детей 1-й и 2-й групп получено не было: средние показатели гликемии натощак в первой группе составили $5,5 \pm 0,64$ ммоль/л, во второй группе – $5,27 \pm 0,41$ ммоль/л.

Анализ показателей липидного спектра выявил достоверное повышение триглицеридов у детей с метаболическим синдромом по сравнению с детьми с ожирением: показатель триглицеридов в 1-й группе составил $2,00\pm 0,08$ ммоль/л против $1,01\pm 0,03$ ммоль/л у детей с ожирением. Показатели уровня общего холестерина (ОХ), ОХ ЛПВП, ОХ ЛПНП, коэффициента атерогенности достоверных различий не имели.

По результатам СМАД у детей 2-й группы регистрировалась артериальная гипертензия: у 8 детей – лабильная (72,7 %) и у 3-х – стабильная (27,3 %). АГ у всех детей с метаболическим синдромом была 1-й степени, высокого риска.

При проведении качественной оценки кровотока почек в режиме энергетического доплера по стандартизированной методике (табл. 2) у детей 1-й группы регистрировался тип 2 в 23,5 % случаев, тип 3 и 4 – в 17,6 % случаев каждый тип соответственно.

Нормальный почечный кровоток определялся у 7 детей (41,2 %).

Таблица 1. Стандартизированная шкала оценки доплерографии почек

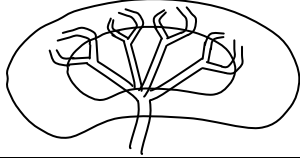
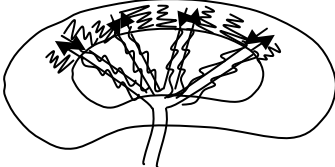
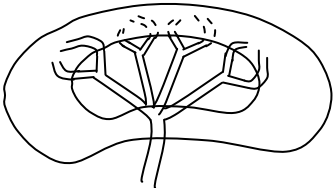
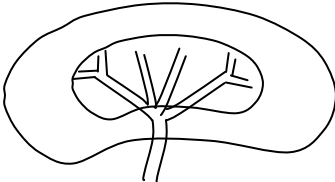
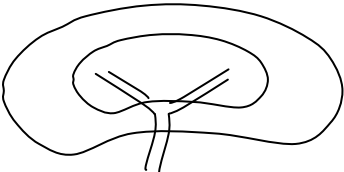
Типы	Схема	Характеристика
Тип 0		В норме прослеживаются все сосуды почечного синуса и не менее 90 процентов структур паренхиматозного слоя почки.
Тип 1		При усилении определяется общая почечная артерия, сегментарные; междольковые артерии сосудистого русла паренхимы четко не оцениваются из-за слияния цветковых зон в одну цветовую зону с разнонаправленным турбулентным кровотоком.
Тип 2		Минимальное снижение характеризуется визуализацией общей почечной артерии, сегментарных, междольковых и частично дуговых (до 50 процентов от всех дуговых сосудов, междольковые не определяются).
Тип 3		При умеренном снижении прослеживается общая почечная артерия, сегментарные, частично междольковые (до 50 процентов долевого), междольковые не определяются.
Тип 4		При максимальном снижении определяются общая почечная артерия, частично сегментарные. Междольковые, дуговые, междольковые не определяются.

Таблица 2. Частота встречаемости различных типов кровотока по данным энергетического доплера у обследованных детей

Группы	Типы кровотока по стандартизированной шкале (абс., %)					
	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Тип 3 и 4
1-я группа (n=17)	7 (41,2%)	0 (0%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	6 (35,3%) ^{^*}
2-я группа (n=14)	2 (14,3%)*	0 (0%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	8 (57,2%)*	11 (78,6%)*
Контрольная группа (n=10)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й, 2-й групп и контрольной группой;

[^] – достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й и 2-й групп

У детей с метаболическим синдромом тип 2 выявлялся в 8% случаев, тип 3 – в 21% случаев и тип 4 – в 57% случаев. Неизмененный почечный кровоток регистрировался у 2-х детей (14,3%). В контрольной группе все дети имели 0 тип кровотока почек.

Как известно, почка должна постоянно регулировать свой кровоток, в связи с тем, что в случае его снижения выполнение ее функций окажется затруднительно [10]. Почечную гемодинамику можно объективно оценить с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) [5, 11]. Метод ЦДК имеет ряд ограничений, которые снижают его диагностические возможности. Режим энергетического доплера позволяет кодировать низкоскоростные потоки со значительно более

высоким качеством. Кроме того, отсутствует aliasing-эффект, поскольку принцип обработки доплеровского сигнала не включает анализ скорости [7, 8].

Таким образом, использование стандартизированной качественной оценки доплерографии почек позволяет выявить ранние изменения почечного кровотока при отсутствии различий в эхоструктуре почек по данным УЗИ. Данные изменения свидетельствуют о возможной роли почек в патогенетических механизмах формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением.

Выводы

1. У детей с ожирением и метаболическим синдромом определяется высокая частота регистрации 2, 3 и 4 типов почечного кровотока, характеризующих его снижение.
2. Для детей с ожирением и метаболическим синдромом режим энергетического доплера с применением стандартизированной схемы оценки позволяет более точно определить интенсивность почечного кровотока за счет высокой воспроизводимости методики и ее низкой операторозависимости.

Литература

1. Балыкова Л.А. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. – 2010. – №3. – С.127-134.
2. Бекезин В.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков // Сб. науч. тр. 1-й межрегион. науч.-практич. конф. с междунар. уч. «Актуальные вопросы педиатрии». – 2014. – С. 8-19.
3. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Профилактич. и клинич. медицина.– 2009.– №2. – С. 49-53.
4. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей. – М., 2013. – 36 с.
5. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. – М., 2007. –336 с.
6. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимova И.Л. Влияние метформина на состояние сердечно–сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом // Вест. педиатрич. фармакол. и нутрициологии. – 2005. – №4.– С. 20-24.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.– М., 2003. – 324 с.
8. Назаренко Г.И. Допплерографические исследования в уронефрологии. – М., 2002. – 152 с.
9. Пыков М.И., Гуревич А.И., Кошечкина Н.А. и др. Детская ультразвуковая диагностика // Уронефрология. Т.2. – М.: Видар, 2014. – 240 с.
10. Пыков М.И. Почечная венозная гемодинамика у здоровых детей 10-17 лет // Ультразвуковая и функц. диагностика. – 2009. – №6. – С.108-113.
11. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов. – М., 2008. – 645 с.
12. Goumenos D.S., Kawar B. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – V.24, N12. – P. 3732-3738.

Информация об авторах

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bor55@yandex.ru

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Козлова Елена Юрьевна – аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: keu83smol@rambler.ru

УДК 614.27

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕНЕДЖМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

© Крикова А.В., Крюкова Н.О., Максименкова К.И.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Деятельность в условиях современного фармацевтического рынка обуславливает необходимость пересмотра традиционных подходов к управлению человеческими ресурсами. В этих условиях растет число социально-психологических исследований, посвященных решению проблем, затрагивающих различные аспекты трудовой деятельности фармацевтических специалистов. Результаты исследований активно внедряются в практику работы фармацевтических организаций. Профессионально значимые качества – совокупность качеств личности, позволяющих ей наиболее успешно выполнять определенную профессиональную деятельность. Выполнение своих функций фармацевтическим работником, кроме того, требует от человека наличия особых качеств – готовности к общению, работоспособности, терпеливости, выдержки и внимания – при высокой психологической подготовленности. Немаловажным является и то, что межличностные отношения сотрудников существенно влияют на эффективность совместной деятельности, так как в ситуации негативного развития отношений эффективность совместной деятельности снижается и наоборот. Учет социально-психологических особенностей позволяет повысить эффективность деятельности аптечных организаций в условиях рынка. В статье представлены результаты изучения психологических характеристик четырех малых групп при использовании методики диагностики межличностных отношений – тест Т. Лири, рассмотрена возможность использования данной методики для применения в кадровом менеджменте аптечных организаций.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, фармацевтические специалисты, социально-психологические исследования

APPLICATION OF SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL STUDY RESULTS IN MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL COMPANIES

Krikova A.V., Kryukova N.O., Maksimenkova K.I.

Smolensk State Medical University, 214019, 28, Krupsky St., Smolensk, Russia

Summary: Modern pharmaceutical market requires certain changes in traditional understanding of human resources management. The number of the social and psychological studies devoted to the problems affecting various aspects of pharmaceutical specialists work has increased. Results of the studies are actively implemented into practice of pharmaceutical companies. Professionally significant features representing a set of personal qualities contributing to professional success are analyzed. Pharmaceutical business is sure to require specific qualities of a personality: motivation for communication, working capacity, patience and attentiveness in a high level of psychological readiness. Interpersonal relations of the staff have a significant influence on efficiency of team-work. Taking social and psychological features into account allows improving the efficiency of the pharmaceutical business. Study of psychological characteristics of four small groups, the technique of diagnostics of the interpersonal relations is presented in the paper. The study involved Timothy Leary's test. It demonstrated an opportunity to use successfully the technique in staff management in pharmaceutical business.

Key words: pharmaceutical market, pharmaceutical specialists, social and psychological research

Введение

Деятельность фармацевтических организаций протекает в условиях, характеризующихся динамичностью внешней среды, внедрением инновационных технологий, сменой установок индивидуального сознания в сфере потребления лекарственных средств, ростом социальной ответственности перед потребителями и обществом, а также высокой конкуренцией в розничном звене. В современных условиях предъявляются новые требования к управлению трудовыми

ресурсами в фармацевтической отрасли. Становится очевидной актуальность, многоплановость и сложность исследований социально-психологических проблем, которые возникают в фармацевтической отрасли.

Актуальной является проблема формирования гармоничных отношений в малой группе, влияющих на эффективность совместной деятельности сотрудников. По данным социологического исследования [2] была выявлена специфика социально-психологического климата аптечных коллективов: низкая степень сплоченности; преобладание деловых отношений над межличностными; более высокая удовлетворенность отношений с коллегами по работе, чем с руководителями. В аптеках с низким уровнем удовлетворенности взаимоотношениями с руководством потенциальная текучесть превысила 50%. Отрицательное влияние на отношение к труду оказывают: низкий уровень оплаты труда, малая вероятность возможности продвижения по службе, социально-бытовые условия [1]. В результате использования оригинальной методики [4] были получены данные о состоянии социально-психологического климата в аптечных организациях. Установлено, что в 76,5% фармацевтических организаций существует высокий уровень социально-психологического климата. В 11,7% организаций – уровень социально-психологического климата колеблющийся, что требует повышения управленческой квалификации руководителей и существенной корректировки стиля их деятельности. В 11,8% коллективов зафиксирован низкий уровень социально-психологического климата, что говорит об отсутствии у руководителей умения управлять персоналом.

В настоящее время понятия «стиль руководства», «социально-психологический климат» рассматриваются как важные составляющие корпоративной культуры аптечных организаций, учитывающие как их торговую, так и социальную функции, и влияющие на успех или неудачу аптечной организации на рынке.

Целью исследования явилось изучить психологические характеристики группы испытуемых, используя методику диагностики межличностных отношений – тест Тимоти Лири, рассмотреть возможность использования данной методики для применения в кадровом менеджменте аптечных организаций.

Методика

Одной из методик диагностики межличностных отношений является тест Тимоти Лири [6]. Методика создана Т. Лири, Г. Лефоржем, Р. Сазеком в 1954 г. и предназначена для исследования представлений субъекта о себе и идеальном «Я», а также для изучения взаимоотношений в малых группах. С помощью данной методики выявляется преобладающий тип отношений к людям в самооценке и взаимооценке.

Для представления основных социальных ориентаций Т. Лири разработал условную схему в виде круга, разделенного на секторы. В этом круге по горизонтальной и вертикальной осям обозначены четыре ориентации: доминирование-подчинение, дружелюбие-враждебность. В свою очередь эти секторы разделены на восемь секторов (октанты) – соответственно более частным отношениям.

В рамках настоящего исследования составлен психологический портрет обучающихся на фармацевтическом факультете ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Были протестированы обучающиеся по очной форме обучения четырех групп 5 курса фармацевтического факультета: в первой – 10 человек, во второй – 12 человек, в третьей – 9 человек и в четвертой – 7 человек.

Опросник теста Тимоти Лири содержит 128 оценочных суждений, из которых в каждом из 8 типов отношений образуются 16 пунктов, упорядоченных по восходящей интенсивности. Методика построена так, что суждения, направленные на выяснение какого-либо типа отношений, расположены не подряд, а особым образом: они группируются по 4 и повторяются через равное количество определений. При обработке подсчитывается количество отношений каждого типа.

Результаты исследования и их обсуждение

Обобщение литературных данных за последние 20 лет [5] свидетельствует, что развитие социально-психологических исследований в фармацевтической отрасли в эти годы в значительной мере было стимулировано потребностями практики и было направлено на решение проблем, возникающих в следующих сферах трудовой деятельности фармацевтических работников: человек

и профессия; отношение к труду (удовлетворенность трудом, социально-психологический климат коллектива); кадровый менеджмент; взаимоотношения с потребителями.

Установлено, что социально-психологический климат аптечных коллективов; отношение сотрудников к профессии, работе, руководству, коллегам, а также потенциальная текучесть кадров, лидерство и авторитетность официального руководителя непосредственно сказывается на результатах труда и здоровье работников аптечных организаций [3].

После обработки собственных данных тестирования всех групп обучающихся были получены следующие результаты, которые представлены в виде диаграмм на рис. 1 и 2.

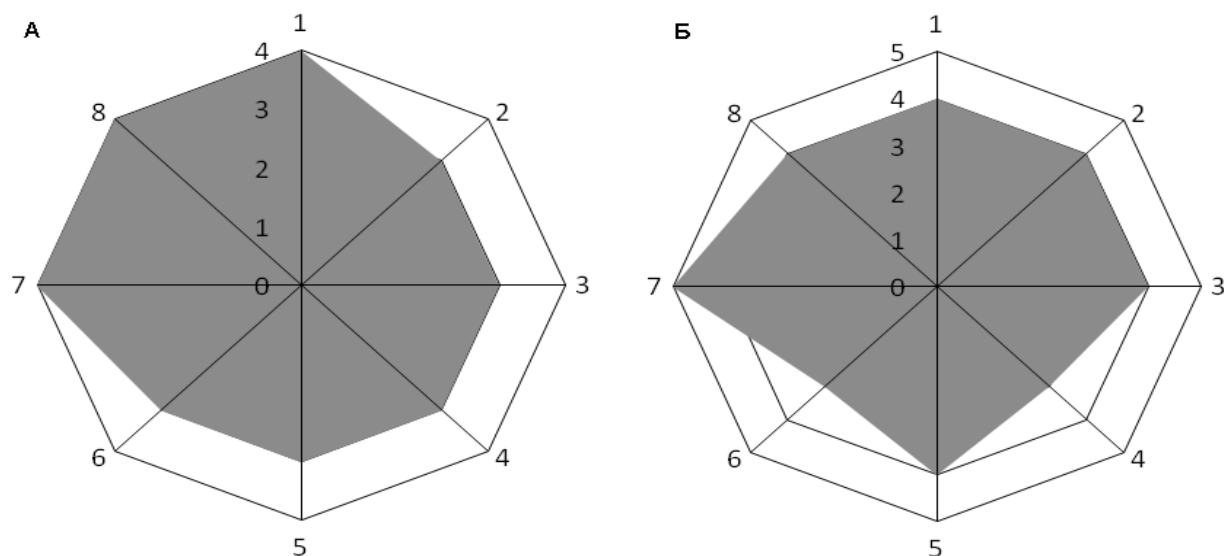


Рис. 1. Психологические характеристики первой (А) и второй (Б) групп.

Примечание: 1 – ось авторитарности; 2 – ось эгоистичности; 3 – ось агрессивности; 4 – ось подозрительности; 5 – ось подчиняемости; 6 – ось зависимости; 7 – ось дружелюбности; 8 – ось альтруизма

Расстояние полученных показателей от центра окружности указывает на адаптивность или экстремальность интерперсонального поведения: 0-4 балла – низкая (адаптивное поведение); 5-8 баллов – умеренная (адаптивное поведение); 9-12 баллов – высокая (экстремальное поведение); 13-16 баллов – экстремальная (до патологии).

Как видно из рисунка опрошенным студентам характерно адаптивное поведение.

Психологические характеристики первой группы (рис. 1-А). Наибольшее количество баллов зафиксировано по 1, 7 и 8 октанту, что характеризует обучающихся в этой группе как уверенных в себе, упорных, способных быть хорошими наставниками и организаторами, обладающих свойствами руководителя. Обучающиеся первой группы склонны к сотрудничеству, гибкие и компромиссные при решении проблем и в конфликтных ситуациях, общительны, проявляют дружелюбие в отношениях, а также ответственны, эмоциональное отношение к людям проявляют в сострадании, заботе, умеют подбодрить и успокоить окружающих, бескорыстны и отзывчивы.

Психологические характеристики второй группы (рис. 1-Б). Наибольшее количество баллов – по 7 октанту, что характеризует обучающихся этой группы как склонных к кооперации, компромиссных при решении проблем и в конфликтных ситуациях, они стремятся быть в согласии с мнением окружающих, следуют условностям, правилам и принципам «хорошего тона» в отношениях с людьми, являются инициативными энтузиастами в достижении целей группы, стремятся помогать, общительны, проявляют теплоту и дружелюбие в отношениях.

Психологические характеристики третьей группы (рис. 2-А). Наибольшее количество баллов наблюдается по 4 октанту, это значит, что большинство обучающихся этой группы реалистичны в суждениях и поступках, критичны по отношению к окружающим, характеризует их как скептиков и личностей неконформных.

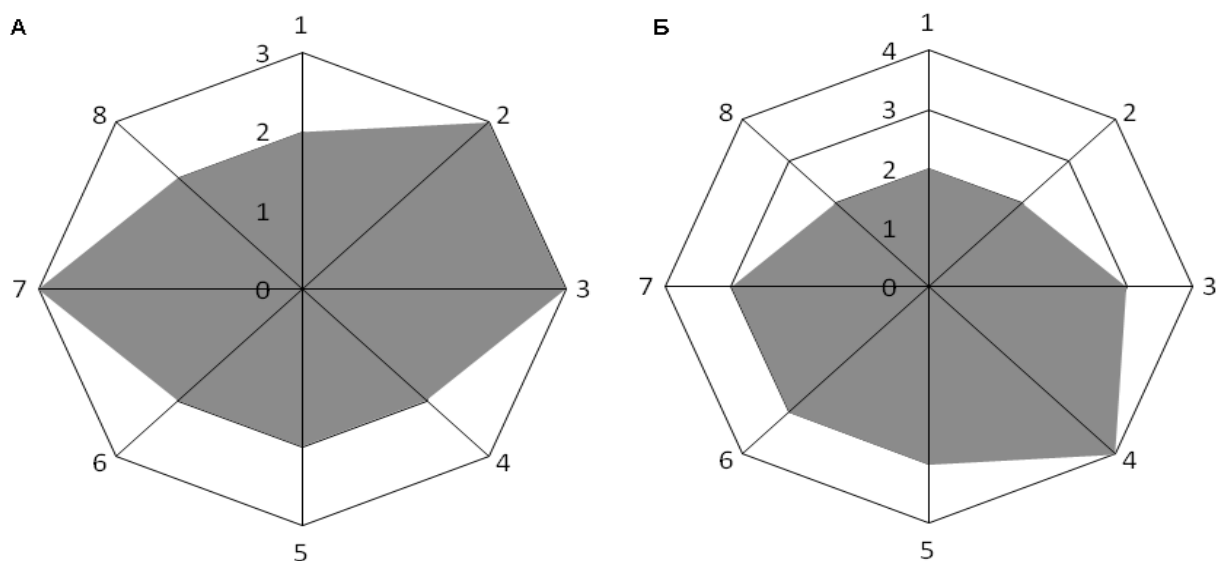


Рис. 2. Психологические характеристики третьей (А) и четвертой (Б) групп.

Примечание: 1 – ось авторитарности; 2 – ось эгоистичности; 3 – ось агрессивности; 4 – ось подозрительности; 5 – ось подчиняемости; 6 – ось зависимости; 7 – ось дружелюбности; 8 – ось альтруизма

Психологические характеристики четвертой группы (рис. 2-Б). Наибольшее количество баллов зафиксировано по 2, 3 и 7 октанту, что характеризует обучающихся этой группы как уверенных, независимых, ориентированных на себя, склонных к соперничеству, упорных, настойчивых в достижении цели, энергичных. Одновременно значительная часть студентов этой группы склонны к сотрудничеству, стремятся быть в согласии с мнением окружающих, следуют условностям, правилам в отношениях с людьми, активно участвуют в достижении целей группы, стремятся помогать, общительны.

Заключение

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования психологические характеристики групп несколько отличаются друг от друга. Однако все всем обучающимся характерно адаптивное поведение, а большинство из них являются уверенными в себе людьми, обладающими реалистической базой суждений и поступков, но вместе с тем способными быть искренними с окружающими и обладающими качествами дружелюбности и альтруизма, что очень важно для специалистов фармацевтической отрасли. Кроме того, значительная часть обучающихся первой группы, судя по результатам опроса, способны быть хорошими наставниками и организаторами, обладают свойствами руководителя, что также актуально для будущих специалистов с высшим фармацевтическим образованием.

Таким образом, в условиях современного высококонкурентного фармацевтического рынка необходимо учитывать социально-психологический климат в коллективе аптечной организации, а также развивать, насколько это возможно, профессионально значимые качества личности, позволяющие наиболее успешно выполнять свои функции фармацевтическим работникам. В этой связи вполне применимы известные методики изучения межличностных отношений, одной из которых является тест Тимоти Лири, результаты которого можно применять как при кадровом менеджменте, так и для диагностики психологического климата в коллективе, что позволяет повысить эффективность деятельности аптечных организаций в условиях рынка.

Литература

1. Бочарова Т.Н. Структура системы оптимальной мотивации труда аптечного предприятия // Управление персоналом в условиях кризиса: Сб. тр. – Владивосток, 2009. – С 20-21.
2. Гришин А.В., Лузянина Е.С. Немонетарная трудовая мотивация специалистов аптеки // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009. – №12. – С. 58-62.
3. Дорофеева В.В., Голубкина Л.В. Оценка трудовой деятельности мотивации фармацевтического персонала // Аптечн. бизнес. – 2007. – №10. – С. 18-21.

4. Комиссинская И.Г. Управление персоналом аптечных организаций // Рос. аптеки. – 2007. – №2. – С. 24-33.
5. Лаврентьева Л.И., Лоскутова Е.Е., Соколова К.С. Развитие социально-психологических исследований в фармацевтической отрасли России // Медицинская психология в России: электрон. науч. журнал. – 2013. – Т.21, №4. – URL: <http://mprj.ru>
6. Пугачев В.П. Тесты, деловые игры, тренинги в управлении персоналом. – М.: Аспект Пресс, 2003. – 285 с.

Информация об авторах

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Крюкова Надежда Олеговна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krukovano@yandex.ru

Максименкова Ксения Игоревна – ассистент кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krukovano@yandex.ru

УДК 616.1/4-018.2-07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТКА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Пунин А.А.¹, Молотков А.О.¹, Короткова Е.А.¹, Гусева И.И.¹, Гуляева С.А.², Хоруженко О.М.², Пикалова О.С.², Андреева О.В.³

¹Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

³ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

Резюме: В статье описан случай клинического наблюдения пациентки с недифференцированным заболеванием соединительной ткани, диагностика которого в связи с многоликостью клинических проявлений болезни представила значительные трудности для врачей различных специальностей, как поликлинического, так и госпитальных этапов. Проведен анализ дифференциально-диагностического поиска, направленного на исключение у пациентки пневмонии, экзогенного аллергического альвеолита, инфекционных заболеваний, ишемической болезни сердца, гипотиреоза, расслаивающей аневризмы аорты, миокардита, перикардита, тяжелого сепсиса, смешанного и недифференцированного заболеваний соединительной ткани.

Ключевые слова: недифференцированное заболевание соединительной ткани, синдром Шарпа, диагностические критерии, гистологическое исследование

CLINICAL CASE: A PATIENT WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Punin A.A.¹, Molotkov A.O.¹, Korotkova E.A.¹, Guseva I.I.¹, Gulyaeva S.A.², Horuzhenko O.M.², Pikalova O.S.², Andreeva O.V.³

¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Clinical Hospital N1, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St., 40

³Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin St., 27

Summary: The article describes a clinical case of a patient with undifferentiated connective tissue disease. The disease had a great variety of clinical manifestation, so diagnostics was a challenge for doctors of different specialties, both at outpatient and inpatient departments. Analysis of differential diagnostics has been carried to exclude pneumonia, extrinsic allergic alveolitis, infectious diseases, coronary heart disease, hypothyroidism, dissecting aortic aneurysm, myocarditis, pericarditis, severe sepsis, mixed and undifferentiated connective tissue disease.

Key words: undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, diagnostic criteria, microscopic examination

Введение

Термин «недифференцированные системные заболевания соединительной ткани» (НСЗСТ) используется для обозначения заболеваний, не соответствующих диагностическим критериям определенных нозологий. При проспективном наблюдении за пациентами с таким диагнозом, как правило, наблюдается трансформация болезни в определенное заболевание соединительной ткани либо, реже развивается ремиссия. По мнению большинства исследователей НСЗСТ представляет собой раннюю стадию определенных заболеваний соединительной ткани [2].

Целью публикации явилась демонстрация клинического случая НЗСТ у пациентки, находившейся на лечении и обследовании в пульмонологическом отделении ОГБУЗ КБ№1, и закончившегося летальным исходом вследствие развития осложнений несовместимых с жизнью.

Данные наблюдения

Пациентка К., 48 лет, 23.08.2014 г. самостоятельно обратилась в приемное отделение КБ№1 с жалобами на выраженную слабость, одышку инспираторного характера, повышение температуры тела до 38,9°C, сопровождающееся ознобом, болями в мышцах и суставах, потливостью,

периодически возникающие ноющие боли в грудной клетке, чаще по ночам, иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, возникающие в положении лежа и при незначительной физической нагрузке, проходящие самостоятельно при отдыхе или в течение 2-5 мин. после приема нитроглицерина, эпизоды сердцебиения при незначительной физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой, чувством нехватки воздуха, небольшие отеки нижних конечностей преимущественно в конце дня, тяжесть в правом подреберье распирающего характера.

Учитывая вышеперечисленные жалобы и выявленные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, врачом приемного отделения было принято решение о госпитализации пациентки в пульмонологическое отделение с подозрением на пневмонию.

В отделении при сборе анамнеза выяснилось, что женщина заболела остро в мае 2014 г., когда появились редкий кашель с небольшим количеством мокроты серо-желтого цвета, повышение температуры тела до фебрильных цифр, боли в грудной клетке, выраженная общая слабость. Обратилась в поликлинику по месту жительства, лечилась амбулаторно амоксициллином без существенного положительного эффекта. В связи с дальнейшим ухудшением состояния (усилилась слабость, появились боли в левой половине грудной клетки, иррадиирующие в левую руку и левую лопатку) 6.06.2014 г. госпитализирована в отделение неотложной терапии ОГБУЗ КБСМП для обследования и дальнейшего лечения. Состояние было расценено как левосторонняя нижнедолевая пневмония. В результате проводимого лечения состояние улучшилось, и на тринадцатый день пациентка была выписана домой. Однако сохранялась общая слабость. Вскоре больная вновь отметила повышение температуры тела до фебрильных цифр, появились одышка, боли в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку и левую лопатку, приступы учащенного сердцебиения, отеки нижних конечностей во второй половине дня, распирающие боли в правом подреберье. Лечилась самостоятельно, принимала жаропонижающие, обезболивающие без заметного эффекта и 23.08.2014 г. самостоятельно обратилась в ГКБ №1.

Из анамнеза жизни следует выделить, что больная курила по 5 сигарет в день, лечилась по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, наблюдалась у эндокринолога (частичная резекция щитовидной железы в 1997 г. по поводу диффузного токсического зоба), отмечала аллергические реакции на сумамед и ментол, работа была связана с сельским хозяйством, незадолго до госпитализации испытала стресс из-за смерти близкого родственника.

При физикальном осмотре на момент поступления выявлено: общее состояние средней степени тяжести, температура тела 37,3°C, сознание ясное, кожные покровы бледные, влажность кожи, тургор, состояние питания нормальные, отеки нижних конечностей, лимфоузлы доступные пальпации не увеличены, грудные железы, суставы без особенностей.

Органы дыхания. Дыхание через нос свободное. ЧДД 18/мин. Форма грудной клетки нормостеническая, обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания. Пальпация грудной клетки безболезненная. Голосовое дрожание в норме. Перкуторный звук над легочными полями легочный. Границы легких не смещены. Аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, выслушиваются единичные влажные мелкопузырчатые хрипы по боковым поверхностям и в нижних отделах легких.

Органы кровообращения. Область сердца и крупных сосудов не изменена. Верхушечный толчок визуально и пальпаторно не определяется. Границы относительной тупости сердца: правая по правому краю грудины, верхняя в 3 межреберье, левая по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 106/мин., ритм правильный. АД – 120/70 мм рт. ст. Органы пищеварения. Appetit снижен. Язык чистый. Миндалины не увеличены. Глотание и прохождение пищи по пищеводу свободное. Живот обычной формы, мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги. Желчный пузырь, селезенка не пальпируются. Стул в норме.

Органы мочевыделения. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Болезненности по ходу мочеточников нет. Мочеиспускание свободное.

Нервно-психический статус. В сознании, контактна, адекватна. Тремора пальцев рук нет.

Были выполнены лабораторные исследования. В общих анализах крови выявлены: ускорение СОЭ до 65 мм/ч, токсическая зернистость нейтрофилов, однократно эозинофилия 9%, снижение уровня гемоглобина с 129 до 86 г/л и эритроцитов с $4,66 \times 10^{12}/л$ до $2,95 \times 10^{12}/л$. В общих анализах мочи: эритроциты – 33-38 в поле зрения, остальные показатели в пределах нормы. При исследовании мочи по Зимницкому определена гипоизостенурия, суточный диурез 2950 мл (1600 мл дневной). Исследование мочи на флору не дало роста. В биохимических анализах крови: повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 161 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 215 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), креатинина до 257 мкмоль/л

(при норме до 97 мкмоль/л у женщин), мочевины до 32,1 ммоль/л (при норме до 6,4 ммоль/л), холестерина до 10,6 ммоль/л (при норме до 5,5 ммоль/л), калия до 6,21 ммоль/л (при норме до 5,5 ммоль/л), С-реактивного белка до 73 мг/л (при норме до 5 мг/л), общего уровня креатининфосфокиназы (КФК) при сохранении нормальных значений сердечной фракции (КФК-МВ), так же однократное повышение уровня Ig E до 185 Ед/мл (при норме до 100 Ед/мл), тропониновый тест был отрицателен. При определении свертываемости крови отклонений не выявлено. Тест на гормоны щитовидной железы был в пределах нормальных значений. Исследование сыворотки крови на антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) методом ИФА выявило наличие Ig M и G. Антитела к лептоспирам, франциселле, бруцеллам в реакциях Райта и Хеддлсона, иерсиниям не обнаружены. Посев крови на тифо-паратифозную группу роста не дал. Выявлен в крови рематоидный фактор, волчаночные LE-клетки не обнаружены.

Пациентка была консультирована эндокринологом, оставившим заключение: состояние после субтотальной тиреоидэктомии по поводу ДТЗ. Эутиреоз. Кушингома.

Была назначена стандартная терапия для лечения пневмонии, включающая антибактериальные препараты, муколитики и дезинтоксикацию.

На фоне проводимой терапии клинического эффекта не получено. Наоборот, отмечалось появление одышки при незначительной физической нагрузке, усиление болей в левом плечевом суставе, болей в поясничной области, частое мочеиспускание, сохранение субфебрильной температуры тела, а 26.08.2014 г. – появление сжимающих и ноющих болей в области сердца с иррадиацией в левое плечо и левую лопатку.

03.09.2014 г. проведен консилиум, который постановил, что у пациентки на протяжении последних 4 мес. присутствуют симптомы различной направленности (нарастающая одышка, полиартралгии, боли в области грудной клетки стенокардического характера, снижение работоспособности, слабость, апатичность, субфебрильная температура тела, периодически до фебрильных цифр). Во время осмотра: аускультативно обильные мелкопузырчатые хрипы по тональности ближе к крепитации, местами симптом треска целлофана над проекцией нижних долей легких, больше справа, рентгенологически отрицательная динамика – нарастание полей фиброза за прошедшие 2 мес. При назначении лечащим врачом преднизолона в дозе 120 мг в сутки (учитывая предположение об альвеолите) получена значительная положительная динамика: значительно уменьшилась одышка, возросла активность, нормализовалась температура тела, сатурация на уровне 98%. В связи с этим сделано предположение, что более вероятно имеет место подострое течение экзогенного аллергического альвеолита. Кроме того, имеются изменения, не укладывающиеся в основное заболевание (клиника стенокардии, признаки гипотиреоза – повышение уровня КФК у больной с резекцией 2/3 щитовидной железы), что наряду с клиническими признаками перенесенного полисерозита (перикардита, плеврита) не исключает хроническое течение системного заболевания. По основному заболеванию рекомендовано продолжить лечение в стационаре системными стероидами в дозе 40 мг (0,5 мг/кг по преднизолону) перорально длительно.

При повторном консилиуме 09.09.2014 г. отмечено, что на момент осмотра имеются признаки заинтересованности следующих органов и систем: на рентгенограмме в легких выявляются рентгенологические признаки перенесенного легочного процесса в виде двустороннего фиброза легочной ткани и плеврита; на ЭхоКг вовлечение в процесс сердца в виде перикардита, не исключается эпизод перенесенного миокардита. Остаются необъяснимыми высокий уровень КФК при нормальной КФК-МВ и гиперкалиемия. Явления гипотонии могут быть объяснены присутствующей интоксикацией. Высказано предположение о системности заболевания в виде недифференцированного на настоящий момент системного заболевания соединительной ткани. Отмечено, что высказанное ранее предположение об альвеолите укладывается в контекст системного поражения легких.

В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, у пациентки наблюдалась отрицательная динамика. Прежде всего, отмечалось усиление отечности нижних конечностей, выраженная слабость в ногах с судорожным синдромом на фоне роста выраженности явлений почечной недостаточности. 13.10.2014 г. в 13.30 пациентка переведена в АРО хирургии для проведения сеансов ультрафильтрации и экстракорпоральных методов детоксикации. При этом общее состояние расценивалось как тяжелое стабильное. Больная была в сознании, контактна, адекватна. Жаловалась на общую слабость, потливость, одышку, кашель. При осмотре: кожные покровы бледные, сухие, отмечен акроцианоз, сатурация без малопоточной кислородотерапии – 75%, пациентка занимала вынужденное положение. Аускультативно тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС – 98/мин, АД – 130/80 мм рт. ст. В легких на фоне везикулярного дыхания обильная крепитация в нижних отделах и по задней поверхности с двух сторон. Живот не вздут, мягкий. Периферические отеки. Диурез в течение дня 700 мл.

Вновь был созван консилиум, который расценил состояние пациентки как тяжелое, тяжесть была обусловлена развитием эпизода острой почечной недостаточности (ОПН) с отеком легких, острой дыхательной недостаточности (ОДН), острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН). Отмечено, что имевшаяся полипатия требовала продолжения дифференциальной диагностики.

В плане дообследования были назначены исследование аорты для исключения расслаивающей аневризмы, посев крови на стерильность, консультация инфекциониста. Учитывая изменения на ЭКГ (синусовая тахикардия, ЧСС – 140/мин, увеличение левых отделов сердца, провал зубца R в 4м грудном отведении, ишемия в передне-перегородочно-верхушечно-боковой области миокарда) и выраженные постоянные боли в области сердца имелись показания для проведения коронарографии при нормализации состояния.

На фоне проведения экстракорпоральных методов лечения 14.10.2014 г. пациентка отметила улучшение состояния, однако 15.10.2014 г. в 18.30 произошла остановка сердечной деятельности с констатированием клинической смерти. Начатые реанимационные мероприятия оказались успешными: в 19.20 восстановился синусовый ритм, при этом гемодинамика была с тенденцией к гипотензии, что потребовало инотропной поддержки. 16.10.14 года в 20.10 произошла повторная остановка сердечной деятельности. Весь комплекс реанимационных мероприятий оказался неэффективным. В 20.50 была констатирована биологическая смерть.

По результатам анализа всех материалов истории болезни, включая консультации узких специалистов, был выставлен следующий заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: системное поражение соединительной ткани недифференцированное: пневмонит, полисерозит, нефропатия, диффузный миокардит, кардиомиопатия.

Осложнения основного заболевания: ДН II ст. ОПН. ОССН. ОДН. Отек легких. Отек головного мозга. Острая ишемическая энцефалопатия. Состояние после искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и реанимации.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Стабильная стенокардия II-III ФК, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Хронический бронхит. Пневмосклероз. Эмфизема легких. Состояние после субтотальной тиреоидэктомии по поводу ДТЗ, эутиреоз, кушингоид. Хронический гепатит. Дисциркуляторная энцефалопатия, астено-ипохондрический синдром. Остеохондроз шейного отдела позвоночника.

По результатам проведения патологоанатомического исследования выставлен патологоанатомический диагноз код по МКБ-Х М 35.8.

Основное заболевание: системное поражение соединительной ткани, недифференцированное (на фоне гормональной терапии):

- подострый диффузный межочечный миокардит; диффузный вальвулит с поражением митрального, трикуспидального и аортального клапанов; петрификат заслонки аортального клапана; серозный перикардит (50 мл экссудата);
- васкулиты в ткани легких, миокарда, кожи, почек; кольцевидная петрификация основного ствола огибающей ветви левой коронарной артерии;
- очаговая межочечная пневмония; выраженная макрофагальная реакция во всех долях обоих легких (альвеолит);
- хронический мезангиальный гломерулонефрит; очаговый межочечный нефрит;
- межочечный гепатит.

Осложнения основного заболевания: дилатация полостей сердца (вторичная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Острое и хроническое полнокровие внутренних органов. Двусторонний гидроторакс (по 350 мл трансудата). Периферические отеки. Альвеолярный отек легких. Отек головного мозга. Паренхиматозная белковая дистрофия печени и почек. Хроническая почечная недостаточность. Гипохромная анемия. Клиническая смерть 15.10.2014 г. в 18.30, восстановление сердечной деятельности и дыхания 15.10.2014 г. в 19.20 (через 50 мин.). ИВЛ с 19.20 15.10.2014 г. до момента биологической смерти (25,5 ч). Очаги некроза в ткани мозжечка, печени и почек.

Сопутствующие заболевания: хронический тиреоидит в тиреоидном остатке (субтотальная резекция щитовидной железы по поводу ДТЗ), состояние эутиреоза. Атеросклероз аорты, стадия фиброзных бляшек. Хронический цистит. Интрамуральные лейомиомы тела матки (2 узла диаметром 2,0 и 2,5 см).

При сопоставлении заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза отмечено их совпадение. Причиной смерти названы: недифференцированное системное поражение соединительной ткани – первопричина смерти, осложнившееся вторичной ДКМП с развитием сердечной недостаточности – непосредственная причина смерти.

В качестве обоснования диагноза патологическими анатомами были представлены данные гистологического исследования:

- 1) Сердце (приложение 2, рис. 1): подострый межучочный миокардит (отек интерстиция и диффузная инфильтрация нейтрофилами и клетками лимфоидного ряда);
- 2) Легкие (приложение 2, рис. 2): межучочная пневмония (круглоклеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок, расширенные альвеолы, заполненные слущенным альвеолярным эпителием, альвеолярными макрофагами, в том числе гемосидерофагами);
- 3) Почки (приложение 2, рис. 3): интракапиллярный гломерулонефрит (сосудистые петли одних клубочков имеют вид «проволочных петель», с двухконтурной сосудистой стенкой, других – «лапчатый» вид за счет умеренной пролиферации мезангия, приносящие артериолы с утолщенными стенками);
- 4) Кожа (приложение 2, рис. 4): очаговые васкулиты кожи (пролиферация клеток эндотелия и круглоклеточная инфильтрация сосудистой стенки в отдельных сосудах поверхностного слоя дермы).

Преимущественная локализация поражения – сердечно-сосудистая система. Непосредственной причиной смерти отмечена декомпенсация сердечной деятельности с дилатацией полостей сердца, развитием хронической и острой сердечной недостаточности.

Обсуждение результатов наблюдения и лечения

На всем протяжении госпитализации пациентки проводилась дифференциальная диагностика. Одним из первых диагнозов подозревался экзогенный аллергический альвеолит, на что указывали контакт с аллергеном в сельском хозяйстве, одышка, озноб, лихорадка, кашель с мокротой, крепитирующие хрипы в легких, лейкоцитоз, повышенное СОЭ, при проведении рентгенографического исследования органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка, мелкоочаговые диссеминированные тени, пневмосклероз, двусторонний фиброз в нижних отделах [1, 4, 5]. Однако не выявлялся цианоз как признак выраженных газовых нарушений, сатурация кислорода сохранялась на высоком уровне.

В качестве еще одного заболевания подозревалась стенокардия. На нее указывали болевой синдром в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку, лопатку, левую половину шеи, возникновение приступа в покое и в ночное время, отсутствие связи приступа с физической нагрузкой, купирование болей антагонистами Ca^{2+} и нитратами. В то же время отсутствовали изменения при ЭКГ наблюдении, а от коронароангиографии (КАГ) и провокационных проб воздержались по тяжести и нестабильности состояния пациентки [10]. В дальнейшем болевой синдром был связан с наличием у больной признаков миокардита и перикардита.

На начальных стадиях госпитализации высказывалось предположение о наличии гипотиреоза. У пациентки отмечались «микседематозный» вид, усиленное выпадение волос, апатия, заторможенность, замедление речи, отечность языка с отпечатками зубов, сухость кожи, снижение памяти и интеллекта, сонливость, депрессия, постоянная зябкость, запоры, дискинезия желчевыводящих путей, гепатомегалия, снижение аппетита. Кроме того, присутствовал специфический анамнез жизни (резекция 2/3 щитовидной железы), а лабораторно выявлялась дислипидемия, снижение натрия, повышение КФК и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Тем не менее, по результатам обследования патология щитовидной железы была признана в стадии компенсации (эутиреоза) [1].

В качестве органа-мишени однозначно выявлялось поражение сердца. Причем клинически определялся как миокардит (явления сердечной недостаточности, повышение КФК и ЛДГ, повышение титра IgG к ЦМВ, ослабление первого тона) [8, 9, 12, 13], так и перикардит (лихорадка, болевой синдром, одышка, кашель, глухость сердечных тонов, шум трения перикарда, небольшое количество жидкости в перикарде, нити фибрина, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ) [12, 13]. В дальнейшем поражение сердца было расценено как синдром основного заболевания.

На фоне прогрессирования полиорганной недостаточности в АРО хирургии возникли подозрения на септическое состояние. Следует отметить, что при тяжелом сепсисе наблюдаются признаки

поражения более одной из следующих систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, печени, гемостаза, ЦНС [6]. Многочисленные исследования, проводимые в отделениях и направленные на типирование потенциальных инфекционных агентов, результата не принесли. Не оказала эффекта и проводившаяся на начальных и конечных этапах госпитализации антибактериальная терапия.

И наконец, одной из нозологических форм, которую подозревали у пациентки, явилось смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, синдром Шарпа) [3, 7, 11]. Под СЗСТ понимают аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием отдельных признаков системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), ревматоидного артрита (РА), дерматомиозита/полимиозита в сочетании с высоким титром антител (АТ) к экстрагируемому ядерному антигену UI-RNP. В настоящее время самостоятельность СЗСТ не является общепризнанной, поскольку изменилось представление о клинических особенностях заболевания и доказана трансформация СЗСТ в определенные нозологии (СКВ, ССД, полимиозит) у большей части больных. Болезнь встречается редко и больше в возрасте старше 30 лет. Женщины болеют значительно чаще мужчин (от 9:1 до 16:1).

Клиническая картина СЗСТ включает в себя волчаночноподобные проявления (олигоартрит, который в отличие от СКВ может быть эрозивным и приводить к деформациям), поражения кожи (центробежная эритема по типу бабочки, дискоидные элементы, алопеция), поражение почек (протеинурия, гематурия, отсутствие прогрессирования гломерулонефрита и развития почечной недостаточности, в отличие от СКВ), лихорадку, лимфаденопатию, поражение ЦНС (редко), полисерозит (редко), полимиозитоподобные проявления (проксимальная мышечная слабость, миалгии, гелиотропный отёк вокруг глаз), склеродермоподобные проявления (синдром Рейно, плотный отёк кистей и склеродактилия, телеангиоэктазии, участки гипо- и гиперпигментации), поражение пищевода (снижение перистальтики в дистальных отделах, слабость пищеводно-желудочного сфинктера), поражение лёгких (плеврит, интерстициальная пневмония, вторичная лёгочная гипертензия), поражение сердечно-сосудистой системы (перикардит, миокардит), синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото.

При этом достоверный диагноз СЗСТ требует наличия не менее 4 из следующих критериев: тяжёлый миозит, поражение лёгких, диффузионная способность лёгких <70%, лёгочная гипертензия, пролиферативные сосудистые изменения по данным биопсии лёгких, синдром Рейно или нарушение моторики пищевода, плотный отёк кистей или склеродактилия, антитела к рибонуклеопротеидам, титры антител к экстрагируемому ядерному антигену 1:10 000 и более, анти-и1-рибонуклеопротеиды. Для постановки диагноза СЗСТ было недостаточно критериев и отсутствовала возможность проведения специфического иммунологического обследования. Выставленный диагноз НЗСТ нашел свое подтверждение по материалам аутопсии, хотя и являлся диагнозом исключения. При этом отмечено, что морфологическое исследование не позволяет точно верифицировать патологию, что вероятно связано со стертостью изменений по причине гормональной терапии заболевания. Обнаружены изменения, развитие которых возможно при ряде нозологических форм из группы ревматических болезней, но для обозначения конкретного заболевания не хватает тех или иных характерных клинических и морфологических признаков. Отмечено, что в силу этих причин основной диагноз остается недифференцированным. Основу терапии НЗСТ составляли системные стероиды, однако они оказались неэффективны, и пациентка погибла от прогрессирующей сердечной недостаточности, несмотря на проводимое лечение.

Заключение

Таким образом, имеющий место клинический случай наблюдения за пациенткой с недифференцированным заболеванием соединительной ткани характеризовался полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных подострым диффузным миокардитом; диффузным вальвулитом с поражением митрального, трикуспидального и аортального клапанов; серозным перикардитом; вторичной дилатационной кардиомиопатией; васкулитом в тканях миокарда; легких, кожи, почек; очаговой межочечной пневмонией; альвеолитом; хроническим мезангиальным гломерулонефритом; очаговым межочечным нефритом; межочечным гепатитом. Редкость данной патологии в практике терапевта, кардиолога, пульмонолога, наблюдавших пациентку, при многоликости проявлений болезни, явились причиной затруднения интерпретации симптомов и результатов дополнительных методов исследования. Целью данной публикации явилось стремление повысить информированность врачей о редкой нозологической форме – недифференцированном заболевании соединительной ткани, протекающего под многочисленными клиническими масками.

Литература

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит // РМЖ. – 2007. – №6. – С. 20-32.
2. Балаболкин М.И., Тельнова М.Э., Антонова К.В. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача // РМЖ. – Т.16, №15. – 2008. – С. 988-992.
3. Бортная Т. Ревматология // Эксмо. – 2010. – С. 324-340.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Экзогенный аллергический альвеолит: проблемы диагностики // РМЖ. – 2010. – №2. – С. 46-53.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Экзогенный аллергический альвеолит: современное понимание и дифференциальный диагноз // Фарматека. – №4. – 2013. – С. 52-57.
6. Мор Л.Дж., Мор Ф.А., Джонс С.Л. Сепсис в общей хирургии: смертельное осложнение. Перевод с англ. // РМЖ. – Т.2, №2. – 2013. – С. 80-87.
7. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1989. – С. 491-492.
8. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // РМЖ. – №10. – 2001. – С. 423-426.
9. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Санина Н.П. и др. Сердечная недостаточность при миокардитах и роль иммунных механизмов в ее развитии // РМЖ. – №12. – 2014. – С. 118-126.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ревунова И.В. Ангиоспастическая стенокардия // РМЖ. – Т.9, №1. – 2012. – С. 36-43.
11. Чистякова И.А., Мовсарова Э.С., Антелава О.А. Смешанное заболевание соединительной ткани с признаками дерматомиозита и системной красной волчанки // Трудный пациент. – №12. – 2008. – С. 102-110.
12. Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах. – Перевод с англ. / Под ред. С. Грайнса. – М.: «Практика», 1996. – 728 с.
13. Cuffe M.S. The heart and infectious disease // Cardiovas. Med. – 1998. – N4. – P. 932-946.

Информация об авторах

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Гуляева Светлана Архиповна – заведующая пульмонологическим отделением ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск. E-mail: gulyaeva-46@mail.ru

Хоруженко Ольга Махмудовна – врач пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск. E-mail: gulyaeva-46@mail.ru

Пикалова Ольга Сергеевна – врач пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск. E-mail: gulyaeva-46@mail.ru

Андреева Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической патологии №1 ОГБУЗ «СОИП», Смоленск. E-mail: a9043652916@yandex.ru

Короткова Елена Андреевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: korotkova_alena1@mail.ru

Гусева Ирина Ивановна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gii1991@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 615.371(048.8)

ВАКЦИНЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

© **Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеева И.В., Ждамарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А.**

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», Украина, 61057, Харьков, ул. Пушкинская 14/16

Резюме: Статья посвящена актуальному направлению практической иммунологии, а именно иммунопрофилактике инфекционных заболеваний. В статье рассматриваются современные достижения в разработке вакцин нового поколения. Выделены новые подходы к созданию профилактических средств, их преимущества в сравнении с традиционными препаратами. Детально охарактеризованы перспективные вакцины нового поколения и приведены примеры разработанных вакцинных средств. Описаны механизмы действия поствакцинального иммунитета и факторы, влияющие на его формирование.

Ключевые слова: вакцины, антигены, антитела, иммунопрофилактика, иммунитет

NEW GENERATION VACCINES

Isayenko Ye.Yu., Babych Ye.M., Yelyseyeva I.V., Zhdamarova L.A., Belozersky V.I., Kolpak S.A.

SI "Mechnicov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine, 61057, Kharkov, Puschinskaya St., 14

Summary: This article is devoted to potentials of immunoprophylaxis of infectious diseases which is considered to be a topical field of practical immunology. This review is on recent advances in the development of new generation vaccines. New approaches to development of prophylactic agents and their advantages in comparison with traditional drugs are analyzed in the paper. New and promising generation of vaccines is characterized in detail and examples of developed vaccine are also given. The mechanisms of action of post-vaccination immunity and factors influencing its formation are described.

Key words: vaccines, antigens, antibodies, immunoprophylaxis, immunity

Введение

Инфекционные и паразитарные заболевания в мире ежегодно являются причиной смерти более 15 млн. человек [9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Российской Федерации и в Украине в 2011 году инфекционная заболеваемость составила, соответственно, 119 041 и 43 195 случаев, в т.ч. на инфекции, управляемые средствами специфической профилактики (дифтерия, коклюш, столбняк, корь, полиомиелит, туберкулез) приходится 99,4% (Российская Федерация) и 89,2% (Украина) [42]. Иммунизация позволяет предотвратить, предположительно, от двух до трех миллионов случаев смертей в год от дифтерии, столбняка, коклюша и кори [13]. Поскольку вакцинопрофилактика остается основным способом снижения уровня управляемых инфекционных болезней, разработка и внедрение новых поколений вакцинных препаратов является стратегическим направлением современного здравоохранения [21-41]. Предполагают, что создание новых вакцин, например, против пневмококковой и ротавирусной инфекций, которые являются причиной более одной трети всех смертельных случаев среди детей в возрасте до 5 лет, снизят смертность, вызванную данными заболеваниями, а в случае пневмококковой инфекции – предотвратят инвалидность [14].

Хотя выпускаемые вакцины по уровню безопасности и эффективности обычно соответствуют требованиям страны – производителя и, почти все вакцинные препараты, по основным показателям реактогенности и иммуногенности, соответствуют требованиям ВОЗ, поствакцинальные осложнения, наблюдаемые у привитых, свидетельствуют как о несовершенстве вакцин «старого» поколения, так и о «мягких» требованиях контроля, предъявляемых к профилактическим препаратам [9].

Таким образом, улучшение качества существующих профилактических препаратов и разработка новых ареактогенных вакцинных средств, согласно рекомендациям ВОЗ, является кардинальной задачей современной вакцинологии [4, 9, 14,]. На обсуждении концепции Десятилетия вакцин (2011-2020 гг.) было предложено внедрение новых вакцин и технологий [4]. В 2005 г. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и ВОЗ опубликовали доклад «Глобальное видение и стратегия иммунизации» на 2006 - 2015 гг. Главной целью, поставленной в этом документе, стало обеспечение доступности вакцин и своевременное проведение иммунизации населения [14].

Успехи последних лет в области биотехнологии, иммунологии, молекулярной биологии и других наук открыли возможность создания вакцин нового поколения, обладающих явными преимуществами по сравнению с традиционными препаратами [21-41]. Возможность создания принципиально новых средств иммунологической защиты появилась благодаря расшифровке молекулярной структуры многих возбудителей инфекционных болезней, получению искусственных вирусных и бактериальных пептидов, разработке крупномасштабных методов культивирования клеток [9]. Всё это свидетельствует о широких возможностях внедрения в практику здравоохранения вакцин нового поколения, среди которых микрокапсулированные, липосомные (липосомальные), рекомбинантные векторные, ДНК-вакцины и вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости [21-41].

Микрокапсулированные вакцины созданы на основе инкапсуляции антигенов и антигенных эпитопов в биodeградируемые микросферы, что позволяет доставить их к иммунокомпетентным клеткам и исключить возможность изменения их структуры под действием ферментов. Преимуществом микросфер является возможность распадаться и освобождать антиген в заданное время [12]. Микрокапсулы состоят из нетоксичных неантигенных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров, диаметр их, как правило, он не превышает 10 микрон [9].

Наиболее часто используют полимер poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA). Он в организме подвергается биodeградации (гидролизу) с образованием молочной и гликолевой кислот, которые являются нормальными продуктами обмена веществ. В зависимости от размеров микросфер и от соотношения лактида к гликолиду в диполимере (чем больше лактида, тем медленнее процесс биodeградации) можно программировать скорость выделения антигена – от нескольких дней до нескольких месяцев [20].

Инженеры-биомедики из Университета Арканзаса (University of Arkansas) для инкапсулирования белковых антигенов с успехом применяют хитозановые частицы. Хитозан – природный полисахарид, получаемый из экзоскелета ракообразных, прост в производстве, инкапсуляция полипептидов может происходить как в процессе их образования, так и позднее – путем поверхностного поглощения, что значительно усиливает иммунный ответ организма на вакцинацию. Комбинированный с хитозаном материал повышает активацию антиген-презентирующих клеток, усиливает синтез цитокинов и вызывает пролиферацию антиген-специфических Т-клеток, или лимфоцитов – активных участников иммунного ответа. Исследователи установили, что поглощение инкапсулированных в хитозан антигенов дендритными клетками и макрофагами зависит от размера частиц, концентрации антигена и времени экспозиции [39].

Использование биodeградируемых микросфер позволяет провести одномоментную комплексную вакцинацию против нескольких инфекций [9, 12, 20]. Каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать несколько различных капсул, что позволит значительно сократить количество инъекций [9, 12].

К тому же, при однократном применении смеси микросфер с коротким и длительным временем распада можно их использовать не только для первичной, но и для последующей вакцинации. Этот принцип был использован при разработке препарата столбнячного анатоксина и микрокапсульной формы инактивированной гриппозной вакцины, предназначенного для парентерального применения. Оба препарата находятся в стадии клинических испытаний [20].

При использовании непарентерального пути введения микрокапсулированных вакцин (орально, интраназально, интравагинально) развивается не только гуморальный, но и местный иммунитет, который обусловлен продукцией IgA-антител. При оральном поступлении микросфера захватывается и транспортируется эпителиальными клетками пейеровых бляшек (М-клетками) в зависимости от их размера: при диаметре микросфер более 10 мкм они выделяются пейеровыми бляшками, с диаметром 5-10 мкм остаются в них и утилизируются, с диаметром менее 5 мкм диссеминируются по системе циркуляции [20]. В качестве примера можно привести

микрокапсулированную форму живой коревой вакцины, которая представлена частицами размером 0,2-10 мкм и обладает стабильными характеристиками [16]. Заслуживает внимания микрокапсулированный вариант интраназальной вакцины против пандемического гриппа H1N1 с длительным сроком хранения, аналогов которой в мире не существует [16].

Инкапсуляция полипептидных антигенов в микрочастицы имеет следующие преимущества: частицы предотвращают деградацию антигенов, облегчают поглощение химических агентов антиген-представляющими клетками, усиливают иммунный ответ непосредственно и с помощью воздействия адъювантов на основной антиген.

Ряд ученых выделяют в отдельную группу *липосомные (липосомальные) вакцины*, которые представляют собой комплекс: антиген + липофильный носитель (липосомы или липидсодержащие везикулы) [6]. Липосомы – микроскопические пузырьки с двухслойной мембраной, состоящие из фосфолипидов, которые обеспечивают транспортирование антигенов к антигенпрезентирующим клеткам. Размеры липосом варьируют от 0,01 до 150 мкм [20]. Для получения липосом широко используют технологию суперкритических растворов, которая позволяет получить многослойные липосомы, крупные и мелкие однослойные липосомы – от нескольких микрон до десятков нанометров (наносомы). Липосомы принято делить на анионные (заряженные отрицательно) и катионные (заряженные положительно).

Благодаря сходству с клеточными мембранами липосомы не токсичны, заключенное в них вещество защищено от разбавления и деградации в крови. Антигены могут включаться в липосомы в растворимой водной фазе или прикрепляться к мембране, что обуславливает снижение их токсичности и более продолжительную циркуляцию. Антигены, включенные в состав поверхностной мембраны липосом, приобретают свойства адъюванта – потенцируют иммунный ответ на включенный в них бактериальный, вирусный или паразитарный антиген. Механизм адъювантного действия липосом на инкорпорированный антиген точно неизвестен. Предполагают, адъювантное свойство возникает благодаря медленному освобождению антигена и способности везикул со связанным антигеном мигрировать в региональные лимфатические узлы в месте инъекции и потенцировать иммунный ответ [20].

Используют также пришивание адресных молекул к поверхности липосом (например, антитела – к поверхностным белкам клеток-мишеней) для направленной доставки содержимого липосом. Если пришивают молекулы полиэтиленгликоля, то помимо защиты самих липосом от захвата клетками иммунной системы, увеличивается время нахождения липосом в кровотоке. Липосомы могут захватываться макрофагами (путем эндоцитоза с последующей деградацией их мембран) или сливаться с мембраной макрофагов, что приводит к экспонированию антигена на их поверхности. Это позволяет обеспечить липосомам целенаправленную доставку протективных антигенов в макрофаги различных органов, тем самым способствует повышению эффективности презентации антигена. При необходимости, возможно в дальнейшем уточнить «адрес» доставки вакцины благодаря встраиванию в липосомную мембрану вспомогательных сигнальных молекул [6]. Известно, что липосомальные вакцины стимулируют образование гуморального и клеточного иммунитета. Доказано, что антигены, введенные внутрь липосом, усиливали иммунный ответ в тысячу раз [10].

В ветеринарной практике используют липосомальные вакцины против болезни Ньюкасла и реовирусной инфекции птиц. В Швейцарии в Swiss Serum and Vaccine Institute разработана лицензированная липосомальная вакцина против гепатита А – Eраxal-Berna [2]. На стадии испытаний находятся липосомальные вакцины для парентеральной иммунизации против гриппа, гепатита А и В, дифтерии, столбняка [1]. США проводят клинические испытания липосомальной гриппозной вакцины из гемагглютинина и доклинические изучения липосомальной менингококковой В вакцины [1]. Имеются публикации об успешной иммунизации липосомальными вакцинами через слизистые ЖКТ (вакцина эшерихиозная, шигеллезная Флекснера), в результате чего развивается не только общий, но и местный секреторный иммунитет [17].

Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости. Основная генетическая причина слабой иммунной реакции организма на вакцину является отсутствие продуктов (антигенов) генов гистосовместимости классов I или II, которые взаимодействуют с пептидами (образуются из антигена и не обладают выраженной иммуногенностью) и вызывают у них иммуногенность. Каждая раса людей обладает своими аллелями антигенов гистосовместимости, которые определяют интенсивность иммунного ответа на отдельные протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов гистосовместимости, отвечающий за высокий уровень иммунного ответа [9].

Введение в организм молекул гистосовместимости, несущих пептиды, соответствующие эпитопам инфекционных агентов, способствует усилению иммунитета. При вакцинации протективные пептиды антигенов презентуются Т-лимфоцитам в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости. Причем, каждый протективный эпитоп может презентироваться с высоким уровнем иммунного ответа только определенным продуктам главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Для эффективной презентации антигена в состав вакцин рекомендуют вводить готовые антигены главного комплекса гистосовместимости или их комплексы с протективными эпитопами [6].

Учеными доказана возможность индукции гуморального иммунитета с помощью конъюгатов, состоящих из пептидов (полученных из вирусов, бактерий, опухолей) и моноклональных антител к антигенам гистосовместимости класса II. Антитела доставляют вакцину к продуктам генов гистосовместимости. Вместо моноклональных антител можно использовать искусственно синтезированные пептиды, которые хорошо взаимодействуют с антигенами ГКГ [9].

На стадиях разработок находятся вакцины против цитомегаловирусной инфекции и онкологических заболеваний (меланомы, рака простаты, папилломы). Клинические испытания проходят вакцины следующих вариантов:

а) комплекс антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса с антигенами вируса гепатита В;

б) комплекс олигопептида и моноклональных антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса [6].

По предварительным данным, вакцина, представляющая собой комплекс антигенов гистосовместимости класса I с антигенами вируса гепатита В вызывает сильный ответ цитотоксических лимфоцитов и может способствовать усилению иммунитета у больных гепатитом В.

Рекомбинантные векторные вакцины – вакцины, полученные методами генной инженерии. Вектор или носитель – это ослабленные вирусы или бактерии, внутрь которых вставлен генетический материал от другого микроорганизма, к которому необходимо создать протективный иммунитет. В качестве носителей генов, кодирующих антигены патогенов, используют дрожжевые клетки, безопасные для человека вирусы (вирус осповакцины, вирус птичьей оспы, аденовирусы животных), бактерии (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella tythimurium*), плазмиды. Например, вирус коровьей оспы используют для создания рекомбинантных векторных вакцин (против ВИЧ-инфекции) или на живой рекомбинантный вирус осповакцины наносят поверхностные белки двух вирусов: гликопротеин D вируса простого герпеса и гемагглютинин вируса гриппа А. В последнем случае происходит неограниченная репликация вектора и развивается иммунный ответ против вирусной инфекции обоих типов. Также, в качестве носителей частиц вируса гепатита В используют бактерии сальмонелл. Поскольку сальмонеллы обладают естественной способностью инвазировать слизистую оболочку кишечника через М-клетки и инфицировать локальные лимфоидные образования, формируя реакции местного, гуморального и клеточного иммунного ответа как против самой сальмонеллы, так и против переносимых ею антигенов, аттенуированные штаммы *Salmonella* spp. являются «рабочими лошадками» молекулярной биологии. Итак, для доставки генов в клетки имеется большое разнообразие носителей: вирусные векторы (аденовирусные, лентивирусные и др.), невирусные векторы (липосомы, дендримеры, ДНК-липидные комплексы и др.). В будущем ученые предполагают использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролируемые синтез антигенов возбудителя, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа (интерфероны, интерлейкины) [6].

Процесс доставки целевых генов в ядро клетки-мишени состоит из следующих этапов:

- 1) упаковка гена в вектор-ген, отвечающий за антигенные свойства микроорганизма, встраивают в геном вектора;
- 2) введение вектора в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, дрожжи);
- 3) культивирование клеток *in vitro*;
- 4) отделение антигена и его очистка [9].

Вирус, носитель вектора, активно размножается в организме привитого, а продукт встроеного гена обеспечивает формирование иммунитета против тех возбудителей, чьи гены встроены [6, 9]. Вектор может содержать несколько встроеного генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов [9].

Примером рекомбинантных векторных вакцин являются профилактические препараты против вирусного гепатита А и В, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, гриппа А, малярии, простого герпеса [9].

Одной из проблем векторных вакцин является низкий уровень экспрессии чужеродного антигена, для устранения которого можно использовать высокопродуктивные промоутеры (особые участки ДНК) или синтезировать химерные блоки под их контролем [7]. Также, при применении векторных вакцин существует опасность: возможная патогенность носителя для лиц с иммунодефицитами [6]. При сравнении созданной вакцины с препаратом, прошедшим доклинические и клинические испытания возможны различия между сериями вакцины, что говорит о нестабильности вектора или потере его клетками в процессе культивирования. Также, в конце культивирования необходимо определять процент клеток, содержащих вектор. Требования к вирусу-вектору следующие: достаточная степень аттенуации, отсутствие побочных явлений и онкогенной активности [9].

Положительные качества рекомбинантных вакцин заключаются в использовании для их создания высокоэффективных технологий, возможность разработки комплексных вакцин, защищающих одновременно от нескольких инфекций, безопасность, эффективность [9].

Относительно новое направление вакцинологии – создание *ДНК-вакцин*. При иммунизации в организм вводят не белок-антиген, а нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК), в которой закодирована информация о белке [5]. Это вакцины на основе плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний [6, 9].

На сегодняшний день процесс получения ДНК-вакцин сравнительно хорошо отработан, созданы относительно безопасные системы, которые доставляют нуклеиновые кислоты в ткани. Нужный протективный ген вставляют в плазмиду (кольцо из ДНК) или в безопасный вирус. Этот носитель-вектор проникает в клетку, ДНК в ядре клетки длительное время существует вне хромосома без репликации, после чего транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме привитого формирование иммунитета [9]. Экспрессия гена, кодирующего требуемый антиген, управляется промоутером, активным в эукариотической клетке. Чаще всего для этих целей используется сильный вирусный промоутер (цитомегаловирусный), благодаря включению которого происходит повышение эффективности экспрессии [7].

Клетки вакцинированного начинают продукцию чужеродного для них белка, процессируют и презентуют его на своей поверхности, при этом происходит выработка не только антител, но и специфического цитотоксичного ответа, который ранее считался достижимым только с помощью живых вакцин [6].

ДНК-вакцины способны работать в организме длительный период – 3-4 нед., иногда до года [5, 6, 9]. За это время ДНК-вакцина индуцирует Т- и В-клеточный иммунитет [9]. Известно, что ДНК-вакцинация приводит к полноценному иммунному ответу и обеспечивает высокий уровень защиты от вирусной инфекции, однако многие механизмы развития иммунного ответа на ДНК-вакцины остаются неизученными.

Для приготовления ДНК-вакцины можно использовать смесь ДНК, которая обеспечивает образование разных антигенов к одной или нескольким инфекциям [6, 9]. К тому же, можно использовать один и тот же плазмидный или вирусный вектор, создавая вакцины против различных инфекционных заболеваний, меняя только последовательность, кодирующую необходимые белки-антигены [5]. В перспективе планируют создавать многокомпонентные вакцины, содержащие две или несколько плазмиды, которые будут кодировать разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы [9].

Считается, что ДНК-вакцина проникает в мышечную клетку, поэтому предпочитают внутримышечное введение данных препаратов [9]. Хотя, мышечная клетка слабо экспрессирует продукты генов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, необходимые для представления антигена Т-клеткам, поэтому выйдя из мышечной клетки, антиген должен найти вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.), которые обладают сильной антигенпредставляющей способностью. Наряду с этим, предполагают, что ДНК-вакцина может проникать непосредственно в макрофаг или дендритную клетку, где существуют хорошие условия для образования комплексов антигена с продуктами генов ГКГ и представления этих комплексов Т-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам. После внутримышечного введения антигена он быстро поступает в участки инъекции ДНК-вакцины, в регионарные лимфатические узлы, другие лимфоидные органы, где происходит описанный процесс. При внутримышечном введении ДНК-вакцины, чтобы получить полноценный иммунный ответ, необходимо использовать большое количество ДНК, благодаря чему повысится стоимость данного профилактического препарата [7].

Внедрения ДНК в клетку осуществляется различными способами: баллистический метод (микрошарики золота, покрытые ДНК, бомбардируют поверхность клеток), метод электропорации (при котором током определенной силы и частоты в эпидермисе открываются ионные каналы, которые расположены рядом с акваканалами; белки-переносчики таких каналов соединяются с ДНК-вакциной и переносят ее во внутренние слои кожи; после прекращения воздействия ионные каналы закрываются, а вакцина остается в коже), введение ДНК тонкой иглой внутрикожно или методом скарификации, введение ДНК в составе липосом или рекомбинантных вирусов и многие другие.

Преимущества ДНК-вакцин безграничны: они просты, дешевы, универсальны, можно их получать в большом количестве. Нет необходимости работать с опасными вирусами и бактериями, отпадает сложная и дорогостоящая процедура очистки белков. Положительными качествами является хранение длительное время при комнатной температуре, отсутствие специальных условий транспортировки.

ДНК-вакцина против гепатита В, введенная в липосомах или в смеси с ИЛ-2 (интерлейкинами), способна образовывать циркулирующие антитела у вакцинированных, чего не удавалось достичь у определенной части пациентов при иммунизации людей обычной рекомбинантной вакциной против гепатита В даже после повторной вакцинации. Доказано, что ДНК-вакцины способны индуцировать клеточный иммунитет на фоне материнских антител или антител, введенных извне, если ранее у новорожденных достигался слабый иммунный ответ в связи с присутствием у них материнских антител, особенно живыми вакцинами [9].

Завершены разработки и находятся на стадии испытаний ДНК-вакцины против вирусов гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, иммунодефицита человека (ВИЧ), японского энцефалита, а также возбудителей сальмонеллеза, туберкулеза и некоторых паразитарных заболеваний (лейшманиоз, малярия). ДНК-вакцины перспективны в борьбе с раком, поскольку позволяют одновременно вводить в опухоль разные гены: кодирующие раковые антигены, гены цитокинов и иммуномодуляторов, гены уничтожения клетки [5]. Несмотря на большое количество разработанных ДНК-вакцин и изученных на животных, до сих пор в опытах на добровольцах не было получено удовлетворительного иммунного ответа [6].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в процессе создания и контроля ДНК-вакцин необходимо обратить внимание на примеси (РНК, хромосомной ДНК, бактериального происхождения), тщательно отработать процедуры получения, очистки плазмидной ДНК, метод введения плазмиды в бактериальную клетку, в конечном продукте установить лимиты концентрации денатурированных, деградированных ДНК и многое другое.

На сегодняшний день достоверно неизвестны сроки, в течение которых клетки организма будут вырабатывать чужеродный белок. Если образование антигена в организме будет продолжаться длительное время (до нескольких месяцев), это может привести к развитию иммуносупрессии. К тому же, образующийся чужеродный белок может обладать побочным биологическим действием: чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые способны индуцировать аутоагрессию и иммунопатологию. Не исключена онкогенная опасность: вводимая ДНК, встраиваясь в геном клетки человека, может индуцировать развитие злокачественных опухолей [6]. Более безопасными в отношении бластогенного эффекта являются РНК-вакцины, однако их производство более трудоемко, они нестабильны и вызывают кратковременный иммунитет.

Заключение

Благодаря достижениям современной фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, вирусологии, генетики человечество имеет большое количество разработок по созданию новых вакцин, новых технологий получения существующих профилактических препаратов и способов их применения. Каждая группа рассмотренных вакцинных средств имеет свои преимущества по сравнению с традиционными вакцинами и вызывает широкий интерес в научных и лечебно — профилактических сферах. В отношении некоторых новых препаратов существуют сомнения, они требуют совершенствования и доработок, однако, несмотря на трудности на этапах создания или применения, описанные в данной статье вакцины являются перспективными профилактическими средствами для современного здравоохранения.

Литература

1. Абросимова Н.В. Медицинские иммунобиологические препараты. – Хабаров: ИПКСЗ, 2006. – 101 с.
2. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов актуальные вопросы онкологии // Вест. РАМН. – 2012. – №3. – С. 34-39.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. – 736 с.
4. Глобальный план действий в отношении вакцин // Шестидесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Десятое пленарное заседание. – 2012. – A65/VR/10. – Пункт 13.12. – URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_22-ru.pdf
5. Зверев В.Н. Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней // Наука и жизнь. – 2006. – №3. – С. 5-13.
6. Канашкова Т.А. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний. – Минск: БГМУ, 2009. – 84 с.
7. Малый В.П. Вакцинопрофилактика: общие и частные вопросы, проблемы и перспективы // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – №4. – С. 38-43.
8. Медицинский портал // Eurolab. – URL: <http://www.eurolab.ua/>
9. Медуницын Н.В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
10. Микробиология, вирусология и иммунология. – URL: <http://213.160.150.149/microbiology-virology-immunology/3662>
11. Мойса, А.А. Синтетические пептидные вакцины // Биомед. химия. – 2011. – №1. – С. 14-30.
12. Мякинкова Л.Л. Биотехнология для медицины: вакцины нового поколения (обзор литературы) // Инноватика и экспертиза. – 2012. – №8. – С. 5-8.
13. Охват иммунизацией. ВООЗ // Инф. бюллетень. – 2014. – №378. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/ru/>
14. Положение в мире относительно вакцин и иммунизации // Третье издание Краткое изложение ВООЗ. – 2009. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.10_rus.pdf
15. Сакс. Г. Дэвид Иммунология. – М.: Мир, 1988. – 456 с.
16. Сандахчиев Л.С. Способ получения микрокапсулированной формы коревой вакцины для перорального применения // RU 2210361. – 2012.
17. Хволис Е.А. К вопросу о разработке и исследовании липосомальной формы столбнячного и дифтерийного анатоксинов // Сиб. мед. журнал. – 2011. – №2. – С. 24-28.
18. Химия и химическая технология // Справочник химика 21. – URL: <http://www.chem21.info/info/1393043/>
19. Шульга С.М. Липосомы и наносомы: структура, свойства, производство // Biotechnol. Acta. – 2013. – №5. – С. 56-59.
20. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. – М., 2001. – 210 с.
21. Bogdanos D. Primary biliary cirrhosis following Lactobacillus vaccination for recurrent vaginitis. – 2008. – N3. – P. 466-73.
22. Bottomley A. Symptom and quality of life results of an international randomized phase III study of adjuvant vaccination with BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer // Eur. J. Cancer. – 2008. – URL: 10.1016/j.ejca.2008.06.036
23. Chang X.H. Specific immune cell therapy against ovarian cancer in vivo and in vitro // Ai Zheng. – 2008. – N12. – P. 1244-1250.
24. Cześćcik A. Presence of IgG class antibodies anti-measles virus in sera of subjects in different age // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2012. – N1. – P. 73-78.
25. Dimitrijević L. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine // Lupus. – 2012. – N2. – P. 195-202.
26. Fernandez L.E. NGcGM3 ganglioside: a privileged target for cancer vaccines // Clin. Dev. Immunol. – 2010. – URL: 10.1155/2010/814397
27. Frøyland M. Targeted idotype-fusion DNA vaccines for human multiple myeloma: preclinical testing // Eur. J. Haematol. – 2011. – N5. – P. 385-395.
28. Kostinov M.P. [IgE-response after administration of pandemic vaccine strain A/California/7/2009 (H1N1)v] // Vestn Ross Akad. Med. Nauk. – 2012. – N10. – P. 44-48.
29. Ladjemi M.Z. Anti-HER2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy // Cancer. Immunol. Immunother. – 2010. – URL: 10.1007/s00262-010-0869-2
30. Lee H. Combinatorial therapy for liver metastatic colon cancer: dendritic cell vaccine and low-dose agonistic anti-4-1BB antibody co-stimulatory signal // J. Surg. Res. – 2011. – N1. – P. 43-50.
31. Lieberman J.A. Vaccines and immunomodulatory therapies for food allergy // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2012. – N1. – P. 55-63.

32. Nasiri R. Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1-4 weeks periconceptional period // Indian J. Pediatr. – 2009. – URL: 10.1007/s12098-009-0053-x.
33. Ng P.P. A vaccine directed to B cells and produced by cell-free protein synthesis generates potent antilymphoma immunity // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2012. – N36. – P. 14526-14531.
34. Peng Z. Vaccines targeting IgE in the treatment of asthma and allergy // Hum. Vaccin. – 2009. – N5. – P. 302-309.
35. Poderoso T. Delivery of antigen to sialoadhesin or CD163 improves the specific immune response in pigs // Vaccine. – 2011. – N29-30. – P. 4813-4820.
36. Rancitelli P. Vaccine approaches for food allergy // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2011. – N352. – P. 55-69.
37. Richter P.H. A network theory of the immune system // Eur. J. Immunol. – 1975. – N5. – P. 350-354.
38. Thomas S.K. Lymphoma vaccine therapy: next steps after a positive, controlled phase III clinical trial // Semin. Oncol. – 2012. – N3. – P. 253-262.
39. Zaharoff D. The effect of antigen encapsulation in chitosan particles on uptake, activation and presentation by antigen presenting cells // Biomaterials. – URL: <http://newswire.uark.edu/article.aspx>
40. Wang J.J. Modulatory effects of tumor-derived heat shock protein in DNA vaccination against nasopharyngeal carcinoma // Int. Immunopharmacol. – 2011. – URL: 10.1016/j.intimp.2010.12.016
41. Wanich N. In vitro assessment of the allergenicity of a novel influenza vaccine produced in dog kidney cells in individuals with dog allergy // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2010. – URL: 10.1016/j.anai.2010.03.012
42. World health statistics. – 2013. – URL: www.who.int

Информация об авторах

Исаенко Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Бабич Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Елисеева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Ждамарова Лариса Анатольевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Белозерский Владимир Иванович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Колпак Светлана Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

УДК 616.91-003.9

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

© Плешков В.Г., Привольнев В.В., Голуб А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В публикации подробно освещены факторы, ведущие к формированию хронических ран, критерии диагностики и алгоритмы оценки хронической раны. Дан анализ существующих подходов к лечению таких ран. Представлены конкретные рекомендации по применению хирургической обработки, использованию местных антимикробных препаратов и вспомогательных средств в лечении хронических ран. Указаны типичные ошибки в тактике ведения пациентов с хроническими ранами.

Ключевые слова: хроническая рана, раневой процесс, лечение ран

TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Pleshkov V.G., Privolnev V.V., Golub A.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article discusses in detail factors leading to formation of chronic wounds, as well as diagnostic criteria and algorithms of evaluation of chronic wounds. We have analyzed existing approaches to the treatment of chronic wounds and given certain recommendations on surgical treatment, application of local antimicrobial agents and subsidiary aids in the treatment of chronic wounds. The article describes the most common errors in curative tactics in chronic wounds.

Key words: chronic wound, wound process, treatment of wounds

Формирование хронических ран

В отношении свежих (острых) ран без признаков инфицирования разработан единый подход, суть которого в быстром хирургическом закрытии дефекта тканей после хирургической обработки [2, 5, 8]. Необходимость длительного пребывания пациентов в стационаре, повторных хирургических вмешательств и применения дополнительных методов лечения возникает только при «хронизации» раны. Хроническая рана – рана, существующая в течение более 4 недель и не имеющая тенденции к заживлению (исключением являются обширные гранулирующие поверхностные раны после ожога) [12, 13]. Вероятные причины нарушения заживления раны приведены в табл. 1. Клинически такие раны характеризуется наличием некротической ткани, отсутствием формирующейся грануляционной ткани, отсутствием спонтанной эпителизации, наличием инфекции и признаками нарушения локального кровоснабжения [7, 14].

Таблица 1. Факторы, нарушающие заживление раны

Системные	Локальные
Пожилкой возраст	Нарушение притока артериальной крови
Иммунодефицитные состояния	Нарушение венозного оттока
Васкулит	Повторная травма
Кахексия	Инфекция
Полинейропатия	Локальное нарушение иннервации
Онкологический процесс	Наличие в ране инородных тел, несъёмных протезов
Нарушения углеводного обмена	Малигнизация хронической раны/язвы
Коллагенозы и другие системные заболевания	Постоянное натяжение кожных краёв

К редким системным факторам, нарушающим заживление раны также относятся [11]:

- нарушение синтеза коллагена, как правило, избыточный синтез. Обусловлено генетически, чаще встречается у негроидной расы;
- нарушение свёртывающей системы крови, тромбоцитопения;
- авитаминозы (витамин А);

- дефицит микроэлементов (Zn^{2+});
- липоидный некробиоз – локализованный липоидоз с отложением липидов в тех участках дермы, где есть дегенерация или некробиоз коллагена. Как правило, развивается при сахарном диабете;
- незавершенный остеогенез – редкое заболевание соединительной и костной ткани с частотой проявления 1:10000-1:20000 новорожденных;
- эластическая псевдоксантома – наследственная болезнь, характеризующаяся нарушением образования эластических волокон с поражением кожи, глаз и сердечно-сосудистой системы;
- синдром Элерса-Данлоса – группа наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит недостаточное развитие коллагена;
- синдром вялой кожи (cutis laxa) – патологический процесс, обусловленный поражением эластических волокон соединительной ткани, характеризующийся повышенной вялостью, дряблостью кожи и значительными системными изменениями внутренних органов;
- прогерия – редкое генетическое заболевание, ускоряющее процесс старения примерно в 8-10 раз.

Поиск причины, по которой рана не заживает при оптимальной терапии, является основной задачей хирурга при первом визите пациента с хронической раной. Интересной попыткой создания алгоритма такого поиска является мнемоническая формула DIDNTHEAL (рана не зажила – wound didn't heal) [12], которая представлена в табл. 2.

Таблица 2. Алгоритм поиска причины замедленного заживления раны

Формула	Значение	Перевод	Интерпретация
D	diabetes	сахарный диабет	Нарушение заживления раны в следствие недиагностированного или некомпенсированного сахарного диабета
I	infection	инфекция	Не диагностирована инфекция, отсутствие или неадекватная антибактериальная терапия
D	drug	лекарство	Негативное системное действие лекарственных средств (цитостатики, гормоны) или местное влияние мазей/перевязочных средств
N	nutrition	питание	Гипопротеинемия, ферментативная недостаточность
T	tumor	опухоль	Малигнизация хронической раны/язвы
H	hypoxia	гипоксия	Артериальная недостаточность
E	edge	край раны	Неадекватная хирургическая обработка
A	another wound	другая рана	«Конкуренция» между разными патологическими процессами
L	low temperature	гипотермия	Неадекватное кровоснабжение или повторная термическая травма

Создана ещё одна система позволяющая проанализировать причины неудачи в заживлении ран. Данная система получила наименование T.I.M.E. и была одобрена в 2003 г. международной группой специалистов по лечению ран. Система представлена в табл. 3 [11].

Таблица 3. Алгоритм поиска причины отсутствия заживления раны

Аббревиатура T.I.M.E.	Перевод	Пояснение
T (Tissue)	Ткань	Заживлению раны препятствуют некротизированные, неполноценные или инородные ткани в ране
I (Infection or inflammation)	Инфекция или воспаление	Заживлению раны препятствуют инфекция или выраженный воспалительный ответ
M (Moisture imbalance)	Неадекватное увлажнение раны	Заживлению раны препятствует избыточная экссудация или рана напротив не имеет влажной среды («сухая» рана)
E (edge)	Края раны	Гиперкератоз, избыточные грануляции или другие причины препятствуют эпителизации с краёв раны

Одной из причин «хронизации» ран является развитие раневой инфекции. Существует ряд состояний, когда клинически значимая инфекция развивается в ране при наличии сравнительно

небольшого числа микроорганизмов ($<10^5$ на 1 грамм ткани). Это необходимо учитывать при решении вопроса о назначении системной антибактериальной терапии [1, 4, 5].

- для развития инфекции в ране необходимо наличие 10^5 микробных тел на 1 грамм ткани;
- при наличии крови, инородных тел, лигатур в ране достаточно 10^4 микробных тел на 1 грамм ткани;
- при шоке пороговое значение микробного числа снижается до 10^3 на 1 грамм ткани;
- при радиационном поражении пороговое значение микробного числа снижается до 10^2 на 1 грамм ткани.

Принципы лечения хронических ран

Эволюция представлений о лечении ран прошла три основных этапа. При этом каждый из следующих этапов не опровергает, а дополняет предыдущий.

1. Теория влажного заживления ран (1962 г.). Показано преимущество заживление раны в условиях влажной среды по сравнению с сухой повязкой. Появление новых перевязочных материалов, мазей на гидрофильной основе. Снижение роли липофильных субстанций [2].
2. Дифференцированный подход к лечению ран согласно стадии раневого процесса (1992 г.). Дифференцированное лечение ран в зависимости от этиологии и стадии. Появление современных перевязочных средств. Начало применения к ранам технологий генной инженерии, биосинтетических аналогов кожи [16].
3. Теория обработки основания раны «Wound bed preparation» (2000 г.). Необходимость перевода хронической раны в острую. Открытие высокого уровня протеаз в экссудате и фенотипической несостоятельности клеток основания и краёв хронических ран [11, 17].

Таким образом, на современном этапе по отношению к хроническим ранам не заживающим в течение более 4-х недель рекомендуется следующая стратегия [7, 8, 13]:

- вторичная хирургическая обработка – некрэктомия;
- адекватное дренирование;
- ведение раны с влажной средой;
- использование оптимальных антисептиков, отказ от цитотоксических средств;
- использование современных перевязочных средств согласно стадиям раневого процесса;
- транспорт в рану необходимых веществ при помощи мазей и перевязочного материала;
- использование дополнительных средств с доказанной эффективностью для лечения ран.

Некрэктомия в лечении хронических ран

Некрэктомия выполняется с обезболиванием в стационаре с соблюдением асептики и антисептики с целью перевода хронической раны в острую. При этом значительно сокращается экссудация, можно получить адекватный материал для микробиологического исследования, сокращаются сроки до начала эпителизации и общие сроки лечения, и снижается риск инфекционных осложнений.

Основные варианты использования некрэктомии в хронических ран лечении ран [2, 7]:

1. Некрэктомия с одномоментной пластикой дефекта тканей (применяется при полной ликвидации очага инфекции во время некрэктомии).
2. Некрэктомия с пластикой дефекта вторым этапом (при невозможности выполнить радикальную хирургическую обработку или при необходимости повторной некрэктомии).
3. Некрэктомия с заживлением раны вторичным натяжением (при небольшом размере раны, когда сроки вторичного заживления и сроки лечения с пластикой будут одинаковыми).

Единственным противопоказанием для некрэктомии является снижение лодыжечно-плечевого индекса $<0,6$, что актуально для хронических ран/язв конечностей при облитерирующих заболеваниях артерий [9, 16].

Наиболее часто некрэктомия выполняется «острым» путём, то есть с применением режущих хирургических инструментов. Однако в ряде случаев выполнить такое вмешательство невозможно (огромная площадь раны, предлежание жизненно важных органов, противопоказания к анестезии, несогласие пациента). Альтернативные методы некрэктомии приведены в табл. 4.

Таблица 4. Альтернативные методы некрэктомии

Метод	Описание	Особенности
Ферментная	Локальное применение в ране протеолитических ферментов, коллагеназы и др. в виде мазей, импрегнированных повязок	Для полной некрэктомии необходимы высокие концентрации ферментов. Недопустимо попадание ферментов на здоровые ткани. На практике метод занимает несколько дней и даже недель.
Гиперосмолярная	Локальное применение гелей с 10% NaCl	Эффективно только для поверхностных некрозов кожи или полостей. Может вызвать болевой синдром. Требуется многократное применение геля.
Химическая	Применение мазей с некролитическим эффектом: ихтиоловой, салициловой и т.п.	Эффективно в отношении некрозов большой площади на плоскости. Не может применяться в полостях. Может вызвать болевой синдром и гипертермию. Требуется длительная экспозиция (2 сут.) или повторное применение. Для 20% салициловой мази существует ограничение по максимальной площади применения.
Биологическая	Применение специально выращенных личинок насекомых.	Личинки уничтожают только некротически изменённые ткани. Требуется несколько дней, часто повторная процедура. Можно проводить амбулаторно. Эстетические проблемы.
Физическая	Ультразвуковая кавитация, лазерная, плазменная некрэктомия, радиочастотная абляция, крио- и диатермодеструкция.	Требуют высокотехнологичного оборудования и соответственным образом подготовленного персонала. Часто требуется обезболивание. Недостаточно изучены отдалённые результаты влияния физических факторов на организм пациента и хирурга.

Современные антисептики и перевязочные средства в лечении хронических ран

В I и II фазе раневого процесса основные патологические процессы в ране обусловлены раневой инфекцией и некрозами (инфекционной, сосудистой и смешанной этиологии) [2, 3]. Применение антисептических растворов способно ускорить ликвидацию инфекции, препятствовать вторичному инфицированию и повысить эффективность некрэктомии. На рынке существует большое число антисептиков и их эффективность в отношении раневой инфекции подтверждена исследованиями. Но на практике антимикробные свойства антисептиков могут нивелироваться их отрицательным влиянием на развитие грануляций в ране.

Общие рекомендации для хирургов по использованию антисептиков сводятся к следующему:

- не использовать спиртовые растворы антисептиков для лечения ран (может вызвать ожог незрелых грануляций, болевой синдром);
- избегать использования антисептиков окрашивающих ткани в ране (затрудняет анализ ситуации в ране);
- использовать перекись водорода только в I фазе и при подозрениях на анаэробную инфекцию (агрессивное действие свободного кислорода не только на микроорганизмы, но и на очаги эпителизации);
- не использовать растворы перманганата калия для лечения ран (выраженное подсушивающее действие вплоть до некроза эпидермиса плюс стойкая окраска тканей).

Оптимальными антисептиками в настоящее время являются: йодповидон, мирамистин, хлоргексидин, препараты на основе серебра. Также накапливаются данные о преимуществах препаратов на основе мёда [6, 10]. Обладая антимикробным действием, данные растворы наносят тканям пациента минимальный ущерб. Кратность обработки зависит от выраженности воспаления и характера экссудата. Как правило, нет показаний для применения антисептиков для лечения раны в III фазе за исключением обработки кожи вокруг раны с целью профилактики вторичного инфицирования [11, 16].

После некрэктомии дальнейшее ведение раны осуществляется согласно стадиям раневого процесса при помощи перевязочных средств. Идеальный перевязочный материал должен обладать следующими свойствами [1, 12, 13]:

- обеспечивать влажную среду в ране;
- обладать антибактериальным действием;
- обеспечивать адекватный газообмен;
- эффективно удалять экссудат;
- препятствовать потерям тепла;
- предотвращать вторичное инфицирование раны и контаминацию окружающей среды;
- не содержать токсинов;
- обладать антиадгезивными свойствами;
- иметь механическую прочность;
- длительно храниться;
- не требовать наличия дополнительных навыков у персонала;
- адаптироваться к любой поверхности или полости;
- не требовать частой смены перевязочного материала;
- быть дешёвым в производстве;

Не создано материала, обладающего всеми перечисленными характеристиками. Дифференцированный подход к лечению ран в разных стадиях диктует необходимость наличия многих видов перевязочных материалов с различной специализацией. Современные представления о перевязочных средствах изложены в табл. 5.

Таблица 5. Виды перевязочных средств

Перевязочные средства	Описание	Примеры
Устаревшие	Марлевые перевязочные материалы	Марлевая салфетка
Традиционные	Атравматические сетчатые повязки: не прилипают к ране, обладают высокой проницаемостью	«Атрауман» «Воскопран» «Гиалплюс»
Современные		
Плёнки	Полупроницаемые плёнки для заживления поверхностных неинфицированных ран	«Bioclusiv» «Hydrofilm»
Пены	Среды для заполнения полостей обеспечивающие адсорбцию экссудата	«PermaFoam»
Гидрогели	Гели стимулирующие очищение раны для полостей и кожных ран	«Гелепран» «Hydrosorb»
Гидроколлоиды	При поглощении раневого экссудата превращаются в гель, который обеспечивает влажную среду в ране	«Hydrocoll»
Альгинаты	При поглощении раневого экссудата превращаются в гель, обладает высокими пластическими свойствами и гемостатическим эффектом	«Silvercel» «Sorbalgon»
Импregnированные	Повязки содержащие различные антисептики, антибиотики, биологически активные вещества	«Воскопран с хлоргексидином» «Атрауман Ag» «Mepilex Ag»
Эквиваленты кожи	Генно-инженерные материалы	Моноклональные фибробласты

Основными ошибками применения перевязочного материала хирургами являются:

- переоценка антибактериального действия перевязочного материала на раневую инфекцию;
- переоценка некротического и стимулирующего действия повязок, отсутствие активной хирургической тактики;
- использования специализированных повязок не по показаниям;
- нарушение кратности перевязок;
- использование специализированных повязок без вторичной адсорбирующей повязки.

Современные местные препараты для лечения хронических ран

Для эффективного лечения перевязочный материал сочетают с местными формами антисептиков и антибиотиков. В настоящее время согласно стратегии ведения ран во влажной среде большинство мазей изготавливают на гидрофильной основе. Мази получили такую же специализацию, как и перевязочный материал и применяются дифференцированно по стадиям раневого процесса. Следует отметить, что кратность нанесения мази, как правило, влияет на лечебный эффект, тем более, если мазь применяется совместно с устаревшим перевязочным материалом. Для большинства мазей рекомендуется в сутки однократное нанесение, но по клиническим данным в I фазе раневого процесса допустимо 2-4 кратное использование мазей с антибактериальным действием. Во II фазе 1-2 кратное нанесение для защиты грануляций. В III фазе 1-3 кратное для стимуляции репаративных процессов [1, 7, 15].

Анализ мазей затруднителен без употребления торговых названий, поскольку каждый препарат является оригинальным сочетанием компонентов и часто такое сочетание не встречается под иным названием. Дать рекомендации по оптимальному сочетанию различных компонентов не представляется возможным, так как таких исследований не проводилось. Основные мази, используемые в клинической практике и их характеристика представлены в табл. 6.

Таблица 6. Основные мази применяемые для лечения ран в России

Мазь	Состав	Фаза раневого процесса	Комментарий
«Левосин»	Хлорамфеникол Сульфадиметоксин Метилурацил Тримекаин	2	Обладает свойствами «Левомеколь» + слабый обезболивающий эффект
«Бетадин»	Повидон-йод	1, 2	Выраженное антимикробное действие, не отмечено резистентности. Эффективна против грибов.
«Метилурациловая мазь»	Метилурацил	3	Слабое стимулирование репаративных процессов в ране.
«Актовегин»	Гемодериват из телячьей крови	3	Умеренное стимулирование репаративных процессов в ране.
«Банеоцин»	Бацитрацин Неомицин	1,2	Умеренный антибактериальный эффект в отношении широкого спектра возбудителей.
«Эбермин»	Эпидермальный фактор роста человеческого рекомбинантный Сульфадиазин серебра	1, 2	Благодаря сульфадиазину серебра обладает хорошим антибактериальным действием, теоретически может применяться и в 3 фазу, так как фактор роста способен стимулировать эпителизацию раны.
«Дермазин»	Сульфадиазин серебра	1, 2	Умеренное антибактериальное действие, как и другие препараты сульфадиазина серебра требует частых перевязок.
«Фузимет»	Фузидин натрия Метилурацил	1	Эффективен против MRSA
«Лавасепт»	Полигексанид	1	Бактерицидный эффект широкого спектра, в том числе против синегнойной палочки, MRSA и грибов.
«Пронтосан гель»	Пронтосан	1	Эффективен против бактерий в биоплёнках у пациентов с остеомиелитом, имплантатами, хроническими ранами.
«Аргосульфан»	Сульфадиазин серебра	1, 2	Умеренное антибактериальное действие в отношении широкого спектра патогенов.

Основные ошибки применения мазей в лечении хронических ран сходны с ошибками применения перевязочных средств – это переоценка лечебного действия компонентов мазей и вследствие этого неактивная хирургическая тактика, задержка некрэктомии или пластического закрытия раны.

Нарушение принципов хирургической тактики нельзя компенсировать перевязочными средствами, мазями и антисептиками.

Дополнительные методы лечения хронических ран.

Один из основных принципов лечения ран, который часто забывается – разгрузка зоны поражения, иммобилизация. В зависимости от клинической ситуации иммобилизацией может быть: постельный режим (ожоги большой площади), сидячая коляска (нейротрофические язвы пяточных областей), костыли (раны нижних конечностей), современные системы типа Total Cast (язвы стоп), а также лонгеты из гипса и полимерных материалов или другие ортопедические изделия (ортезы) [7, 14]. Иммобилизация в I и II фазах раневого процесса препятствует распространению локальной инфекции, уменьшает отёк и болевой синдром. В настоящее время для верхних конечностей адекватной является иммобилизация съёмными полимерными индивидуальными лонгетами или неопреновыми ортезами. Для нижней конечности – съёмные и несъёмные полимерные лонгеты и загрузочные системы типа Total Cast, Air Cast, Scotch Cast.

Большой опыт накоплен в применении гипербарической оксигенации (ГБО) для лечения хронических ран. Эффективным является только системная оксигенация, локальная ГБО не оказывает существенного влияния на оксигенацию тканей раны. Согласно исследованиям, эффективные режимы ГБО – не менее 10 сеансов по 1-2,5 ч. с давлением 1,5-2,5 Атм. При этом ранняя ГБО (I фаза) является эффективнее ГБО в поздние сроки (II-III фаза) при лечении некротических инфекций мягких тканей [9, 15].

Хорошо себя зарекомендовал метод лечения ран отрицательным давлением (negative pressure therapy) – V.A.C.-терапия (vacuum assisted closure). Сущность метода состоит в создании герметичной среды в ране и активной аспирации с использованием отрицательного давления до 250 мм. рт. ст. Преимуществом метода является ускорение темпов очищения раны, роста грануляционной ткани, возможность перевести пациента на амбулаторное лечение. Недостатки: необходимость специального индивидуального оборудования, обучения хирурга и пациента, риск развития тяжёлой инфекции в условиях изоляции раны и сниженной аэрации, риск кровотечения и усиления болевого синдрома [16].

Заключение

Приведенные в обзоре рекомендации в ближайшие годы могут быть дополнены. Основные научные достижения, которые могут быть использованы для лечения ран в будущем сводятся к следующему:

1. Применение современных физических методов некрэктомии с объективным определением границ здоровых и изменённых тканей.
2. Применение фибробластов и кератиноцитов.
3. Создание в ране управляемой абактериальной среды.
4. Широкое внедрение методов хирургической реваскуляризации для возможности успешного лечения ран/язв в условиях критической ишемии.
5. Использование гравитационной терапии.
6. Получение новых антибактериальных веществ для местной терапии.

Литература

1. Голуб А.В., Привольнев В.В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха // Раны и раневые инфекции. – 2014. – №1. – С. 33-39.
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей / Под ред. В.К. Гостищева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 768 с.
3. Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия – 2008. – №1. – С. 25-34.
4. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2014. – № 2. – С. 80-86.
5. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. Влияние инфекций области хирургического вмешательства на длительность госпитализации пациентов хирургических отделений многопрофильных стационаров. Альманах клинич. медицины. – 2007. – №16. – С. 158-164.

6. Привольнев В.В., Даниленков Н.В. Мёд в лечении инфицированных ран // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия – 2014. – №3. – С. 219-228.
7. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия – 2012. – №2. – С. 118-132.
8. Agren M.S. Wound debridement optimisation // J. Wound Care. – 2014. – N23. – P.381.
9. Baffie A., Gérard M., Varlin V. Oxygen therapy in wound treatment // Soins. – 2014. – N784. – P. 18-22.
10. Durante C.M., Greco A., Sidoli O., Maino C. Evaluation of the effectiveness of a polyhexanide and propyl betaine-based gel in the treatment of chronic wounds // Minerva Chir. – 2014. – N69. – P. 283-292.
11. Gary Sibbald R., Goodman L., Reneeka P. Wound bed preparation 2012 // J. Cutan Med. Surg. – 2013. – N17. – P. 12-22.
12. Grothier L., Pardoe A. Chronic wounds: management of healing and wellbeing // Br. J. Nurs. – 2013. – N22. – P. 26-30.
13. Lawall H. Treatment of chronic wounds // Vasa. – 2012. – N41. – P. 396-409.
14. Powers J.G., Morton L.M., Phillips T.J. Dressings for chronic wounds // Dermatol. Ther. – 2013. – N26. – P. 197-206.
15. Ueno T., Omi T., Uchida E. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds // J. Nippon Med. Sch. – 2014. – N81. – P. 4-11.
16. Walker M., Metcalf D., Parsons D. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds // J. Wound Care. – 2015. – N24. – P. 11-22.
17. You H.J., Han S.K. Cell therapy for wound healing // J. Korean Med. Sci. – 2014. – N29. – P. 311-319.

Информация об авторах

Плешков Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mapal77@mail.ru

Привольнев Владислав Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

Голуб Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.golub@antibiotic.ru

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 614.23

КОНЦЕПЦИЯ ПРОЕКТИРОВАНИЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ

© **Коньшко Н.А., Матусков М.А.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье представлены мнения учёных относительно этапов организации практической подготовки врачей. Полученные данные показывают, что для данного сектора здравоохранения характерны многоэтапность с высокой степенью регулирования и контроля, тесной интеграцией, наличием четких иерархических уровней. Эффективность стратегии проектирования и контроля, обусловлена не только профессиональными и личностными качествами потребителей и поставщиков образовательных услуг, но и патерналистской позицией руководителей в сочетании с центрированием внимания на процессах менеджмента и построения рациональной организационной инфраструктуры практики.

Ключевые слова: практическая подготовка; специалисты с высшим медицинским образованием; проектирование

CONCEPTUAL APPROACH TO ORGANIZATION OF PRACTICAL TRAINING IN THE SYSTEM OF HIGHER SCHOOLS

Konyshko N.A., Matuskov M.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Experts' opinions on organization of practical training of future medical doctors are given in the paper. The study performed confirms that this sector of health service is characterized by a number of stages with a high degree of regulation and control, close integration and clear hierarchical levels. Effectiveness of the strategy to organize and control the students' practical training is due to both professional and personal qualities of consumers and providers in the educational sector and paternalistic position of the Heads in combination with a focus on rational organization of management.

Key words: practical training; specialists with higher medical education

Введение

Система высшего медицинского образования остаётся одной из обособленных от прочих, но относительно зависимой от многих социальных явлений. Кризисные процессы в данной системе отрицательно сказываются на всех сторонах общественной жизни, создают угрозу общественному здоровью, социальному, экологическому и демографическому благополучию населения, квалификационному уровню медицинских специалистов страны, а в перспективе способны стать одним из источников глобальных проблем. Отсюда, необходимость поиска новых подходов к оптимизации как традиционных, так и принципиально новых подходов в сфере подготовки медицинских кадров [1- 4, 9, 11].

Решение множества социальных проблем (включая, углубление экологического кризиса, рост заболеваемости, демографические тенденции, связанные с проблемами стратегического планирования и контроля, превалированием потребительского восприятия, эскалацию коммерциализации и узкой направленности, утрату гуманистических ориентиров у значительной части молодежи, продвижение компонентов нездорового образа жизни, в частности, распространение курения, наркомании и алкоголизма, потребительскую гонку) требует, в частности, перехода к новым форматам в системе высшего медицинского образования, акцентирующим базисную классическую составляющую и вариантную мотивационную индивидуально ориентированную часть. Российское медицинское сообщество столкнулось с новыми реалиями, предполагающими наполнение новым содержанием самого понятия «современное здравоохранение». А именно, образовательная, нормативная и экономическая составляющие остаются опорными критериями, мотивирующими врача адаптироваться к непрерывно изменяющимся условиям деятельности.

Опасные изменения связаны, прежде всего, с бурным прогрессом в области коммерческой медицинской и парамедицинской деятельности, естествознания как этапа маркетинга, технического производства без биологического обоснования. И в этой связи необходимо отметить усиление радикальных тенденций, уводящих образование все дальше от классического идеала врача. Исследователи, расходясь в деталях, соглашаются с тем, что для «постчеловека» характерен отрыв от опорных классических представлений, приводящий к утрате ценностных ориентиров, к образовательной деградации, к обесмысливанию этических и деонтологических догм, к распространению разного рода патологических зависимостей [3-8].

В нашей стране образовательная парадигма формируется в соответствии с программными государственными документами, предполагающими осуществление преобразований в структуре, содержании и методах управления и контроля в системе медицинского образования [9].

Если понимать под реформой системы образования в широком смысле слова конструктивную трансформацию, руководящий принцип и объективную тенденцию развития эдукативной сферы, то в узком, более строгом смысле слова подразумевает конкретно-педагогическое содержательное наполнение (например, система мер, направленных на приоритетное развитие базисных классических и современных компетентностных компонентов в структуре образования). Высшее медицинское образование – интегративная область теории и практики, предполагающая синтез разнообразных подходов – философско-онтологического, междисциплинарно-антропологического (сущность биохимических процессов), интуитивно-феноменологического (смысл, просвечивающий сквозь языковые, психические, поведенческие феномены), интерпретативно-герменевтического (бытие как текст), этико-практического, собственно педагогического (конструирование моделей системы образования). Пространством, в котором осуществляется синтез дополняющих друг друга подходов служит, прежде всего, философский дискурс [3].

В современной педагогике выработано немало подходов: личностно-ориентированный, деятельный, технологический, компетентностный и др., однако пока отсутствует целостное, философское понимание происходящего. В поисках оснований для построения концепции организации учебной и производственной практик высшего медицинского образовательного учреждения логично обратиться, в первую очередь, к философии образования. Институт образования – это не только канал социализации, но и специально организованное пространство, в котором субъект получает стимул и предпосылки к развертыванию своей сущности во всей ее полноте. Однако необходимо заметить, что исследования в области, за которой закрепилось наименование «философия образования», нередко осуществляются в отрыве и от образовательной практики, и, к сожалению, от фундаментальной системы образования. Сегодня в различных педагогических сообществах появилось общее стремление объединенными усилиями найти «базовые идеалы и принципы обоснования сложившейся и формирующейся образовательной действительности». В зависимости от того, как определяется в социальном мировоззрении человек, трактуется и сущность методологии практической подготовки в системе образования [3, 11].

Нынешний этап разработки концепции организации учебной и производственной практики студентов вуза характеризуется, прежде всего, возрастанием числа работ, посвященных частным вопросам образовательных теорий и практик, и, в то же время, усилением тенденций к междисциплинарному синтезу, а также взаимопроникновением различных подходов, методологическим и мировоззренческим плюрализмом, идущим на смену идеологическому догматизму. Поскольку исследования на данную тему проводятся только по отдельным немедицинским специальностям, на стыке компетенций, классифицировать их по месту в системе научных дисциплин можно лишь с известной степенью условности [1, 11].

Высокая степень изменчивости окружающего нас мира, сущностный характер этих перемен предъявляют к каждому современному врачу особые требования. Специфика этих требований заключается в том, что он сегодня может и должен не только изучать нормальные и патологические параметры организма и действовать согласно нормативам (юридическим, физическим, биохимическим, психосоциальным), но и выступать активным деятелем по отношению к науке, практике, обществу и самому себе. Образованием, осознанием себя не только как пользователя, исследователя, но и как созидателя, практического деятеля, врач способен изменить привычные последовательности событий на уровне конкретного пациента и общества в целом [3].

Характерной чертой российского мировоззрения является скептическое восприятие в целом западного «индивидуализма». Отсюда в русской философии постоянно присутствуют такие темы как: единство человека с обществом, причастность человека (врача) основаниям бытия, определяющее значение личности врача, раскрываемые на основе принципов взаимодействия [10].

Русское медицинское классическое образование, взяв на вооружение непрерывное познание, посвятило себя разработке, возможно, главной теме познания жизни – поискам и обоснованию истины, которая зафиксирована как философская категория. Именно с поисками истины и достижения идеала сопряжено постижение центрального нравственного принципа развития личности. Сами познавательные устремления не ограничиваются отвлеченными, академическими интересами. Российские высшие образовательные учреждения берут на себя ответственную задачу: дать человеку достаточные знания и практические умения, чтобы преобразить личность и общество вокруг неё, создать условия для психосоматического, биологического, социального и экологического благополучия [9].

Заключение

Обращаясь к сфере творческого подхода в организации практики студентов, без труда обнаруживается один из ее центральных интересов, а именно, неослабевающее внимание к студенту – развивающейся разносторонне личности, к преподавателю – модератору, базовому руководителю профильного учреждения, одновременно заказчику и куратору будущего специалиста, к пациенту – динамичной, зависимой сложнейшей социально-биологической системе. Характерной особенностью такого подхода выступает побуждение рассмотреть всех участников процесса как под углом зрения на их индивидуальную природу, так и в системе многообразных связей друг с другом, с научными, клиническими и нормативными параметрами. В этом есть смысл комплексной междисциплинарной научно-практической работы, которая решает перспективные задачи подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием, кадровую обеспеченность, формирование норм и правил здорового образа жизни общества и конкретных групп населения и высокоинтеллектуальный потенциал страны. Сказанное объясняет, какими принципами следует руководствоваться, определяя концепцию организации учебной и производственной практики студентов высшего медицинского образовательного учреждения, что должно служить критерием её эффективности в современных условиях.

Литература

1. Аболмасов Н.Н., Гинали Н.В., Забелин А.С., Цепов Л.М. Стоматология как основное звено интеграции специалистов различного профиля (к 90-летию Смоленской государственной медицинской академии) // Вестник СГМА. – 2010. – №2. – С. 5-8.
2. Деларю В.В. Конкретные социологические исследования в медицине. – Волгоград, 2005. – 116 с.
3. Евсеев Н.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Престиж профессии врача и его роль в формировании профессионально значимых качеств личности студента // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №1. – С. 66-69.
4. Зайцева В.М., Касьянов А.А. Психолого-педагогические и организационно-методические аспекты разработки и реализации международного, межкафедрального, междисциплинарного пилотного проекта борьбы с туберкулезом // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №4. – С. 59-65.
5. Зайцева Н.В. Анализ организационной культуры как фактор повышения эффективности стратегии управления медицинской организацией // Социология медицины. – 2013. – №1. – С.30-38.
6. Карпов О.В., Татарников М.А., Марочкина Е.Б. Социологические исследования в системе управления качеством медицинской помощи // Социология медицины. – 2013. – №1. – С.11-15.
7. Клоктунова Н.А., Протопопов А.А., Аверьянов А.П. и др. Инновации в медицинском образовании: результаты и перспективы // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2013. – Т.9, №1. – С. 21-24.
8. Кужель А.М., Окунев П.Ю., Строгонова О.Б., Блинов А.В. Результаты пилотного социологического исследования уровня удовлетворенности граждан медицинской помощью в амбулаторных медицинских организациях для взрослых Санкт-Петербурга // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №6. – С. 12-16.
9. Отвагин И.В. К 90-летию юбилею СГМА // Вестник СГМА. – 2010. – №1. – С. 3-5.
10. Решетников А.В. Социология обязательного медицинского страхования // Социология медицины. – 2013. – №1. – С.3-11.
11. Шашмурина В.Р., Волченкова Г.В., Загороднова В.П. и др. Тестирование как форма оценки профессиональных компетенций врачей-стоматологов на циклах повышения квалификации // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №1. – С. 82-85.

Информация об авторе

Коньшико Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Nkonyshko@yandex.ru

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ЖИЗНЬ ВО ИМЯ ЖИЗНИ ДРУГИХ
(памяти Леонида Соломоновича Страчунского)

Lives to the lives of others
(in commemoration of Leonid .S. Stratchounski)



Леонид Соломонович Страчунский
(28.06.1952 – 07.06.2005)

Десять лет назад, 7 июня 2005 года, трагически оборвалась жизнь Леонида Соломоновича Страчунского – человека, с которым мы вместе проработали без малого 20 лет.

Судьба распорядилась так, что первая моя встреча с этим незаурядным человеком состоялась в далеком 1969 г., когда, только что окончив школу, я поступал в Смоленский государственный медицинский институт. Сидя в аудитории, где проходил вступительный экзамен по физике и, готовясь по своему билету, я невольно стал прислушиваться к весьма бойкому и уверенному ответу одного из абитуриентов, причем на тот вопрос, который для меня представлял определенные затруднения. Чем-то этот юноша мне тогда очень запомнился.

В дальнейшем, будучи уже студентом, я неоднократно встречал его в корпусах института, в клиниках и просто на улице, знал, что зовут его Леонид Страчунский и учится он на педиатрическом факультете. Лично знакомы мы в то время не были, но волей-неволей он обращал на себя внимание. Во-первых, тем, что почти всегда в его руках были книги, и не только на русском языке. Во-вторых, по выражению его лица казалось, что он постоянно обдумывает какую-то проблему. Видимо, уже тогда он начал серьезно задумываться о своем будущем...

Естественно, Леонид обращал на себя внимание не только таких как я, однокашников, но и преподавателей. Он с увлечением постигал непростые медицинские дисциплины, активно интересовался наукой, пробовал свои силы в различных направлениях. Занимался в научных студенческих кружках по патофизиологии, микробиологии, фармакологии, педиатрии.

Как талантливый и способный студент, после окончания в 1976 г. с отличием института Леонид Страчунский был принят в клиническую ординатуру по педиатрии, с 1979 г. стал работать ассистентом кафедры госпитальной педиатрии, в 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию.

С головой окунувшись в «педиатрический океан», Леонид Соломонович стал серьезно заниматься вопросами лекарственной терапии, ведь больные дети – это как раз та группа, для которой проблемы эффективности и безопасности фармакотерапии стоят наиболее остро, где грань между терапевтическим и токсическим действием лекарств особенно относительна. В работе с детьми

абсолютно неприемлемо рутинное использование лекарственных средств, и как нигде требуется максимально индивидуализированный подход к их назначению. Работая ассистентом, Леонид Соломонович собрал внушительную коллекцию всевозможных информационных материалов по лекарственным препаратам (аннотаций, проспектов и т.п.), аккуратно ее систематизировал и постоянно пополнял. (Забегая вперед, отмечу, что эту его коллекцию мы впоследствии довольно долго использовали, став преподавать клиническую фармакологию). Уже в то время он решил посвятить свою последующую деятельность антимикробной терапии – наиболее сложной и противоречивой отрасли медикаментозного лечения, проблеме, особо требующей привлечения новых идей и решений.

Как раз в начале 80-х годов под влиянием выступлений и публикаций академика Бориса Евгеньевича Вотчала (который, будучи известным терапевтом, впервые в нашей стране высказался о необходимости «фармакологического мышления» у постели больного) в ряде медицинских вузов страны стали создаваться первые курсы и кафедры клинической фармакологии. Не дожидаясь «инициативы сверху», Леонид Соломонович пришел на прием к ректору и аргументированно обосновал необходимость открытия такого подразделения в Смоленском медицинском институте. И ректор (которым в то время работал мой отец – Николай Борисович Козлов), и проректор по учебной работе Виктор Сергеевич Яснецов сразу же оценили перспективность предложения молодого энтузиаста и полностью его поддержали. В итоге, в ноябре 1985 г. в СГМИ был открыт курс клинической фармакологии, который в дальнейшем был преобразован в кафедру, и Л.С. Страчунский с момента ее создания до последних дней своей жизни был ее бессменным заведующим.

Автор этих строк, изначально работавший на кафедре фармакологии, оказался одним из первых коллег Леонида Соломоновича на «клинико-фармакологическом поприще», и одним из первых испытал на себе силу его убеждений, широту эрудиции и какую-то неповторимую ауру, с помощью которой ему удавалось располагать к себе людей, превращать их в своих единомышленников.

Как нередко бывает со всем новым и малоизвестным, клиническая фармакология поначалу с трудом завоевывала авторитет среди коллег по институту, врачей и пациентов. Многие относились к ней скептически. Но небольшой молодой коллектив, ведомый талантливым организатором и ученым, эрудированным и нестандартно мыслящим педагогом честно и добросовестно трудился. Благодаря уникальной коммуникабельности Леонида Соломоновича, его умению очень быстро сходить с людьми самых высоких рангов и авторитетов, в короткие сроки были налажены плодотворные связи с ведущими клиническими фармакологами России Владимиром Григорьевичем Кукесом, Юрием Борисовичем Белоусовым, Вильямом Анатольевичем Гуселем и другими. Эти контакты дали возможность сотрудникам кафедры совершенствовать свои профессиональные знания, педагогическое мастерство и опыт на клинических базах, руководимых корифеями отечественной клинической фармакологии.

С момента образования и по сегодняшний день основным направлением научно-исследовательской работы кафедры, которое было определено Л.С. Страчунским, является совершенствование методов клинического применения антимикробных препаратов. В 1986 г. в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) института по инициативе Леонида Соломоновича была организована группа по разработке новых методов лечения гнойно-септических заболеваний новорожденных. В рамках основной научной проблемы много внимания стало уделяться изучению вопросов клинической микробиологии, антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Л.С. Страчунский относился к тому типу руководителей, которые, несмотря на очевидные успехи, никогда не останавливаются на достигнутом, очень быстро перестраиваются, намечают для себя новые цели и рубежи и, что особенно ценно, удивительным образом настраивают на их достижение весь коллектив.

Так, начиная с 1987 г., сотрудники кафедры стали осваивать, причем достаточно успешно, совершенно новый для себя вид деятельности – проведение клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Большой заслугой Леонида Соломоновича в этом плане было то, что он смог «развевать миф», бытовавший в то время даже среди многих наших уважаемых коллег, о том, что клинические испытания – это не что иное, как «постановка опасных экспериментов на людях», апробация на них «вредных вражеских химических субстанций». Благодаря его стараниям, благодаря усилиям по обязательному внедрению и четкому следованию Международным правилам проведения клинических исследований (GCP), «философией необходимости» таких испытаний прониклись сотрудники многих кафедр нашего института: оториноларингологии, акушерства и гинекологии, педиатрии, неврологии и др. С 1990 г. в течение ряда лет по заданию Минздрава РСФСР на кафедре клинической фармакологии проводились

исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов у здоровых добровольцев, причем первыми такими добровольцами стали сам Леонид Соломонович и почти все мы – его коллеги. Подобные исследования не проводились тогда ни на одной из других кафедр периферийных вузов.

Успешная работа сотрудников кафедры в научной сфере, качественное проведение клинических испытаний лекарств (а именно о качестве и добросовестности работы многократно не уставал повторять Леонид Соломонович) получили высокую оценку Государственного Фармакологического комитета России. Благодаря такой работе сотрудники кафедры завоевали доверие и авторитет у многих зарубежных коллег и фармацевтических компаний.

Вспоминается одна из наших первых совместных поездок на международный конгресс по антимикробной терапии в 1992 г. в Грецию. По программе первоначально было запланировано наше постерное сообщение, но на месте выяснилось, что в последний момент оргкомитет, приняв во внимание важность заявленной темы, заменил его устным докладом на одной из секций. Другой бы в такой ситуации растерялся, но только не Леонид Соломонович! Пасовать перед трудностями было не в его характере. С помощью зарубежных друзей-коллег были довольно быстро найдены пленки для проекционного аппарата «оверхед» (мультимедийной техники в то время еще не было), специальные фломастеры, и в течение половины ночи накануне доклада мы подготовили все необходимые иллюстрации. Когда Леонид Соломонович выходил к трибуне, с нескольких сторон аудитории послышался шепот: «Рашен, рашен!». То есть, в то время выступления российских ученых на подобных формах воспринимались как нечто экстраординарное, и нас считали чуть ли не туземцами. Оказалось, что и на этом конгрессе Л.С. Страчунский был единственным представителем России, выступившим с устным сообщением. И, кстати, получил похвалу председателя секции и за интересный доклад, и за хороший английский язык. Вот так «пробивалось научное окно» в Европу.

Учебно-методическая и научно-исследовательская работа кафедры тесно переплетались с запросами практического здравоохранения. Леонид Соломонович неоднократно подчеркивал, что только в том случае, если деятельность кафедры приносит очевидную пользу практикующим врачам и пациентам, то она в полной мере оправдывает свое существование, имеет потенциал для развития, а её сотрудники могут иметь удовлетворение от своей работы. В 1987 г. по инициативе кафедры в Смоленской областной клинической больнице организуется лаборатория клинической фармакокинетики, которая оснащается самым современным оборудованием. В повседневную клиническую практику внедряется метод фармакокинетического мониторинга, позволяющего определять концентрацию ряда лекарств в крови, что дало возможность подбирать оптимальные режимы их дозирования для каждого конкретного больного, способствуя тем самым повышению эффективности и безопасности лечения. Леонид Соломонович выступил главным инициатором ежегодного проведения в Смоленском медицинском институте (впоследствии – академии) научно-практических симпозиумов по различным разделам медицины под общим девизом «Клиническая фармакология – практическому врачу» с участием ведущих специалистов России.

Благодаря совместным усилиям кафедры и бактериологической лаборатории Областного центра санэпиднадзора в Смоленске начало проводиться выделение ранее не идентифицировавшихся микроорганизмов, таких как гемофилы, хламидии, микоплазмы, неспорообразующие анаэробы. И здесь нельзя не отметить ключевую роль Л.С. Страчунского, который смог, во-первых, привлечь спонсоров для оснащения лаборатории современным оборудованием. Во-вторых, он смог мобилизовать и перестроить коллектив для работы на новом, более качественном уровне.

Продолжая свое основное научное направление, Л.С. Страчунский в 1993 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Оптимизация антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных». В 1994 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Конец прошлого и начало нынешнего столетия ознаменовались в работе Леонида Соломоновича еще несколькими значимыми событиями.

В 1997 г. Л.С. Страчунский основал и стал первым президентом Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), целью создания которой была организация на постоянной основе исследовательской и образовательной деятельности в различных регионах России. Первая конференция МАКМАХ с международным участием была организована в 1998 г., с тех пор такие конференции проводятся ежегодно. В 1999 г. в СГМА был открыт Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИАХ), и Л.С. Страчунский стал совмещать работу заведующего кафедрой и директора института. В том же году совместно НИИАХ и МАКМАХ стал выпускаться журнал «Клиническая фармакология и антимикробная химиотерапия», ставший лидером в своей области и входящий в настоящее время в список ВАК. Был также создан информационный портал «Антибиотики и

антимикробная терапия», занимающий в настоящее время одно из ведущих мест среди медицинских Интернет-сайтов России, удостоенный международных наград за объективность и непредвзятость представляемой информации.

В 2000 г. к обязанностям Леонида Соломоновича добавилось еще и руководство Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, организованным на базе НИИАХ. В 2002 г. благодаря инициативе и организационным усилиям Л.С. Страчунского на базе кафедры и НИИАХ был создан первый в России Центр дистанционного образования по антимикробной терапии.

Ну а 2004 г. стал для Л.С. Страчунского воистину знаменательным. Его научный талант был по достоинству оценен, и 20 января он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «антибиотики».

К величайшему сожалению судьба оказалась по отношению к Леониду Соломоновичу неизмеримо жестокой. Вложив в создание своего любимого детища, НИИ антимикробной терапии, всю душу, он трагически погиб, не дожив полмесяца до официального открытия здания института...

Трудно осознавать, что время отсчитало уже 10 лет без Него. Что вместили в себя эти годы? Не только неутраченную боль утраты, но и проверку коллектива на право достойного продолжения начатого Леонидом Соломоновичем дела.

Прошло уже почти 30 лет как организованный в СГМИ курс клинической фармакологии, составлявший в начале коллектив из трех человек в маленькой комнате с пишущей машинкой на единственном письменном столе, превратился в многогранную структуру федерального значения, а имя ее руководителя среди зарубежных коллег стало олицетворяться с Российской медицинской наукой.

С именем Л.С. Страчунского ассоциируется многое «Впервые в России»: созданы НИИ антимикробной химиотерапии, Научно-методический центр Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, журнал «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», Интернет-сайт «Антибиотики и антимикробная терапия», дистанционное образование по вопросам антимикробной терапии.

Высокая гражданственность и патриотизм, активная жизненная позиция Леонида Соломоновича сочетались с титанической трудоспособностью и человеколюбием. В памяти тысяч людей останется его необыкновенная простота и открытость, притягивающая учеников, коллег, врачей из всех уголков России. Сам он никогда не забывал свои корни, своих учителей, своих друзей, коллег, всех, кто помогал или хотя бы не мешал. Был щедр на помощь всем бедствующим. Не скупился на похвалу другим, предъявляя самую высокую требовательность к себе и своим сотрудникам.

В память о Человеке остаются его дела и идеи. Л.С. Страчунский – автор более 430 публикаций, в том числе 9 монографий и руководств. Под его руководством защищено 35 кандидатских и 4 докторские диссертации. Л.С. Страчунский – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии, руководитель Научно-методического центра Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, заведующий кафедрой клинической фармакологии СГМА, президент МАКМАХ, член Фармакологического, Формулярного и Этического комитетов при МЗ РФ, член Комиссии по антибиотической политике при МЗ РФ, член оргкомитета конгрессов «Человек и лекарство», ответственный редактор раздела по антимикробным препаратам «Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств», член Совета Международного общества по инфекционным болезням (ISID), Исполкома Федерации Европейских обществ по химиотерапии и инфекциям (FESCI), Исполкома Азиатской Ассоциации по инфекциям мочевыводящих путей и заболеваниям, передающимся половым путем (AAUS), Европейского совета Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), действительный член Американского общества по инфекционным болезням (IDSA), член Американского общества по микробиологии (ASM), председатель Российского отделения Международного союза за разумное применение антибиотиков (APUA).

Перечислены все регалии и посты Леонида Соломоновича. Перечислено далеко не все, что он успел. Но даже за это стремительно бегущее короткое время человеческой жизни сделано главное: создана Российская школа специалистов по антимикробной терапии и антибиотикорезистентности, получившая мировое признание. А сколько еще осталось задуманного, но неосуществленного...

В качестве своеобразного итога деятельности Л.С. Страчунского очень ёмкими и точными являются слова члена Американского общества по микробиологии, профессора Стивена Лернера, который, обращаясь к Леониду Соломоновичу на одном из научных конгрессов, сказал: «Вы нанесли Смоленск на научную карту мира».

История пишется многими веками, многими именами. История медицины – великими учеными-первооткрывателями и скромными практиками, беззаветно жертвующими своей жизнью во имя жизни других. История пишется каждый день. Вот еще одно имя внесено в историю развития Российской медицины – Леонид Соломонович Страчунский.

Каково наше будущее? Оно связано только с нами самими. И как ответ – наш труд, наша память, наши глубочайшие любовь и уважение к этому Человеку, и безмерная благодарность судьбе за короткое соприкосновение с явлением его прекрасной жизни.

С.Н. Козлов

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

К статье «Влияние раннего применения триметазида на изменение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза». Автор: Сатурская А.С.

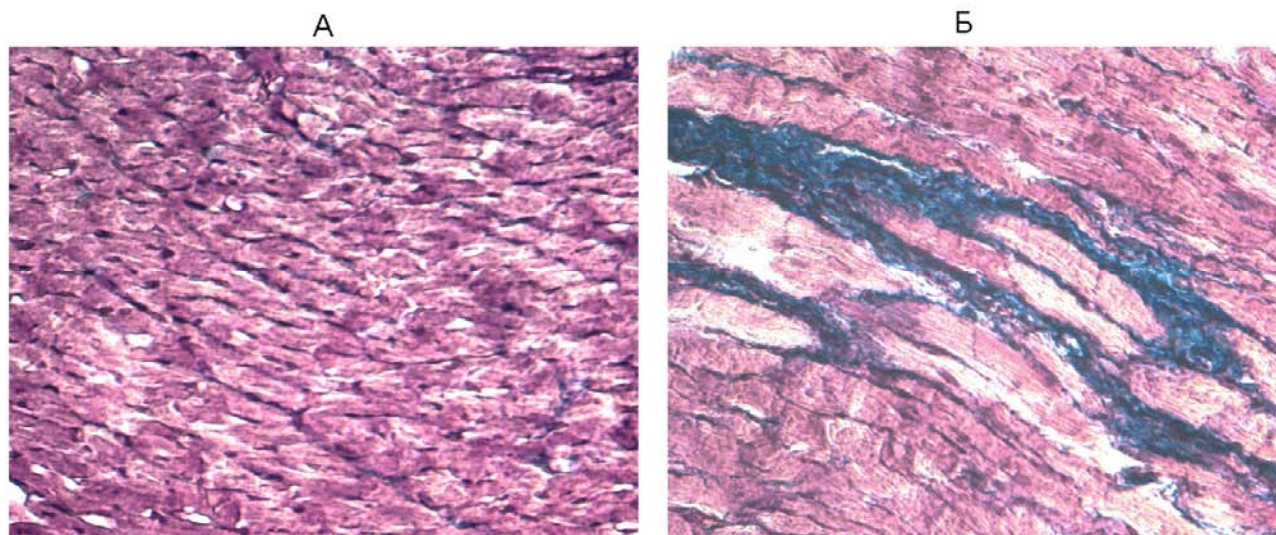


Рис. 1. Миокард крысы контрольной группы. Окраска по Массону, $\times 400$ (А); разрастание соединительной ткани в миокарде крысы при ДКС (30 сут.), выраженная гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска по Массону. $\times 400$ (Б)

Приложение 2

К статье «Клинический случай: пациентка с недифференцированным заболеванием соединительной ткани». Авторы: Пунин А.А., Молотков А.О., Короткова Е.А. и др.

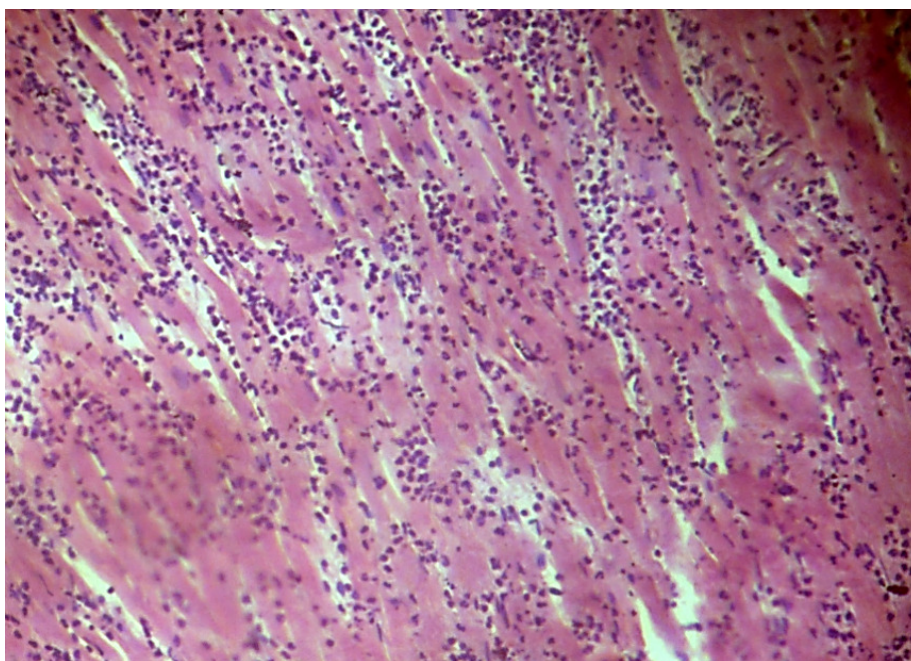


Рис. 1. Подострый межучочный миокардит: отек интерстиция и диффузная инфильтрация нейтрофилами и клетками лимфоидного ряда ($\times 200$). Гематоксилин-эозин

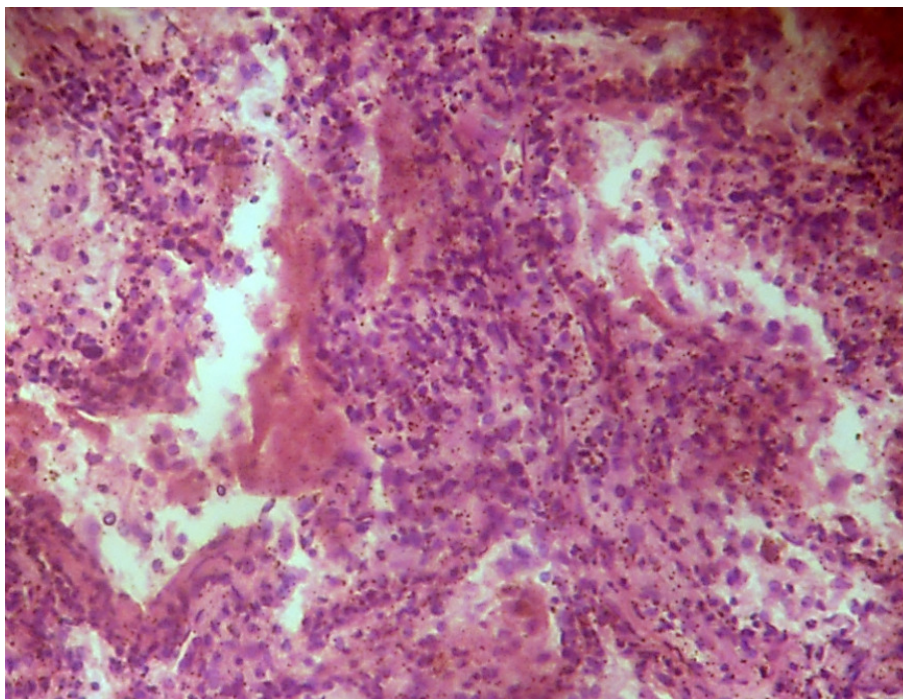


Рис. 2. Межучочная пневмония: круглоклеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок, расширенные альвеолы, заполненные слущенным альвеолярным эпителием, альвеолярными макрофагами, в том числе гемосидерофагами ($\times 200$). Гематоксилин-эозин

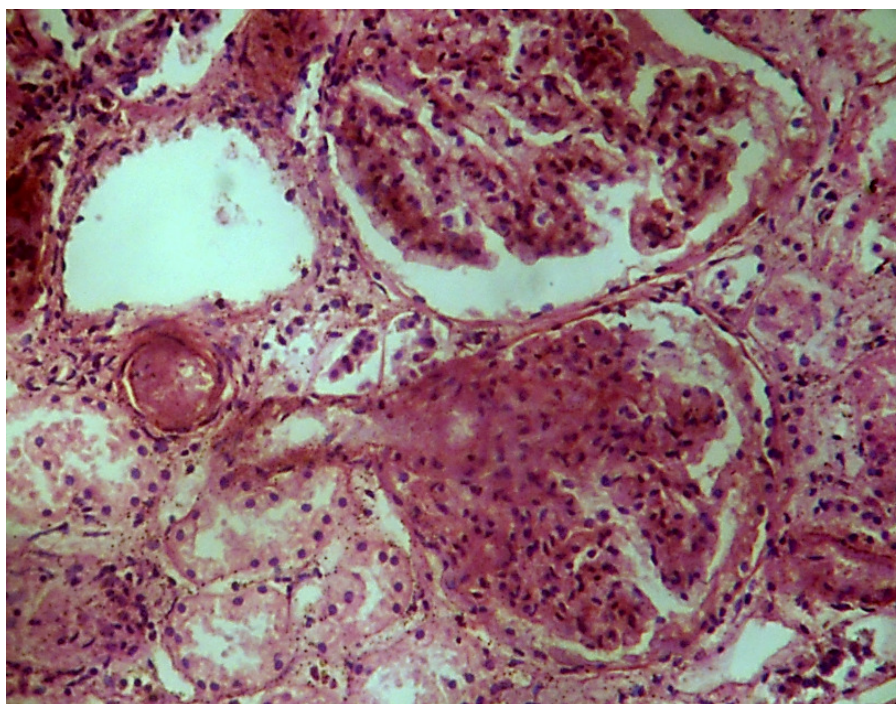


Рис. 3. Интракапиллярный гломерулонефрит: сосудистые петли одних клубочков имеют вид «проволочных петель», с двухконтурной сосудистой стенкой, других – «лапчатый» вид за счет умеренной пролиферации мезангия. Приносящие артериолы с утолщенными стенками ($\times 200$). Гематоксилин-эозин

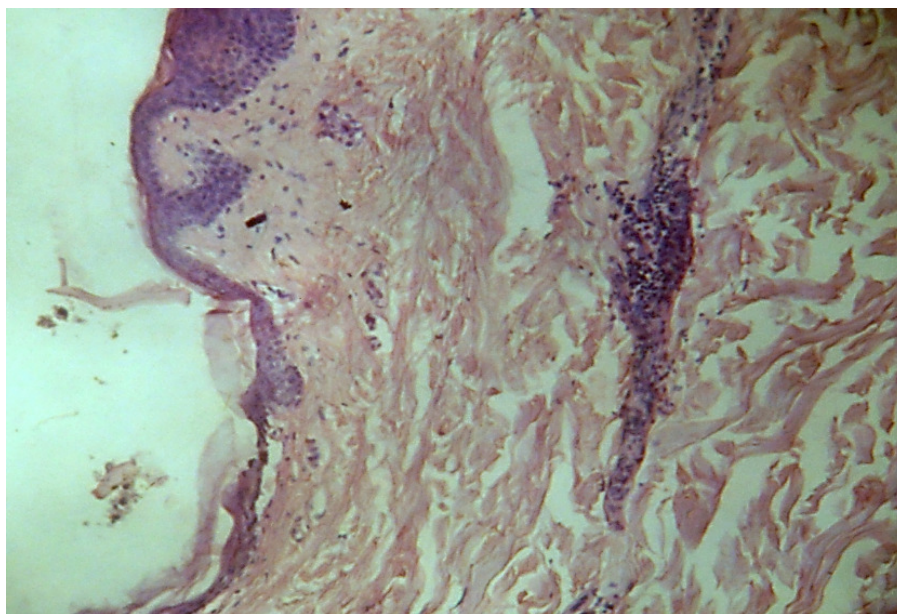


Рис. 4. Очаговые васкулиты кожи: пролиферация клеток эндотелия и круглоклеточная инфильтрация сосудистой стенки в отдельных сосудах поверхностного слоя дермы (×200). Гематоксилин-эозин

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, фармацевтическим наукам, по клинической медицине, профилактической медицине, истории науки и техники (медицина).

Формы публикаций – оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции для молодых специалистов, сообщения о достижениях современной медицины (изобретения, патенты, открытия).

По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

1. УДК

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

3. Фамилии и инициалы авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (500-1000 знаков) для научных статей должно включать следующие разделы: *цель, методика, результаты, выводы* или *заключение*. Ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий и инициалов авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы научной статьи, обзора должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к её теме. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Списки литературы к лекциям, описаниям изобретений не нумеруются, так как должны содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике лекции, изобретения.

Текстовая структура обзоров, лекций, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftofficeWord 2003), №11 (для таблиц – от №8 до №10) через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами

редактора Word) должны иметь заголовки. *Сокращения слов в таблицах не допускается.* Размер таблицы – не более 1 страницы. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « - » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов исследования

Выводы (или заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspxomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail (*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., *копия на электронном носителе*). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.