2(62) `2018
YAKUT MEDICAL JOURNAL
ISSN 1813-1905 (print)
ISSN 2312-1017 (online)

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

ISSN 1813-1905 (print)
ISSN 2312-1017 (online)

2(62) `2018

YAKUT MEDICAL JOURNAL

ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Выходит 4 раза в год

Зарегистрирован Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия) от 13.12.2016 г.

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00475

Подписной индекс: 78781
Цена свободная

«Якутский медицинский журнал» включен в утвержденный ВАК РФ Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых рекомендована публикация основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по биологическим наукам и медицине

Журнал включен в международную справочную систему по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's International Periodicals Directory»

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Главный редактор
Романова А.Н., д.м.н.

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Николаев В.П., д.м.н.
науч. редактор Платонов Ф.А., д.м.н.

Редакционный совет:
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Воевода М.И., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)
Миронова Г.Е., д.б.н., профессор (Якутск)
Михайлова Е.И., д.пед.н., профессор (Якутск)
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)
Никитин Ю.П., д.м.н., профессор, акад. РАН (Новосибирск)
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)
Пузырев В.П., д.м.н., профессор, акад. РАН (Томск)
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)

Редакторы
Чувашова И.И.,
Кононова С.И.,
(англ.яз.) **Семенова Т.Ф.**

Компьютерная верстка
Николашкиной А.А.

Адрес издательства, редакции:
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4,
ЦОМиД НЦМ, корпус С1-01,
тел./факс (4112) 32-19-81;
тел. 39-55-52
yscredactor@mail.ru
e-mail: ymj-red@mail.ru
http: // www.ymj.mednauka.com

© ЯНЦ КМП, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора

К юбилею Р.З. Алексеева 5

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА»

I. Влияние холода на организм человека и животных (биохимические, иммунологические и генетические аспекты)

Кононова С.К.
Этические аспекты проведения исследований на лабораторных животных 6
Алексеев Р.З., Томский М.И, Стручков Н.А., Нифонтов К.Р., Андреев А.С., Фомина В.С.

Изучение биоэлектрических показателей функции головного мозга и сердечно-сосудистой деятельности организма животных при естественной гипотермии в условиях эксперимента в Якутии 9
Аржакова Л.И., Гармаева Д.К., Дмитриева Т.И., Федорова А.И., Белолюбская Д.С., Афанасьева О.Г., Егорова А.И.

Показатели периферической крови при экспериментальном холодовом воздействии 12
Малюк Е.А., Целуйко С.С., Красавина Н.П.

Морфофункциональная характеристика кожи крыс различных возрастных групп при локальном охлаждении 15
Ахременко А.К., Ахременко Я.А., Пшенникова Е.В.

Концепция гипобиотических состояний у животных холодного климата 17
Слободенюк Е.В., Литовченко Е.А., Коршунова Н.В., Штарберг М.А.

Использование фитоадаптогенов для коррекции холодового воздействия на организм 21
Семёнова Е.И., Кривошапкина З.Н., Олесова Л.Д., Миронова Г.Е., Константинова Л.И., Ефремова А.В., Яковлева А.И., Софронова С.И.

Оценка показателей гемодинамики у жителей Арктической зоны с позиции «золотого сечения» 22
Ефремова А.В., Томский М.И., Чинти С., Исаков Е.А., Алексеев В.А., Григорьева А.А. Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д., Яковлева А.И., Олесова Л.Д., Семенова Е.И., Кривошапкина З.Н.

Метаболические показатели при холодовой экспозиции 25
Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Семёнова Е.И., Олесова Л.Д., Яковлева А.И.

Показатели липидного обмена у пришлых жителей Якутии в зависимости от сроков проживания на Севере 28
Олесова.Л.Д., Миронова Г.Е, Кривошапкина З.Н., Семенова Е.И., Софронова С.И., Яковлева А.И., Ефремова А.В., Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д..

Сравнительная оценка частоты дислипидемии среди коренного населения Арктической зоны Якутии 30
Николаев В.М., Алексеев Р.З., Федорова С.А.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой 34
Яковлева А.И., Охлопкова Е.Д., Кривошапкина З.Н., Ефремова А.В., Константинова Л.И., Миронова Г.Е., Олесова Л.Д., Семенова Е.И.

Состояние антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца в условиях Севера в зависимости от этнической принадлежности 38
Никанорова А.А., Барашков Н.А., Дьяконов Е.Е., Находкин С.С., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Кузьмина С.С., Томский М.И., Бурцева Т.Е., Федорова С.А.

Анализ полиморфизма SNP-маркеров генов несократительного термогенеза *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs659366) и *UCP3* (rs2075577) у якутов и чукчей 41

Editor's Column

To the anniversary of R.Z. Alekseev

MATERIALS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «THE INFLUENCE OF COLD ON THE HUMAN ORGANISM»

I. The influence of cold on the human and animal organism (biochemical, immunological and genetic aspects)

Kononova S.K.
Ethical aspects of research on laboratory animals
Alekseev R.Z., Tomskiy M.I., Struchkov N.A., Nifontov K.R., Andreev A.S., Fomina V.S.

The study of bioelectric indicators of brain function and cardiovascular activity in animals with natural hypothermia under the experiment conditions in Yakutia at temperatures
Arzhakova L.I., Garmaeva D.K., Dmitrieva T.I., Fedorova A.I., Belolyubskaya D.S., Afanasyeva O.G., Egorova A.I.

Indicators of peripheral blood at experimental cold exposure
Malyuk E.A., Tseluyko S.S., Krasavina N.P.

Morphofunctional characteristics of skins of rats of various age groups at local cooling
Akhremenko A.K., Akhremenko Ya.A., Pshennikova E.V.

Concept of hypobiotic states of animals of cold climate
Slobodenyuk E.V., Litovchenko E.A., Korshunova N.V., Shtarberg M.A.

Use of phyto-adaptogens to correct cold effects on the body
Semenova E.I., Krivoshapkina Z.N., Olesova L.D., Mironova G.E., Konstantinova L.I., Efremova A.V., Yakovleva A.I., Sofronova S.I.

Evaluation of the indices of hemodynamics in the Arctic zone residents from the position of «golden ratio»
Efremova A.V., Tomskiy M.I., Chinty S., Isakov E.A., Alekseev V.A., Grigorieva A.A., Konstantinova L.I., Okhlopkova E.D., Yakovleva A.I., Olesova L.D., Semenova E.I., Krivoshapkina Z.N.

Metabolic indices in cold exposure
Krivoshapkina Z.N., Mironova G.E., Semenova E.I., Olesova L.D., Yakovleva A.I.

Lipid metabolism in the non-indigenous population of Yakutia depending on length of stay in the North
Olesova L.D., Mironova G.E., Krivoshapkina Z.N., Semenova E.I., Sofronova S.I., Yakovleva A.I., Efremova A.V., Konstantinova L.I., Okhlopkova E.D.

The frequency of lipid metabolism disorders among the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia
Nikolaev V.M., Alekseev R.Z., Fedorova S.A.

Intensity of lipid peroxidation in patients with cold injury
Yakovleva A.I., Okhlopkova E.D., Krivoshapkina Z.N., Efremova A.V., Konstantinova L.I., Mironova G.E., Olesova L.D., Semenova E.I.

The state of antioxidant protection of the body in patients with coronary heart disease in the North depending on ethnicity
Nikanorova A.A., Barashkov N.A., Dyakonov E.E., Nakhodkin S.S., Pshennikova V.G., Soloviev A.V., Kuzmina S.S., Tomskiy M.I., Burtseva T.E., Fedorova S.A.

The polymorphism of the SNP markers of the genes of non-reduced thermogenesis *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs659366) and *UCP3* (rs2075577) in the Yakuts and Chukchi

Дьяконова А.Т., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Неустроева Л.М., Варламова М.А., Куртанов Х.А.
Полиморфизм rs738409 гена адипонутрина (*PNPLA3*) среди коренных жителей Севера. 45

Dyakonova A.T., Pavlova N.I., Solovyova N.A., Filippova N.P., Dodokhov V.V., Neustroeva L.M., Varlamova M.A., Kurtanov Kh.A.
Polymorphism rs738409 of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) among the indigenous residents of the North

II. Вопросы клиники и лечения холодовой травмы

II. Issues of the manifestations and treatment of cold trauma

Целуйко С.С., Заболотских Т.В., Дударикова С.А., Красавина Н.П., Корнеева Л.С.
Действие холода на организм. Криопротекторы и средства противоишемической защиты тканей 48

Tselyuyko S.S., ZabolotskikhT.V., Dudarikov S.A., Krasavina N.P., Korneeva L.S.
Action of cold on the organism. Cryoprotectors and means of anti-ischemic tissue protection

Федорова А.И., Гармаева Д.К., Аржакова Л.И., Белолюбская Д.С., Афанасьева О.Г., Егорова А.И., Дмитриева Т.И., Семенов И.П., Аржакова А.П.
Иммунные структуры –холод - природные адаптогены 55

Fedorova A.I., Garmaeva D.K., Arzhakova L.I., Belolyubskaya D.S., Afanasyeva O.G., Egorova A.I., Dmitrieva T.I., Semenov I.P., Arzhakova A.P.
Immune structures - cold - natural adaptogenes

Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И., Олесова Л.Д., Миронова Г.Е., Семенова Е.И., Яковлева А.И., Ефремова А.В., Кривошапкина З.Н., Алексеев В.А., Николаев В.М., Ефремова С.Д.
Коррекция пероксидации при физических нагрузках экзогенными средствами в условиях холодного климата Якутии 60

Okhlopkova E.D., Konstantinova L.I., Olesova L.D., Mironova G.E., Semenova E.I., Yakovleva A.I., Efremova A.V., Krivoshapkina Z.N., Alekseev V.A., Nikolaev V.M., Efremova S.D.
Correction of peroxidation at physical exogenous loads in a cold climate of Yakutia

Егорова А.Г., Архипова Н.С.
Динамика смертности от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия) за период 2006-2015 гг. 64

Egorova A.G., Arkhipova N.S.
The dynamics of mortality from hypothermia in the Republic of Sakha (Yakutia) for the period 2006-2015

Архипова Н.С., Попова Е.К., Кривошапкина З.Н., Егорова А.Г., Макарова Н.П., Алексеева З.Н.
Клинические проявления атеросклероза в группе больных ишемической болезнью сердца старше 60 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера 67

Arkhipova N.S., Popova E.K., Krivoshapkina Z.N., Egorova A.G., Makarova N.P., Alekseeva Z.N.
Clinical manifestations of atherosclerosis among the group of patients over 60 years of age with CHD living in conditions of the Far North

Степанов К.М., Лебедева У.М.
Основы рационального питания в условиях воздействия низких температур 70

Stepanov K.M., Lebedeva U.M.
Fundamentals of rational nutrition in conditions of low temperatures

Егорова А.Г.
Взгляд на проблему смерти от переохлаждения (на примере случая оживления замерзшего человека) 73

Egorova A.G.
A look at the problem of death from hypothermia (on the example of cases of hypothermia-related resuscitations)

МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА «ЯКУТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

MATERIALS OF THE «YAKUT MEDICAL JOURNAL» NEXT ISSUE

Оригинальные исследования

Original researches

Кащенко С.А., Захаров А.А.
Изменения строения семенных пузырьков крыс репродуктивного периода в условиях циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии 76

Kashchenko S.A., Zakharov A.A.
Changes in the structure of seminal vesicles in rats of the reproductive period in conditions of cyclophosphamide-induced immunosuppression

Методы диагностики и лечения

Methods of diagnosis and treatment

Кононова С.К., Барашков Н.А., Пшенникова В.Г., Соловьев А.В., Чердонова А.М., Никанорова А.А., Романов Г.П., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А., Терютин Ф.М.
Некоторые биоэтические вопросы молекулярно-генетической диагностики аутосомно-рецессивной глухоты 1 А типа, распространенной в якутской популяции 79

Kononova S.K., Barashkov N.A., Pshennikova V.G., Soloviev A.V., Cherdonova A.M., Nikanorova A.A., Romanov G.P., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A., Teryutin F.M.
Some bioethical issues of molecular genetic diagnosis of autosomal recessive deafness of 1 A type common in the Yakut population

Тяптиргянова Т.М., Тобохов А.В., Макаров А.Д., Яковлева З.А.
Желчнокаменная болезнь как причина острого билиарного панкреатита 82

Tyaptiryanova T.M., Tobokhov A.V., Makarov A.D., Yakovleva Z.A.
Cholelithiasis as a cause of acute biliary pancreatitis

Хабарова А.В., Соцкая Я.А.
Динамика функциональных и морфологических показателей микрогемоциркуляции у больных с неалкогольным стеатогепатитом вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза 85

Khabarova A.V., Sotskaya Ya.A.
Dynamics of functional and morphological parameters of microcirculation in patients with non-alcoholic steatohepatitis due to an infectious mononucleosis

Евсеева С.А., Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Мунхалова Я.А., Часнык В.Г.
Донозологическая диагностика детской патологии с использованием автоматизированных комплексов диспансерного осмотра 88

Evseeva S.A., Savvina M.S., Burtseva T.E., Munkhalova Ya.A, Chasnyk V.G.
Pre-nosological diagnosis of pediatric pathology with the use of automated dispensary examination complexes

Савельев В.В., Винокуров М.М., Егорова В.П., Ялынская Т.В.
Опыт применения синтетических аналогов соматостатина при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии в многопрофильном хирургическом Центре РС(Я) 90
Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Egorova V.P., Yalynskaya T.V.
Experience of synthetic analogues of somatostatine from esophageal variceal bleeding in patients with hepatic cirrhosis with syndrome of portal hypertension in the multidisciplinary surgical center of RS(Y)

Здоровый образ жизни. Профилактика **Healthy lifestyle. Prevention**

Мостахова Т.С.
Сверхсмертность мужчин в РС(Я) и пути ее сокращения в целях сохранения демографической безопасности региона 93
Mostakhova T.S.
Overmortality of men in the RS(Y) and the ways of its reduction in order to maintain demographic security of the region

Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология **Hygiene, sanitation, epidemiology and medical ecology**

Дягилев Г.Т., Чернявский В.Ф., Игнатьева М.Е., Софронова О.Н., Никифоров О.И.
Эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг сибирской язвы в Центральной и Южной зонах Якутии 96
Dyagilev G.T., Chernyavsky V.F., Ignatyeva M.E., Sofronova O.N., Nikiforov O.I.
Epizootic-epidemiological monitoring of anthrax in the Central and Southern zones of Yakutia

Актуальная тема **Actual topic**

Тимофеев Л.Ф., Гоголева А.И., Кривошапкин В.Г., Тимофеев А.Л.
Состояние первичной инвалидности взрослого и детского населения в Республике Саха (Якутия) 100
Timofeev L.F., Gogoleva A.I., Krivoshapkin V.G., Timofeev A.L.
The state of primary disability of the adult and child population in the Republic Sakha (Yakutia)
Аргунова А.Н., Хорунов А.Н., Яковлева Р.Н.
Анализ выявляемости факторов риска ХОБЛ у населения г. Якутска 103
Argunova A.N., Khorunov A.N., Yakovleva R.N.
Analysis of the detectability of COPD risk factors in the population of Yakutsk

Научные обзоры и лекции **Scientific reviews and lectures**

Сунхалырова Т.К., Додохов В.В., Соловьева Н.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Неустроева Л.М., Варламова М.А., Дьяконова А.Т., Куртанов Х.А.
Генетические факторы предрасположенности к аутоиммунным тиреопатиям 106
Sunkhalyrova T.K., Dodokhov V.V., Solovyeva N.A., Pavlova N.I., Filippova N.P., Neustroeva L.M., Varlamova M.A., Dyakonova A.T., Kurtanov Kh.A.
Genetic factors of predisposition to autoimmune thyropathies
Слепцов А.А., Саввина В.А
Хирургическое лечение аппендикулярного перитонита у детей 110
Sleptsov A.A., Savvina V.A.
Surgical treatment of appendicular peritonitis in children
Айрапетов Г.А., Воротников А.А., Коновалов Е.А., Айрапетова Л.В.
Современное состояние вопроса об инъекционной терапии повреждений и заболеваний коленного сустава 114
Airapetov G.A., Vorotnikov A.A., Konovalov E.A., Airapetova L.V.
The current issue of the injectable therapy of the knees injuries and diseases
Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г., Евсеева С.А.
Социально-гигиенические и медико-биологические факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей 116
Nelunova T.I., Burtseva T.E., Chasnyk V.G., Evseeva S.A.
Socio-hygienic and biomedical risk factors for congenital heart disease in children
Иванова О.Н.
Курс «Вакцинопрофилактика в педиатрии» в образовательном процессе студентов медицинского института 119
Ivanova O.N.
Course «Vaccine prophylaxis in pediatrics» in the educational process of students of a medical institute

Случай из практики **Clinical case**

Куртанов Х.А., Александрова Т.Н., Павлова Н.И., Мулина И.И., Соловьева И.Е., Варламова М.А., Неустроева Л.М., Дьяконова А.Т.
Клинический случай острого инфаркта миокарда в дебюте хронического миелопролиферативного заболевания 120
Kurtanov Kh.A., Aleksandrova T.N., Pavlova N.I., Mulina I.I., Solovyeva I.E., Varlamova M.A., Neustroeva L.M., Dyakonova A.T.
Clinical case of acute myocardial infarction in the onset of chronic myeloproliferative disease

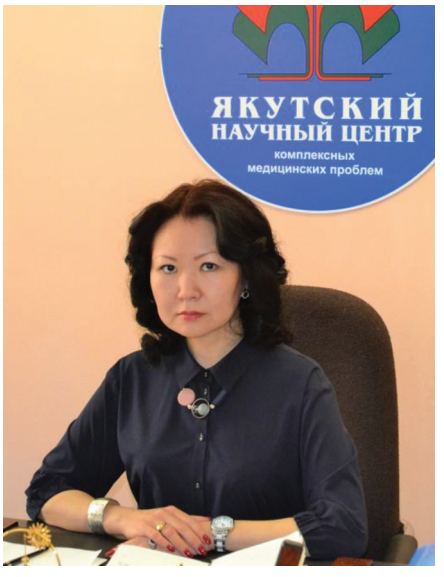
Из хроники событий 123 **Events chronicle**

Наши юбиляры **Our anniversaries**

Профессору Р.З. Алексееву 80 лет 125
Professor R.Z. Alekseev is 80 years old
Попова Л.С.
Воспоминание о прошлом в связи с 50-летием детской хирургии в Якутии 125
Popova L.S.
Recollection of the past in connection with the 50th anniversary of pediatric surgery in Yakutia

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

К ЮБИЛЕЮ Р.З. АЛЕКСЕЕВА



Уважаемые читатели!

Перед вами 62-й выпуск «Якутского медицинского журнала», в котором помимо статей текущего номера представлены материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Влияние холода на организм человека», посвященной 80-летию доктора медицинских наук, профессора Рево Захаровича Алексеева. Конференция состоялась 17 мая 2018 г. в актовом зале ЦОМиД РБ№1-Национального центра медицины. Организаторами научно-практической конференции выступили ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» и Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия). В работе конференции приняли участие 115 участников, ведущие ученые и специалисты в области медицины и биологии. С докладами выступили исследователи из ЯНЦ КМП, Мединститута и НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, ИБПК СО РАН, ЯГСХА, Бюро СМЭ МЗ РС(Я), ЦГЭ в РС(Я) и ООО «Криопротект». Также были представлены онлайн-доклады Джона Одланда, профессора кафедры общественного здоровья Арктического университета Тромсё (Норвегия), Саверио Чинти, профессора Университета Политекника дель Марке (Италия), Целуйко С.С., д.м.н., проректора по научной работе и инновационному развитию Амурской государственной медицинской академии МЗ РФ (г. Благовещенск), Прахина Е.И., д.м.н., профессора, научного руководителя Института профилактического и лечебного питания Красноярского медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, гл. н.с. НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск). В ходе конференции были обсуждены вопросы влияния естественного холода на организм человека и животных; особенностей бурой жировой ткани в условиях естественного холода; патогенеза общего охлаждения человека, особенностей замерзания при температуре -40°С и ниже; клиники и лечения отморожений с оледенением тканей; принципов питания в условиях низких температур.

В России вопрос холодовой травмы был всегда актуальным, поскольку большая часть территории страны расположена в зонах холодного или умеренного климата. Условия проживания в Республике Саха (Якутия) по многим параметрам являются экстремальными для человека, вызывают развитие комплекса приспособительных реакций, направленных на поддержание гомеостаза. В этих реакциях принимают участие практически все органы и системы. У людей, прибывающих на Крайний Север из центральных районов России и других стран (умеренных широт), отмечается нарушение адаптивных механизмов (холодовая адаптация), характеризующееся снижением приспособительных возможностей организма и развитием патологических состояний (холодовая травма). Сложность лечения, длительная утрата трудоспособности, высокий уровень инвалидизации и летальных исходов при холодовой травме являются ярким подтверждением нерешенности данной проблемы. Недостаточно изучены особенности смерти от общего охлаждения в условиях сверхнизких температур (ниже -40°С) и возможности реанимирования пострадавших. В связи с этим остается актуальным вопрос разработки и внедрения на региональном уровне стандартов специализированной медицинской помощи при обморожениях и общем охлаждении.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем в течение многих лет занимается изучением влияния холода на организм человека. Нашими сотрудниками изучены региональные особенности биохимических и иммунологических, молекулярно-генетических параметров с целью профилактики и ранней диагностики социально значимых заболеваний и выявления групп риска. Получены патенты «Способ снижения риска развития некроза конечностей при холодовой травме» (патент на изобретение №2637086), «Способ лечения отморожений в дореактивном периоде» (патент на изобретение №2152806).

Мы уверены, что данная конференция внесет реальный вклад в решение проблем, связанных с влиянием холода на организм человека в Республике Саха (Якутия), и установит крепкие связи между людьми, занимающимися общим делом.

Самые теплые поздравления доктору медицинских наук, профессору Рево Захаровичу Алексееву с Юбилеем! Верность избранному пути, стойкость и целенаправленность в преодолении профессиональных трудностей характеризуют Вас как человека талантливого и преданного своему делу. Пусть Ваши целеустремленность и работоспособность, эрудиция и профессионализм, умение найти верное решение самых сложных вопросов помогут Вам достичь новых высот во имя развития и процветания медицинской науки и практики! Примите искренние пожелания долгих и активных лет жизни, крепкого здоровья, бодрости духа, удачи во всех начинаниях, верных учеников и последователей Вашего дела, благополучия Вам, Вашим родным и близким!

Директор ЯНЦ КМП, д.м.н. ***А.Н. Романова***

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА»

I. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (БИОХИМИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.01
УДК 59:001.891

С.К. Кононова

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В обзоре представлены основные этические принципы и правила проведения исследований на лабораторных животных. Современная этика гуманного отношения к животным прежде всего должна основываться на правильно продуманном дизайне эксперимента, чтобы получить качественные результаты. Наука развивается в направлении минимизации использования животных в экспериментах, если есть возможность получить аналогичные результаты альтернативными методами.

Ключевые слова: биоэтика, лабораторные животные, клинические испытания.

The review presents the basic ethical principles and rules of laboratory animal research. Modern ethics of humane treatment of animals should be based on a properly designed experiment to obtain high-quality results. Science is developing in the direction of minimizing the use of animals in experiments, if it is possible to obtain similar results by alternative methods.

Keywords: bioethics, laboratory animals, clinical trials.

Исторически сложилось так, что человек всегда использовал в научных изысканиях разные виды животных для изучения основных законов жизни: анатомии, физиологии, патологии. Животные являются очень удобными объектами для экспериментов по имитации биологических условий, заболеваний человека, для разработки научных методик, использования в качестве учебного материала и т.д. Так, в качестве моделей в соответствии с конечной целью исследования используют насекомых (Drosophila), нематод (Caenorhabditis elegans), рыб (Danio rerio или zebrafish), лягушек (Xenopus) и многих млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, свиньи и обезьяны [5].

Теория о существовании условных рефлексов, сделанная более 100 лет назад И.П. Павловым, и по сей день остается одной из основополагающих в истории физиологии и психологии. Конечно, многие операции, которые проводил ученый, заканчивались для животного плачевно. Как говорил сам Павлов, когда он «режет и разрушает живое животное, он глушит в себе едкий упрек, что ломает художественный механизм». Но делает это только в интересах истины и ради пользы людям. Проводя свои опыты, Павлов все хирургические вмешательства делал только под наркозом, чтобы не причинять животному дополнительных страданий. Об отношении ученого к своим подопечным говорит и установленный им в Санкт-Петербурге памятник собаке [3,4]. В наше время интересным примером работ на собаках является модель имитации врожденного порока сердца тетрады Фалло (также известного как синдром голубого ребенка), разработанная Вивьен Томас и Альфредом Блалок. Эта модель позволила применять хирургический метод, который в настоящее время спасает более полумиллиона детей в год [15].

Почти 90% Нобелевских премий, полученных исследователями за открытия в области физиологии и медицины, так или иначе связаны с экспериментами на животных. Животные являются своеобразными жертвами науки, безвозмездно и бессловесно отдающими свои жизни на служение человечеству. До настоящего времени большие биоэтические дискуссии велись в основном по вопросу использования в качестве подопытных человекообразных приматов (шимпанзе и др.). После 2007 г. только Соединенные Штаты и Габон продолжали использовать шимпанзе для исследований, но в 2015 г. США заявили, что больше не будут финансировать любые исследования с участием шимпанзе [5]. Однако основная проблема с ВИЧ-инфекцией – ее повышенный тропизм в человеческих тканях, затрудняющий моделирование ВИЧ у животных. Вирус не способен заразить мышей, крыс, кроликов или макак, он может реплицироваться только в шимпанзе. Из этого положения выходят, используя иммунодефицитные химерные организмы мыши с пересаженными клетками и тканями человека. Прогресс в генетических технологиях позволяет проводить большое количество опытов на трансгенных животных, создаются целые чистые линии животных с заданными свойствами генов или, наоборот, с выключенными генами, так называемые «нокаут»-линии [9].

Основополагающими этическими принципами работы с животными следует считать принципы, введенные Расселом и Берчем (Russel & Burch) [5,6]:

а) reduction – максимально возможное уменьшение числа животных, используемых для осуществления необходимых учебных или научных целей;

б) refinement – улучшение, совершенствование экспериментальных методик для снижения (исключения) отрицательных (болевых, стрессирующих и др.) влияний на животное;

в) replacement – устранение животных из экспериментальной или учебной работы, если есть возможность

Кононова Сардана Кононовна – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, konsard@rambler.ru.

получить аналогичные результаты альтернативными методами [13,16].

Современная этика гуманного отношения к животным прежде всего должна основываться на правильно продуманном дизайне эксперимента, чтобы получить качественные результаты и исключить нежелательные отклонения. Должно быть уделено внимание критериям приемлемости (критерии исключения и включения), размеру выборки (нужное количество животных) для обеспечения воспроизводимых результатов [6,10].

Ученые отмечают, что в фундаментальные биомедицинские исследования закладываются большие финансовые средства и используются огромные количества различных видов животных, но многие из лучших исследовательских идей, обещавших трансляционные эффекты, терпят неудачи, когда дело доходит до прикладных исследований и внедрений результатов в практику. Особенно это касается трансляционных исследований в области поведенческих аспектов человека, где еще не смогли продемонстрировать любые сходства между моделью животного и человеком [6, 12].

Большое значение для этичного научного эксперимента имеет правильный выбор вида модельного животного, например, многообещающие результаты по изучению сахарного диабета 2-го типа были получены на мышах, т.к. обмен глюкозы происходит в основном в клетках мышц и печени практически одинаково у всех организмов, включая человека [7].

Содержание животных в помещении, где проводится эксперимент, может играть значительную роль на конечные результаты исследования. Важно, чтобы животное не испытывало стресс, здесь имеют значение условия содержания (температура, влажность, освещение, корм). Например, в одном исследовании по изучению рака груди на моделях мышей была выявлена тенденция к уменьшению объемов опухоли у мышей, живших в улучшенных условиях, чем у содержавшихся в стандартных условиях, где стресс мог увеличивать воспаление в молочной железе [11].

Для научного эксперимента с использованием животных этично правильно рассчитать количество животных, их не должно быть слишком мало или слишком много. Размер выборки зависит от четырех параметров: минимально ожидаемая разница; вычисляемое стандартное отклонение; статистическая значимость; критерий значимости. Прежде, чем запланировать эксперимент с животными моделями, необходимо провести мета-анализ публикаций по изучаемой проблеме [6,8]. Преимущества мета-анализа над обзорами литературы следующие:

• указывает, что выборка более разнообразна, чем предполагалось, исходя из разнообразия образцов;

• обобщает несколько исследований;

• контролирует разнообразие между исследованиями;

• может объяснять разнообразие между данными;

• увеличивает статистическую мощность;

• работает в условиях избытка информации (каждый год публикуется большое количество статей);

• обобщает несколько исследований и поэтому меньше зависит от отдельных находок, чем индивидуальные исследования;

• может обнаруживать систематические ошибки [8].

Впервые «Закон о регулировании экспериментов на животных» был принят Британским Парламентом в 1849 г., он установил три основных момента: 1) эксперименты на животных должны производиться, когда существует абсолютная потребность в знаниях, полезных для сохранения или продления жизни или облегчения страдания человека; 2) животное должно быть анестезировано; 3) животные должны быть убиты сразу после экспериментальной процедуры, если они были повреждены или испытывали боли в результате эксперимента [2,5].

В 2010 г. по инициативе международной организации Национальный центр для замены, уточнения и уменьшения животных в исследованиях (NC3Rs) было разработано руководство ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), одобренное научными журналами и финансирующими организациями. ARRIVE переведено на несколько языков, содержит руководящие принципы и имеет контрольный список из 20 пунктов, касающихся такой информации, как номер и специфические характеристики используемых животных (например, вид, пол, штамм, генетические особенности), условия содержания, описание экспериментальных, статистических и аналитических методов [5].

Этические правила работы с животными, применяемые в Российской Федерации, составлены на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в директивах Европейского сообщества (86/609 ЕС) [16], а также Правил проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены приказом МЗ СССР N 755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием «экспериментальных животных»):

• Учреждения могут проводить работы на животных при соблюдении следующих условий: а) наличие вивария (экспериментально-биологической клиники), оборудованного в соответствии с санитарными требованиями N 1045-73 от 06.04.73; б) наличие экспериментальной операционной (лаборатории) с соответствующим оборудованием; в) наличие штата сотрудников, обеспечивающих уход за животными.

• Условия содержания животного в виварии (клинике) должны обеспечивать для него нормальный биологический фон и полностью соответствовать требованиям СНИП.

• При планировании учебных занятий или научных экспериментов должны быть обоснованы вид используемых животных и необходимое для получения достоверных результатов их количество.

• Все процедуры на животном, которые могут вызвать у него боль или иного рода мучительное состояние, проводятся при достаточном обезболивании (под местной анестезией или под наркозом), кроме случаев, оговоренных в Приложении 3 к приказу N 755 от 2.08.77 МЗ СССР [1].

• Запрещается использование животного для болезненных процедур более чем один раз, кроме животных, используемых для контрольных экспериментов в хронической серии.

• При проведении экспериментов и других процедур в условиях повышенного риска для жизни животных или при выполнении работ на животных малоопытными лицами (например, студентами) строго обязательно присутствие лица, ответственного за исполнение процедуры, контролирующего адекватность обезболивания и состояние животного.

• В послеоперационном периоде животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обезболивание.

• По завершении учебных или научных манипуляций на животном, приводящих к нарушению его физиологических функций и жизнеспособности,

животное должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех требований гуманности.

• Эвтаназия, т.е. гуманное умерщвление животного, производится ответственным лицом или под его непосредственным наблюдением.

• Оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза – введение анестетика в летальной дозе (дозировка для наркоза х 3). Иные возможные способы эвтаназии мелких и крупных животных приведены в Приложении 4 к приказу N 755 МЗ СССР [1,2,16].

Заключение. Использование разных видов животных в научных исследованиях позволило достичь впечатляющего прогресса во многих областях деятельности человека, продлив тем самым его жизнь, излечив от серьезных заболеваний, предотвратив риски в использовании новых технологий и т.д. Животные всегда будут выступать в роли испытуемых объектов в опытах, они не могут выразить свое согласие или несогласие, поэтому только ученый может взять на себя ответственность за этическую составляющую своих исследований, чтобы минимизировать ущерб, поступать по отношению к животным в высшей степени гуманно. Потребность в живых объектах исследования будет возрастать параллельно с развитием науки, но также будут усиливаться этические требования к протоколам исследования и дизайну эксперимента путем проведения этической экспертизы в комитетах по биоэтике разного уровня.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Приказ МЗ СССР N 755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием «экспериментальных животных».

Order MZ USSR N 755 of 12.08.77 «About measures for further improvement of forms of work with use of «experimental animals».

2. Большаков О.П. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных / О.П. Большаков, Н.Г. Незнанов, Р.В. Бабаханян // Качественная клиническая практика.-2002.-№1.– С.24-28

Bolshakov O.P. Didactic and ethical aspects of conducting research on biomodels and laboratory animals/ O.P. Bolshakov, N.G. Neznanov, R.V. Babakhanyan // Qualitative clinical practice. – 2002. – №1. – P. 24-28.

3. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных / И.П. Павлов.– М.: Наука, 1973. – 661 с.

Twenty years of objective study of higher activity (behavior) of animals / I.P. Pavlov.– M.: Nauka, 1973. – 661 p.

4. Петрова М.К. Из воспоминаний об академике И.П. Павлове / М.К. Петрова // Вестник Российской академии наук. – 1995. – Т. 65, №11. – С. 1016-1023.

Petrova M.K. From the memoirs about academician I.P. Pavlov / M.K. Petrova // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 1995. – Vol. 65, №11. – P. 1016-1023.

5. Andersen M.L. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns / M.L. Andersen, L. M.F. Winter // Annals of the Brazilian Academy of Sciences. – http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720170238.

6. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research / V.P. Singh [et.al.]// International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2016. – Vol.29(4). – P.551-561.

7. Chandrasekera P.C. Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research / P.C. Chandrasekera, J.J. Pippin // ALTEX. – 2014. – Vol. 31. – P. 157-176.

8. Effects of experimental sleep deprivation on anxiety like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis / G.N. Pires [et al.] // Neurosci Biobehav Rev.– 2016. – Vol.68. – P. 575-589.

9. Ernst W. Humanized mice in infectious diseases / W. Ernst // Comp Immunol Microbiol Infect Dis. – 2016. – Vol.49. – P. 29-38.

10. Fitts D.A. Ethics and animal numbers: Informal analyses, uncertain sample sizes, inefficient replications, and type I errors / D.A. Fitts // Journal of the American Association for Laboratory Animals Science. – 2011. – Vol.50. – P. 445– 453.

11. Hawkins D. Statistical power, effect size and animal welfare: Recommendations for good practice / D. Hawkins, E. Gallacher, M. Gammell // Animal Welfare. – 2013. – Vol.22. – P.339–344.

12. How to increase value and reduce waste when research priorities are set / Chalmers I [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol.383. – P. 156–165.

13. Institute of medicine and national research council/ Science, Medicine, and Animals. – Washington, DC: The National Academies Press. – 1991

14. Russel WMS. The principles of humane experimental techniques / WMS Russel, RL Burch. – 1959. – London: Methuen, UK.

15. Timmermans S. A Black Technician and Blue Babies / S. Timmermans // Social Studies in Science. – 2003. – Vol.33. – P. 32.

16. World Medical Association «Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», JAMA. – 2013. – Vol. 310 (20). – P. 2191–2194.

Р.З. Алексеев, М.И. Томский, Н.А. Стручков, К.Р. Нифонтов, А.С. Андреев, В.С. Фомина

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.02
УДК 619:616-07

В статье представлены некоторые аспекты изучения биоэлектрических показателей функции головного мозга и сердечно-сосудистой деятельности организма свиньи при естественной гипотермии при температуре воздуха -40°С и ниже в условиях эксперимента.
Ключевые слова: электроэнцефалография (ЭЭГ), электрокардиограмма (ЭКГ), свиньи, гипотермия.

Some aspects of studying of bioelectric indicators of function of a brain and cardiovascular activity at a natural hypothermia of a pig organism at temperature – 40 °C and below in the experimental conditions are presented in article.
Keywords: EEG, ECG, pigs, hypothermia.

Введение. Гипотермия (переохлаждение) – состояние организма или его отдельной области, при котором его температура ниже, чем требуется для поддержания нормального обмена веществ и функционирования. По источнику происхождения охлаждения состояние гипотермии бывает естественным или искусственным. Исследования в данной области охватывают направления, связанные с функционированием организма в условиях опасной для жизни теплоотдачи в окружающую среду, общего охлаждения организма в состоянии общего наркоза и т.д. [3].

В современных условиях освоения Арктики проблема переохлаждения и гипотермии организма у человека и животных приобретает фундаментальный и прикладной характер [1]. В Республике Саха (Якутия) за зиму в больницы поступает около 200 чел. с отморожением конечностей и в состоянии глубокой гипотермии. Изучение восстановления организма после глубокой гипотермии на экспериментальных моделях является актуальным для Якутии. Правильное своевременное оказание медицинской помощи в районах Крайнего Севера во многом обеспечивается качественными предварительными клиническими и техническими изысканиями, по результатам которых проводятся разносторонние исследования организма и определяются его основные клинические и физические свойства, такие как импульсы головного мозга и сердечно-сосудистой деятельности [1].

В медицине проблемы гипотермии и «оживления» организма остаются открытыми. За последние 15-20 лет во многих странах в широком масштабе проводятся исследования и публикуются работы, подтверждающие мысль о возможности «оживления» организма. Начиная с 2000 г. Самуэль Тишерман и Питер Ри из Университета штата Аризона (США) разрабатывают метод оживления животных, заключающийся в полной замене крови после остановки сердца холодным физраствором, доведении температуры тела до +10°С и дальнейшей постепенной замене кровью с медленным повышением температуры, что приводило к восстановлению сердцебиения, хотя иногда искусственно. При этом никакого негативного влияния процесса введения в анабиоз и последующей реанимации на физические и когнитивные функции животных выявлено не было [3]. Исходя из этого, можно утверждать, что гипотермическое состояние оказывает нейропротекторное действие при различных гипоксических патологиях. Протективные свойства гипотермии исследовали корифеи отечественной реаниматологии В.А. Неговский, А.И. Трещинский и Л.П. Чепкий. Механизмы нейропротекторного действия гипотермии не вполне ясны [4].

Цель исследования – изучить динамику биоэлектрической активности головного мозга и сердечно-сосудистой системы свиньи во время естественной глубокой гипотермии при температурах -40°С и ниже в условиях Якутии.

При этом поставлены следующие задачи:

1. Установить изменения показателей электроэнцефалограмм (ЭЭГ) мозга и ЭКГ сердечно-сосудистой системы свиньи при естественной глубокой гипотермии.
2. Наработать методы оживления организма при гипотермии.

Для выполнения задач нами были смоделированы условия для получения естественной глубокой гипотермии животных при температурах -40°С и ниже, при которой были исследованы механизмы введения животных в состояние анабиоза и получены данные о биоэлектрической активности головного мозга и сердца.

Нами было предпринято исследование ЭЭГ мозга и ЭКГ сердечно-сосудистой системы свиньи в состоянии глубокой гипотермии с целью обнаружения особенностей изменения спектра мощности ЭЭГ и ЭКГ при понижении температуры тела, которые могли бы пролить свет на механизмы, лежащие в основе температурной зависимости функции головного мозга и сердца. Также предполагалось разработать методы восстановления функции головного мозга после глубокой гипотермии.

Материал и методы исследования. Работа выполнена в 2018 г. с ян-

АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович – д.м.н., проф., с.н.с. ЯНЦ КМП, arzrevo@mail.ru; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., проф., гл. врач ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т.П. Дмитриевой», ogus@list.ru; **СТРУЧКОВ Николай Афанасьевич** – к.вет.н., доцент ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», struchkovnik@mail.ru; **НИФОНТОВ Константин Револьевич** – к.вет.н., доцент ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», kosnif@yandex.ru; **АНДРЕЕВ Александр Семенович** – вед. инженер, аспирант ФГБУН «Институт физико-технических проблем Севера СО РАН им. В.П. Ларионова», asandreev92@mail.ru; **ФОМИНА Валерия Симоновна** – врач анестезиолог-реаниматолог Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1–Национальный центр медицины» fomina.valeria.89@mail.ru.

варя по март на базе факультета ветеринарной медицины ЯГСХА.

Опыты проводили на клинически здоровых свиньях в возрасте 2-3 мес. и массой тела от 15 до 20 кг, полученных из Хатасского свинокомплекса. С целью ограничения подвижности и фиксации животных в начале эксперимента проводили нейроплегию (нейролептики Ксила 0,2% 0,5 мл и Дроперидол 0,5 мл). Далее для моделирования состояния алкогольного опьянения применяли этиловый спирт внутрь в дозе 5-6 мл/кг живого веса. Животные были зафиксированы и помещены на улице при температуре окружающей среды -40…-43°С.

Экспериментальную работу осуществляли согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, № 123 от 18 марта 1986 г. (г. Страсбург), и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». На проведение исследования было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Для исследования биоэлектрической активности головного мозга использовали компьютерный комплекс «Нейрон–Спектр-1», который выполнен на базе «Нейрон-Спектр-4П» и предназначен для регистрации ЭЭГ, длиннолатентных вызванных потенциалов (ВП) мозга в любом неэкранированном помещении. Регистрирующие электроды подключали к усилителю биопотенциалов. Далее Нейрон–Спектр-1 подключался к ПК. ЭЭГ регистрировали в течение опыта до остановки сигналов и появления изоэлектрической амплитуды. Все данные записывались на жестком диске. ЭКГ

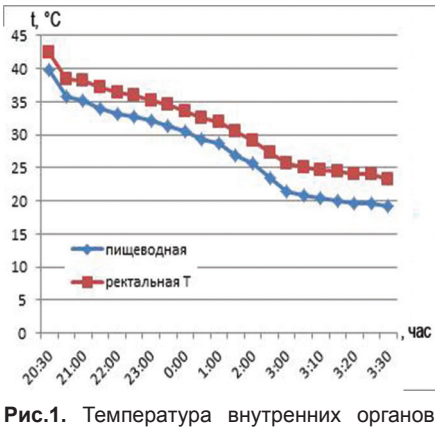
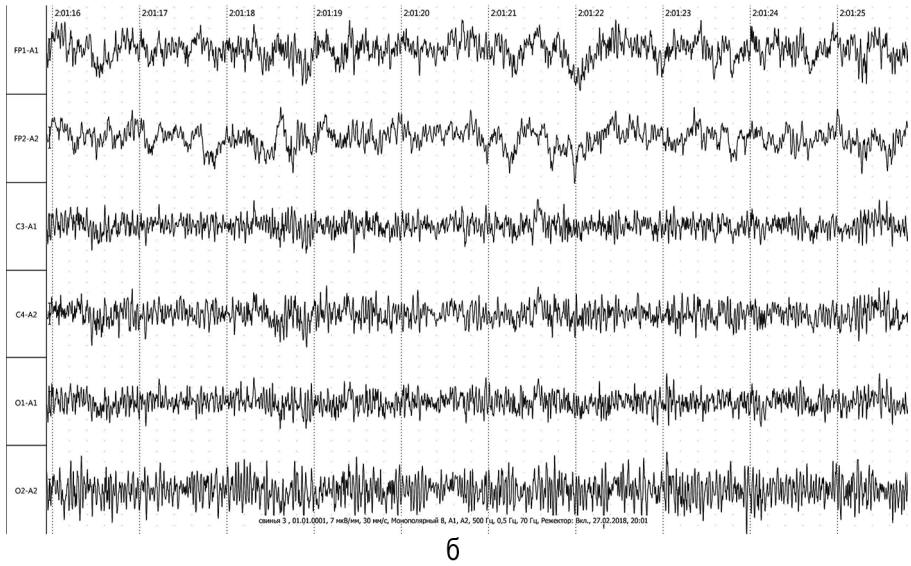
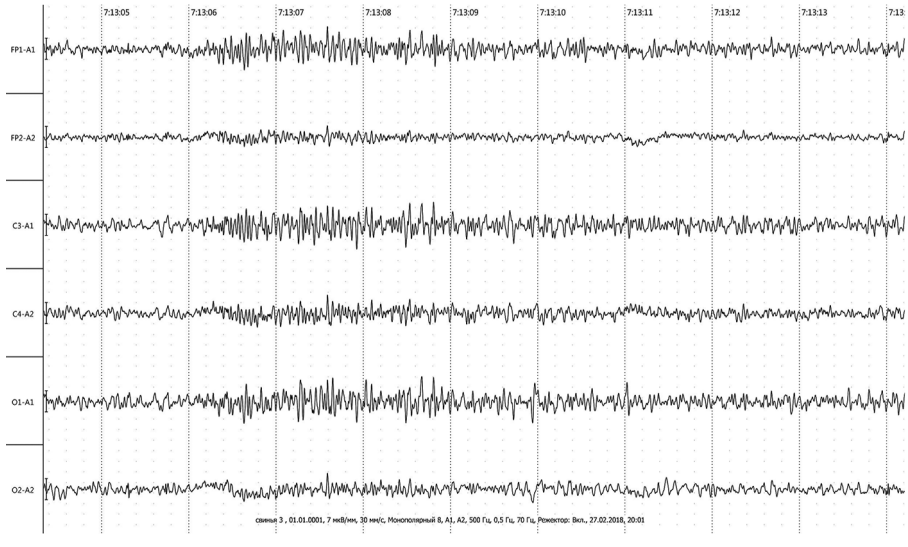


Рис.1. Температура внутренних органов свиньи в период гипотермии

а



б



в

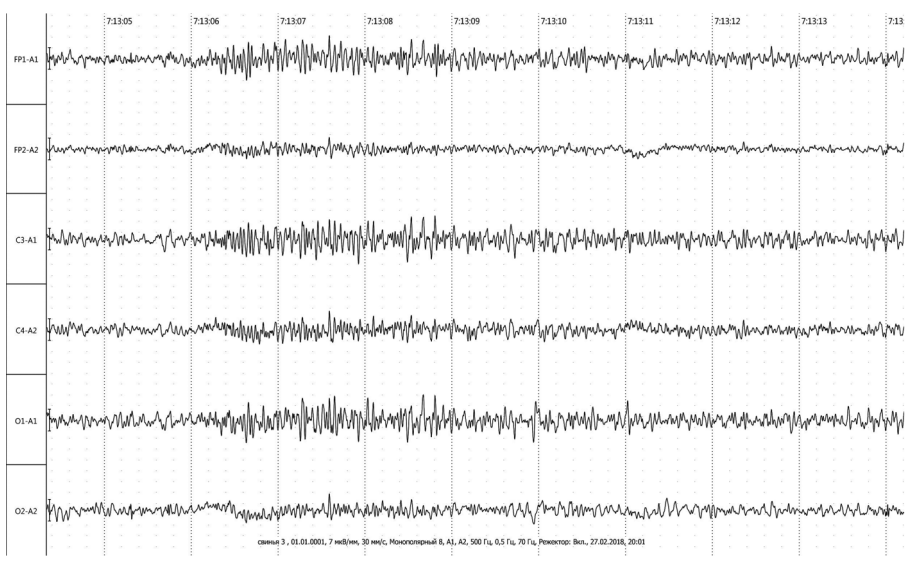


Рис.2. Изменения показателей ЭЭГ головного мозга свиньи: а – через 2 ч гипотермии (ректальной Т 35,2°С, пищеводная Т – 34°С); б – через 7-10 ч гипотермии (ректальная температура 27,3 °С, пищеводная температура 23,5 °С); в – через 7-20 ч гипотермии (ректальная температура 19,2°С, пищеводная температура 23,3°С)

проводили с помощью аппарата Полиспектр 8/В.

Результаты исследований. В ходе эксперимента «охлаждение–согревание» температура внутренних органов свиньи постепенно снижается (рис.1). Доминирует в/амплитудная бета-диффузная активность. По мере снижения температуры тела показатели ЭЭГ головного мозга свиней закономерно изменяются – частота колебаний и их амплитуда постепенно уменьшаются и, наконец, при температуре тела около +18…+20°С ЭЭГ становится практически изоэлектрической (плоской) линией (рис.2-3).

Нами была проведена селективная антеградная церебральная перфузия с помощью аппарата искусственного кровообращения (АИК) со скоростью перфузии 8 мл/мин/кг массы тела с постепенным согреванием перфузата для получения биоэлектрического показателя. Для перфузии после стернотомии были установлены аортальная канюля в корень аорты и венозная канюля в краниальную полую вену. Гепаринизация производилась из расчёта 3 мг/кг. Согревание перфузата через АИК производилось с поддерживанием температурного градиента менее 5°С. В одном эксперименте перфузию свинье начали проводить через 1 ч после остановки сердцебиения, в другом – через 12 ч. На фоне перфузии и постепенного согревания и в том и другом опыте нами не была отмечена электрическая активность мозга. При согревании животного после глубокой гипотермии в ЭЭГ происходили обратные незначительные изменения, но появление достоверных показателей восстановления электрической активности выявлено не было.

По результатам наших экспериментов можно утверждать, что снижение внутренней температуры зависит от температуры окружающей среды. При этом, по показаниям ЭКГ, происходили постепенное замедление атриовентрикулярного проведения и, соответственно, брадикардия с последующей аритмией и остановкой работы сердца. Появление изоэлектрической линии наступало сразу после остановки работы сердца.

Опыты с животными дали возможность установить ряд факторов, затрудняющих процесс восстановления жизненных функций головного мозга. К ним относятся длительное воздействие низкой температуры, невозможность установления времени, когда можно «запустить» обратный механизм восстановления работы головного мозга. Приведенные экспериментальные материалы показывают, что до сих пор не выяснены механизмы работы головного мозга при холодовой травме, и перед исследователями стоят еще огромные и сложные задачи дальнейшего изучения этой проблемы. Нужны поиски новых технологий «оживления», и экспериментальные исследования по данной проблеме будут продолжены.

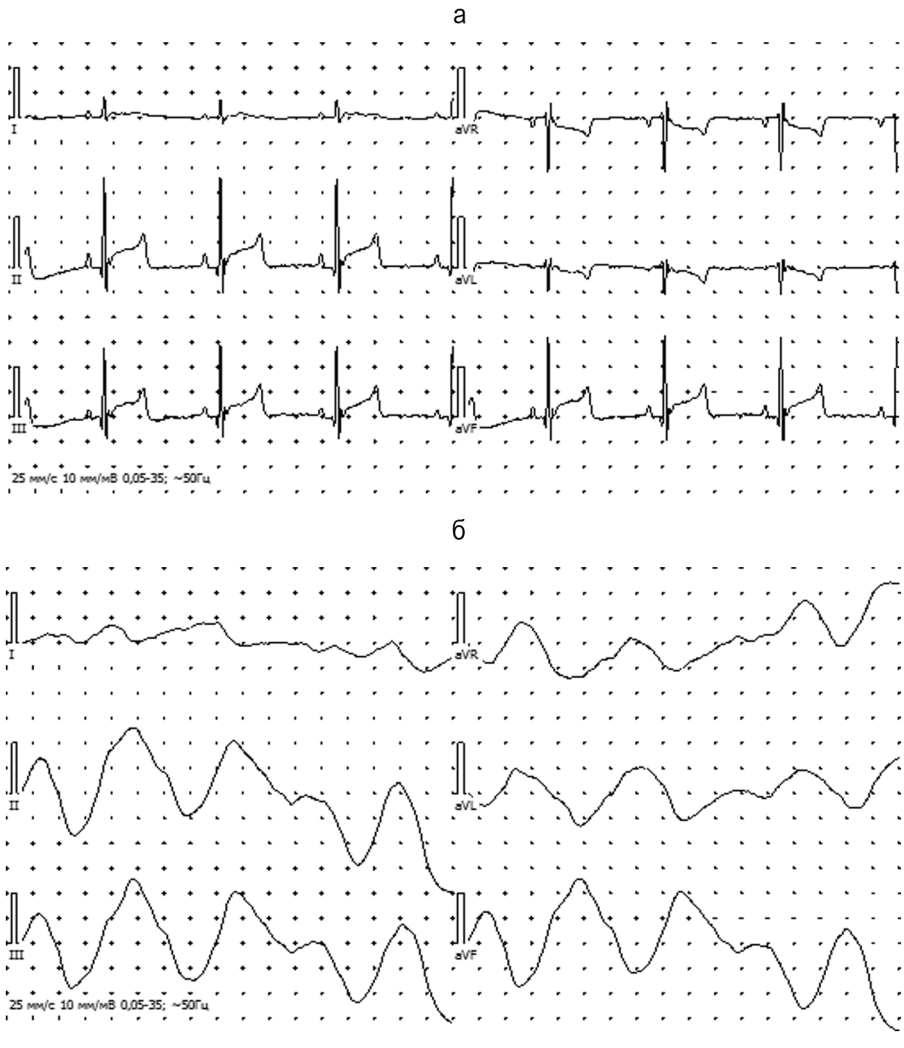


Рис.3. Изменения показателей ЭКГ в период гипотермии: а – через 2 ч, б – через 7 ч 30 мин

Литература

1. Алексеев Р.З. Изменение общих клинических параметров и показателей сердечно сосудистой системы при холодовой травме у собак / Алексеев Р.З., Стручков Н.А., Нифонтов К.Р., Андреев А.С. // Якутский медицинский журнал. – 2017. - №.1(57). - С. 54-56.

Alekseev R.Z. Changes in the general clinical parameters and indices of the cardiovascular system at cold trauma in dogs / R.Z. Alekseev, N.A. Struchkov, K.R. Nifontov, A.S. Andreev // Yakut medical journal. – 2017.– №.1(57). – P.54-56.

2. Андреева И. Между жизнью и смертью. Хирурги попробуют спасти неспасаемых пациентов / Андреева И. // Медицинская газета. – 2014. - №48. - С. 14.

Andreeva I. Between life and death. Surgeons will try to save unsaved patients / I. Andreeva // Medical newspaper. – 2014. – №. 48. – P. 14.

3. Рабаданова З.Г. Статистический анализ электроэнцефалограмм крыс при гипотермических состояниях / Рабаданова З.Г., Мейланов И.С. // Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки. – 2011. – №. 1. – С. 113-119.

Rabadanova Z.G. Statistical analysis of electroencephalograms of rats under hypothermic conditions / Z.G. Rabadanova, I.S. Meilanov // Bulletin of Dagestan State University. Series 1: Natural sciences. – 2011. – №. 1. – P. 113-119.

4. Теплофизические параметры гипотермии / Бурков И.А. и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. – №.6. – С.119-123.

Thermophysical parameters of hypothermia / I.A. Burkov [et al.] // Medical bulletin of Bashkortostan. - 2014. – V.9. – №.6. – P.119-123.

5. Negative inotropic effects of epinephrine in the presence of increased β-adrenoceptor sensitivity during hypothermia in a rat model / E.S. Dietrichs [et al.] // Cryobiology. – 2015. – V. 70. – №. 1. – P. 9-16.

6. Tveita A.A. Myocardial gene expression profiling of rewarming shock in a rodent model of accidental hypothermia / A.A. Tveita, E.S. Dietrichs, T. Tveita // Cryobiology. – 2012. – V. 64. – №. 3. – P. 201-210.

Л.И. Аржакова, Д.К. Гармаева, Т.И. Дмитриева, А.И. Федорова, Д.С. Белолюбская, О.Г. Афанасьева, А.И. Егорова

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.03
УДК 612.11

В статье представлены результаты экспериментального исследования, целью которого было изучение изменений клеточного состава крови крыс в зависимости от времени их экспозиции в условиях холодового воздействия. Полученные результаты свидетельствуют, что холодовое воздействие влияет на активность клеток, обеспечивающих реакции неспецифического и специфического иммунного ответа, в частности со стороны эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

Ключевые слова: холодовой стресс, клеточный состав крови, специфический и неспецифический иммунный ответ, эксперимент.

The article presents the results of an experimental study, the purpose of which was to study changes in the cellular composition of the blood of rats depend of their exposure time to cold. The obtained results indicate that the cold affects the activity of cells that provide nonspecific and specific immune responses.

Keywords: cold stress, cellular blood composition, specific and nonspecific immune response, experiment.

Введение. В связи с усиленными темпами освоения Крайнего Севера в настоящее время вопрос адаптации организма человека к жизни в северных широтах, где он подвергается воздействию низких природных температур, вновь становится актуальным [7,12].

Известно, что организм человека на негативное воздействие различных факторов окружающей природной среды отвечает нарушением состояния регулирующих систем, сопровождаемым изменением клеточного состава крови [1,5,13,14]. Показано, что в осуществлении защитной реакции организма большую роль играют лейкоциты, поскольку фагоцитарная активность лейкоцитов является неспецифическим клеточным иммунитетом организма и зависит от воздействия любых стресс-факторов [10,13,14]. Далее это сопровождается изменениями иммунологической реактивности, снижением адаптационных возможностей организма, развитием транзиторных или стойких форм вторичной иммунной недостаточности [12].

Дисбаланс иммунной системы оказывает влияние на формирование, характер течения и исходы многих патологических процессов. Наиболее высокие уровни заболеваемости приходятся на болезни органов дыхания, нервной системы и органов чувств, системы кровообращения [4,9,15].

Таким образом, исследование механизмов клеточной адаптации системы крови, а также реакции иммунных органов, поиск путей повышения сопротивляемости организма, профилактики и лечения нарушений иммунного ответа в условиях низких температур являются чрезвычайно актуальными в условиях Республики Саха (Якутия).

Данное исследование является частью комплексной работы, связанной с изучением механизмов дезадаптации в условиях Арктики и Субарктики. Данная работа проводится с учетом приоритетных направлений научной платформы «Иммунология» государственной программы «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года».

Целью исследования является изучение в эксперименте изменений клеточного состава крови крыс в зависимости от времени их экспозиции в условиях холодового воздействия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. В качестве экспериментальных животных были использованы 25 беспородных крыс самцов массой 200-250 г в возрасте 5-6 мес. Животные были разделены на 4 группы: 1-я – контроль, которых содержали в стандартных условиях вивария; 2, 3, 4, 5-я группы – животные, которые подвергались воздействию холода. Охлаждение проводили в климатической камере «Vestfrost» (Дания) при температуре –10±2°С [2,7,8] по 1 ч ежедневно в течение 7, 14, 21, 30 дней.

Протокол экспериментальной части исследований, использованный на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта, соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985г); Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экпериментов или иных научных целей (Страсбург, 1986); Приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»; Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Крыс декапитировали с соблюдением требований гуманности согласно Приложению №4 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления) животного» к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к Приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977). Пробы крови и сыворотка были получены во время декапитации животных. Забор крови проводили в стеклянные пробирки с антикоагулянтом гепарином в количестве 5 мл из брюшной полости на 7, 14, 21, 30-е сутки. Гематологические исследования проводились сразу после получения проб на автоматизированном гематологическом анализаторе AbacusJunior 30, биохимические исследования сделаны на биохимическом анализаторе Mindray BA-88A готовыми растворами HigtTehnology. Исследование крови и сывороток

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент, lenaarzhakova@mail.ru, **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., dari66@mail.ru, **ФЕДОРОВА Аида Ивановна** – к.м.н., доцент, fed.aida@rambler.ru, **БЕЛОЛЮБСКАЯ Дария Степановна** – к.м.н., доцент, b_d_st@mail.ru, **АФАНАСЬЕВА Оксана Гавриловна** – к.м.н., доцент, kafanatomiya@mail.ru, **ЕГОРОВА Ангелина Иннокентьевна** – к.б.н., м.н.с., egorovaanil@mail.ru; **ДМИТРИЕВА Туяра Ивановна** – аспирант ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», dark_dell@mail.ru.

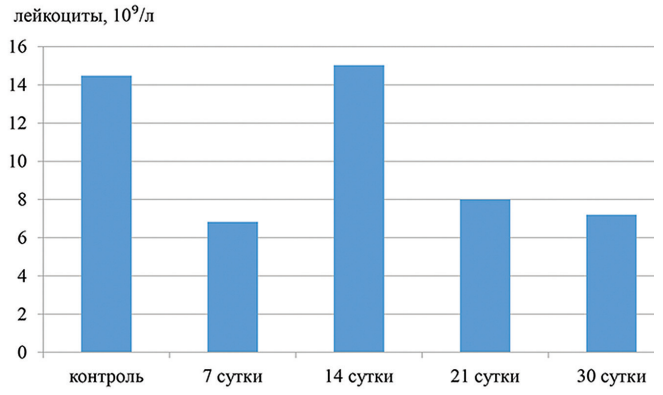


Рис.1. Изменения общего количества лейкоцитов у экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой

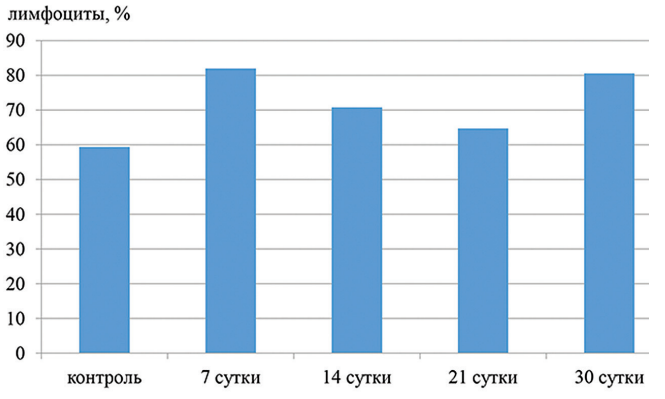


Рис.2. Изменения относительного количества лимфоцитов у экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой

крови выполнено в научно-исследовательской клинико-диагностической лаборатории для сельскохозяйственных и домашних животных Якутской ГСХА.

Результаты и обсуждение. В результате эксперимента было установлено, что показатели клеточного состава крови у контрольной группы животных, содержавшихся при оптимальных температурных условиях, не сопровождались отклонениями от физиологической нормы. В то время как при оценке состояния экспериментальных групп крыс выявлены изменения показателей количества форменных элементов (от 0,5 до 1,3%), в том числе снижение уровня гемоглобина, гранулоцитов, MCHC, увеличение количества гематокрита и MCV.

Результаты исследования свидетельствуют, что холодовое воздействие влияет на активность клеток, обеспечивающих реакции неспецифического и специфического иммунного ответа. Так, общее количество лейкоцитов крови снижается на 7, 21 и 30-е сут на 52,9; 44,8 и 50,4% соответственно, несмотря на то, что на 14-е сут отмечается незначительное их повышение (на 3,7%) (рис. 1).

При этом количество лимфоцитов остается повышенным в течение всего эксперимента, максимально возрастая на 7-е и 30-е сут (на 22,6 и 21,2% соответственно) (рис. 2).

MID – показатель, отражающий содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток, снижается на 7-е сут на 31,1%, на 21-е – на 45,6% и 30-е сут на 62,1%; а на 14-е сут отмечается незначительное повышение на 2,1%. Количество гранулоцитов (эозинофилов, нейтрофилов и базофилов) также снижается на 7, 14, 30-е сут эксперимента, а на 21-е сут соответствует показателю у контрольной группы (рис. 3).

Значительное снижение общего количества лейкоцитов на 7, 21 и 30-е сут свидетельствует, что холодовое воздействие действительно является стрессовым фактором для теплокровных животных. Это коррелирует с исследованиями Костоломовой Е.Г., где показано, что популяции изолированных ИКК по-разному реагируют на длительность холодовой экспозиции [6]. Кратковременное охлаждение является фактором, активирующим функциональную активность моноцитов и нейтрофилов, а длительное – угнетающим. В исследованиях Николаева В.М. также отмечалось, что при адаптации крыс к гипотермии изменяются показатели неспецифического клеточного иммунитета, связанные с фагоцитарной активностью лейкоцитов [7]. Статистически достоверное уменьшение среднего числа поглощённых частиц лейкоцитами, как в первой, так и во второй группах экспериментальных животных, свидетельствует об угнетении неспецифического клеточного иммунитета при воздействии отрицательных температур. Будем полагать, что экспозиция крыс в нашем эксперименте в течение от 7 до 30 сут, имеющее в результате подавление активности лейкоцитов, являлось достаточно длительным. Однако увеличение числа лейкоцитов на 14-е сут (на 3,7% к контролю и 59,6% относительно показателя на 7-е сут) связано с кратковременной стимуляцией лейкоцитопоэза. В экспериментах Абрашовой Т.В и др. также показано, что у крыс-самцов линии Вистар, подвергнутых комбинированному (холодовому) плаванию в воде при температуре +7°С, наблюдалось повышение количества лейкоцитов преимущественно за счет резкого нарастания гранулоцитов. Авторы утверждают, что в результате действия холодового фактора стимулируется специфический иммунный ответ, а реакции неспецифического ответа, опосредованные лейкоцитами, подавляются [11].

Также отмечалось сильное снижение количества тромбоцитов после воздействия холода на организм. На-

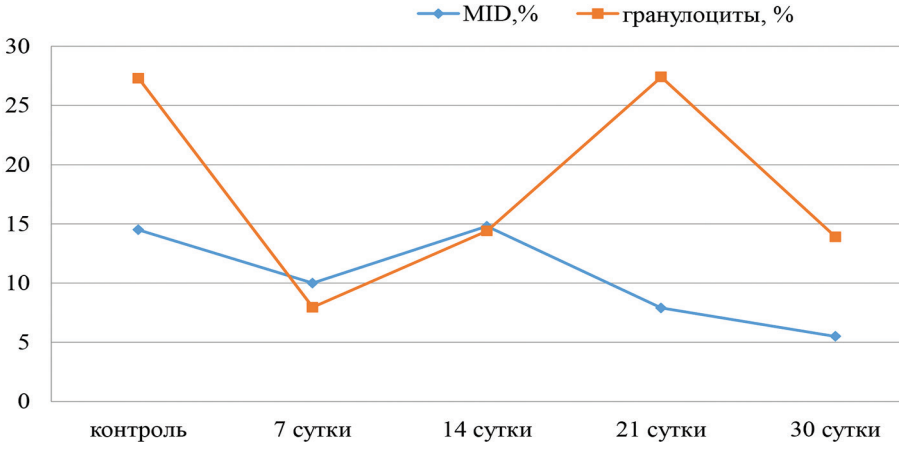


Рис.3. Изменения показателей MID и гранулоцитов в эксперименте

блюдаемые нами изменения в гематологическом статусе данных животных согласуются с литературными данными, в которых описано уменьшение числа тромбоцитов как реакция на стресс [17]. Уменьшение количества тромбоцитов представляется как целесообразная реакция организма в ответ на холодовое воздействие, так как тромбоциты принимают непосредственное участие в репаративных процессах, наблюдающихся при повреждении ткани холодом, а также улучшают миграцию лейкоцитов к очагу воспаления. Будучи высокоактивным метаболитом арахидоновой кислоты, тромбоциты являются мощным ингибитором агрегации последних. Также авторы указывают на снижение ферментативного и медиаторного потенциала кровяных телец, вследствие чего снижается их способность к образованию агрегатов [16].

Повышение гематокрита, эритроцитов – одна из количественных характеристик физиологической адаптации организма к новым условиям жизни. Повышенный гематокрит и одновременное усиление синтеза эритропоэтина, стимулирующего созревание эритроцитов, могут быть одними из признаков реакции на стресс, в нашем случае на холодовой [3].

Заключение. Таким образом, холодовое воздействие является стрессом, выражающимся в реакции со стороны всего клеточного состава крови. В результате действия холодового фактора стимулируется специфический иммунный ответ, на что указывает увеличение в крови количества лимфоцитов, а реакции неспецифического ответа, опосредованные другими видами лейкоцитами – подавляются. Уменьшение количества тромбоцитов также представляется как целесообразная реакция организма в ответ на холодовое воздействие, так как тромбоциты принимают непосредственное участие в репаративных процессах, наблюдающихся при повреждении ткани холодом. Повышенный показатель гематокрита свидетельствует об увеличении доли форменных элементов крови относительно плазмы, и является достоверным критерием ответной реакции на стресс.

Дальнейшие исследования коснутся изучения процессов пролиферации и дифференцирования иммунокомпетентных клеток органов и тканей лимфоидного комплекса (селезенка, тимус, лимфатические узлы, МАЛТ полых органов) при холодовой нагрузке.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Стресс и теория адаптации / Н.А. Агаджанян. – Оренбург, 2005. – С.60–94.

Agadzhanyan N.A. Stress and theory of adaptation / N.A. Agadzhanyan. – Orenburg, 2005. – P. 60–94.

2. Венцковская Е.А. Изменение адаптационных способностей крыс после ритмических холодовых воздействий / Е.А. Венцковская, А.В. Шило, Г.А. Бабийчук // Вестник биологии и медицины. – 2010. – Вып. 2. – С. 38-42.

Ventskovskaya E.A. Change in adaptive capabilities of rats after rhythmic cold exposures / E.A. Ventskovskaya, A.V. Shilo, G.A. Babiychuk // Bulletin of biology and medicine. – 2010. – Issue 2. – P. 38-42.

3. Вычужанова Е.А. Влияние хронического стресса на острую стресс – реакцию у крыс / Е.А. Вычужанова // Наука и образование: проблемы, идеи, инновации. – 2015. – С. 9-11.

Vychuzhanova E.A. Effect of chronic stress on acute stress reaction in rats / E.A. Vychuzhanova // Science and education: problems, ideas, innovations. – 2015. – P. 9-11.

4. Гольдерова А.С. Особенности неспецифической адаптивной реакции у больных с острой холодовой травмой / А.С. Гольдерова, Ф.А. Захарова, С.Н. Алексеев // Якутский медицинский журнал. – Якутск, 2009. – № 1(25). – С. 7-9.

Golderova A.S. Features of nonspecific adaptive response in patients with acute cold trauma / A.S. Golderova, F.A. Zakharova, S.N. Alekseev // Yakut Medical Journal. –Yakutsk, 2009. – №1 (25). – P. 7-9.

5. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 190 с.

Kaznacheev V.P. Contemporary aspects of adaptation / V.P. Kaznacheev. – Novosibirsk: Nauka, 1980. – 190 p.

6. Костоломова Е.Г. Сопряженность иммунофизиологических реакций макроорганизма и изолированных иммунокомпетентных клеток при различных режимах криовоздействия : автореф.дис. … канд. биол. наук: 14.01.01 / Е.Г. Костоломова. – М., 2011. – 171 с

Kostolomova E.G. Contingence of immunophysiological reactions of a macroorganism and isolated immunocompetent cells under various regimes of cryoexposure: author's abstract … cand. sc. (Biology): January 14th, 2001 / E.G. Kostolomova. – M., 2011. – 171 p.

7. Николаев В.М. Изменения прооксидантно-антиоксидантного равновесия в ответных эколого-биохимических реакциях организма животных и человека на действие холода: автореф. дис. … на к.биол.н. / В.М. Николаев. – Якутск, 2007. – 112 с.

Nikolaev V.M. Changes in prooxidant-antioxidant balance in response ecological biochemical reactions of the animal and human organism to cold effects: author's abstract … cand. sc. (Biology) / V.M. Nikolaev. – Yakutsk, 2007. – 112 p.

8. Обухова Л.А. Структурные преобразования в системе лимфоидных органов при действии на организм экстремально низких температур и в условиях коррекции адаптивной реакции полифенольными соединениями растительного происхождения: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Л.А. Обухова. – Новосибирск, 1998. – 43 с.

Obukhova L.A. Structural transformations in the system of lymphoid organs at the action on the organism of extremely low temperatures and in corrective conditions for adaptive reaction by polyphenolic compounds of plant origin: author's abstract. … doctor of medical sciences / L.A. Obukhova. – Novosibirsk, 1998. – 43 p.

9. Роль экспедиционных исследований в изучении здоровья населения Арктики / П.Г. Петрова [и др.] // Вестник Северо– Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова: Серия «Медицинские науки». – 2017. – № 2 (07). – С.28-35.

Role of expeditionary research in study of the health of arctic population / P.G. Petrova [et al.] // M.K. Ammosov North-Eastern Federal University Herald: «Medical Sciences» Series. – 2017. – №2 (07). – P. 28-35.

10. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

Sapin M.R. Immune system, stress and immunodeficiency / M.R. Sapin, D.B. Nikitjuk. – M.: JPE «Dzhangar», 2000. – 184 p.

11. СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т.В. Абрашова [и др] – СПБ.: Изд-во «ЛЕМА». – 2013. – 116 с.

Directory. Physiological, biochemical, and biometric indicators of the norm of experimental animals / T.V. Abrashova [et al.]. – SPb.: «LEMA» Publishing. – 2013. – 116 p.

12. Среда обитания и здоровье человека на Севере / Д.Д. Саввинов [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2005. – 100 с.

Habitat and human health in the North / D.D. Savvinov [et al.]. – Novosibirsk: Nauka, 2005. – 100 p.

13. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров . – М.: Медицина. – 1982. – 636 с.

Petrov R.V. Immunology / R.V. Petrov. – M.: Medicine. – 1982. – 636 p.

14. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

Khaitov R.M. Ecological immunology /R.M. Khaitov, B.V. Pinegin, H.I. Istamov. – M.: «VNIRO» Publishing, 1995. – 219 p.

15. Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сб. тр., посвященный 20-летию НИЦ «Арктика» ДВО РАН под общей ред. засл. деятеля науки, д.м.н., проф. А.Л. Максимова. – Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2011. – Т.2. – 162 с.

Man in the North: systemic mechanisms of adaptation: digest dedicated to the 20th Anniversary of RAS Siberian Branch «Arktika» RDE under the general editorship of honored scientist, professor A.L. Maksimov. – Magadan: RASSB North-Eastern Scientific Center, 2011. – Vol. 2. – 162 p.

16. Шаповалов К.Г. Функциональное состояние тромбоцитов при местных холодовых поражениях / К.Г. Шаповалов, М.И. Михайличенко, В.А. Сизоненко // Казанский мед. журнал. – 2008. – Т. 89, №5. – С. 662–665.

Shapovalov K.G. Functional state of thrombocytes at local cold lesions / K.G. Shapovalov, M.I. Mikhaylichenko, V.A. Sizonenko // Kazan Medical Journal. – 2008. – Vol. 89, №5. – P. 662–665.

17. Шахматов И.И. Влияние однократной иммобилизации различной интенсивности на реакции системы гемостаза / И.И. Шахматов // Бюлл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, №4. – С.33–36.

Shakhmatov I.I. Effect of single immobilization of different intensity on the response of the hemostatic system / I.I. Shakhmatov // RAMS Siberian Branch Bulletin. – 2011. – V. 31, №4. – P. 33–36.

Е.А. Малюк, С.С. Целуйко, Н.П. Красавина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖИ КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОХЛАЖДЕНИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.04
УДК 591.477+615.015.16+612.821+616-008.61:615.5

В статье раскрыты современные представления о строении кожных покровов животных различных возрастных групп. Описаны особенности строения эпидермиса у половозрелых и неполовозрелых животных. Указаны изменения клеточных структур кожи во время охлаждения. Показано, что возрастные изменения дермы связаны с уменьшением числа фибробластов, снижением количества коллагена и изменением его структуры.

Ключевые слова: эпидермис, кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерганса, волокна дермы, действие низкой температуры на кожу.

In article modern ideas about the structure of skin integuments of animals of different age groups are revealed. The features of the structure of the epidermis in sexually mature and immature animals are described. It is shown that the age-related changes in the dermis are associated with a decrease in the number of fibroblasts, a decrease in the amount of collagen and a change in its structure.

Keywords: epidermis, keratinocytes, melanocytes, Langerhans cells, dermis fibers, the effect of low temperature on the skin.

Эпидермис представляет собой постоянно обновляющуюся систему клеток (с преобладанием кератиноцитов), в которой одновременно протекают процессы пролиферации, дифференцирования и апоптоза, поддерживающие динамическое равновесие и играющие важную роль в сохранении целостности эпителиального пласта [6].

Физиологическая регенерация покровного эпителия в течение жизни организма происходит непрерывно, путем пролиферации клеток базального слоя и перемещения их в вышерасположенные слои на смену слущивающихся слоев роговых чешуек [1,2]. Эпидермис регенерирует по клеточному типу. У различных групп животных в разных участках тела скорость обновления эпидермиса отличается. Так, покровный эпителий уха крысы обновляется за 34 сут, у мыши за 24, брюшной области крысы – за 18, подошвы мыши за 6 сут [10]. Длительность клеточного цикла в клетках базального слоя эпителия колеблется от 20 до 100 ч [3].

Температура является важнейшим фактором окружающей среды, воздействующей на организм человека и животных. Действие низких температур на биологические объекты зависит от степени филогенетической зрелости организма и реализуется посредством различных механизмов в условиях in vitro и in vivo [14]. Известно, что при глубоком охлаждении отмечается значительное снижение клеток Лангерганса (КЛ) и появление в них выраженных дегенеративных процессов [9]. При этом существенно изменялась форма КЛ в эпидермисе клеток: они теряли характерную отростчатость, уменьшались в размерах, в них снижалась активность АТФ-азы. В концевых отделах сальных желёз уменьшалась суданофилия с увеличением ее в выводных протоках. После кратковременного холодового воздействия на кожу у крыс было обнаружено появление в базальном слое эпидермиса двух- и многоядерных клеток. Их число достигало больших величин (до 100), причем эти клетки появлялись неоднократно, даже и после прекращения воздействия низких температур [10].

У молодых крыс толщина кожи составляет примерно 1,2 мм, т.е. она в 1,5-3 раза тоньше, чем кожа у взрослых, в 1,5-2 раза меньше общая поверхность кожи. Толщина эпидермиса у 4-месячной крысы невелика и составляет приблизительно 0,15-0,25 мм, состоит всего из 2-3 слоев ороговевшего эпителия и содержит больше, по сравнению со взрослыми крысами, воды, что создает впечатление большой толщины этого слоя [4,5]. В клетках зернистого слоя отсутствует кератин. Сверху располагается роговой слой эпителия, он также тонкий. В возрасте 7 мес. толщина эпидермиса от 0,25 до 0,35 мм [7]. В эпидермисе 4-месячных крыс количество клеток Лангерганса увеличено, число меланоцитов, напротив, снижено. Базальная мембрана в эпидермисе развита слабо, количество крепящих фибрилл значительно меньше, вследствие чего соединение эпидермиса с дермой менее прочное [8,9].

Собственно кожа крыс состоит из двух слоев: сосочкового и сетчатого. Сосочки дермы и межсосочковые выросты эпидермиса развиты слабо. В состав собственно кожи входят коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна, создающие плотность этого слоя [11]. В дерме находятся соединительно-тканные клетки: гистиоциты, фибробласты, моноциты, тучные клетки, ретикулоциты [13]. Волокна и клетки объединены межуточным аморфным веществом, имеющим большое физиологическое значение. Если у молодых крыс в дерме преобладают волокна, то с возрастом отмечается обилие клеточных элементов и значительно больше аморфного вещества [12]. Коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна у 4-месячных тонкие, нежные, имеют нечеткие контуры, что указывает на незаконченное их формирование. Клеточные элементы располагаются между волокнами и по ходу кровеносных сосудов. Среди клеток присутствует много еще недифференцированных соединительнотканных клеток [16].

Основным компонентом дермы является коллаген, структура которого представлена в виде массивных пучков фибрилл в плотной фиброзной ткани сетчатого слоя [14]. Около 15% коллагена в коже молодой взрослой крысы входит в состав «растворимых» фракций. С возрастом наблюдается увеличение размеров фибробластов дермы, повышение содержания и уплотнение компонентов их цитоскелета: даже при световой микроскопии остаются заметными актиновые фибриллы, располагающиеся близко друг к другу; увеличивается удельное содержание микротрубочек и их организационных центров. С возрастом снижается, в составе основного вещества, количество гиалуроновой кисло-

ФГБОУ Амурская ГМА: **МАЛЮК Екатерина Алексеевна** – аспирант, nikishina@mail.ru, **ЦЕЛУЙКО Сергей Семенович** – д.м.н., проф., проректор по науч. работе, agma.agma@yandex.ru, **КРАСАВИНА Надежда Павловна** – д.м.н., проф.

ты, т.е. возрастные перестройки в коже крыс связаны с изменением количественных соотношений различных гликозаминогликанов [15]. Известно, что общее содержание гликозаминогликанов в возрасте 1 мес. составило 1700-2170 мкг/г, при старении эта величина снижается до 550-800 мкг/г [12].

Локальное охлаждение – одно из самых распространенных экологических воздействий, которое периодически испытывает человек, проживая в северных районах Сибири и Дальнего Востока. При действии низких температур свободные радикалы, накапливающиеся в клетках в виде кислородных синглетов до токсических концентраций, приводят к вторичному повреждению клеточных мембранных структур, в частности в соединительной ткани появляются признаки воспалительной реакции. Деструктивные процессы развиваются и после прекращения действия низкой температуры [3].

Кожа является разновидностью соединительной ткани, обладающей высокой метаболичекой активностью. Коллаген дермы на протяжении всей жизни животного подвергается интенсивному обновлению. Еще более активен в коже метаболизм гликозаминогликанов [13]. Период полураспада гиалуроновой кислоты в коже крыс составляет всего 2,5-4 дня, в то время как в коже неполовозрелых крыс процесс биосинтеза гиалуроновой кислоты происходит медленнее [14].

Таким образом, у белых крыс на протяжении репродуктивного периода отмечаются изменения толщины эпидермиса и дермы. Наиболее выражены эти различия между животными 5– и 18-месячного возраста. У 4-месячных животных по сравнению с крысами 7-месячными толщина эпидермиса на 10,4% выше, а толщина дермы возрастает на 11,5%. С возрастом отмечено снижение митотической активности эпителия и повышение апоптозного индекса структурных элементов кожи. У 4-месячных животных уровень апоптоза и митоза выше, чем у животных более старшего возраста.

Вывод. Возраст влияет на морфологические особенности всех структур эпидермиса и дермы, что особенно ярко проявляется с наступлением периода полового созревания животных. При действии холода на кожу наблюдаются выраженные дегенеративные процессы во всех структурах эпидермиса и дермы, особенно у молодых неполовозрелых животных.

Литература

1. Баринов Э.Ф. Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии / Э.Ф. Баринов, Р.Ф. Айзятулов, М.Э. Баринова, О.Н. Сулаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т.10, №1. – С. 90-93.

Barinov EF. Functional morphology of the skin: from the bases of histology to the problems of dermatology / E.F. Barinov, R.F. Aiziatulov, M.E .Barinova, O.N. Sulaeva // Clinical dermatology and venereology. -2012.-V.10. – №1. – P. 90-93.

2. Беликова И.С. Особенности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Беликова, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 457-459.

Belikova I.S. Features of the distribution of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of human skin /I.S. Belikova, O.D. Myader, V.N. Grushin // Achievements of fundamental clinical medicine and pharmacy. – Vitebsk: VSMU, 2010. – p. 457-459.

3. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и организации тканей / Р.К. Данилов // Руководство по гистологии – СПб: СпецЛит, 2001. – №1. – 328 с.

Danilov R.K. General principles of cellular organization, development and organization of tissues /R.K. Danilov // Guide on histology. – SPb: SpetsLit, 2001. – №1. – 328 p.

4. Кузнецов С.Л. Современные концепции структуры и функции эпидермиса и дермы / С.Л. Кузнецов, В.Л. Горячкина, М.Ю. Иванова, Д.А. Цомартова // Журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – №2. – С. 27-31.

Kuznetsov S.L. Modern concepts of the structure and function of the epidermis and dermis / S.L. Kuznetsov, V.L. Goryachkina, M.Yu. Ivanova, D.A. Tsomartova // Journal of skin and sexually transmitted diseases. – 2013. – №2. – P.27-31.

5. Малюк Е.А. Морфофункциональная характеристика кожи конечностей крыс в дореактивном периоде при местном охлаждении на фоне введения дигидрокверцетина / Е.А. Малюк, Целуйко С.С., Н.П. Красавина // Вопросы фундаментальной и прикладной науки. – М., 2015. – С. 23-30.

Malyuk E.A. Morphofunctional characteristic of the skin of the limbs of rats in the pre-reactive period with local cooling against the background of the introduction of dihydroquercetin / E.A. Malyuk, S.S. Celuyko, N.P. Krasavina // Questions of fundamental and applied science. – M., 2015. – P.23-30.

6. Малюк Е.А. Структурные изменения кожи конечностей крыс при местном охлаждении на фоне применения антиоксиданта / Е.А. Малюк, С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 101-105.

Malyuk E.A. Structural changes in the skin of limbs in rats with local cooling against the background of antioxidant use / E.A. Malyuk, S.S. Celuyko, N.P. Krasavina // Far Eastern Medical Journal. – 2015. – №2. – P. 101-105.

7. Мантурова Н.Е. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения / Н.Е. Мантурова, Р.В. Городилов, А.В. Кононов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010, №1. – С. 88-92.

Manturova N.E. Skin aging: mechanisms of formation and structural changes / N.E. Manturova, R.V. Gorodilov, A.V. Kononov // Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery. – 2010. – №1. – P. 88-92.

8. Мяделец О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М., 2006. – С. 39-213.

Mjadelec O.D. Morphofunctional dermatology / O.D. Mjadelec, V.P. Adaskevich. – M., 2006. – P.39-213.

9. Терских В.В. Структурно-функциональные единицы эпидермиса / В.В. Терских, А.В. Васильева, Е.А. Воротеляк // Изв. РАН. Серия биологическая. – 2003. – №6. – С. 645-659.

Terskih V.V. Structurally functional units of the epidermis / V.V. Terskih, A.V. Vasilieva, E.A. Vorotelak //RAS Herald. The biological series. – 2003. – №6. – P. 645-659.

10. Burge S. Cohesion of the epidermis. Br. / S. Burge // Dermatol. – 1994. – Vol.131. – P.153-159.

11. A strikingly constant ratio exists between Langerhans cells and other epidermal cells in human skin / J. Bauer, F.A. Bahmer, J. Worl [et al.] // Invest. Dermatol. – 2001. – Vol.116. – P.313-318.

12. Kalinin A. Assembly of the epidermal cornifed cell envelope / A. Kalinin, L.N. Marekov, P.M. Steinert // J. Cell Sci. – 2001. – Vol. 114. – P.3069-3070.

13. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D3, and retinoic acid /S. Morizane, K. Yamasaki, F. G. Kabigting [et al.] // Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – №5. – P. 1297-1306.

14. The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis / P. Ovaere, S. Lippens, P. Vandenabeele [et al.] // Trends Biochem. Sci. – 2000. – Vol. 34. – P. 453-463.

15. p63 identifies keratinocyte stem cells / G. Pellegrini, E. Dellambra, O. Golisano [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P.3156-3161.

16. Tachibana T. Recent progress in studies on Merkel cell biology /T. Tachibana, T. Nawa// Anat. Sci. Int. – 2002. – V.22. – №1. – P.26-33.

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.05
УДК 591.543.42+ 612.58

А.К. Ахременко, Я.А. Ахременко, Е.В. Пшенникова

КОНЦЕПЦИЯ ГИПОБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ЖИВОТНЫХ ХОЛОДНОГО КЛИМАТА

Проводились исследования по поиску и выявлению пептидов, ответственных за организацию гипометаболических состояний. Анализируя влияние низких отрицательных температур в годовой динамике жизни как зимоспящих, так и крупных млекопитающих, авторы приходят к выводу, что поразительная устойчивость животных осуществляется не только развитой способностью создавать высокую теплоизоляцию, но и на этом фоне запускать пептидную регуляцию, ведущую к снижению метаболизма, а следовательно, и энергетических запросов.

Ключевые слова: гипобиоз, метаболизм, температура тела, двигательная активность, зимоспящие, бурый медведь, якутская лошадь, северный олень, лось, якутская корова, пептиды.

The authors report their studies on isolating and revealing the structure of peptides responsible for the organization of hypobiotic states. Analyzing the influence of low negative temperatures in annual vital function of hibernators and big mammals, authors come to conclusion that extraordinary stability of animals is not only developed ability of creating high heat insulation but against that background also to trigger peptide regulation leading to a decrease in metabolism, and consequently, energy requests.

Keywords: hypobiosis, metabolism, body temperature, motor activity, hibernators, brown bear, Yakut horse, reindeer, elk, Yakut cow, peptides.

Введение. В классификации гипометаболических состояний, предложенной Н.Н. Тимофеевым [29], в основу положена степень угнетения метаболизма. К «поверхностному» гипобиозу относится состояние естественного сна и зимний сон медведей. Гипобиоз «средней» глубины проявляют зимоспящие, впадающие в зимнюю и летнюю спячку с выраженным снижением метаболизма и температуры тела. В «глубоком» гипобиозе подавляются произвольные движения и сократительный термогенез, но при этом не нарушаются основные жизненные функции. Такое состояние достигается у зимоспящих, обитающих в экстраконтинентальном климате. Это представители беличьих: якутский длиннохвостый и арктический суслики, у которых температура в брюшной полости и на периферии тела может снижаться ниже 0°С, а уровень метаболизма на два порядка [5, 10, 21, 36].

Представляется, что два последних направления адаптации к низким температурам являют собой ряд состояний, в какой-то степени физиологически аналогичных, т.е. их можно отнести к состояниям сниженной и ограниченной жизнедеятельности.

С позиции иерархического системного подхода выделяются следующие основные узлы, характеризующие гипобиотические состояния: у зимоспящих (летучие мыши, бурундуки, суслики, сурки, медведи) четко проявляется обездвиженность. Переход к пассивному поведению требует специальных наблюдений (енотовидная собака, барсук, якутский заяц, полевки и др.). Обязательной чертой гипобиотического состояния служит отказ от пищи или же снижение уровня потребления её при разной степени использования эндогенных резервов. Главный компонент гипобиоза – уменьшение уровня метаболизма, причем отсутствует строгая зависимость между метаболизмом и температурой тела. Из этих состояний животные выходят самостоятельно.

На тканевом и клеточном уровнях гипобиотическое состояние характеризуется понижением функциональной активности сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы и др. Возрастает липолитическая активность клеток жировой ткани, способность клеток сохранять высокую активность ионных насосов кальция, а более глубже – сохранять функции митохондриальных мембран [39, 41].

Насколько часто встречаются эти моменты гипобиотических состояний у негибернантов? Прежде всего это выраженное снижение двигательной активности зимой, которое отмечено у ряда видов оленей, лося, зубра, овцебыков, якутской лошади, якутской коровы и яка [1, 3, 4,18, 22, 30].

Для перечисленных видов известны примеры снижения метаболизма в зимний период [2, 4, 13, 17, 20, 26, 37]. Так, у якутской лошади (кобылы) уровень обмена веществ зимой ниже летнего на 40%. У якутской коровы метаболизм снижается более чем наполовину – 55,8% у важенок северного оленя – от 26 до 59, у яка (самки) на 20 и у лосихи с теленком до 60%.

Кроме того, у свободноживущих видов (овцебык, олени, якутская лошадь, сайгак, косуля и др.) такие альтерации метаболизма сочетаются с явлением зимней гипофагии [1, 18, 22, 27, 30]. Причем при видимой насыщаемости и меняющемся валовом потреблении корма имеет место голодание, развивающееся на фоне снижения содержания белка в растениях от осени до окончания зимы [28].

Важным признаком склонности к впадению в гипобиотические состояния могла бы служить температура тела, но такие данные отсутствуют. Есть лишь измерения температуры периферических частей тела, чаще всего ректальной и подкожной. Некоторое снижение её зимой у животных свидетельствует прежде всего о возрастании теплоизолирующих свойств кожного покрова и отложений подкожного жира.

Так же, как у зимоспящих, депонирование жира у крупных животных происходит осенью, причем депонирование белка и жировых запасов разделено во времени [9]. Например, у якутской лошади суточный привес в августе составляет 2-2,5, а в сентябре лишь 0,5 кг [30].

Ткани северных животных содержат высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот и по этому показателю они сходны с зимоспящими. По нашим данным, в плазме крови якутской лошади содержание полиненасыщенных жирных кислот зимой превышает 50%. Якутская и казахская лошади, которые проводят зиму под открытым небом на подножном корме, имеют самый легкоплавкий жир среди домашних крупных млекопитающих, сравнимый по этому показателю с дикими крупными млекопитающими [26].

АХРЕМЕНКО Александр Кузьмич – к.б.н., с.н.с. Института биологических проблем криолитозоны СО РАН, naukamed@mail.ru; Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **АХРЕМЕНКО Яна Александровна** – к.м.н., доцент, yanalex2007@yandex.ru, **ПШЕННИКОВА Елена Виссарионовна** – к.б.н., доцент, зав. кафедрой, el_viss@mail.ru.

Йодное число жира якутской коровы заметно выше, чем у других пород крупного рогатого скота [20].

Известно, что ненасыщенные жирные кислоты служат основным субстратом свободно радикального окисления, продукты которого за пределами нормы в состоянии нарушать многие процессы и структуры клеток. Система защиты от эндоперекисей определяется разными факторами, в том числе восстановленным глутатионом (трипептид, содержащий сульфгидрильную группу – SH^2). Восстановленный глутатион – кофактор ферментов, разрушающих перекиси жирных кислот [14].

Установлено, что изменение содержания глутатиона у якутской лошади имеет выраженный сезонный характер. Высокое его содержание определяется зимой, низкое – летом. Наряду с этим показано, что наибольшая антиокислительная активность липидов высока зимой, чему соответствует и низкий уровень продуктов перекисного окисления липидов. То же самое наблюдается и у зимоспящих [32].

В целом для ряда сельскохозяйственных животных Якутии характерны высокие показатели окислительно-восстановительной системы глутатиона [23].

Как у зимоспящих, так и у крупных животных зимой в крови возрастает содержание альбумина – основного транспортера жирных кислот и пептидов (регуляторов многих функций в организме) [6].

Значительны сезонные изменения активности щитовидной железы у целого ряда зимоспящих. Активность железы минимальна в спячке, а максимальная активность обнаруживается весной после выхода из неё [19]. Аналогию можно провести с северным оленем, в сыворотке крови которого зимой содержится 30,0 нмоль/л тироксина и 0,3 нмоль/л трийодтиронина, а летом – 100,0 и 2,0 соответственно [34].

Однонаправленными представляются сдвиги к зиме в структуре мембран клеток как у зимоспящего суслика, так и у якутской лошади. Об этом можно судить по возрастанию резистентности эритроцитов в русле крови [24].

Интересен и тот факт, что у таких разных видов, как краснощекий суслик (Новосибирская область), красная полевка и якутская лошадь, популяции митохондрий гепатоцитов в зимнее время становятся полиморфными. Зимой у этих видов возрастает развитость лизосомального аппарата. Всё это подтверждает состояние хронического голодания [31].

Итак, животным холодного климата присуща способность впадать в гипобиотические состояния, характеризующиеся снижением уровня метаболизма, что наряду с высокой теплоизоляцией тела ведет к существенной экономии энергетических запасов и позволяет пережить зиму при недостатке корма и питательных веществ.

Из обзора данных по сезонной динамике метаболических, тканевых и субклеточных перестроек, хотя и полученных на разных видах животных, но, главное, в их естественной среде обитания, следует, что многие уникальные адаптации животных, обитающих в холодном климате, должны быть обеспечены резервной мощностью регуляторных систем.

Резко меняющиеся по силе воздействия абиотические факторы могут привести к интенсификации ряда эволюционных древних регуляций, в частности пептидной. Иными словами, усиление функции происходит тогда, когда соответствующая функция оказывается недостаточной. И здесь просматривается аналогия между зимней спячкой и адаптацией крупных животных к холоду. В доказательство этого была предпринята попытка сравнить биологическую активность пептидных фракций из тканей крупных животных и зимоспящих, полагая, что такой подход облегчит поиск связи между способностью впадать в зимнюю спячку и переходом незимоспящих к гипобиозу.

Поиск регуляторов, отвечающих за организацию зимней спячки, имеет начало в 30-х гг. прошлого века. Первые опыты в этом направлении выполнил Kroll F. [цит. по 40]. Суть этих опытов заключалась в том, что из разных тканей находящихся в спячке хомячков, ежей и летучих мышей он получал экстракты, которые вводились кошкам и собакам. Эти экстракты вызывали у животных сноподобные состояния. Параллельно проводились эксперименты с экстрактами из тканей сусликов и сурков [42]. Эти экстракты вводили белым крысам, после короткого периода беспокойства у них развивались апатия, вялость. Основной обмен снижался на 20-30%. У кроликов отмечали снижение кровяного давления на 28%, а частоты сердцебиений на 20%. В 50-е гг. наряду с немецкими исследованиями были начаты работы в Канаде и США. В Советском Союзе подобные исследования были инициированы С.Г. Колаевой в Институте биофизики АН СССР [33].

В Институте биологических проблем криолитозоны СО РАН были начаты работы по поиску и выделению пептидов, ответственных за организацию гипометаболических состояний. Они были начаты с лошадей как наиболее доступных доноров для получения активного материала. В дальнейшем круг объектов расширился [12, 25, 11, 7].

Уже первые опыты на мышах показали, что материал – достаточно активный. Внутрибрюшинная инъекция пептидной фракции массой от 1 до 10 кД из мозга лошадей, изъятой зимой, в дозе 1 мг/г вызывала понижение температуры тела на 8-9°С, а депрессию метаболизма более чем на 60% .

Определение активности материала, полученного от лошадей в летний и зимний периоды, показало, что в первом случае его активность слабее.

На препаратах изолированного сердца (лягушка, кошка) пептидные фракции из мозга и тонкого кишечника гибернирующих сусликов и из мозга якутской лошади в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ г/л вызывали полное прекращение работы сердца. Сравнение активности фракций от этих двух видов выявило, что они обладают схожим кардиотропным действием и проявляют активность в одном и том же диапазоне концентраций, а именно от $2 \cdot 10^{-6}$ до $9 \cdot 10^{-5}$ г/л. Введение фракций оказывает дозозависимые угнетения частоты сокращений сердца и снижение амплитуды механической активности [16].

Введение фракции из мозга лошади угнетает суммарный синтез белка в тканях печени и сердца мышей. Спустя 30 мин включение аминокислот в белки снижалось на 30-40%.

Исследование влияния разных концентраций фракции на скорость пассивного и активного транспорта Ca^{2+} в везикулы сарколеммы кардиомиоцитов показало, что воздействие на транспорт кальция такое же, как и фракции гибернирующих сусликов, причем в одном и том же диапазоне концентраций, от 10^{-7} до $3 \cdot 10^{-5}$.

Эта же фракция также подавляет проводимость медленного типа кальциевого канала перфорированных кардиомиоцитов крыс.

Последовательное разделение фракции 1-10 кД мга лошади привело выделению октадекапептида [35], оказывающего выраженное гипотермическое действие при введении его мышам. При выходе животных из гипотермии, достигнутой при недостатке воздуха, введение пептида сдерживает нарастание температуры тела. В эксперименте на изолированных перфорированных кардиомиоцитах октадекапептид блокировал кальциевый ток в концентрации 5 мкМ – на 35,5%, а в концентрации 25 мкМ – на 59,1%.

Из других видов животных на содержание гипометаболических факторов обследовались бурый медведь, северный олень, снежный баран, лось и якутская корова. Пептидную фракцию выделяли зимой. Установлено, что фракция из мозга лося, введенная холодоадаптированным мышам (зверьки содержались при температуре воздуха $5 \cdot 10^{o}C$) в дозе 1 мг/г, понижала уровень метаболизма от исходного на 40%, северного оленя – на 36%. Температура тела при этом снижалась на 2,6°. Такое же понижение температуры тела у мышей вызывала и фракция от якутской коровы. Введение фракции из мозга снежного барана снижало температуру на 7,5°. Более глубокий эффект оказывала фракция из мозга бурого медведя. Температура тела мышей понижалась на 9°, а метаболизм на 70% от первоначального уровня. Как внутрибрюшинное, так и интраназальное введение фракции пролонгировало выход мышей из гипотермного состояния, причем время выхода из этого состояния в 4-5 раз превышало время разогрева животных после введения им фракции из мозга лошади [8].

Внутрижелудочковое введение крысам фракций показало следующее: у них достоверно снижалось число поведенческих реакций, животные принимали позу, характерную для сна, закрывали глаза и впадали в сноподобное состояние. Перестраивалась и электрическая активность мозга, о которой судили по электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Исходно ЭЭГ характеризовалась широким спектром частот в дельта, каппа, альфа и бета диапазонах. После введения фракции усиливались медленные (дельта и каппа) и подавлялись высокочастотные (альфа и бета) составляющие. Фракция из мозга сусликов вызывала перестройку поведения и ЭЭГ, сходную во многом с тем, что наблюдали в опытах с аналогичной фракцией мозга медведя. В экспериментах с фракцией из мозга медведя было установлено, что доля парадоксального сна сохранялась. У сусликов по мере погружения в спячку эпизоды парадоксального сна урежались и исчезали [15].

Было показано, что некоторые субфракции, выделенные из фракции 1-10 кД, в значительной степени ингибируют кальциевый ток в перфорированных кардиомиоцитах, отдельные из них – на 60% [8]. Активность фракций, выделяемых из тканей зимоспящих, снимается налоксоном (блокатор опиатных рецепторов), в то время как этого не отмечено у медведей [38] и у якутской лошади или же этот эффект маскируется.

Выводы. Таким образом, крупные животные – обитатели регионов с холодным климатом, склонны к впадению в гипобиотические состояния, которые отличает пониженный уровень метаболизма, что наряду с высокой теплоизоляцией тела позволяет им экономить энергетические ресурсы и снижать потребление корма зимой. В целом динамика (от лета к зиме) ряда физиологических и биохимических показателей во многом схожа с динамикой этих показателей у зимоспящих. Впервые обнаружено, что фракции 1-10 кД из мозга якутской лошади, якутской коровы, северного оленя лося и бурого медведя оказывают гипометаболический, гипотермический, кардиотропный и центральный эффекты, сходные с эффектами аналогичных фракций из тканей зимоспящих. Наиболее перспективными источниками для выделения и исследования структуры пептидов, отвечающих за организацию гипобиотических состояний, представляются ткани головного мозга якутской лошади и бурого медведя.

Литература

1. Абатуров Б.Д. Изменчивость и оптимизация уровня потребления питательных веществ и энергии у растительноядных млекопитающих / Б.Д. Абатуров, М.В. Холодова // Зоол. журн. – 1989. – Т. 68. – С. 111 – 123.

Abaturov B.D. Variability and optimization of nutrient and energy intake in herbivorous mammals / B.D. Abaturov, M.V. Holodova // Zool. zhurn. – 1989. – T. 68. – P. 111 – 123.

2. Алексеев Н.Д. Адаптация лошадей к температурным факторам среды / Н.Д. Алексеев // Биологические проблемы Севера: материалы V Всесоюзн. симп. – Магадан – Владивосток, 1974. – С. 236 – 240.

Alekseev N.D. Adaptation of horses to temperature factors of the environment / N.D. Alekseev // Biological problems of the North: materials of the V All-Union Symposium. – Magadan – Vladivostok, 1974. – P. 236 – 240.

3. Аммосов И.А. Хозяйственные и биологические особенности якутского скота в условиях крайнего севера: автореф. дис. канд. биол. … наук / Аммосов И.А. – СПб, Пушкин, 1993. – 17 с.

Ammosov I.A. Economical and biological features of the Yakut cattle in the conditions of the Far North: abstract … doctor biol. science / I.A. Ammosov. – SPb. – Pushkin, 1993. – 17 p.

4. Акклиматизация яка в Якутии / под ред. акад. Д.К. Беляева / Новосибирск: Наука, 1980. – 102 с.

Acclimatization of yak in Yakutia / D.K. Beljaev. – Novosibirsk: Nauka, 1980. – 102 p.

5. Ахременко А.К. Эколого-физиологическая характеристика якутского суслика (Citellus undulates jacutensis Brandt, 1843): автореф. дис. … канд. биол. наук / Ахременко А.К. – Свердловск, 1981. – 17с .

Akhremenko A.K. Ekological and physiological characteristics of the yakut gopher (Citellus undulates jacutensis Brandt, 1843) / A.K. Akhremenko abstract … cand. biol. science. – Sverdlovsk, 1981. – 17 p.

6. Ахременко А.К. Белки плазмы крови длиннохвостого суслика и их сезонная изменчивость / А.К. Ахременко // Биологические проблемы Севера: Бюллетень НТИ. – Якутск: ЯФ СО АН, 1983. – С. 8 – 10.

Akhremenko A.K. Proteins of blood plasma of long-tailed ground squirrel and their seasonal variability / A.K. Akhremenko // Biological problems of the North. Bulletin NTI. – Yakutsk: YaF SO AN, 1983. – P. 8 – 10.

7. Ахременко А.К. Природа и роль гипометаболических факторов / А.К. Ахременко, Л.С. Данилова // Наука и образование. – 2002. – №1. – С. 53 – 57.

Akhremenko A.K. Nature and role of hypometabolic factors / A.K. Akhremenko, L.S. Danilova // Science and education. – 2002. – №1. – P. 53 – 57.

8. Ахременко А.К. Исследование физиологической активности фракции 1 – 10 кД из мозга бурого медведя (ursus arctos) / А.К. Ахременко, Р. Х. Зиганшин, Ю.М. Кокоз // Вестник Бурятской ГСХА им. В.Р. Филиппова. – 2013. – №4. – С. 7 – 12.

Akhremenko A.K. A study of the physiological activity of the fraction 1 – 10 kD from the brown bear's brain (ursus arctos) / A.K. Akhremenko, R. H. Ziganshin, Yu.M. Kokoz // Bulletin of the Buryat State Agricultural Academy named after V.R. Filippov. – 2013. – №4. – P. 7 – 12.

9. Баскин Л.М. Северный олень. Экология и поведение / Л.М. Баскин. – М.: Наука, 1970. – 150 с.

Baskin L.M. Northern reindeer. Ecology and behavior / L.M. Baskin. – M.: Nauka, 1970. – 150 p.

10. Вайн-Риб М.А. Аппаратура для длительной регистрации динамики потребления кислорода в эколого-физиологическом эксперименте / М.А. Вайн-Риб // Биологические проблемы Севера. – Магадан, 1983. - Ч.2. – С. 378 – 379.

Vain-Rib M.A. Apparatus for long-term recording of the dynamics of oxygen consumption in the ecological and physiological experiment / M.A. Vain-Rib // Biological problems of the North. – Magadan, 1983. – Part 2. – P. 378 – 379.

11. Влияние фракции (1 – 10 кД) из мозга бурого медведя на температуру тела и метаболизм белых мышей / А.К.Ахременко, А.И. Ануфриев, В.Е.Сафронова [и др.] // Доклады РАН. 1994. – Т.336, №6. – С. 388 – 389.

Effect of the fraction (1 – 10 kD) from the brown bear's brain on body temperature and metabolism of white mice / A.K. Akhremenko, A.I. Anufriev, V.E. Safronova [et. al.] // RAS reports. – 1994. – V.336. – №6. – P. 388 – 389.

12. Гипометаболическое действие фракции 1 – 10 кД из тканей головного мозга якутской лошади / А.К. Ахременко, В.Е. Сафронова, Р.Н. Николаева, А.И. Ануфриев // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 1989. – Т. XXV. – №6. – С. 786 – 787.

Hypomethabolic effect of fraction 1 – 10 kD from brain tissues of the Yakut horse / A.K. Akhremenko, V.E. Safronova, R.N. Nikolaeva, A.I. Anufriev // Zhurn. Evolution of biochem. and physiol. – 1989. – V.XXV. – №6. – P. 786 – 787.

13. Давыдов А.В. Гомойотермные организмы бореальной зоны / А.В. Давыдов // Экологическая физиология животных. Л.: Наука, 1983. – Ч.3. – С. 110 – 129.

Davydov A.V. Homoiothermal organisms of the boreal zone / A.V. Davydov // Ecological

physiology of animals. – L.: Nauka, 1983. – Ch.3. – P. 110 – 129.

14. Журавлев А.И. Биоантиокислители в живом организме / А.И. Журавлев // Биоантиокислители. – М., 1975. – С. 25 – 29.

Zhuravlev A.I. Bioantioxidants in the living body / A.I. Zhuravlev // Bioantioxidants. – M., 1975. – P. 25 – 29.

15. Игнатьев Д.А. Влияние фракции 1 – 10 кД из мозга бурого медведя Ursus arctos на белых мышей / Д.А. Игнатьев, В.В. Воробьев, А.К. Ахременко // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 2004. – Т.40. – №4. – С. 344 – 348.

Ignatyev D.A. Effect of fractions 1 – 10 kD from the brown bear Ursus arctos on white mice] / D.A. Ignatyev, V.V. Vorobyev, A.K. Akhremenko // Zhurn. Evolution of biochem. and physiol. – 2004. – V.40. – №4. – P. 344 – 348.

16. Кардиотропная, гипометаболическая и гипотермическая активность пептидных фракций из тканей зимоспящих и холодоадаптированных животных / Г.С. Сухова, Д.А. Игнатьев, А.К. Ахременко [и др.] // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 1990. – Т.26. – №5. – С. 623 – 629.

Cardiotropic, hypo-metabolic and hypothermic activity of peptide fractions from tissues of hibernating and cold-adapted animals / G.S. Suhova, D.A. Ignat'ev, A.K. Akhremenko [et. al.] // Zhurn. Evolution of biochem. and physiol. – 1990. – V.26. – №5. – P. 623 – 629.

17. Квиткин Ю.П. Материалы по изучению сезонных и годового энергетического обмена у северных оленей: автореф. дис. … канд. с/х наук. -М., 1950. – 23 с.

Kvitkin Yu.P. Materials on the study of seasonal and annual energy exchange in reindeer / Yu.P. Kvitkin abstract … cand. agricul. science. – M., 1950. – 23 p.

18. Кнорре Е.П. Экология лося / Е.П. Кнорре // Тр. Печеро-Илычского гос. заповедника. Ч.2. – Сыктывкар, 1959. – С. 5 -122.

Knorre E.P. Ecology of elk / E.P. Knorre // Proceedings of Pechora-Ilych state reserve. – Part II. – Syktyvkar, 1959. – P. 5-122.

19. Колаева С.Г. Сезонные ритмы функций эндокринной системы / С.Г. Колаева // Экологическая физиология животных. Ч.1. – Л., 1979. – С. 1076 – 1082.

Kolaeva S.G. Seasonal rhythms of endocrine system function / S.G. Kolaeva // Ecological physiology of animals. Ch.1. – L., 1979. – P.1076 -1082.

20. Коротов Г.П. Якутский скот. Крупный рогатый скот Якутской АССР и методы его улучшения (продуктивность и биологические особенности скота в условиях Крайнего Севера / Г.П.Коротов . – Якутск, 1983. – 152 с.

Korotov G.P. The Yakut cattle. Cattle of the Yakut ASSR and methods for its improvement (productivity and biological characteristics of livestock in the conditions of the Far North / G.P. Korotov // Yakutsk, 1983. – 152 p.

21. Некипелов Н.В. Наблюдения над спячкой некоторых млекопитающих / Н.В. Некипелов, Б.И. Пешков // Изв. Иркутского н. – и. противочумн. ин-та Сибири и Дальнего Востока, Т.19. – 1958. – С. 38 – 39.

Nekipelov N.V. Observations on the hibernation of some mammals / N.V. Nekipelov, B.I. Peshkov // Izv. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East. – 1958. – P.38-39.

22. Рапота В.В. Адаптивное поведение овцебыка – обитателя высоких широт / В.В. Рапота // Адаптация организма к природным условиям. – Сыктывкар, 1982. – Т.3. – С. 45.

Rapota V.V. Adaptive behavior of musk ox, inhabitant of high latitudes / V.V. Rapota // Adaptation of the organism to natural conditions. – Syktyvkar, 1982. – V.3. – P. 45.

23. Редокс система глутатиона у сельскохозяйственных животных Якутии / И.С. Васильев, А.К. Ахременко, Р.Н. Николаева, Р.Т. Слепцова. – Новосибирск: Наука, 1976. – С.97–104.

Redox glutathione system in agricultural animals of Yakutia / I.S. Vasil'ev, A.K. Akhremenko, R.N. Nikolaeva, R.T. Sleptcova // Novosibirsk: Nauka, 1976. – P. 97 – 104.

24. Резистентность эритроцитов незимоспящих и зимоспящих в условиях холода / Р.Н. Николаева, А.К. Ахременко. А.И. Ануфриев. Р.Т. Слепцова // Материалы Всесоюзн. конф. по теорет. и практ. криобиологии и криомедицине. – Харьков, 1983. – С. 168.

Resistance of erythrocytes non – hibernating and hibernating in cold conditions / R.N. Nikolaeva, A.K. Akhremenko. A.I. Anufriev. R.T. Sleptcova // Materials of the All-Union Conference on Theoretical and Practical Cryobiology and Cryomedicine. – Har'kov, 1983. – P. 168.

25. Результаты тестирования пептидной фракции из мозга северного оленя / А.К. Ахременко, А.И. Ануфриев, Р.Н. Николаева [и др.] // Экология и физиология северного оленя. – Владивосток, 1993. – С. 93 – 97.

Results of testing the peptide fraction from the brain of reindeer / A.K. Akhremenko, A.I. Anufriev, R.N. Nikolaeva [et. al.] / Ecology and physiology of northern reindeer. – Vladivostok: DVO RAN, 1993. – P. 93 – 97.

26. Сегаль А.Н. Пастбищный режим и периодика физиологических функций северного оленя / А.Н.Сегаль // Северный олень в Карельской АССР. – М. – Л: Наука, 1962. – С.130–150.

Segal' A.N. Pasture regime and periodicals of physiological functions of northern reindeer / A.N. Segal' // Northern reindeer in the Karelian ASSR. – M. – L: Nauka, 1962. – P. 130 – 150.

27. Соколов В.Я. Биоэнергетика северного оленя / В.Я.Соколов, В.А.Кушнир // Новосибирск: Наука, 1986. – 96 с.

Sokolov V.Ya. Bioenergetics of northern reindeer / V.Ya. Sokolov, V.A. Kushnir // Novosibirsk: Nauka, 1986. – 96 p.

28. Тебеневочные пастбищные растения Северо-Востока Якутии / В.Н. Андреев, Н.В. Беляева, Т.М. Галактионова [и др.]. – Якутск: ЯФ СО АН, 1974. – 246 с.

Pasturable plants of the Northeast of Yakutia / V.N. Andreev, N.V. Beljaeva, T.M. Galaktionova [et. al.] // Yakutsk: YaF SO AN, 1974. – 246 p.

29. Тимофеев Н.Н. Искусственный гипобиоз. – М.: Медицина. 1983. – 192 с.

Timofeev N.N. Artificial hypobiosis. – M.: Medicine. 1983. – 192 p.

30. Тихонов В.Г. Эколого – этологические особенности якутской лошади: автореф. дис. канд. биол. … наук / В.Г. Тихонов – М., 1989. – 25 с.

Tihonov V.G. Ecological and ethological features of the Yakut horse / V.G. Tihonov abstract … cand. biol. science. – M., 1989. – 25 p.

31. Филюшина Е.Е. Сезонные особенности ультраструктурной организации печени гибернантов и активных зимой животных / Е.Е. Филюшина, Л.И. Адодина // Механизмы природных гипометаболических состояний. – Пущино, 1991. – Ч.1. – С. 58 – 66.

Filyushina E.E. Seasonal features of the ultrastructural organization of the liver of hibernants and active animals in winter / E.E. Filyushina, L.I. Adodina // Mechanisms of natural hypometabolic conditions. – Ch.1. – Pushchino, 1991. – P. 58 – 66.

32. Шугалей В.С. Молекулярные основы устойчивости зимнспящих к неблагоприятным условиям среды / В.С. Шугалей // Эколого-физиологические характеристики природных гипобиотических состояний. – Пущино, 1992. – С. 70 – 73.

Shugalej V.S. Molecular basis of stability of wintering conditions to unfavorable conditions / V.S. Shugalej // Ecological and physiological characteristics of natural hypobiotic conditions. – Pushchino, 1992. – P. 70 – 73.

33. Эффект выраженного снижения метаболизма у теплокровных животных веществами из тканей зимоспящего в состоянии спячки / Г.Р. Иваницкий, С.Г. Колаева, Ю.Ф. Пастухов [и др.] // ДАН СССР. – 1982. – Т.267. – №4. – С.978 – 980.

The effect of a pronounced decrease in metabolism in warm-blooded animals with substances from the tissues of hibernating in a state of hibernation / G.R. Ivanickij, S.G. Kolaeva, Yu.F. Pastuhov [et. al.] // DAN SSSR. 1982. – V.267. – №4. – P. 978 – 980.

34. Blix A.S. Arctic resignation: winter dormancy without hypothermia / A.S.Blix // Living in the cold. 2. INSERM. Conguilhem. 1989. – P.117–119.

35. Biologically active peptides isolated from brains of hibernating ground squirrel and cold adapted yakutian horse / R. Ziganshin, I. Mikhaleva, V. Ivanov [et al] (A. Akhremenko) // Peptides: chemistry structure and biology. 1996. – N. – Y. – P.254–255.

36. Mayer W.V. The protective value of the barrow Arctic squirrel Spermophilus undulates / W.V.Mayer // Anat. Record. – 1956. – V.122. – P.437–438.

37. Moen A.N. Energy metabolism of deer in relation to environment variables / A.N.Moen, Lynn Rogers // Bull. Roy. Soc. N. – Z. – 1985. – V.99. – P. 439 – 445.

38. Opioids and hibernation. I. Effects of naloxone on dietary HITs depression of guinea pig ileum on tractivity and induction of summerhidernation in ground squirrel / D.S. Bruce, G.W. Flammet [et el.] // Life Sci. – 1987. – V. 41. – P. 2007-2013.

39. Pehowich D.J. Seasonal changes in mitochondrial cuccinate dehydrogenase activity in a hibernator, Spermophilus richardsony / D.J. Pehowich, L.C.H. Wang // J. Comp. Physiol. – 1984. – V.154B. – P. 495– 501.

40. Swan H. Neuroendocrine aspects of hibernation / H. Swan // Survival in the cold. Amsterdam. Elsevia. 1981. – P. 121 – 138.

41. Wang L.C.H. Torpor in mammals and birds / L.C.H. Wang, J. Fine // Can. J. Zool. 1988. – V.66. – 133 – 137.

42. Wendt C.F. Uber wirkungen lines extrakters aus dem brounen Fettgewebe winterschlafendwen Jgels / C.F. Wendt // Z. Physiol, Chem. 1937. – № 4. – S. 249.

Е.В. Слободенюк, Е.А. Литовченко, Н.В. Коршунова, М.А. Штарберг

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.06
УДК 612-017.2:
613.166/.9]616-003.96:577.118

Целью исследования явилось экспериментальное изучение на подопытных животных возможности применения смеси фитоадаптогенов для адаптации компенсаторных реакций организма к условиям низких температур. Экспериментально установлено, что в дозах 150-300 мг/кг ежедневно изучаемая смесь обладает выраженным антиоксидантным действием в условиях воздействия низких температур на теплокровный организм, что позволяет использовать её в качестве регулятора адаптационных реакций организма при холодовом стрессе.

Ключевые слова: холодовое воздействие, резистентность организма, фитоадаптогены.

The purpose of this research was to study on experimental animals the possibility of using a mixture of phytoadaptogens for the adaptation of the body's compensatory responses to the conditions of low temperatures. It was established experimentally that in doses of 150-300 mg/kg daily of the studied mixture has a strong antioxidant effect in the conditions of cold stress on warm-blooded organism that allows to use it as a regulator of adaptive reactions of the organism when exposed to low temperatures.

Keywords: cold effect, resistance of organism, phytoadaptogens.

Введение. Одной из важнейших проблем изучения климатоэкологических воздействий на организм человека и животных считается стрессовое влияние на него холода. В настоящее время наиболее значимыми национальными приоритетами, представляющими основу инновационного развития страны, являются бурное социально-экономическое развитие Арктической территории, а также строительство и эксплуатация первого российского гражданского космодрома «Восточный» в условиях холодной зимы Амурской области [1].

Данные тактические и стратегические направления реализуются в холодных климатических условиях окружающей среды, что обусловливает актуальность проблемы приспособления населения Российской Федерации к температурному стрессу. В этой связи живой интерес представляет изучение механизмов адаптационных реакций теплокровного организма к низким температурам, так как вследствие ряда причин возможно истощение резервов органов и систем до момента достижения адаптации [2-4].

Развитие состояния дезадаптации при холодовом стрессе возможно предупредить прежде всего системой гигиенических мер, в первую очередь коррекцией рационов питания населения с применением различных адаптогенных продуктов из веществ животного, растительного происхождения [4].

Среди перспективных компонентов для производства смеси веществ, используемых в питании теплокровного организма в период воздействия низких температур окружающей среды, важная роль может быть отведена зверобою продырявленному (ЗП) и родиоле розовой (РР).

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования смеси продуктов из ЗП и РР для коррекции компенсаторных реакций организма к условиям низких температур.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в стандартных условиях вивария Амурской государственной медицинской академии.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Эксперименты по изучению холодовых адаптационных реакций лабораторных животных при введении в организм смеси из ЗП и РР с использованием модели длительного холодового воздействия выполнены на 50 беспородных белых крысах-самцах массой тела 180-200 г по 10 особей в группе.

Исследование холодовых адаптационных реакций животных проведено на модели длительного холодового воздействия в течение 28 дней при введении в организм смеси из ЗП и РР [2]. Животные были распределены на 5 групп: 1-я - интактные крысы находились в стандартных условиях вивария; 2-я – контрольная группа, где животные подвергались охлаждению; 3, 4, 5-я группы – подопытные животные, которым перед помещением в климатокамеру в небольшое количество корма добавляли смесь из ЗП и РР в виде порошка в дозе 30 мг/кг; 150 мг/кг и 300 мг/кг соответственно. Исследование биохимических показателей проводили на 7, 14, 21 и 28-й дни холодового воздействия.

После окончания эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом. Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Действие холода влияет на повышение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови крыс.

Результаты экспериментальных исследований показали, что при длительном действии холода на теплокровный организм наблюдалось увеличение содержания всех продуктов перекисных реакций на 7, 14, 21 и 28-й день. Было установлено, что введение смеси из ЗП и РР в дозах 150 и 300 мг/кг достоверно снижало содержание продуктов ПОЛ во все сроки исследований. При введении фитоадаптогенной смеси в дозе 30 мг/кг значимых изменений в содержании ПОЛ не отмечалось.

Более всего содержание гидроперекисей липидов (ГП) при холодовом воздействии уменьшилось на 14-й день при введении смеси из ЗП и РР в дозе 300 мг/кг и составило 19,93±0,92 нМоль/мл; диеновых конъюгатов (ДК) - на 28-й день при введении смеси в дозе 150 и 300 мг/кг в пищу крыс; малонового диальдегида (МДА) - во все дни исследований,

СЛОБОДЕНЮК Елена Владимировна – д.б.н., декан фарм. фак-та ДВ ГМУ; Амурская ГМА: **ЛИТОВЧЕНКО Екатерина Андреевна** – аспирант, ekaterinalitovchenko-89@mail.ru, **КОРШУНОВА Наталья Владимировна** – д.м.н, проф., зав. кафедрой, **ШТАРБЕРГ Михаил Анатольевич** – к.м.н., с.н.с.

Содержание ГП, ДК, МДА в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения фитоадаптогенной смеси из ЗП и РР (M±m, n =10)

Показатель, нМоль/мл	Срок эксперимента, день	Интактная группа	Контрольная группа	Подопытная группа: тепло+30 мг/кг смеси	Подопытная группа: тепло+150 мг/кг смеси	Подопытная группа: тепло+300 мг/кг смеси
ГП	7-й	17,63±0,46	31,13±0,81*	30,26±0,63	27,82±0,91**	23,83±1,5**
	14-й	18,09±0,39	29,15±1,0*	28,5±1,3	28,85±2,5**	19,93±0,92**
	21-й	17,03±0,51	30,25±0,9*	30,10±1,02	26,12±2,2**	22,97±0,41**
	28-й	17,9±0,56	28,6±2,6*	28,4±2,3	25,3±3,2**	20,71±0,67**
ДК	7-й	91,77±1,6	112,77±2,3*	113,12±5,3	106,71±6,5**	89,16±2,39**
	14-й	90,52±1,0	124,63±1,6*	120,46±2,5	116,52±3,5**	99,42±2,6**
	21-й	86,6±0,5	119,56±1,4*	119,45±2,6	109,22±1,7**	95,42±2,1**
	28-й	89,11±1,2	120,9±3,3*	119,16±5,3	106,41±2,1**	94,1±3,8**
МДА	7-й	0,7±0,9	2,72±0,18*	2,43±0,05	1,8±0,1**	1,0±0,07**
	14-й	0,97±0,15	3,15±0,31*	3,08±0,13	2,47±0,3**	1,49±0,08**
	21-й	1,13±0,1	4,57±0,12*	3,8±0,52	3,3±0,3**	1,74±0,01**
	28-й	1,17±0,2	3,25±0,31*	3,25±0,52	2,61±0,35**	1,13±0,33**

* Достоверность различий между интактной и контрольной группами (p<0,05); ** достоверность различий между контрольной и подопытными группами (p<0,05).

особенно на 21-й день эксперимента (таблица).

Таким образом, при скармливании экспериментальным животным смеси из ЗП и РР в период длительного холодового стресса происходит снижение образования продуктов ПОЛ в крови крыс, что обусловливает увеличение уровня адаптационных реакций.

Заключение. В целом нами впервые экспериментально подтверждена и обоснована эффективность применения смеси фитоадаптогенов из ЗП и РР с целью коррекции окислительного стресса в условиях холодовых нагрузок на теплокровный организм. Проведенные исследования позволяют рекомендовать изучаемую смесь в качестве регулятора адаптационных реакций организма при воздействии низких температур.

Литература

1. Газизуллин Н.Ф. Освоение космоса и модернизация экономики / Н.Ф. Газизуллин, О.А. Грунин, С.О. Царева // Проблемы современной экономики. – 2011. – №2. – С.8-11.

Gazizullin N.F. Space exploration and modernization of the economy / N.F. Gazizullin, O.A. Grunin, S.O. Tsareva //Problems of modern economy. – 2011. - №2. - P. 8-11.

2. Доровских В.А. Адаптогены в регуляции холодового стресса / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Н.В. Коршунова. – Saabrucken: Palmarium academic publishing, 2013. – 248 с.

Dorovskikh V.A. Adaptogens in the regulation of cold stress / V.A. Dorovskikh, N.V. Simonova, N.V. Korshunova // Saabrucken: Palmarium academic publishing, 2013. - 248 p.

3. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии / Л.Б. Ким. – Новосибирск: НИИ экспериментальной и клинической медицины, 2015. – 216 с.

Kim L.B. The transport of oxygen in human adaptation to Arctic conditions and cardiorespiratory diseases / L.B. Kim. - Novosibirsk: Scientific research Institute of experimental and clinical medicine, 2015. - 216 p.

4. Коршунова Н.В. Токсиколого-гигиеническое обоснование использования продуктов переработки пантов для повышения резистентности организма к холоду: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Н.В. Коршунова. – СПб., 2001. – 39 с.

Korshunova N.V. Toxicological and hygienic justification of using products of processing of antlers for increase of resistance of an organism to cold / N.V. Korshunova. - Saint-Petersburg, 2001. - 39 p.

Е.И. Семёнова, З.Н. Кривошапкина, Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова, Л.И. Константинова, А.В. Ефремова, А.И. Яковлева, С.И. Софронова

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ С ПОЗИЦИИ «ЗОЛОТОГО СЕЧЕНИЯ»

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.07
УДК 61. 143 (571.56)

Исследованы данные артериального давления у жителей Арктической зоны Республики Саха (Якутия) с позиции «золотого сечения». Выявлено, что наиболее гармоничное артериальное давление встречается у чукчей и юкагиров, что подтверждается наибольшим процентом обследованных с диагнозом «здоровый».

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертония, золотое сечение.

The data of arterial pressure in residents of the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia) from the position of «golden section» were investigated. It was revealed that the most harmonious blood pressure is found in Chukchi and Yukagirs, and this is confirmed by the highest percentage of those with a diagnosis of «healthy».

Keywords: arterial pressure, arterial hypertension, golden section.

ЯНЦ КМП: **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.,-руковод. лаб., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., вед.н.с.-руковод. отдела; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

Введение. В настоящее время артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем, так как является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране и во всем мире в целом.

На долю болезней системы крово-

обращения в РФ приходится более половины случаев смерти и 46% всех случаев инвалидности. По итогам 2016 г., в структуре общей заболеваемости взрослого населения сердечно-сосудистые заболевания занимали второе ранговое место – 14,5% (3172,0 на 100 000 всего населения), гипертензивная болезнь сердца – 674,6 на 100 000 всего населения [5,8].

По результатам проведенного в 2003 г. репрезентативного обследования населения Республики Саха (Якутия), распространенность артериальной гипертонии (АГ) в среднем составляла 30,3±0,8%. Среди коренного населения Якутии частота АГ несколько меньше, чем у некоренного (22,9 и 27,7% соответственно). Однако и у коренных жителей с 6-го десятилетия жизни распространенность АГ резко увеличивается до 29,3% и более [9].

К сожалению, в последние годы, несмотря на все усилия здравоохранения, статистика АГ растет, так, за 2016-2017 гг. по РС(Я) АГ составила 43,7 и 44,82% соответственно [10].

Известно, что организм функционирует в состоянии динамического равновесия, и выходы за его пределы в результате разного рода воздействий или заболевания органов и систем рассматриваются как нарушения иерархических взаимодействий. Эти нарушения либо быстро компенсируются, либо развивается патологический процесс, и отдельные звенья функциональной системы кровообращения, даже при её полной компенсации, находятся в определенной взаимосвязи. Сформировано предположение, что эта взаимосвязь между отдельными элементами подчиняется правилу «золотого сечения» [6].

Понятие «золотое сечение» (ЗС) используется достаточно давно и объясняется как пропорции – разделение отрезка на две части так, что длина большей части относится к длине меньшей части так же, как длина всего отрезка к длине большей части. «Золотое сечение» и, что то же самое, «золотая пропорция» (ЗП), получается, если целое относится к части как 1:0,618, а большая часть к меньшей как 0,618:0,382.

В настоящее время выявлено, что «золотая пропорция» является критерием оптимальности в выборе для организма человека параметров многих физиологических функций – показателей крови, дыхания, деятельности центральной нервной системы. Строение сердца и основные показатели его деятельности (артериальное давление систолическое, диастолическое, пульсовое, частота сердечных сокращений) также относятся друг к другу в пропорции ЗС. При этом считается, что у здоровых лиц отклонения от идеальных пропорций (1,618 или 0,618) составляют не более 5-8%, даже при значительных (в 1,5-2 раза) изменениях гемодинамических показателей [1].

В 1998 г. Шкариным В.В. исследовано клиническое значение соотношения ДАД и САД. Этому соотношению присвоен термин «структурная точка АД» (СТАД). К настоящему времени известно, что СТАД приближается к значению пропорции «золотого сечения» – 0,618 [3].

Отклонение от «золотой пропорции» названных выше соотношений гемодинамических показателей трактуется или как процесс структурно-функциональной перестройки физиологических систем, или как состояние дизрегуляции, декомпенсации этих систем, особенно если это регистрируется в состоянии покоя (сна, отдыха и т.д.).

Таким образом, даже если показатели гемодинамики не укладываются в диапазон нормальных значений, но их соотношения подчиняются принципу ЗС, то это является признаком оптимальности, скомпенсированности, согласованности и гармоничности протекающих в организме процессов [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка и анализ показателей артериального давления жителей с. Андрюшкино с использованием принципа «золотого сечения».

Материалы и методы исследования. Исследованы данные артериального давления у 91 жителя с. Андрюшкино Нижнеколымского района Республики Саха (Якутия). Средний возраст составил 43,47+5,51 года.

За избыточную массу тела принимали значения индекса массы тела (ИМТ)> 25 и < 30 кг/м^2. Ожирение регистрировали при ИМТ > 30 кг/м^2 (согласно Европейским рекомендациям III пересмотра, 2003).

При классификации уровней АД использованы данные ВНОК (2009) [2], так, оптимальное равнялось <120 и <80 мм рт.ст., нормальное – 120–129 и/или 80–84, высокое нормальное – 130–139 и/или 85–89 мм рт.ст.; АГ 1-й степени соответствовала 140–159 и/или 90–99 мм рт.ст., 2-й степени – 160–179 и/или 100–109, АГ 3-й степени – ≥180 и/или ≥110 мм рт.ст.

Для оценки показателей артериального давления использована «структурная точка АД» (СТАД), соотношение ДАД/САД. К настоящему времени известно, что СТАД приближается к значению «золотой пропорции» – 0,618 (гармоничное соотношение). Стабильными считаются значения АД со СТАД в диапазоне от 0,564 до 0,673 у здоровых. У пациентов с артериальной гипертензией «дисгармония» варьирует от 0,549 до 0,687 (отклонение ЗП от 8 до 11%). Наибольшие отличия от пропорции ЗС, «разбалансированность» (12% и выше) характерны для нестабильных состояний: пограничной АГ, тяжелых форм АГ, возможно кризовых форм АГ [3].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 17). Данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения.

Результаты и обсуждение. По результатам антропометрических данных у жителей с. Андрюшкино получены следующие средние показатели: рост: чукчи – 153,28±3,74 см, эвены – 154,93±3,0, юкагиры – 155,43±4,06, якуты – 156,13±3,02 см; масса тела: чукчи – 63,17±7,04 кг, эвены – 69,07±7,39, юкагиры – 68,43±9,35, якуты 72,53±6,40 кг. Индекс массы тела независимо от этнической принадлежности был на уровне избыточной массы тела: у чукчей – 26,69±2,19, эвенов – 28,88±3,22, юкагиров – 28,39±4,01, якутов – 29,86±2,73 (табл. 1).

При исследовании гемодинамики в зависимости от этнической принадлежности выявлено, что средние показатели АД находятся в пределах допустимых нормальных величин. Средние показатели отношения ДАД/САД (СТАД) и САД/ДАД располагались в диапазоне рекомендованных норм, а наиболее близкое соотношение АД к «золотой пропорции» выявлено у эве-

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели гемодинамики в зависимости от этнической принадлежности

Показатель	Чукчи n=18	Эвены n=29	Юкагиры n=14	Якуты n=30
Рост, см	153,28±3,74	154,93±3,0	155,43±4,06	156,13±3,02
Масса тела, кг	63,17±7,04	69,07±7,39	68,43±9,35	72,53±6,40
ИМТ	26,69±2,19	28,88±3,22	28,39±4,01	29,86±2,73
САД, мм рт.ст	118,33±3,81	125,17±8,81	115,71±5,63	129,67±8,65
ДАД, мм рт.ст	77,22±2,24	77,24±3,62	74,28±3,34	80,33±2,86
ДАД/САД	0,653±0,01	0,623±0,02	0,643±0,001	0,627±0,02

нов и якутов (табл.2). Гармоничное АД и СТАД (близкое к числу 0,618) выявлено у 16,67% чукчей и юкагиров, у 13,8 – эвенов и у 6,67% якутов. Дисгармония констатирована у 77,77% чукчей, 75,86 – эвенов, 78,57 – юкагиров, у 76,67% якутов. Разбалансированность АД обнаружена у 5% чукчей, 10,34 – эвенов, у 16,66% якутов, а у юкагиров не выявлена.

Анализ гемодинамики с позиции «золотой пропорции» по поставленным диагнозам показал, что средние показатели АД у всех этносов с диагнозом «АГ 2 риск 2» находятся в пределах допустимой нормы. Артериальное давление у эвенов и якутов с диагнозом «АГ 3 риск 2» варьировало на уровне «умеренная гипертония» (гипертония I степени, мягкая САД – 140-149 мм рт.ст. и ДАД – 90-99 мм рт.ст.). При этом у людей с диагнозом «здоровый», независимо от этнической принадлежности, АД было на уровне категории «оптимальное давление» (САД – 100-119 мм рт.ст, ДАД – 60-79 мм рт.ст) согласно Российским рекомендациям ВНОК (2009) (табл.3).

Принято считать, что вред организму наносят колебания верхнего давления, однако, по мнению профессора Кацудзо Ниши (2006), жившему в начале 20 в., особенно опасным считается нарушение соотношения между верхним и нижним давлением и наоборот. Он считал показателем здоровья «золотое сечение» давления, которое составляет 7/11 (или достаточно близкие к этому значения в пределах 6/11–8/11), и следует ориентироваться на них. При данном соотношении для человека абсолютно не опасны практически любые цифры верхнего и нижнего давления, хоть 274/174 мм рт.ст. (0,635). Но при нарушении данного «золотого сечения», например при уровне АД 127/95 мм рт.ст. (0,748), возникает значительная опасность для здоровья. И, разумеется, чем больше разница между соотношением верхнего/нижнего давления и «золотым сечением», тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует оговориться, эта формула применима только для людей старше двадцати лет [7].

В 2010 г. Карпенко М.А. и соавт. исследовали клиническую значимость количественного анализа ЭКГ и АД по методу «золотого сечения» и выявили, что при отклонении показателей ЭКГ и АД от оптимальных значений более чем на 15% вероятность наличия ИБС у обследуемых пациентов составляет 85% [5].

Таблица 2

Соотношение ДАД/САД (СТАД) и процентное отклонение от числа «золотой пропорции»

Этнос	ДАД/САД (СТАД)	Отклонение от «золотой пропорции», %	САД/ДАД	Отклонение от «золотой пропорции», %
Чукчи, n=18	0,653±0,01	5,66	1,533±0,02	5,25
Эвены, n=29	0,623±0,02	0,8	1,614±0,05	0,25
Юкагиры, n=14	0,642±0,01	3,88	1,557±0,03	3,77
Якуты, n=30	0,627±0,02	1,46	1,609±0,07	0,55

Таблица 3

Показатели гемодинамики по диагнозам в зависимости от этнической принадлежности

	Диагноз				Здоровые	
	АГ2 риск 2		АГ3 риск 2			
Этнос	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Чукчи	124±3,66	80,0±0,00	-	-	116,15±4,04	76,15±2,67
Эвены	130±11,54	80,0±5,77	141,81±10,07	82,56±2,72	110,71±5,53	72,14±4,14
Юкагиры	123,33±4,38	80,0±0,00	130,0±0,0	80,0±0,00	110,0±5,0	71,11±3,47
Якуты	125,0±7,82	80,0±0,00	148,0±13,72	85,0±4,78	118,57±3,43	77,14±2,42

Наиболее близкое к ЗП соотношение ДАД/САД (СТАД) с диагнозом «АГ2 риск 2» выявлено у эвенов – 0,617±0,01 (САД 130±11,54, ДАД – 80±5,77 мм рт.ст.), с диагнозом «АГ3 риск 2» у юкагиров 0,615±0,01 (САД 130,0±0,0 ДАД 80,0±0,00 мм рт.ст.). У всех этносов СТАД с диагнозом «здоровый» оказался в диапазоне стабильной дисгармонии и составил у чукчей 0,656±0,01, у эвенов 0,651±0,01, у юкагиров 0,646±0,02 и у якутов 0,651±0,01. При этом встречаемость диагноза «здоровый» была чаще у чукчей (72,22%) и у юкагиров (64,29%).

Интересно, что по данным широкомасштабного исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшего в себя изучение 18790 пациентов с АГ, оптимальным АД в плане наименьшего риска смерти, обусловленной кардиоваскулярными причинами, считается 138,8/86,5 мм рт.ст. Расчет СТАД по этим данным дает цифру 0,6231, абсолютно идентичную среднему значению СТАД, которое получено при исследовании группы здоровых лиц. Наименьший риск развития сердечно-сосудистых осложнений установлен при АД=138,5/82,6 мм рт.ст. СТАД при этом составляет 0,5942, что также входит в диапазон СТАД ± 1s [3].

Таким образом, оценка показателей гемодинамики с позиции «золотой пропорции» у обследованных нами жителей Арктической зоны выявила, что наиболее гармоничная АД встречается у чукчей и юкагиров, и это подтверждается наибольшим процентом обследуемых с диагнозом «здоровый». По полученным результатам, среди пациентов с. Андрюшкино с АГ стабильное АД с наименьшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений находится в диапазоне 130,0±0,0/80,0±0,00 мм рт.ст. (0,615). В заключение можно отметить, что чем стабильнее значения «золотой пропорции» для артериального давления, тем эффективнее коронарное кровообращение и устойчивее состояние регуляторных систем организма.

Литература

1. Александров С.Г. Использование феномена «золотого сечения» в оценке показателей гемодинамики / С.Г. Александров, М.И. Сусликова, М.И. Губина // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. – Иркутск, 2015. – С. 56-59.

Aleksandrov S.G. The use of the phenomenon of «golden section» in the assessment of hemodynamics / S.G. Aleksandrov, M.I. Suslikova, M.I. Gubina // Problems of the modern medicine: actual issues. – Irkutsk, 2015. – P. 56-59.

2. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОГ). Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. – М.: «МЕДИ Экспо», 2009. – 389 с.

All-Russian scientific society of cardiologists (VNOG). National recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension. – M.: «MEDI Ekspo», 2009. – 389 p.

3. Гурвич Е.В. «Золотое сечение» в медицине. Мистика или универсальный критерий? / Е.В. Гурвич, В.В. Шкарин // Нижегородский мед. журнал. – 2002. – № 2. – С.101-106.

Gurvich E.V. «Golden Section» in medicine. Mysticism or a universal criterion? / E.V. Gurvich, V.V. Shkarin // Nizhegorodskij med. zhurnal, 2002. – № 2. – P.101-106.

4. Ефремова А.И. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертонии у пожилого населения г. Якутска с цереброваскулярными заболеваниями / А.И. Ефремова, С.В. Шишкин // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2(30). – С. 26-28.

Efremova A.I. Levels of arterial pressure and prevalence of arterial hypertension in the elderly population of Yakutsk with cerebrovascular

diseases / A.I. Efremova, S.V. Shishkin // Yakut medical journal, 2010. – №2 (30). – P. 26-28.

5. Карпенко М.А. Значение анализа электрокардиограммы с позиций синергетики в оценке степени поражения коронарных артерий у больных ИБС / М.А. Карпенко, М.В. Куренков, А.М. Жирков // Бюл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 39-43.

Karpenko M.A. The importance of analyzing the electrocardiogram from the standpoint of synergetics in assessing the degree of coronary artery disease in patients with IHD / M.A. Karpenko, M.V. Kurenkov, A.M. Zhirkov // Bulletin of the V.A. Almazov Federal Center for heart, blood and endocrinology. – M., 2010. – № 5. – P.39-43.

6. Марочков А.В Оценка артериального давления с использованием правила «золотого сечения» / А.В. Марочков, С.А. Точило // Новости хирургии. – 2008. – №3, т.16 – С.126-131.

Marochkov A.V. Assessment of blood pressure using the rule of «golden section» / A.V. Marochkov, S.A. Tochilo // Surgery news. – 2008. – №3. – Vol.16. – P.126-131.

7. Ниши К. Золотые правила здоровья / К. Ниши. – СПб: «Невский проспект», 2006. – 128 с.

Nishi K. Golden rules of health / K. Nishi. – SPb., «Nevskij prospekt», 2006. – 128 p.

8. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2016 году / Статистические материалы. – Ч. IV. – М., 2017. – 143 с.

The general morbidity of the adult population of Russia in 2016 / Statistical materials. – Part IV. –M., 2017. – 143 p.

9. Распространенность артериальной гипертонии в РС(Я) / И.В. Корнильева, К.И. Иванов, Е.Ю. Алексеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2003. – №5, т.9. – С.182-184.

The prevalence of arterial hypertension in the RS(Ya) / I.V. Kornil'eva, K.I. Ivanov, E.Yu. Alekseeva, S.A. Shalnova, A.D. Deev // Arterial hypertension, 2003. – № 5. – Vol. 9. – P. 182-184.

10. Электронный адрес статистических данных по заболеваемости в Республике РС(Я) https://www.gks.ru

The electronic address of statistical data on morbidity in the Republic of the RS(Y). https://www.gks.ru.

А.В. Ефремова, М.И. Томский, С. Чинти, Е.А. Исаков, В.А. Алексеев, А.А. Григорьева, Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, А.И. Яковлева, Л.Д. Олесова, Е.И. Семенова, З.Н. Кривошапкина

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ХОЛОДОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.08
УДК 611.018.5-07(571.56)

Проведено исследование на работниках ГОК, которые по своим профессиональным обязанностям находились при низких температурах воздуха от 2 до 9 ч. Выявлены достоверные корреляционные связи, доказывающие влияние холода на массу тела, индекс массы тела, объем талии и бедер. При анализе экспрессии генов показаны достоверные корреляционные связи генов-маркеров браунинга с длительностью нахождения на холоде.

Ключевые слова: холодовая экспозиция, бурая жировая ткань, метаболизм липидов, ожирение.

We investigated 200 employees of the diamond mining company who worked in cold condition from 2 to 8 hours a day. Reliable correlations have been revealed that prove the effect of cold on body mass, body mass index, waist and hip volumes. Cold exposure increased expression of genes markers of browning. At analyzing gene expression, reliable correlations of the genes-browning markers with the duration in the cold are shown.

Keywords: cold exposure, brown adipose tissue, lipid metabolism, obesity.

Введение. Открытие бурой жировой ткани (БЖТ) вызвало большой интерес к изучению возникновения этой термогенетической ткани, терапевтический эффект которой лежит в основе борьбы с ожирением и связанными с ним осложнениями.

Холодовая экспозиция – один из сильнейших стимуляторов активации бурой жировой ткани. Процесс активации БЖТ проявляется в росте бежевых адипоцитов в депо белой жировой ткани, и этот процесс называется браунинг.

Известно, что млекопитающие имеют два вида жировой ткани – белую и бурую. Белая жировая ткань в основном состоит из белых адипоцитов, которые являются складом избытка жира, предназначенного для сохранения энергии, в виде большой липидной капли. БЖТ состоит из многокамерных адипоцитов, которые специализируются в окислении жира, вырабатывая в процессе термогенеза тепло в ответ на стимуляцию холодом или в процессе стимуляцией β-адренергическими рецепторами.

Термогенетическая активность БЖТ связана с присутствием митохондриального белка UCP1 и представляет важную часть в энергетическом расходовании критического и полного энергетического баланса. Главным термогенетическим раздражителем в холодовой экспозиции являются: стимуляция симпатической нервной системы холодом и влияние β-адренергических антогонистов, вызванных окислением жирных кислот в жировой ткани и термогенезом в БЖТ, приводящим к росту размера ткани [3, 5, 7, 15-17]. Кроме того, стимуляция β-адренергических рецепторов холодом способствует процессу браунинга, при котором происходит образование бежевых адипоцитов (brite) [1, 4-7, 10, 25]. Эти адипоциты имеют промежуточную форму между бурой и белой жировой тканью, специфическую экспрессию генов и некоторые черты, характерные для классических бурых адипоцитов, такие как экспрессия белка UCP-1 в мРНК [1, 2, 9, 18, 19, 21, 22]. На примере исследований на грызунах известно, что процесс браунинга может увеличивать расход энергии и способствует поддержанию веса тела [2, 8, 20]. Интерес к исследованиям БЖТ появился, когда были доказаны случаи активной БЖТ у взрослых людей [12]. На данный момент основным вопросом, обсуждаемым мировым сообществом, является возможность активировать или увеличить массу БЖТ у взрослых людей, так как активная БЖТ может играть значительную роль в контроле энергетического гомеостаза и способствовать разработке препаратов для лечения ожирения.

Цель исследования – выявить за-

ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, Phd, студент Университета Политекника дель Марке (Италия), a.efremova01@mail.ru; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.б.н., проф., ogus@mail.ru; **ЧИНТИ Саверио** – MD, проф. Ун-та Политекника дель Марке, директор Центра по изучению ожирения (Италия); ЯНЦ КМП: **ИСАКОВ Евгений Андреевич** – м.н.с., врач патологоанатом РБ №1-Национального центра медицины МЗ РС(Я), **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – м.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с.

висимость антропометрических и метаболических показателей от длительности нахождения на холоде.

Материал и методы исследования. В 2016 г. был собран биоматериал (кровь) на генетический и биохимический анализы у 186 работников ГОК, в основном у проходчиков, которые открытым способом добывают алмазосодержащий грунт в зимний сезон. Работники проводили на холоде от 2 до 9 ч в сут в зависимости от профессиональных обязанностей.

Первую группу составили 76 работников, которые проводили при низких температурах от 2 до 4 ч. Вторая группа включала в себя 110 проходчиков, время холодовой экспозиции составило от 6 до 9 ч в день.

Всем исследованным были проведены антропометрические измерения с определением роста, индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношения ОТ/ОБ. Индекс массы тела рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту ($м^2$). При оценке ИМТ использовали критерии ВОЗ (WHO…, 2000). Окружность талии измеряли в положении стоя на середине расстояния от нижнего края реберной дуги до гребня подвздошной кости. Окружность бедер измеряли в положении стоя на уровне больших вертелов бедренных костей.

Глюкоза, общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) определялись энзиматическим методом на автоматическом анализаторе Labio 200 с использованием наборов Biocon (Германия).

Общая РНК была выделена из периферической крови испытуемых с использованием реагента Trizol. Качество полученных образцов РНК было оценено на нанофотометре IMPLEN P-300 (Германия). После определения качества образцы РНК хранились при температуре -80°С.

Экспрессия генов в молекулярные клетки периферической крови (МКПК) была определена на реал-тайме RT-PCR SFX96 (Германия) (табл.1). Обратная транскрипция была проведена с использованием набора iScript cDNA synthesis kit («Bio-Rad», Германия), на термоциклере T-100 Thermal Cycler («Bio-Rad», Германия). Условия реакции были следующие: 5 мин при +25°С, 30 при 42°С и 5 мин при 85°С. Каждая ПЦР-проба состояла из разбавленной пробы кДНК (1:5), прямого и обратного праймера (1μM), раствора SYBR Green PCR Master Mix («Bio-Rad») и DEPC воды, общий объем составил 20 μl.

Условия ПЦР реакции: 15 мин при 95°С, 1 мин при 60°С и 15 с при 95°С. Исследование проводилось на базе отдела изучения механизмов адаптации ЯНЦ КМП.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000).

Статистический анализ материалов исследования выполнен с использованием программы SPSS (версия 19). Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью критерия t Стьюдента для независимых выборок, вероятность справедливой гипотезы принимали при $p \le 0,05$. Корреляционный анализ проводили по Пирсону. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. При статистическом анализе антропометрических данных нами показано, что у работников с длительной экспозицией на холоде (до 9 ч в сут) выявлено достоверное снижение веса ($r=0,359$, $p=0,01$) и, соответственно, ИМТ ($r=0,435$, $p=0,00$) (табл.2).

Также при длительной холодовой экспозиции (до 9 ч в сут) достоверно снижаются ОТ ($r=0,263$, $p=0,01$) и ОБ ($r=0,171$, $p=0,026$). Результаты нашей работы подтверждают исследование Saito M. et al (2009), в котором доказана взаимосвязь наличия активной БЖТ с худобой исследуемых лиц. По литературным данным, средняя масса БЖТ в теле здорового взрослого человека примерно 50 г. Несмотря на малое количество в организме, БЖТ может иметь непропорционально большой метаболический эффект.

По данным Международной диабетической федерации, в России 10,9 млн. больных страдают сахарным диабетом, в среднем у 11,9 чел. имеется нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак. Ожирение, обычно предшествующее диабету, возникает в результате изменения содержания глюкозы в крови. Действительно, адипоциты регулируют инсулинорезистентность, где половина липидов из белой жировой ткани являются депо и регулируют сигналы инсулина. Также доказана взаимосвязь наличия БЖТ с истощением [17] и эуглицемией [13]. Данные исследователи предполагают, что адипоциты бурой жировой ткани могут влиять на метаболические процессы, такие как ожирение и диабет. Уникальная особенность БЖТ заключается в предполагаемых эффектах повышения энергетического расходования и контроля избытка глюкозы в крови [3]. При исследовании расходования свободной глюкозы у грызунов выявлено, что после стимуляции холодом БЖТ расходует глюкозу и свободные жирные кислоты для термогенеза (выработки тепла), что доказывает регуляторную роль БЖТ в гомеостазе глюкозы и инсулинорезистентности.

В настоящее время физиологиче-

Таблица 1

Последовательность нуклеотидов праймеров, использованных для реал-тайма ПЦР

Gene	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')
Cidea	ATCGGCTCCTTAACGTGAA	AACCGCAGCAGACTCCTCA
Cpt1a	TCCACGATTCCACTCTGCTC	CAGCAACCCCGTGGCC
Hoxc9	CAGCAACCCCGTGGCC	CCGAGGTCCCTGGTTAAA
Prdm16	CCCAACAAGTACAGCCTGGA	GCGGATGAGGTTGGACTTCC
Slc27a1	GCGATATACCAGGAGCTGCA	TCTTGAAGGTGCCTGTGGTG
GAPDH (reference gene)	GTCGGAGTCAACGGATTTGGT	AGTGATGGCATGGACTGTGG

Cidea, cell death-inducing DNA fragmentation factor-α-like effector A; Cpt1a, carnitine palmitoyl transferase 1a; Hoxc9, homeo box C9; Prdm16, PR domain containing protein-16; Slc27a1, solute carrier family 27.

Таблица 2

Антропометрические показатели исследуемых групп

	1-я N=76	2-я n=110
	Холодовая экспозиция (ч)	
	2 – 4	5 –8
Возраст, годы	32,16±1,41	31,29±0,66
Рост, см	170,72±0,67	171,81±0,56
Вес, кг	75,66±1,34	71,32±1,24
ИМТ, кг/$м^2$	25,97±0,42	23,96±0,36
ОТ, см	89,11±1,74	83,15±1,41
ОБ, см	96,15±1,50	93,62±1,37
ОТ/ОБ	0,91±0,01	0,83±0,02

Таблица 3

Биохимические показатели в зависимости от длительности экспозиции на холоде

Показатель	1-я группа n=76	2-я группа n=110
	M±m	
Глюкоза, ммоль/л	5,41±0,14	5,18±0,98
ТГ, ммоль/л	1,32±0,09	1,15±0,05
ХС, ммоль/л	4,63±0,75	4,64±0,07
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,28	1,39±0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,80±0,08	2,69±0,08
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,59±0,04	0,53±0,02
Коэфф. атерогенности	3,13±0,14	2,55±0,11

ская роль БЖТ в активации показателей метаболизма у людей изучена недостаточно. Исследователи Orava J. и др. [14] и Ouellet V. и др. [13] выявили, что при холодовой экспозиции наблюдается 12-кратное повышение концентрации глюкозы в адипоцитах БЖТ, но не в других тканях. Это предполагает, что после активации БЖТ способствует расходу глюкозы в плазме крови. Но несмотря на это, эти исследователи не показали различий содержания свободноциркулирующей глюкозы между группами с наличием БЖТ и отсутствием БЖТ, что вызывает вопрос в способности адипоцитов БЖТ влиять на метаболизм глюкозы в крови. При сравнении двух исследуемых групп с разной длительностью экспозиции на холоде мы не выявили никаких достоверных различий, содержание глюкозы в крови у исследованных находилось в пределах нормы (табл.3).

Изучение БЖТ у людей требует инвазивных методик, таких как биопсия жировой ткани или использование позитронно-эмиссионной томографии, которое подразумевает использование радиактивных изотопов. Поэтому необходимо использование безопасного и доступного источника биомаркеров. Мононуклеарные клетки периферической крови это легкодоступный биологический материал, который может быть использован для изучения бурой жировой ткани с минимальной инвазией. МКПК составляют фракцию крови, состоящую в основном из лимфоцитов и моноцитов. Эти клетки циркулируют в теле и отвечают за внутренние и внешние сигналы, экспрессирующие большое количество генов, которые включают тканеспецифические транскрипции и отражают метаболическую адаптацию. МКПК способны вырабатывать около 80% всего генома, включая тканеспецифические транскрипты. Несмотря на то, что эти клетки не могут экспрессировать главный ключевой термогенетический ген *UCP1*, они способны вырабатывать маркеры браунинга, такие как Cidea, Hoxc9, Prdm16 и Slc27a1. Нами выявлено, что длительная холодовая экспозиция повышает экспрессию маркеров браунинга Slc27a (r = 0,421, p=0,01), Hoxc9 (r= 0,164, p=0,032), Cpt1a (r= 0,270, p=0,00) и Cidea (r= 0,187, p=0,014). Полученные данные показывают, что МКПК могут отражать изменения в экспрессии генов в ответ на холод, и доказывают полноценность использования МКПК как метода для выполнения исследования, связанного с активацией бурой жировой ткани у людей.

Выводы

1. Выявлена достоверная отрицательная корреляция массы тела, объема талии и объема бедер в зависимости от длительности экспозиции на холоде.

2. Данные показатели у исследованных снижались при длительной экспозиции на холоде.

3. При анализе биохимических показателей не выявлено существенных изменений.

4. Нами показаны достоверные корреляционные связи между маркерами процесса браунинга и экспозицией на холоде.

Литература

1. Barbatelli G., Murano I, Madsen L. The emergency of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adypocyte transdifferation // Am J Physiol Endocrinol Metab 298: E1244 – E1253, 2010.
2. Bonet ML., Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue // Biochim Biophys Acta 1831: 965 – 985, 2013.
3. Cannon, B., Nedergaard, J. Brown adipose tissue: function and phisiological significance // Physiol. Rev. 84. 277 – 359., 2004.
4. Cinti S. The adipose organ. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 73: 9 – 15, 2005.
5. Cinti S., Cancello R., Zingaretti MC., [et al.]. CL 316,243 and cold stress induce heterogeneous expression og UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes // J Histochem 50: 21 – 31, 2002.
6. Frontini A., Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ // Cell Metab. 11, 253 – 256, 2010.
7. Fuster A., Oliver P., Sanchez J. [et al.]. UCP1 and oxidative capacity of adipose tissue in adult ferrets (Mustela putorius furo). Comp Biochem physiol A Mol Integr Physiol 153: 106 – 112, 2009.
8. Kopesky J., Hodny Z., Rossmeisl M. [et al.]. Reduction of dietary obesity in aP2-Ucp transgenic mice: physiology and adipose tissue distribution // Am J Physiol Endocrinol Metab 270: E768 –E7752, 1996.
9. Lasar D., Julius A., Fromme T., Klingenspor M. Browning attenuates murine white adipose tissue expansion during postnatal development // Biochim. Biophys Acta 1831: 960–968, 2013.
10. Lee YH., Petkova AV, Mottillo EP., Granneman JG. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β3-adrenoreceptor activation and high-fat feeding // Cell Metab 15: 480 – 491, 2012.
11. Liew CC., Ma J., Tang HC. [et al.]. The peripheral blood transcriptom dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool // J Lab Clin Med 147: 126 – 132, 2006.
12. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidance for active brown adipose tissue in adult humans // American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism 2007. 293 E444-E452.
13. Ouellet V., Routhier-Labadie A., Bellemare W. [et al.]. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans // Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 2011. 96. - P.192–199.
14. Orava J. et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. Obesity (Silver spring) 21, 2279 – 2287, 2013.
15. Palou A., Pico C., Bonet M.L., Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin // J Biochem Cell Biol 30: 7 – 11, 1998.
16. Rodriguez A.M., Palo A. Uncoupling proteins: gender dependence and their relation to body weight control. Int J Obes Relat Metab Disord 28: 500 – 502, 2004.
17. Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M. [et al.]. Hight incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity // Diabetes 58, 1526 – 1531 (2009).
18. Seal P., Conroe HM., Estall J. [et al.]. Prdm 16 determines the termogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice // J.Clin. Invest.121, 96 – 105, 2011.
19. Walden TB., Hansen IR., Timmons JA. [et al.] Recruited vs J. nonrecruited molecular signatures of brown, 'brite', and white adipose tissues // Am J Physiol Endocrinol Metab 302: E 19 – E31, 2012.
20. Wu J., Coulter A., Rim JS. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange // Circ. Res. 107, 1047– 1057, 2005
21. Wu J. [et al.]. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human // Cell 150, 366 – 376, 2012.
22. Wu Y [et al.]. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 438, 575 – 580, 2013.
23. Wu L. [et al.]. Profiling peripheral microRNAs in obesity and type type 2 diabetes mellitus. APMIS 123, 580 – 585, 2015.
24. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation. Technical report series, № 894/ WHO. – Geneva, 2000. – 265 p.
25. Xue B., Coulter A., Rim J.S. [et al.]. Transcriptional synergy and the regulation of UCP1 during brown adipocyte induction in white fat depots // Mol Cell Biol 25: 8311-8322, 2005.

З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.И. Семёнова,
Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПРОЖИВАНИЯ НА СЕВЕРЕ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.09
УДК 612.123(571.56)

Исследованы изменения показателей липидного обмена в зимнее время года у пришлых жителей Якутии в возрасте от 18 до 62 лет в зависимости от сроков проживания на Севере. Выявлено, что адаптация организма человека к условиям Севера сопровождается изменениями показателей липидного обмена. В первый год проживания на Севере в сыворотке крови высокий уровень холестерина компенсируется увеличением содержания ХС ЛПВП и апо А-I, о чем свидетельствует коэффициент атерогенности, варьирующий в пределах нормальных величин. В период проживания на Севере от 2 до 5 лет показатели липидного обмена отвечают нормальным значениям; после 5 лет – наблюдается увеличение уровня холестерина и коэффициента атерогенности за счет повышения ХС ЛПНП.

Ключевые слова: адаптация, показатели липидного обмена, Север.

Changes in lipid metabolism, depending on the length of residence in the North, in the winter season in the non-indigenous population of Yakutia, aged 18 to 62 years, were examined. It was revealed that the adaptation of the organism to the North conditions is accompanied by changes in lipid metabolism. In the first year of residence in the North in the blood serum high cholesterol is compensated by increasing the content of HDL cholesterol and APO A-I. This is indicated by the coefficient of atherogenicity, which varies within the limits of normal values. At residence in the North from 2 to 5 years lipid metabolism indicators correspond to normal values; after 5 years – there is an increase in the level of cholesterol and atherogenicity coefficient due to an increase in LDL cholesterol.

Keywords: adaptation, indicators of lipid metabolism, the North.

Введение. Адаптивные перестройки организма человека к условиям Севера имеют ряд общих физиологических признаков: стадийность процесса, отсутствие определенного временного периода для каждой стадии, прохождение нескольких фаз при адаптивных перестройках. Все эти адаптивные перестройки соответствуют формуле, предложенной Г. Селье: тревога, напряжение, истощение [8].

Энергетическое обеспечение адаптационных реакций – это очень сложный биохимический процесс. Следует учитывать, что адаптация к суровым природно-климатическим условиям Севера требует повышения энергетического обмена организма и перехода от углеводного типа метаболизма на жировой, так как возрастает роль липидов в энергообеспечении адаптационных реакций [4].

Цель работы заключалась в исследовании изменений показателей липидного обмена в зависимости от сроков проживания на Севере.

Материал и методы исследования. Исследования проводились в зимнее время года. Всего обследовано 318 пришлых жителей Якутии в возрасте от 21 до 67 лет, средний возраст составил 46,91±2,72 лет. В зависимости от сроков проживания на Севере пришлые жители были объединены в пять групп: в 1-ю группу вошли вновь прибывшие (n=17), 2-ю – 25 чел., проживших от 2 до 5 лет, 3-ю – 18 чел., проживших от 6 до 9 лет, 4-ю – 43 чел., проживших от 10 до 19 лет, 5-ю группу составили 215 чел., проживших в Якутии дольше 20 лет.

Критериями исключения из исследования были обострения хронических болезней, наличие онкологических, инфекционных и вирусных заболеваний. Также были исключены лица с ИБС, перенесённым инфарктом и инсультом в анамнезе. Для оценки объективного состояния был проведен опрос по анкете, разработанной в ЯНЦ КМП; получены информированные согласия респондентов на проведение исследований, сдачу крови.

Кровь для биохимического исследования забирали из локтевой вены в утренние часы натощак спустя 12 ч после приёма пищи.

Определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось энзиматическим методом.

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedewald et al. [9], коэффициент атерогенности (Ка) – по формуле, предложенной А.Н. Климовым [5].

Апопротеины – апо А-I и апо В – определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов «La Roche». Метод основан на измерении мелкой взвеси, образующейся в результате иммунологической реакции анти-апобелков с антителами. По степени развития мутности судят о концентрации апобелков.

За гиперхолестеринемию принимался уровень ОХС ≥5,0 ммоль/л, повышенный уровень ХС ЛПНП – ≥3,0 ммоль/л, сниженный уровень ХС ЛПВП – ≤1,0 ммоль/л у мужчин и ≤1,2 у женщин. К гипертриглицеридемии относили уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л.

Все биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus» фирмы «La Roche» (Швейцария) с использованием реактивов «Biocon» (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Данные в таблице представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверность различий между средними оценивали с помощью критерия t Стьюдента и Колмогорова-Смирнова. Вероятность справедливости нулевой

ЯНЦ КМП: **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., zoyakriv@mail.ru, **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф., mirogalin@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – м.н.с., sashyak@mail.ru.

гипотезы принимали при p<0,05. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение. Анализ зависимости состояния липидного обмена от сроков проживания показал, что у пришлого населения наиболее высокое значение общего холестерина было отмечено в первый год проживания в условиях Севера. Увеличение в крови уровня ХС ЛПВП в 1,2-1,4 раза у пришлых 1-й группы по сравнению с другими группами свидетельствует об адекватной мобилизации резервов организма, в результате которой не происходит атерогенных изменений в крови (таблица).

В исследованиях новосибирских учёных было показано, что адаптивные перестройки в организме приводят к существенным изменениям именно липидного обмена. Полученный нами высокий уровень ХС ЛПВП у вновь прибывших на Север людей также не противоречит литературным данным [7]. Все эти сдвиги показателей липидного обмена отражают мобилизацию энергетических ресурсов для адекватного функционирования тканевых метаболических путей в ответ на комплексное воздействие природно-климатических раздражителей и социальных факторов [2].

При сроках проживания от 2 до 5 лет наблюдается «стабилизация и синхронизация регуляторных и гомеостатических процессов» [3], что выражается в нормализации показателей липидного обмена.

В наших исследованиях признаки дестабилизации у приезжих жителей начинались уже после 5 лет проживания на Севере. Так, в 3-й группе приезжих дислипидемия характеризовалась выраженной гипертриглицеридемией, повышением уровней общего ХС и ХС ЛПНП. В 4-й группе (срок проживания на Севере выше 10 лет) дислипидемия была обусловлена повышением в крови общего ХС и ХС ЛПНП. В этих группах уровень ТГ был относительно низким по сравнению с группой лиц со стажем 5-9 лет.

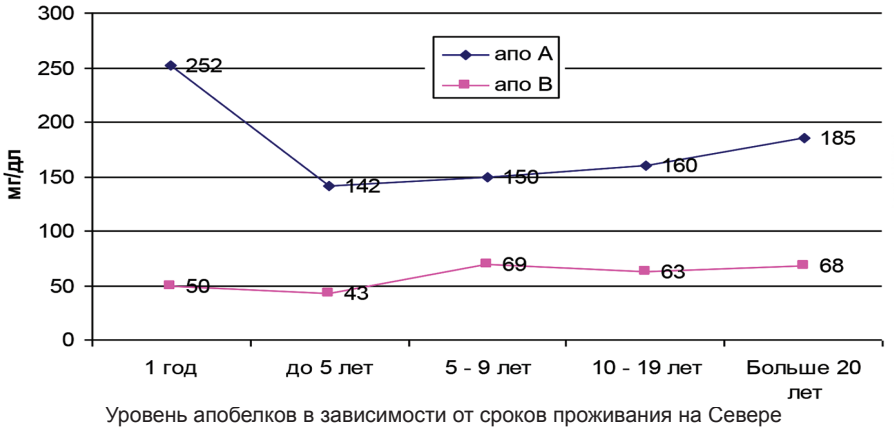
Повышение в крови уровней антиатерогенной и атерогенных фракций холестерина, сопряженного с длительностью проживания на Севере, свидетельствует об адаптивном характере изменения липидного спектра, хотя увеличение ЛПВП не в полной мере компенсирует дислипидемию, что подтверждает высокий коэффициент атерогенности.

Наши данные о повышении уровня ХС ЛПВП, связанного с длительностью

Показатели липидного обмена в зависимости от сроков проживания на Севере, ммоль/л

Показатель липидного обмена	1 год (n=17)	От 2 до 5 лет (n=25)	5-9 лет (n=18)	10-19 лет (n=43)	Больше 20 лет (n=215)
Триглицериды	0,99±0,11	1,16±0,43	1,45±0,20	1,11±0,08	1,18±0,04
Холестерин	6,36±0,37	4,96±0,51	6,16±0,27	6,24±0,21*	6,19±0,08*
ХС ЛПВП	2,0±0,12	1,40±0,09	1,58±0,13	1,66±0,07	1,54±0,03
ХС ЛПНП	3,49±0,32	3,02±0,40	3,95±0,26	4,02±0,19	4,13±0,07
ХС ЛПОНП	0,31±0,05	0,53±0,20	0,66±0,09	0,54±0,06	0,54±0,02
Ка	2,93±0,51	2,62±0,54	3,29±0,41	2,94±0,23	3,19±0,09

*По сравнению с группой со сроком проживания на Севере до 5 лет p<0,05.



Уровень апобелков в зависимости от сроков проживания на Севере

проживания на Севере, согласуются с литературными данными, но в этих работах, в отличие от наших исследований, коэффициент атерогенности соответствовал нормальным величинам [1,6].

Содержание в крови апобелков также имело некоторые различия в зависимости от длительности проживания на Севере. Так, у людей в первый год приезда уровень апо А-I, основного транспортного белка ЛПВП, был выше в 1,4-1,8 раза, чем у лиц с большей продолжительностью проживания на Севере. Последующее снижение содержания апо А-I (срок до 5 лет) было связано с нормализацией показателей липидного обмена. Относительное увеличение в крови апо А-I в исследованных группах было сопряжено с повышением в крови ХС ЛПВП (рисунок).

Уровень апо В, являющегося белком, переносящим все богатые триглицеридами атерогенные липопротеиды – ЛПОНП, ЛПНП, в этих группах не имел значимых различий в зависимости от срока проживания на Севере, хотя и имел тенденцию к повышению с увеличением срока.

Заключение. Таким образом, адаптация организма человека к условиям Севера сопровождается изменениями показателей липидного обмена. В первый год проживания на Севере в сыворотке крови высокий уровень холестерина компенсируется увеличением содержания ХС ЛПВП и апо А-I, о чем свидетельствует коэффициент атерогенности, варьирующий в пределах нормальных величин. В период проживания на Севере от 2 до 5 лет показатели липидного обмена соответствуют нормальным значениям, после 5 лет – наблюдается увеличение уровня холестерина и коэффициента атерогенности за счет повышения ХС ЛПНП.

Литература

1. Аглабян Е.В. Липидный профиль и его нарушения на Крайнем Севере /Е.В. Аглабян. – Надым, 2004. – 102 с.

Aglabian E.V. Lipid profile and its disorders in the Far North / E.V. Aglabian. – Nadym, 2004. – 102 p.

2. Бойко Е.Р. Функциональное значение аполипопротеина-Е в липидном обмене у жителей Европейского Севера / Е.Р. Бойко, А.М. Канева, Н.Н. Потолицына // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 138 – 144.

Boyko E.R. Functional significance of apolipoprotein-E in lipid metabolism in the residents of the European North / E.R. Boyko, A.M. Kaneva, N.N. Potolitsyna // Physiology of man. – 2010. – V. 36. – № 2. – P. 138 – 144.

3. Казначеев В.П. Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев, С.В. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1986. – 120 с.

Kaznacheev V.P. Adaptation and the constitution of man / V.P. Kaznacheev, S.V. Kaznacheev. – Novosibirsk: Nauka, 1986. – 120 p.

4. Казначеев В.П. Питание и метаболизм у пришлого населения в процессе адаптации его к суровым климатогеографическим условиям Заполярья / В.П. Казначеев, Л.Е. Панин, Л.А. Коваленко // Научно-технический прогресс и

приполярная медицина. – Новосибирск: Наука. Сиб.отд., 1978. – С.170-171.

Kaznacheev V.P. Nutrition and metabolism in the newcomer population in the process of adapting it to the severe climatogeographical conditions of the Polar region / V.P. Kaznacheev, L.E. Panin, L.A. Kovalenko / Scientific and technological progress and circumpolar medicine. – Novosibirsk: Nauka. Sib.dep., 1978. – P.170-171.

5. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.

Klimov A.N. Lipid and lipoproteins metabolism and its disorders / A.N. Klimov, N.G. Nikulcheva. – SPb: Peter Kom, 1999. – 512 p.

6. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера / О.Н. Старцева, В.В. Белоусов, О.В. Фролова, А.Ж. Гильманов // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 22 – 35.

Features of some indicators of lipid and protein metabolism in the non-indigenous population of the Far North / O.N. Startseva, V.V. Belousov, O.V. Frolova, A.Zh. Gilmanov // Clin. lab. diagnostics. – 2007. – № 8. – P. 22 – 35.

7. Панин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 15 – 22.

Panin L.E. Metabolism of lipoproteins and atherosclerosis / L.E. Panin // Bulletin SB RAMS. – 2006. – №2 (120). – P. 15 – 22.

8. Селье Г. Концепция стресса, как мы её понимаем в 1975 году / Г. Селье // Новое о гормонах и механизмах их действия. – Киев: Наук думка, 1977. – С. 27-51.

Selye G. Concept of stress as we know it in 1975 / H. Selye // New about hormones and mechanisms of their action. – Kiev: Nauk Dumka, 1977. – P. 27-51.

9. Friedwald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use the preparative ultracentrifuge /W.T. Friedwald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – 18: 499-502.

Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова, З.Н. Кривошапкина, Е.И. Семенова, С.И. Софронова, А.И. Яковлева, А.В. Ефремова, Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ДИСЛИПИДЕМИИ СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.10
УДК 616.12-089

Проведены одномоментные популяционные исследования биохимических маркеров липидтранспортной функции организма коренного населения в Арктической, Центральной и Южной зонах Якутии. Отмечено увеличение содержания показателей триглицеридов, холестерина и атерогенных фракций липидов у населения в направлении с севера на юг. Атерогенные изменения метаболизма липидов больше выражены у арктических якутов, чем у долган, проживающих там же, и эвенов Южной зоны, что указывает на меньшую подверженность к дизадаптивному изменению липидного обмена долган и эвенов.

Ключевые слова: дислипидемия, коренное население, Арктика.

One-stage population studies of biochemical markers of the lipid transport function of the indigenous population in the Arctic, Central and Southern zones of Yakutia have been carried out. An increase in the content of triglycerides and cholesterol and atherogenic fractions of lipids in the population from the north to the south was noted. Atherogenic changes in lipid metabolism are more pronounced in the arctic Yakuts, than in Dolgans, living in the same zone, and Evens of the Southern zone, which indicates a lower susceptibility to a disadaptive change in lipid metabolism in the Dolgans and Evens.

Keywords: dyslipidemia, indigenous population, Arctic.

Введение. Холод является одним из факторов, лимитирующих жизнедеятельность организма человека. Самой северной территорией, заселённой людьми, является Арктика, где условия жизни отличаются максимальной экстремальностью. В Арктическую зону Российской Федерации входит 2/5 территории Республики Саха (Якутия). Согласно биоклиматическому районированию по величинам комплексного охлаждающего воздействия и коэффициенту дискомфортности, данная территория относится к экстремально-суровой зоне, для которой кроме длительного воздействия холода характерны сильные ветра, мощные гелиомагнитные возмущения, специфичная фотопериодичность и вечная мерзлота.

Известно, что под влиянием внешнесредовых факторов высоких широт у коренного населения в процессе длительной адаптации сформировались определенные метаболические и морфофункциональные особенности, направленные на поддержание гомеостаза. Характерной особенностью северного метаболизма, названного Е.Л. Паниным [8] «полярным метаболическим типом», является увеличение роли липидов для интенсификации энергетических процессов и повышенное содержание в тканях и крови ненасыщенных жирных кислот, которые быстрее включаются в катаболизм и компенсируются режимом питания как важнейшее проявление адаптации человека на Севере [1,4]. Северный белково-липидный тип питания можно считать профилактическим средством, предупреждающим развитие алиментарно-зависимых заболеваний, так как метаболизм липидов аборигенного населения отличается более низким содержанием в крови общего холестерина, триглицеридов и более высоким уровнем антиатерогенной фракции липопротеидов [1,7,9].

Здоровое, образованное, трудоспособное население – залог развития экономики, и, следовательно, качества жизни. Реализация национальных интересов в Арктике, отмеченных в Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения безопасности на период развития до 2020 г., требует улучшения демографических процессов [12]. Наблюдающееся в последние десятилетия ухудшение демографических показателей населения Арктической зоны свидетельствует о проявлении дизадаптивных процессов. Депопуляция в арктических районах Якутии связана, в основном, с высокой смертностью населения от болезней системы кровообращения (345,7 на 100000 чел.) [3,13].

Срыв адаптации, причиной которого являются биохимические наруше-

ЯНЦ КМП: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб, oles59@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., zoyakriv@mail.ru, **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., вед.н.с.-руковод. отдела, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н, с.н.с., a.efremova01@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова, mirogalin@mail.ru.

ния функционирования регуляторных и защитных систем организма, лежит в основе развития различных патологий. Своевременное выявление лиц с признаками дизадаптации, в частности дисбаланса липидов, и восстановление резервов организма являются основной задачей профилактических мероприятий для сохранения здоровья населения и обоснования необходимости инвестиций в развитие здравоохранения в целом и арктической медицины в частности.

Цель исследования – сравнительная оценка состояния липидного обмена в популяционной выборке коренных жителей Арктической зоны Якутии.

Материал и методы исследования. Материал собран в зимнее время при одномоментных популяционных исследованиях случайной выборки коренного населения в Арктической зоне (Анабарский и Среднеколымский районы). Группы сравнения составили выборки коренного населения Центральной (Мегино-Кангаласский, Горный районы) и Южной (Ленский, Усть-Майский районы) зон Республики Саха (Якутия). Обследовано всего 678 чел. в возрасте от 18 до 68 лет. Из них 406 женщин и 272 мужчины. Средний возраст в группах составил 45 лет. Все участники исследования являлись представителями коренных популяций: якуты, долганы, эвены.

Для оценки объективного состояния был проведен опрос по анкете, разработанной в ФБГНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Получены информированные согласия респондентов на проведение исследований и сдачу крови. Кровь для биохимического исследования забирали из локтевой вены в утренние часы натощак, спустя 12 ч после приёма пищи.

Биохимические параметры определялись энзиматическим методом с использованием стандартизованных наборов на биохимическом анализаторе: уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedewald et al. [17]. Оценку содержания липидов и липопротеидов плазмы крови проводили в соответствии с критериями NCEP ATP III (2001) [16]. Для оценки атерогенных нарушений липидного профиля крови были использованы следующие маркеры атерогенности: отношение общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности (ОХС/ХС ЛПВП) (более 5); холестерина липопротеидов низкой плотности к высокой (ХС ЛПНП/ХС ЛВПВ) (более 3,3), коэффициент атерогенности (Ка) (более 3). Ка вычисляли по формуле, предложенной А.В. Климовым [6]: Ка=ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП. Показатель Ка больше >3,1 использован как маркер риска развития атеросклероза.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11,5 for Windows. При выполнении статистического анализа проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмогорова – Смирнова. Данные дискриптивного анализа представлены в виде M ± m и медианы, где M – среднее значение, m-стандартная ошибка среднего значения. При сравнении количественных показателей групп значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стъюдента и ANOVA по методу Бонферрони для независимых выборок при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обследованное население внутри территориальных зон было разделено на группы по уровню общего холестерина. В одну группу вошли лица с «нормальным» уровнем ОХС, равным или ниже 5,2 ммоль/л, в другую – лица с «пограничено высоким» уровнем, 5,21-6,19, и в третью – лица с «высоким» уровнем общего холестерина, равным и выше 6,2 ммоль/л.

В процентном соотношении встречаемость «нормального» уровня ОХС в крови выше среди населения Арктической зоны, «пограничено высокого» уровня ОХС – среди населения Центральной зоны. Менее низкий процент встречаемости «высокого» уровня ОХС выявлен среди населения Арктической зоны – 8,2%, что на 8,8% ниже, чем в Центральной, и на 13,5% – чем в Южной зонах (рис.1).

Суммирование процентов встречаемости «пограничено высокого» и «высокого» уровня ОХС по зонам показало, что у обследованного населения Арктической зоны частота встречаемости «высокого» холестерина ниже (34,5%), чем в Центральной и Южной зонах на 16,9 и 7,1% соответственно.

Сравнение соотношений частоты встречаемости «нормального» и «пограничено высокого» содержания ОХС по отношению к «высокому» содержанию ОХС в каждой зоне показал более благополучную картину в Арктической зоне. Доля лиц с «нормальным» холестерином среди арктического населения в 2 раза выше, чем у жителей Центральной и Южной зон (рис.2).

Однако оценка значений маркеров атерогенности среди групп с «нормальным», «пограничено высоким» и «высоким» уровнем общего холестерина внутри зон выявила довольно высокую

Рис.1. Распределение обследованных по уровню общего холестерина в зонах Якутии, %

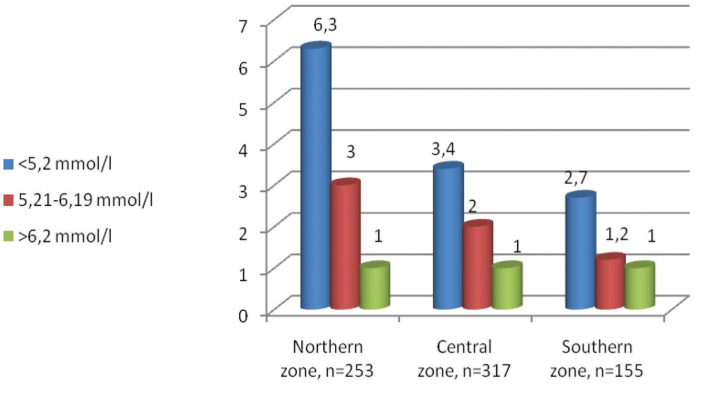


Рис.2. Соотношение доли «нормального», «пограничного» и «высокого» уровня общего холестерина в зонах Якутии

частоту атерогенных нарушений, даже среди групп с «нормальным» уровнем ОХС (табл.1).

Так, в группе с «нормальным» уровнем ОХС Арктической зоны средний процент встречаемости атерогенных нарушений составил 24,8%, в группе Центральной зоны – 38,7, в группе Южной зоны – 25,2%. В группах с «пограничено высоким» уровнем ОХЛ процент встречаемости атерогенных нарушений в Арктической зоне равнялся в среднем – 36, в Центральной зоне -24,7, в Южной зоне – 45,9%. В группах с «высоким» уровнем ОХЛ встречаемость атерогенных нарушений ниже в Центральной зоне (29%), в Арктической зоне в среднем 45,7% и больше всего в Южной зоне – 56,7%.

Как следует из табл. 2 содержание общего холестерина превышало норму у жителей Южной зоны. Содержание триглицеридов, холестерина липопротеидов не выходят за рамки нормальных значений.

Определение значимости различий по непараметрическому методу Манна-Уитни показало достоверные различия между средними значениями Арктической и Южной зон в содержании ТТ, ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП. Увеличение уровня ТГ, ОХС, ХС ЛПОНП наблюдается в направлении с севера на юг. Содержание антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП было более низким в Южной зоне и более высоким в Центральной.

Анализ средних значений маркеров атерогенности по зонам показал, что коэффициент атерогенности во всех зонах превышал норму, что указывает на хроническое напряжение организма. Показатели ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС/ЛПВП в отличие от Ка не выходили за рамки нормальных значений, более низкие показатели трех маркеров атерогенности выявлены у жителей Центральной зоны (табл.3).

Сравнительный анализ средних данных липограммы по полу и этнической принадлежности не выявил значимых различий. Анализ встречаемости атерогенных нарушений в зависимости от этнических факторов и зоны проживания показал, что у всех этносов встречаемость дислипидемии довольно высокая. В Арктической зоне в процентном соотношении атерогенные изменения встречаются чаще у якутов, чем у долган. В Южной зоне наблюдается такая же тенденция: у якутов атерогенные нарушения встречаются чаще, чем у эвенов (табл.4). Это свидетельствует о процессе изменения генофенотипически обусловленных механизмов адаптации коренных жителей, основанных на традиционном образе жизни в условиях холодного климата Севера, т.е. высокой физической нагрузке при длительной холодовой экспозиции и азиатскому белково-липидном типе питания. По мнению Цуканова В.В. и соавт. [14], ведущей причиной стабильного метаболизма липидов и низкой частоты так называемых «метаболических» заболеваний у

Таблица 1

Частота атерогенных нарушений в зависимости от уровня холестерина в зонах Якутии, %

Уровень ОХС, ммоль/л	Зона	Ка		ОХС/ХС ЛПВП		ОХС ЛПНП/ ХС ЛПВП	
		<3,0	>3,0	<5	>5	<3.2	>3,2
= или <5,2	Арктика	62,9	37,1	85,4	14,6	77,2	22,8
	Центр.	55,2	44,8	55,2	44,8	73,4	26,6
	Южная	65,5	34,5	80,5	19,5	78,2	21,8
5,21-6,19	Арктика	61,2	38,8	66,6	33,4	64,2	35,8
	Центр.	65,1	34,9	81,7	18,3	78,9	21,1
	Южная	43,3	56,7	65,5	34,5	53,3	46,7
= или >6,2	Арктика	71,4	28,6	45,5	54,5	45,5	54,5
	Центр.	59,3	40,7	77,8	22,2	75,9	24,1
	Южная	27	73	54,1	45,9	48,6	51,4

Таблица 2

Содержание триглицеридов и холестерина в зависимости от зоны проживания, ммоль/л

Зона	Статистика	ТГ	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП
Арктическая	Среднее	0,95±0,02	5,05±0,05	1,24±0,02	3,40±0,04	0,44±0,01
	Медиана	0,83	4,95	1,18	3,33	0,39
Центральная	Среднее	0,96±0,02	5,20±0,06	1,34±0,02	3,42±0,05	0,45±0,01
	Медиана	0,88	5,18	1,32	3,39	0,40
Южная	Среднее	1,07±0,02	5,72±0,06	1,31±0,02	3,61±0,10	0,51±0,01
	Медиана	0,97	5,62	1,15	3,45	0,44
Значимость различий		$P_{1,3}$<0,007		$P_{1,2}$<0,000		$P_{1,3}$<0,006
		$P_{2,3}$<0,002		$P_{2,3}$<0,032		$P_{2,3}$<0,005

Примечание. В табл.2-3 значимость различий определена по t-критерию Манна-Уитни.

Таблица 3

Среднее значение маркеров атерогенности по зонам Якутии

Зона	Статистика	Ка	ОХС/ ХС ЛПВП	ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП
Арктическая	Среднее	3,29±0,07	4,28±0,07	2,89±0,06
	Медиана	3,2	4,19	2,81
Центральная	Среднее	3,09±0,08	4,08±0,07	2,72±0,06
	Медиана	2,90	3,91	2,56
Южная	Среднее	3,33±0,10	4,30±0,07	2,86±0,08
	Медиана	3,0	4,02	2,66
Значимость различий		$P_{1,2}$<0,019 $P_{1,3}$<0,050	$P_{1,2}$<0,020	$P_{1,2}$<0,022

Таблица 4

Частота встречаемости дислипидемии по национальности и зонам Якутии, %

Зона	Нац-ность	Ка		ОХС/ХС ЛПВП		ОХС ЛПНП/ХС ЛПВП	
		<3,0	>3,0	<5	>5	<3,2	>3,2
Арктическая	Якуты N=107	42(39)	65 (61)	76 (71)	31(29)	63(59)	44(41)
	Долганы N=147	76(52)	71(48)	116(79)	31(21)	98(67)	49(33)
Центральная	N=254	118(46,4)	136(53,6)	192(76)	62(24,4)	161(63)	93(37)
	Якуты N=271	161(59)	111(41)	215(79)	59(22)	196(72)	76(28)
Южная	Якуты N=70	34(48,5)	36(51,5)	47(67)	23(33)	44(63)	26(37)
	Эвены N=83	57(68)	26(32)	62(74)	21(28)	59(71)	24(29)
Средн.	N=153	91(60)	62(40)	109(71)	44(29)	103(67)	50(33)

ряда этнических групп монголоидов Сибири является способность печени к активной эстерификации холестерина, интенсивному синтезу желчных кислот и эффективной транспортировке стеринов в желчь. Л.И. Колесников и соавт. [15] считают, что в масштабах эволюции происходит довольно быстрое изменение характера питания в сторону превалирования углеводной части рациона, у аборигенов-северян продолжается интенсивная трансформация белково-липидного типа обмена веществ в белково-углеводный. Формирование типа метаболизма популяции происходит медленнее, чем изменяется характер питания, и это может стать причиной развития болезней метаболической дезадаптации или алиментарно-зависимых заболеваний [5].

Если сравнить процентные показатели коэффициента атерогенности у якутов по зонам (табл.4), то можно сказать, что частота дислипидемии больше всего у северных якутов. Доля атерогенных изменений по зонам не имеет резких отличий, что указывает на признаки нарушения механизмов адаптации всего населения к изменяющимся внешним факторам среды, не только климатическим, но и к целым комплексам социально-экономических, техногенных и других факторов, которые привели к падению качества жизни. Основные негативные факторы – это падение уровня медицинского обслуживания отдаленных поселений, сложная транспортная схема, низкий доход, безработица, депрессия, алкоголизация, проблемы северного завоза, проблемы развития традиционных отраслей арктического хозяйства, нарастающее загрязнение окружающей среды, нарушение уязвимых экосистем в условиях современного природопользования [11, 13, 15]. Проведённые в Якутии медико-социальные исследования показали, что высокий уровень личностной тревожности у сельских жителей, прежде всего, связан с низким уровнем жизни [10]. А состояние длительного эмоционального напряжения является одной из причин срыва адаптивных реакций организма [2].

Выводы:

1. Процентное соотношение частоты встречаемости «нормального» уровня общего холестерина по зонам Якутии показывает, что у населения Арктической зоны доля лиц с «нормальным» холестерином больше, чем в других зонах.

2. Выявленные атерогенные сдвиги липограммы у лиц с «нормальным» уровнем ОХЛ указывает на начало развития изменений в работе липидтранспортной системы. Больший дисбаланс обмена липидов обнаружен у жителей Центральной зоны.

3. Достоверная зависимость средних значений ТГ, ХС ЛПВП, ХЛ ЛПОНП и маркеров атерогенности от зоны проживания выражается в увеличении уровней ТГ, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП в направлении с севера на юг. Содержание антиатерогенной фракции холестерина ниже в Южной и выше в Центральной зонах.

4. Частота атерогенных сдвигов липограммы в зависимости от этнических факторов, свидетельствует, что дизадаптивное изменение липидного обмена более выражено у арктических якутов, чем у долган Арктической и эвенов Южной зон.

Литература

1. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические и антропоэкологические основы жизнедеятельности человека на Севере. – Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2005. – 189 с.

Boyko E.R. Physiological, biochemical and anthropoecological basics of human activity in the North / E.R. Boyko. – Ekaterinburg, 2005. – 189 p.

2. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца / В.В. Гафаров [и др.] // Тер. архив. – 2005. – № 12. – С. 25-29.

Personal anxiety and coronary heart disease / V.V. Gafarov [et al.] // Ter. archive. – 2005. – №12. – P.25-29.

3. Сравнительный анализ общей смертности населения различных групп районов Республики Саха (Якутия) в 2010 г. / А.А. Иванова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал, 2012. – №4. – С.109.

Comparative analysis of the overall mortality of the population of various groups of the Sakha (Yakutia) regions in 2010 / A.A. Ivanova [et al.] // Far Eastern Medical Journal, 2012. – №4. – P.109.

4. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 191 с.

Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation / V.P. Kaznacheev. – Novosibirsk: Science, 1980. – 191 p.

5. Проблемы этноса в медицинских исследованиях / Л. И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюл. ВНСЦ СО АН. – 2013. – № 4 (92) . – С.153-171.

Ethnos problems in medical researches / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkikna [et al.] // Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS 2013. – № 4 (92). – P. 153-171.

6. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руковод. для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – С. 365.

Klimov A.N. Metabolism of the lipids and lipoproteins and its disorders / A.N. Klimov, N.G. Nikulcheva. – SPb.: Peter Kom, 1999. – 512 p.

7. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук // Бюл. СО РАМН. – 2012. – № 1. – С. 93–98.

Manchuk V.T. Ethnic and environmental factors in the development of pathology in the indigenous population of the North and Siberia / V.T. Manchuk // Bulletin of the SB RAMS. – 2012. – № 1. – P. 93-98.

8. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. – Л., 1978. – 190 с.

Panin L.E. Energy aspects of adaptation / L.E. Panin. – L., 1978. – 190 p.

9. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // Бюл. СО РАМН. – 2010 г. – Т.30, № 3. – С. 6-11.

Panin L.E. A homeostasis and problems of subpolar medicine (methodological aspects of adaptation) / L.E. Panin // Bulletin of the Russian Academy of Medical Science. – 2010. – V.30, №3. – P.6-11.

10. Психоэмоциональные факторы и их связь с дислипидемией у трудоспособного населения / А.Г. Егорова, З.Н. Кривошапкина, Н.П. Матвеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С.57-60.

Psychoemotional factors and their relationship with dyslipidemia in the able-bodied population / A.E. Egorova, Z.N. Krivoshapkina, N.P. Matveeva [et al.] // Yakut medical journal. – 2009. – № 4. – P. 57-60.

11. Саввинов Г.Н. Экосистемы якутской Арктики в условиях современного природопользования и трансформации климата / Г.Н. Саввинов // Вестник СВФУ, 2017. – № 1 (57). – С. 354-43.

Savvinov G.N. Ecosystems of the Yakutian Arctic in conditions of modern nature management and climate transformation / G.N. Savvinov // Herald NEFU, 2017. – №. 1 (57). – P. 354-43.

12. Стратегия развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2020 года (утв. Президентом РФ) [электронный документ] URL: http//government.ru/news/432(дата обращения 25.02.2014).

Strategy for the development of the Arctic zone of the Russian Federation and ensuring national security for the period until 2020 (approved by the President of the Russian Federation) [electronic document] URL: http//government.ru/info/18360/ (circulation date 01.03.2018).

13. Тихонов Д.Г. Арктическая медицина / Д.Г. Тихонов; Рос.акад.мед.наук, Сиб. Отд-ние, Якут.науч.центр комплексных мед. проблем. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2010. – 317 с.

Tikhonov D.G. Arctic medicine / D.G. Tikhonov. – Yakutsk: Publishing House of the YSC SB RAS, 2010. – 317p.

14. Цуканов В.В. Распространенность холелитиаза у монго– лоидов и европеоидов Сибири / В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Е.Ю. Куперштейн // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. итоговой науч.-практ. конф. – Красноярск, 2006. – Вып. 5. – С.210-215.

Tsukanov V.V. Cholelithiasis prevalence in Mongoloids and Caucasians / V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, E.Yu. Kupershtein // Problems of prevention and development of population health in the North and Siberia: proceedings of overall scientific-practical conference. Issue №5. – Krasnoyarsk, 2006. – P. 210-215.

15. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чащин [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 01.– С. 3-12.

Characteristics of the main risk factors of health disorders of the population living in the territories of active wildlife management in the

Arctic / V.P. Chashchin [et al.] // Human Ecology. – 2014. – № 01. – P. 3-12.

16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001, 285 (19), pp. 2486-2497.

17. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – 18(6). – P.499–502.

В.М. Николаев, Р.З. Алексеев, С.А. Федорова

ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.11
УДК 616-001.18+577.125.33

Проведено исследование интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты в организме больных с холодовой травмой различной степени тяжести. Установлено, что в организме больных с отморожением конечностей интенсивность свободнорадикального окисления и уровень антиоксидантной защиты зависели от степени отморожения.
Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, холодовая травма, катаболические и синтоксические программы адаптации.

The authors report their study on the intensity of lipid peroxidation processes and the state of antioxidant protection in patients with cold trauma of varying severity. It was established that in the organism of patients with frostbite of extremities, the intensity of free radical oxidation and the level of antioxidant defense depended on the degree of frostbite.
Keywords: lipid peroxidation, antioxidant protection, cold trauma, catatoxic and syntoxic adaptation programs.

Введение. Холод на Крайнем Севере потенцирует развитие не только адаптивных перестроек (холодовая адаптация), но и возникновение патологий (холодовая травма). Под холодовой травмой большинство авторов подразумевают действие отрицательных температур, приводящее к отморожениям [5]. Холодовая травма является одним из наиболее распространенных видов термической травмы и носит ярко выраженный сезонный характер. Её удельный вес среди всех хирургических заболеваний достигает в Центральной России 10% [20], а в Якутии, где зима продолжается 6-7 мес. в году и температура понижается до -60°С, эти показатели являются более высокими [14]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении холодовой травмы, некоторые вопросы патогенеза остаются малоизученными. При использовании традиционных методов лечения последствий холодовой травмы глубокими инвалидами становятся 30-60% пострадавших. Этот чрезвычайно высокий уровень инвалидизации является ярким подтверждением нерешенности проблемы [1].

Имеющиеся в литературе немногочисленные данные свидетельствуют о том, что воздействие низких температур на организм человека и экспериментальных животных сопровождается активацией свободнорадикальных процессов [9,10]. Умеренная активация процессов липопероксидации в ответ на действие неблагоприятного фактора является одним из адаптационных механизмов и направлена на увеличение проницаемости клеточной мембраны и облегчение работы мембранных белков. Однако выходя за определённые пределы, эти сдвиги могут приобрести самостоятельное патогенетическое значение, которое проявляется денатурацией и инактивацией белков, делипидизацией мембран, нарушением деления и роста клеток [4]. В связи с вышеизложенным, интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов и состояние основного его регулятора – антиоксидантной системы – при воздействии холода на организм человека как стрессирующего экологического фактора нуждаются в углубленном изучении.

Цель исследования – оценка интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты в организме больных с холодовой травмой различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования. Клинико-биохимические исследования проведены у 151 чел., из которых 81 – больные с холодовой травмой различной степени тяжести, поступившие в ожоговое отделение Республиканской больницы №2 г. Якутска. Среди пострадавших 74 мужчины и 7 женщин. Пациенты были госпитализированы в клинику спустя 1–5 сут с момента получения холодовой травмы, т.е. в реактивном периоде. В зависимости от степени отморожения больные были разделены на две группы: первую группу составили 35 пациентов с 1-й–2-й степенью, вторую – 46 чел. с 3-й–4-й степенью отморожения. Клиническая картина отморожения в обеих группах больных характеризовалась изменениями в зависимости от тяжести полученной травмы. В контрольную группу вошли 70 практически здоровых человек. Материалом исследования была венозная кровь, которую брали натощак из локтевой вены.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (г. Якутск, протокол № 8 от 10 октября 2007 г.). У пациентов и здоровых испытуемых было получено информированное согласие на взятие биологических проб (венозная кровь) и проведение данного исследования.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли спектрофотометрическими методами по накоплению малонового диальдегида (МДА) [18] и диеновых коньюгатов (ДК) [7]. Показатели антиоксидантной защиты организма определяли по суммарному содержанию низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО) [16] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [22], каталазы (КАТ) [12], глутатионпероксидазы (ГП) [7], глутатионредуктазы (ГР) [7]. Клинико-биохимические показатели: активность

ЯНЦ КМП: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, Nikolaev1126@mail.ru; **АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович** – д.м.н., с.н.с., проф. СВФУ им. М.К. Аммосова, ynckmp@yandex.ru; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., с.н.с., зав. лаб. СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.fedorova@s-vfu.ru.

аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня общего белка, глюкозы, триацилглицеридов (ТАГ), мочевины в сыворотке крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobasmiraplus фирмы «LaRoche».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Достоверность различий между средними оценивали с помощью критерия t Стьюдента для независимых выборок. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным нами данным, скорость свободнорадикальных реакций в организме при холодовой травме зависела от степени отморожения (табл.1). У пациентов первой группы содержание МДА было в 1,8 раза выше контроля, тогда как у пациентов второй группы уровень МДА превышал контрольное значение в 2 раза. Концентрация ДК в первой группе больных была в 1,9 раза выше контроля, а во второй группе – в 2,5 раза.

Активацию перекисного окисления липидов в обеих группах больных с холодовой травмой можно объяснить как адаптивную реакцию организма к стрессорному воздействию, так как свободные радикалы являются связующим звеном в развитии срочной и долговременной адаптации. На этапе срочной адаптации в клетке возникает дефицит макроэргов, что ведет к «дыхательному взрыву» и избыточной генерации активных форм кислорода – инициаторов перекисного окисления липидов. Таким образом, формирование структурного следа в организме под воздействием стрессирующего фактора, в том числе переохлаждения, сопровождается ускорением свободнорадикальных процессов.

Развитие воспалительных процессов в организме сопровождается изменением микроциркуляции, увеличением проницаемости кровеносных сосудов, притоком и активацией лейкоцитов в пораженных тканях [17]. Факторами хемотаксиса лейкоцитов являются цитокины, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, субстратом для биосинтеза которых служат полиненасыщенные жирные кислоты с сопряжёнными связями. Поэтому изменение соотношения конечных и начальных продуктов перекисного окисления липидов в сторону увеличения концентрации в крови ДК у больных с 3-й–4-й степенью отморожения, вероятно, является следствием активации мембранных фосфолипаз и высвобождения полиненасыщенных жирных кислот, окисление которых повышает уровень эйкозаноидов – медиаторов воспаления [11].

Продукты пероксидации обладают способностью непосредственно увеличивать ионную проницаемость липидного бислоя за счет модификации белков. Появление дефектов в липидном слое мембран клеток и митохондрий связано с окислением тиоловых групп мембранных белков, в первую очередь Ca^{2+}-АТФазы [2,3]. Инактивация этого фермента приводит к замедлению откачивания ионов кальция из клеток и увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция. Под действием разности электрических потенциалов на мембранах через образовавшиеся поры в клетку входят ионы натрия, а в митохондрии – ионы калия. В результате происходит увеличение осмотического давления внутри клеток и митохондрий и их набухание. Это приводит к потере митохондриями способности осуществлять синтез АТФ, и клетка оказывается в условиях энергетического голода. Уменьшение стабильности липидного бислоя митохондрий может привести к электрическому пробою мембраны собственным мембранным потенциалом и утечке электронов, результатом этого является увеличение концентрации супероксиданион-радикалов в клетке.

Увеличение продуктов перекисного окисления липидов снижает скорость анаболических процессов, что проявляется в замедлении процессов регенерации тканей и заживления ран. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными [8,19].

Накопление продуктов перекисного окисления липидов стимулирует антиоксидантную защиту организма.

Таблица 1

Концентрация МДА и ДК в крови контрольной группы и больных с холодовой травмой

Группа	МДА, мкМоль/л	ДК, мкМоль/л
Контроль	1,98±0,05	1,25±0,05
Первая	3,73±0,12**	2,40±0,10*
Вторая	4,05±0,26*	3,19±0,15**

Примечание. В табл.1-4 *$p<0,05$, **$p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Оценка состояния ферментативного звена антиоксидантной защиты в крови больных с холодовой травмой показала, что активность ферментов также зависела от степени холодовой травмы (табл.2). Активность СОД – фермента, восстанавливающего и переокисляющего супероксидный радикал кислорода в пероксид водорода, повышалась в первой группе больных в 8,0, а во второй группе – в 12,6 раза.

Активность каталазы в обеих группах больных с отморожениями также возрастала. В первой группе больных активность каталазы была в 1,3 раза выше контроля, во второй – в 1,1 раза.

Антиоксидантные ферменты СОД и КАТ функционируют совместно, своевременно инактивируют АФК, супероксиданион-радикал и перекись водорода, образующиеся в процессе нормального метаболизма клеток, а также при значительной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Однако данные ферменты обладают слабой активностью по отношению к липидным пероксидам, образующимся в ходе цепных реакций перекисного окисления липидов. Разрушение этих продуктов осуществляется с участием ферментной системы глутатиона.

ГП способна эффективно разлагать гидроперекиси липидов и перекись водорода. Её сродство к перекиси водорода выше, чем у каталазы, поэтому ГП эффективно работает при низких концентрациях перекиси [23,24], однако в защите клеток от окислительного стресса, вызванного высокими концен-

Таблица 2

Активность СОД, КАТ, ГП и ГР в крови больных с холодовой травмой различной степени тяжести

Группа	СОД, мкМоль/мин*мл	КАТ, мкКат/л	ГП, МЕ/гHb	ГР, мкМоль-НАДФН/мин*гHb
Контроль	0,03± 0,01	0,60±0,01	0,04±0,01	0,86±0,03
Первая	0,24±0,02**	0,79±0,03*	0,07±0,01*	0,44±0,02*
Вторая	0,38±0,01**	0,69±0,02	0,06±0,01	0,31±0,01**

трациями перекиси водорода, ключевая роль принадлежит каталазе.

Активность ГП в первой группе больных была в 1,7 раза больше контроля, во второй группе – в 1,5 раза. Активность ГР уменьшалась в крови больных первой группы – в 1,9, а во второй группе – в 2,8 раза.

Концентрация суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов в эритроцитах крови больных с холодовой травмой также зависела от тяжести полученной травмы.

В первой группе больных содержание НМАО было в 2,1 раза больше контрольного значения, а во второй группе – в 1,5. Концентрация одного из важнейших антиоксидантов – аскорбиновой кислоты в крови больных первой и второй групп была ниже контрольного значения в 0,8 и 0,4 раза соответственно (табл.3).

Вероятно, уменьшение концентрации аскорбиновой кислоты в зависимости от тяжести холодовой травмы связано с механизмом действия этого витамина, так как утилизация аскорбиновой кислоты в организме имеет тесную связь с обменом катехоламинов и стероидных гормонов надпочечников. Так, установлено, что при различном стрессовом воздействии на организм человека (охлаждение, ожог, кровопотеря и т.д.) в надпочечниках наблюдается резкое уменьшение концентрации аскорбиновой кислоты. С другой стороны, введение в организм витамина С повышает устойчивость к различным неблагоприятным факторам внешней среды [25].

Полученные нами данные свидетельствуют, что состояние антиоксидантной защиты организма больных с холодовой травмой зависит от степени отморожения тканей. В обеих группах больных отмечено увеличение концентрации НМАО в крови. Понижение содержания НМАО во второй группе больных по сравнению с больными первой группы, вероятно, можно объяснить не только их расходованием при гашении свободнорадикальных и окислительных реакций, но и снижением активности ГР-фермента, восстанавливающего окисленный глутатион. Повышение активности СОД в крови больных обеих групп, вероятно, является следствием повышения концентрации супероксиданион-радикала. Изменение активности каталазы в зависимости от степени отморожения схоже с изменением активности ГП, потому, вероятно , что они имеют один и тот же субстрат.

Антиоксидантные ферменты образуют единую метаболическую цепь, в которой продукт первой реакции является субстратом последующей. В связи с этим для нормального функционирования всей ферментной антиоксидантной системы важно сохранение определенных соотношений в активности отдельных ферментов цепи. В первую очередь это касается СОД–ГП и СОД–каталазы, поскольку при несбалансированном росте активности СОД может повыситься стационарная концентрация перекисей, токсичных для клетки. Поэтому нами проведён анализ изменений коэффициентов, отражающих состояние антиоксидантной системы организма $К_{СОД/КАТ,}$ $К_{СОД/ГП.}$

Таблица 3

Концентрация аскорбиновой кислоты и суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов в крови больных с холодовой травмой различной степени тяжести

Группа	НМАО, мгэкв/мл*эрит	Аскорбиновая кислота, мг/дл
Контроль	0,044±0,001	0,57±0,02
Первая	0,094±0,004**	0,48±0,01*
Вторая	0,066±0,003*	0,24±0,01**

Таблица 4

Значение коэффициентов КСОД/КАТ, КСОД/ГП

Коэффициенты	Группа		
	контрольная	первая	вторая
КСОД/КАТ	0,06±0,002	0,30±0,017*	0,55±0,02*
КСОД/ГП	0,97±0,035	3,57±0,14*	6,21±0,24*

Как следует из вышеприведенных данных, при сильных отморожениях происходит нарушение систем антиоксидантной защиты организма в результате их несбалансированности (табл.4). Повышение значений учитываемых нами коэффициентов ($К_{СОД/КАТ,}$ $К_{СОД/ГП}$) при холодовой травме 3-й–4-й степени обусловлено резким увеличением активности СОД (в 6,5 раза в первой и в 10,4 – во второй группах) и сравнительно небольшим увеличением активности ГП и каталазы – ферментов, инактивирующих продукт дисмутации супероксиданион-радикала, что ведет к увеличению концентрации перекиси водорода и, как следствие, к появлению новых форм активного кислорода (OH*, HClO,) и интенсификации перекисного окисления липидов.

Отражением воспалительно-деструктивных процессов в организме является повышение в крови больных активности ферментов: АЛТ, АСТ, γ-ГТ и ЩФ. Согласно полученным нами данным, у больных с холодовой травмой уровень ферментов (МЕ) в крови в первой и второй группах соответствовал: АЛТ – 31,17±1,69 и 77,20±2,05МЕ; АСТ 47,43±2,29 и 109,00±4,48 МЕ; γ-ГТ 34,29±1,17 и 64,09±2,49МЕ; ЩФ 150,55±6,43 и 154,38±6,14МЕ. В контрольной группе значения активности ферментов АЛТ, АСТ, γ-ГТ и ЩФ были равны 21,11±0,50; 27,90±0,39; 24,12±1,35 и 116,20±5,45МЕ соответственно. Увеличение уровня этих ферментов в крови больных находилось в прямой пропорциональной зависимости от тяжести полученной травмы.

Концентрация МДА и содержание общего холестерина в крови у больных с отморожением 3-й–4-й степени находились в прямо пропорциональной зависимости. В первой группе снижение МДА на 8% по сравнению со второй группой сочеталось с понижением уровня холестерина на 13,6% (5,07±0,27 Моль/л); во второй группе повышение концентрации МДА сочеталось с высоким уровнем холестерина (6,08±0,24 Моль/л). Уровень холестерина в контрольной группе соответствовал 5,85±0,30 Моль/л. Вероятно, это связано со способностью продуктов перекисного окисления липидов ингибировать активность ключевого фермента катаболизма холестерина 7-ά-гидроксилазы, что приводит к поддержанию его стабильно высокого уровня при интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме [21]. Полученные нами данные о повышении содержания холестерина в крови больных с холодовой травмой подтверждают это положение.

Нами выявлено относительное снижение общего белка по сравнению с контрольным значением (73,57±1,69 г/л), в первой группе концентрация общего белка составляла 59,08±1,05 во второй – 59,53±2,97 г/л. Вероятно, уменьшение белков плазмы крови связано с активацией процессов катаболизма, о чем свидетельствует тенденция к повышению концентрации мочевины в зависимости от степени тяжести холодовой травмы. Концентрация мочевины в первой группе

была равна 3,72±0,10 г/л, во второй – 4,15±0,12 г/л, в контрольной группе составляла 3,59±0,06 г/л.

Уровень ТАГ в крови больных также зависел от степени отморожения, в первой группе больных его концентрация была равна 1,14±0,03, во второй – 1,28±0,01, в контрольной – 0,81±0,02 мМоль/л.

По мнению В.Н. Морозова, А.А. Хадарцева [13], в зависимости от глубины и площади поражения организм выбирает механизм адаптации: синтоксический или кататоксический, который будет определять в дальнейшем ход болезни. Площадь поражения тканей у обследованных нами больных была незначительной и составляла примерно 1-3% всей поверхности тела. Поэтому у больных обеих групп развивались кататоксические программы адаптации.

Заключение. Развитие холодовой травмы связано с интенсификацией перекисного окисления липидов. В организме больных с отморожением конечностей первой и второй групп отмечается достоверное повышение показателей перекисного окисления липидов – МДА и ДК. При этом у больных второй группы интенсивность процессов липопероксидации была выше, чем у больных первой группы.

Накопление продуктов перекисного окисления липидов стимулирует антиоксидантную защиту организма. Состояние антиоксидантной защиты организма больных зависит от тяжести полученной травмы. У пациентов первой группы активность СОД повысилась в 8 раз, КАТ в 1,3, ГП в 1,7 раза, а активность ГР уменьшилась в 1,9 раза по сравнению с контролем. Концентрация НМАО повышается в 2,1 раза, а содержание аскорбиновой кислоты уменьшается в 1,2 раза. У пациентов второй группы по отношению к контролю активность СОД увеличивается в 12,6 раза, каталазы в 1,1, ГП в 1,5, а активность ГР понизилась в 2,8 раза. Содержание НМАО повышается в 1,5 раза, а уровень аскорбиновой кислоты в крови понижается в 2,4 раза.

О смещении прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону интенсификации свободнорадикальных реакций также свидетельствует увеличение значений коэффициентов: $К_{СОД/КАТ}$, $К_{СОД/ГП}$. Значения этих коэффициентов зависят от тяжести полученной холодовой травмы.

Холодовая травма характеризуется развитием воспалительно-деструктивных процессов, проявляющихся в повышении активности ферментов в крови: АЛТ, АСТ, γ-ГТ, ЩФ. Кроме того у больных с холодовой травмой отмечено увеличение уровня холестерина, причем концентрация его в крови повышается прямо пропорционально степени поражения тканей и уровня воспалительных процессов.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Вихриев Б.С. Местные поражения холодом / Б.С. Вихриев, С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов. – Л.: Медицина, 1991. С. 192.

Vikhriev B.S. Local cold lesions / B.S. Vikhriev, S.Kh. Kichemasov, Yu.R. Skvortsov. – L.: Medicine, 1991. – P. 192.

2. Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки / Ю.А.Владимиров // Соровский образовательный журнал. – 1998. – №3. – С. 20-27.

Vladimirov Yu.A. Calcium pumps of a living cell / Yu.A.Vladimirov // Sorovsky educational journal. – 1998. – №3. – P. 20-27.

3. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран / Ю.А.Владимиров // Биофизика. – 1987. – Т.32, №5. – С. 830-844.

Vladimirov Yu.A. Free radical oxidation of lipids and physical properties of the lipid layer of biological membranes / Yu.A.Vladimirov // Biophysics. – 1987. – V.32, №5. – P. 830-844.

4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А.Владимиров // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т.6, №12. – С. 13-19.

Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems / Yu.A.Vladimirov // Sorovsky educational journal. – 2000. – V.6, №12. – P. 13-19.

5. Воинов А.И. Отморожения конечностей / А.И. Воинов – Минск: ГИЗАО «Маладняк», 1995. – С. 141.

Voinov A.I. Frozen extremities / A.I. Voinov – Minsk: GIAO «Maladnyak», 1995. -P. 141.

6. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – Екатеринбург, 2002. – Т.1. – С. 196.

Garkavi L.Kh. Anti-stress reactions and activation therapy. Reaction of activation as a path to health through self-organization processes / L.Kh. Garkavi, E.B. Kvakina, T.S. Kuzmenko. – Ekaterinburg, 2002. – V.1. – P. 196.

7. Данилова Л.А. Справочник по лабораторным методам исследования. – СПб.: Питер, 2003. – С. 398-399.

Danilova L.A. Handbook of laboratory methods of research/ L.A. Danilova. – SPb.: Peter, 2003. – P. 398-399.

8. Клебанов Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И.Клебанов, О.Б.Любицкий, О.В. Васильева // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т.47, № 3. – С.288-299.

Klebanov G.I. Antioxidant properties of 3-hydroxypyridine derivatives: mexidol, emoxipin and proxipin / G.I. Klebanov, O.B. Lyubitsky, O.V. Vasilyeva // Questions of medical chemistry. – 2001. – V.47. – № 3. – P. 288 – 299.

9. Колосова Н.Г. Реакции перекисного окисления липидов в печени крыс при долговременной адаптации к холоду /Н.Г. Колосова, Ю.П. Шорин, В.Ю. Куликов // БЭБиМ. – 1981. – №4. – С. 436-437.

Kolosova N.G. Reactions of lipid peroxidation in liver of rats at long-term adaptation to cold / N.G. Kolosova, Yu.P. Shorin, V.Yu. Kulikov // BABiM. – 1981. – № 4. – P. 436-437.

10. Колосова Н.Г. Содержание токоферола и перекисное окисление липидов в тканях крыс вистар в динамике адаптации к холоду / Н.Г. Колосова, А.Д. Колпаков, Л.Е. Панин // Вопросы мед.химии. 1995. – №6. – С. 16-19.

Kolosova N.G. The content of tocopherol and lipid peroxidation in the tissues of Wistar rats in the dynamics of adaptation to cold / N.G. Kolosova, A.D. Kolpakov, L.E. Panin // Questions of medical chemistry. – 1995. – № 6. – P. 16-19.

11. Котельников В.П. Состояние нейрогуморальной регуляции при отморожении /В.П. Котельников, В.Н. Морозов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – Л.: Медицина, 1990. – №2. – С. 68-71.

Kotelnikov V.P. The state of neurohumoral regulation at frostbite /V.P. Kotelnikov, V.N. Morozov // I.I. Grekov Bulletin of surgery. – L.: Medicine, 1990. – № 2. – P. 68-71.

12. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

Method for determination of catalase activity / M.A. Korolyuk [et al.] // Laboratory work. – 1988. – №1. – P. 16-19.

13. Морозов В.Н. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации в патогенезе местной холодовой травмы (отморожении) / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // Вестник НМТ. – 2001. – Т.8, № 1. С. 27-30.

Morozov V.N. The role of syntoxic and catatoxic adaptation programs in the pathogenesis of local cold trauma (frostbite) / V.N. Morozov, A.A. Khadartsev // Herald of NMT. – 2001. – V.8. – №1. – P. 27-30.

14. Мостахов И.М. Климатогеографическая характеристика Якутии / И.М. Мостахов. – Якутск, 1983. – С. 245.

Mostakhov I.M. Climatogeografic characteristics of Yakutia / I.M. Mostakhov. – Yakutsk. – 1983. – P. 245.

15. Потапова В.Б. Особенности соединительной ткани слизистой оболочки желудка при длительно нерубцующейся язве / В.Б. Потапова, Р.Б. Гудкова, Г.Н. Соколова // Экспер. и клин. Гастроэнтерология. – 2004. – №4. – С.24-26.

Potapova V.B. Features of connective tissue of the gastric mucosa with a long-term noncicatrizing ulcer /V.B. Potapova, R.B. Gudkova, G.N. Sokolova // Experimental and clin. gastroenterology. – 2004. – № 4. – P. 24-26.

16. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований / В.В. Рогожин. – Якутск, 1999. – С.93.

Rogozhin V.V. Methods of biochemical research / V.V. Rogozhin. – Yakutsk, 1999. – P.93.

17. Селье Г. На уровне целого организма / Г. Селье. – М.: Наука, 1972. – С. 121.

Selye G. At the level of the whole organism / G. Selye. -M.: Nauka, 1972. – P. 121.

18. Современные методы в биохимии / Л.В. Павлихина [и др.]. – М.: Медицина, 1977. – С.147-151.

Modern methods in biochemistry / L.V. Pavlikhina [et al.]. – M.: Medicine, 1977. – P. 147-151.

19. Функциональная активность лейкоцитов крови и неспецифическая адаптивная реакция крыс на холод / В.М. Николаев [и др.] // Ветеринария. – 2016. – №1. – С.44-47.

Functional activity of blood leukocytes and nonspecific adaptive reaction of rats to cold /V.M. Nikolaev [et al.] // Veterinary medicine. – №1. – 2016. – P.44-47.

20. Шигеев В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова. – М.: Новости, 2004. – 183 с.

Shigeev V.B. Cold death / V.B. Shigeev, S.V. Shigeev, E.M. Koludarova. – M.: News, 2004. – 183 p.

21. Яковлева В.И. Возрастные аспекты состояния пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при действии аллоксана / В.И. Яковлева, Т.А. Гвозденко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т.139, №3. – С. 283-286.

Yakovleva V.I. Age aspects of the state of lipid peroxidation and antioxidant protection under the action of alloxan / V.I. Yakovleva, T.A. Gvozdenko // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2005. – V.139. – №3. – P. 283 – 286.

22. Constantine N.G. Superoxide Dismutases in hanger plants / N.G. Constantine, K.R. Stanley // Plant Physiol. – 1977. – V. 59. – P. 565-569.

23. Eaton J.W. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary / J.W. Eaton // J Lab Clin Med. – 1991. – 118. – P. 3-4.

24. Erythrocyte defense against hydrogen peroxide: preeminent importance of catalase / MD Scott [et al.] // J. Lab Clin Med. – 1991 Jul; 118(1). – P. 7-16.

25. Vitamin C Improves Endothelium-Dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension / S.Taddei [et al.] // Circulation. – 1998; 97: 2222-2229.

А.И. Яковлева, Е.Д. Охлопкова, З.Н. Кривошапкина, А.В. Ефремова, Л.И. Константинова, Г.Е. Миронова, Л.Д. Олесова, Е.И. Семенова

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.12
УДК 611.12-07 (571.56)

Целью настоящей работы явилось исследование состояния антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца, проживающих на Севере, в зависимости от этнической принадлежности.

Было выявлено, что у больных ИБС из коренного и пришлого населения дислипидемия характеризуется повышением в крови уровня триглицеридов. Дизадаптация к северным условиям происходит за счет активации процессов липопероксидации, которая обусловлена накоплением малонового диальдегида и сопровождается угнетением антиоксидантного потенциала организма.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита организма, Север.

The state of antioxidant protection of the body in patients with coronary heart disease in the North, depending on ethnicity, was under study.

It was revealed that dyslipidemia in patients with coronary heart disease is characterized by an increase in the level of triglycerides in blood. Dysadaptation to the northern conditions occurs due to the activation of lipid peroxidation processes, which is caused by the accumulation of malonic dialdehyde and is accompanied by inhibition of the antioxidant potential of the organism.

Keywords: coronary heart disease, lipid peroxidation, antioxidant protection of the organism, North.

Введение. В процессе длительной эволюции под влиянием факторов окружающей среды сформировались определенные морфофункциональные (включая метаболические) особенности северных популяций. Эти особенности, объединенные в «адаптивные типы» [7], представляют собой норму биологических реакций на комплекс факторов окружающей среды, обеспечивающих жизнеспособность популяции в северных условиях.

ФГБНУ ЯНЦ КМП: **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., **СЕМЕНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с.; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова.

Одна из общих закономерностей изменения метаболизма у населения этих регионов, причем коренных и пришлых жителей, – повышение содержания в крови и тканях жиров, преимущественно ненасыщенных жирных кислот и увеличение потребления их с пищей [1, 3, 6]. Установлено, что низкая распространенность дислипидемии среди коренных жителей северных районов зависит от характера питания, а именно, потребления рыбы с высоким содержанием ω^3-полиненасыщенных жирных кислот [2, 12]. В целом можно говорить о «полярном метаболическом» типе [7, 8] как об одном из важнейших проявлений адаптации человека и животных на Крайнем Севере.

При акклиматизации на Крайнем Севере человек подвергается воздействию целого ряда экологических факторов: холод, тяжелый аэродинамический режим, изменение фотопериодизма [4] и явления электромагнитной природы [6].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) характеризуется высокими показателями заболеваемости, высокой степенью инвалидности, смертности и в настоящее время носит тенденцию к омоложению [5, 9]. У больных атеросклерозом возрастает скорость генерирования перекисей липидов. Измерение гидроперекисей коррелирует с ангиографическими изменениями стенок коронарных сосудов [5, 13].

У пришлого населения Крайнего Севера отмечено увеличение числа случаев возникновения инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У коренных жителей Крайнего Севера, ведущих традиционный образ жизни, инфаркт миокарда встречается сравнительно редко, распространенность

ИБС была ниже, чем у жителей средних широт [5, 11, 13, 14].

В норме уровни свободнорадикальных и антиоксидантных процессов находятся в динамическом равновесии. Нарушение баланса между этими двумя системами, развивающееся на фоне нарушения кровоснабжения миокарда, имеет значение для патогенеза ИБС. Является одной из причин нарушений метаболизма и функции миокарда, принимает участие в генезе болевого синдрома, нарушении ритма, приводит к снижению сократительной способности миокарда [2].

Цель исследования – оценка состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) организма у больных ИБС в зависимости от этнической принадлежности в условиях Севера.

Материал и методы исследований. Исследование было выполнено с участием 92 больных мужчин с ишемической болезнью сердца, в возрасте от 35 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии РБ №1-Национального центра медицины. Больные были разделены по этнической принадлежности на 2 группы: 1-я – якуты (коренные) – 52 чел., 2-я – русские (пришлые) – 40 чел., мужчины, приехавшие из разных городов России и ближнего зарубежья (Черкасск, Москва, Воронеж, Баку и др.), но проживавшие в момент исследования в условиях Севера.

Кровь для биохимических исследований забирали из локтевой вены в утренние часы натощак, спустя 12 часов после приёма пищи. Для исследования антиоксидантных показателей и продуктов свободно-радикального окисления использовали цельную кровь.

Для определения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных показателей были применены стандартные методики анализа. Биохимические анализы проводили на биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus» (Швейцария), с использованием реактивов «Biocon» (Германия). Содержание продуктов ПОЛ и АОЗ организма определяли на спектрофотометре «Specord-40».

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 19. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок, 95% доверительного интервала. Данные в таблицах представлены в виде M±m, где M – средняя, m – ошибка средней. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали непараметрические методы, критерий Стъюдента, корреляционный анализ по Спирмену. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Биохимические показатели сыворотки крови в среднем варьировали в пределах нормальных величин. В то же время имелись относительные различия в зависимости от этнической принадлежности. Согласно полученным данным, активность ферментов, участвующих в глюкозо-аланиновом шунте, была высокой у коренных жителей. Так, высокая активность гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ) была статистически достоверной и была выше в 1,79 раза у якутов, чем у русских. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) варьировала на верхней границе нормы у коренных жителей. Также у них по сравнению с пришлыми активность ГГТ и ЩФ сочеталась с более высоким уровнем общего белка. Возможно, это связано с активацией мембранных механизмов транспорта аминокислот и указывает на интенсивное заимствование аминокислот из тканей [10]. Статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями активности ГГТ и ЩФ ($r=0,386$, $p=0,001$) указывает на повышенную потребность клетки в аденозинтрифосфате (таблица).

Относительно низкий уровень общего белка, находящийся на нижней границе нормы, у пришлых мужчин по сравнению с коренными сочетался с низким уровнем мочевины. Была выявлена достоверная корреляция ($r=0,342$ $p=0,044$,) между содержанием мочевины и уровнем общего белка.

Коэффициент де Ритиса, показатель приспособительных реакций организма, был ниже нормы у пришлого населения. Отмечалась статистически достоверная корреляция уровня мочевины с коэффициентом де Ритиса ($r=0,615$, $p=0,002$).

Таким образом, низкий уровень как общего белка, так и мочевины, достоверно коррелирующих с низким уровнем коэффициента де Ритиса у пришлых жителей, указывает на признаки истощения функционального резерва организма.

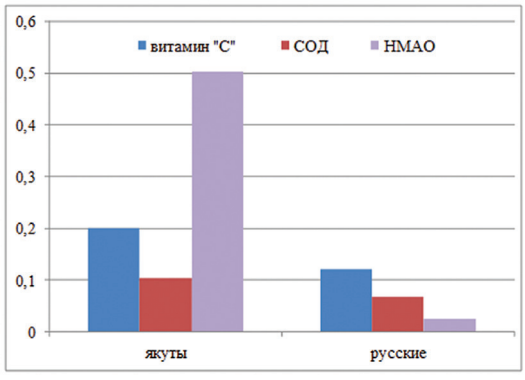
Показатели липидного обмена – общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП у больных ИБС соответствовали общепринятым нормам, хотя у пришлых мужчин уровень общего холестерина находился на верхней границе нормы. Уровень триглицеридов независимо от этнической принадлежности превышал нормальные величины. Различия показателей липидного обмена у обследованных лиц в зависимости от этнической принадлежности были статистически достоверными. Из-за нарушения соотношений атерогенных и антиатерогененных фракций холестерина у больных ИБС был высоким коэффициент атерогенности. При этом он превышал допустимые значения у якутов в 1,85, у русских в 2,39 раза.

Исследование антиоксидантов в крови выявило, что содержание витамина С у обеих групп было низким. При этом у якутов этот показатель хотя и был выше в 1,64 раза, чем у русских, но не соответствовал нормальному содержанию по норме, так, у якутов содержание витамина С было в 3,5 раза ниже нормы, а у русских – в 5,7 раза (норма 0,7-1,4 мкг).

Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных больных с ишемической болезнью сердца

Биохимический показатель	Национальность	
	якуты (n=29)	русские(n=26)
ГГТ, Ед/л	54,51±9,29*	30,47±5,26
ЩФ, Ед/л	150,86±10,58	141,23±11,34
Коэффициент де Ритиса	1,34±0,22	1,12±0,21
Мочевина, ммоль/л	5,28±0,56	5,06±0,48
Общий белок, г/л	71,90±0,91	64,34±4,83
Глюкоза, ммоль/л	4,90 ±0,32	4,68±0,29
Общий холестерин, ммоль/л	6,08±0,36	6,52±0,47*
Триглицериды, ммоль/л	2,01±0,20	2,33±0,32*
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,08*	0,84±0,10
ЛПНП, ммоль/л	3,99±0,34	4,27±0,44*
ЛПОНП, ммоль/л	0,99±0,11	1,05±0,14*
Ка	5,56±0,61	7,18±0,91*

*Достоверность различий $p<0,05$.



Антиоксидантные компоненты у больных ИБС в зависимости от этнической принадлежности

Уровень супероксиддисмутазы так же был низким у пришлых в 1,52 раза, чем у якутов. Содержание низкомолекулярных антиоксидантов у коренных был в 20,9 раза выше, чем у пришлых жителей (рисунок).

Уровень продукта пероксидации липидов МДА у лиц якутской национальности равнялся 3,50±0,49 мМ/л, у русских 4,89±0,66 мМ/л, данный факт свидетельствовал об усилении и интенсификации процессов ПОЛ.

Анализ состояния антиоксидантной защиты организма и перекисного окисления липидов определяли по коэффициенту АОЗ/ПОЛ. В качестве показателей антиоксидантной защиты организма были использованы содержания витамина «С», супероксиддисмутазы и низкомолекулярных антиоксидантов, а перекисного окисления липидов – накоплением малонового диальдегида. При этом у лиц коренного населения отмечалось статистически достоверное увеличение ($p<0,05$) $К_{АОЗ/ПОЛ}$ в 1,98 раза, чем у пришлых.

Заключение. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что у пришлого населения дизадаптационные процессы наиболее выражены. По рассчитанному нами $К_{АОЗ/ПОЛ}$ можно утверждать, что у больных коренного населения с ишемической болезнью сердца превалирование антиоксидантных процессов над перекисными происходит чаще, чем у русских, почти в 2 раза.

У лиц пришлого населения отмечается активация процессов липопероксидации, выраженная в накоплении малонового диальдегида, что может быть связано с дизадаптацией организма к экстремальным условиям Севера, а именно к холоду. Преобладание прооксидантных факторов над антиоксидантами свидетельствует о протекании оксидативного стресса. Пусковым механизмом реакции адаптации на стресс любого происхождения является активация процессов пероксидации. Физиологический смысл стресс-реакции заключается в экстренной мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма и создании положительного фона для осуществления реакций, направленных на поддержание гомеостаза в экстремальных условиях проживания [6, 7, 10].

По данным нашего исследования, у русских пациентов дислипидемия была наиболее выражена по сравнению с якутами. Это обусловлено повышением уровней триглицеридов и коэффициента атерогенности от нормальных величин у якутов на 15 и 46%, у русских на 27 и 58% соответственно.

Для полного представления о характере перекисных процессов в структуре перекисных повреждений в организме, а также для выбора рациональной антиоксидантной коррекции необходимо комплексное обследование, включающее оценку продуктов ПОЛ, а также уровня факторов, обеспечивающих защиту от возможных повреждений мембранного аппарата клетки интермедиатами пероксидации липидов.

Иными словами, у больных из пришлого населения с ишемической болезнью сердца дизадаптация к экстремальным условиям Севера происходит наиболее интенсивнее, чем у коренного населения.

Литература

1. Алексеева Т.И. Адаптационные процессы в популяциях человека / Т.И. Алексеева. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986. – 218 с.

Alekseeva T.I. Adaptation processes in human populations / T.I. Alekseeva. – M.: publ. of the Mosc. Univ., 1986. – 218 p.

2. Ланкин В.З. Перекиси липидов и атеросклероз / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Н.В. Кошелевцева // Кардиология. – 1987. – №2. – С.23-30.

Lankin V.Z. Lipid peroxidation and atherosclerosis / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, N.V. Koshelevtseva // Cardiology. – 1987. – №2. – P.23-30.

3. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. М.: Наука, 1981. –280 с.

Meerson F.Z. Adaptation, stress and prevention / F.Z. Meerson. – M.: Science, 1981. – 280 p.

4. Мостахов И.М. Климато-географическая характеристика Якутии / И.М. Мостахов. – Якутск, 1983. – 245 с.

Mostakhov I.M. Climato-geographical characteristics of Yakutia / I.M. Mostakhov // Yakutsk, 1983. – 245 p.

5. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г Оганов., Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – № 47 (1). – С. 4-7.

Oganov R.G. Prevention of cardiovascular diseases – a real way to improve the demographic situation in Russia / R.G. Oganov, G.Ya. Maslennikova // Cardiology. – 2007. – №47 (1). – P.4-7.

6. Орехов К.В. Экстремальные факторы Крайнего Севера и вопросы здоровья населения этого района / К.В. Орехов // Вестник АМН СССР. – 1979. – № 6. – С. 73-82.

Orekhov K.V. Extreme factors of the Far North and public health issues in the area / K.V. Orekhov // Bulletin of the AMS of the USSR. – 1979. – № 6. – P. 73-82.

7. Панин Л.Е. Полярный метаболический тип / Л.Е. Панин // Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. – Новосибирск, 1979. – С. 23-32.

Panin L.E. Polar metabolic type / Problems of human ecology in the Far North // Responsible ed. L.E. Panin. – Novosibirsk. – 1979. – P. 23-32.

8. Патология человека на Севере / П.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г, Марачев, А.П. Милованов. – МАН СССР. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.

The pathology of man in the North / P.P. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, A. G., Marachev, A.P. Milovanov. – MAN of the USSR. – M.: Medicine, 1985. – 415 p.

9. Роль дислипидемии в патогенезе сосудистых катастроф среди населения Заполярья / Л.Н. Маслов, Е.А. Вычужанова, А.С. Горбунов, С.Ю., Цибульников // Вестник РАМН. – 2014. – № 7-8. – С. 133-136.

The role of dyslipidemia in the pathogenesis of vascular accidents among the population of the Arctic Circle / L.N. Maslov, E.A. Vychuzhanova, A.S. Gorbunov, S.Yu. Tsibulnikov // Bulletin of the RAMS. – 2014. – № 7-8. – P. 133-136.

10. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.И. Покровский // Вестник РАМН. – 2002. – № 8. – С. 3-8.

Rosly I.M. Enzyme is an adaptive mechanism or marker of cytolysis / I.M. Rosly, S.V. Abramov, V.I. Pokrovsky // Bulletin of the RAMS. – 2002. – № 8. P. 3-8.

11. Тихонов Д.Г. Некоторые проблемы патогенеза и клинических проявлений атеросклероза (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни) на Крайнем Севере / Д.Г. Тихонов, В.П. Николаев, В.И. Седалищев // Тер. архив. 2011. – № 83 (1). – С. 63-69.

Tikhonov D.G. Some problems of pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertensive disease) in the Far North // D.G. Tikhonov, V.P. Nikolaev, V.I. Sedalishchev // Ther. arch., 2011. – № 83 (1). – P.63-69.

12. Экология человека: Словарь справочник / авт.-сост. Н.А. Агаджанян, И.Б. Ушаков, В.И. Торшин и др. / под общ. ред. Н.А. Агаджаняна. – М.: Экоцентр, 1997. –208 с.

Human ecology: dictionary reference book / author O.N. Aghajanyan, I.B. Ushakov, V.I. Torshin [et al.]; ed. N.A.Aghajanyan. – M.: ММП «Ecocenter», 1997. – 208 p.

13. Эпидемиология ишемической болезни сердца и особенности атеросклероза у мужчин Якутска / В.П. Алексеев, К.И. Иванов, В.В. Константинов и др. // Тер. архив. – 2001. – №73 (1). – С.12-18.

Epidemiology of coronary heart disease and features of atherosclerosis in Yakutsk men / V.P. Alekseev, K.I. Ivanov, V.V. Konstantinov [et al.] // Ther. arch. – 2001. – № 73 (1). – P. 12-18.

14. Melnikov V.N. Life span of people who died from cardiovascular diseases in Siberia: a comporative study of two populations / V.N. Melnikov // Int. J. Circumpolar. Health.-2003. №62 (3). – P. 296-307.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, Е.Е. Дьяконов,
С.С. Находкин, В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев,
С.С. Кузьмина, М.И. Томский, Т.Е. Бурцева, С.А. Федорова

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА SNP-МАРКЕРОВ ГЕНОВ НЕСОКРАТИТЕЛЬНОГО ТЕРМОГЕНЕЗА *UCP1 (rs1800592), UCP2 (rs659366)* И *UCP3 (RS2075577)* У ЯКУТОВ И ЧУКЧЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.13
УДК 575.162

Впервые был проведен анализ частоты аллелей полиморфизма генов *UCP1*-rs1800592, *UCP2*-rs659366 и *UCP3*-rs2075577 в популяциях якутов (n=281) и чукчей (n=39), проживающих в экстремальных климатических условиях Восточной Сибири. Выявлена повышенная частота аллеля A rs2075577 гена *UCP3* в популяциях якутов и чукчей, проживающих в условиях низких температур, что может быть связано со случайными популяционными эффектами или же свидетельствует о наличии адаптационных механизмов, связанных с терморегуляцией.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, несократительный термогенез, разобщающие белки, ген *UCP1*, ген *UCP2*, ген *UCP3*, адаптация, холодный климат, популяция якутов, популяция чукчей.

We revealed the increased frequency of allele A rs2075577 of the *UCP3* gene in populations of the Yakuts and Chukchi, living in low temperature conditions, that can be associated with random population effects or indicates the presence of adaptation mechanisms associated with thermoregulation.

Keywords: brown adipose tissue, nonshivering thermogenesis, uncoupling proteins, *UCP1* gene, *UCP2* gene, *UCP3* gene, adaptation, cold climate, Yakuts population, Chukchi population.

Введение. Недавно, в 2015 г., был описан первый гистологически подтвержденный случай нахождения бурой жировой ткани (БЖТ) в пробах, взятых с параортальной, паранефральных, подключичных и околотиреоидной областей постмортального тела взрослого жителя Якутии (54 года), проводившего большую часть своего времени вне помещений и подвергавшегося воздействию холода [1]. Считается, что БЖТ – это один из двух видов жировой ткани у человека и млекопитающих, который хорошо развит только у новорожденных и у животных, впадающих в спячку [8]. Основной функцией ткани является участие в механизме терморегуляции посредством несократительного термогенеза и выделения энергии в виде тепла [16]. В отличие от белых адипоцитов (клетки белой жировой ткани), имеющих одну крупную жировую каплю, в адипоцитах БЖТ имеется несколько небольших жировых капель и множество митохондрий, содержащих большее количество железа (в цитохромах), что и обуславливает бурый цвет ткани [9]. Считается, что БЖТ развилась у млекопитающих в процессе эволюции для защиты организма от гипотермии [16] и является факультативной, то есть активируется только при длительном холодовом воздействии [6, 7, 10].

Особенностью БЖТ является высокая экспрессия гена *UCP1* (*uncoupling protein* 1 – разобщающий белок 1), кодирующего белок термогенин, который, в свою очередь, уменьшает градиент протонов в окислительном фосфорилировании и ослабляет работу АТФ-синтазы митохондрий, тем самым стимулируя несократительный термогенез [2]. В 1997 г. были обнаружены гомологи разобщающего белка 1 – *UCP2* и *UCP3* [19, 20]. Ген *UCP2* широко экспрессируется в адипоцитах белой жировой ткани и в β-клетках поджелудочной железы, тогда как ген *UCP3* экспрессируется главным образом в скелетных мышцах и в меньшей степени в БЖТ [21]. В настоящее время известно, что разобщающие белки *UCP2* и *UCP3* участвуют в регуляции метаболизма адипоцитов БЖТ [17] и транспортируют жирные кислоты через митохондриальную мембрану во время несократительного термогенеза [5, 12, 15]. Таким образом, считается, что одними из наиболее вероятных генов-кандидатов, связанных с адаптацией к холодному климату, являются гены, участвующие в несократительном термогенезе, такие как *UCP1*, *UCP2* и *UCP3* [13]. В свою очередь, адаптация к различным факторам окружающей среды может происходить как за счет появления и распространения новых мутаций, так и за счет изменения частоты аллелей генов, присутствовавших ранее в генофонде популяции [11]. Возможно, что у популяций, проживающих в холодном климате, частота аллелей генов, потенциально связанных с несократительным термогенезом, будет отличаться от частоты в популяциях, проживающих в более теплом климате.

В связи с вышесказанным, **целью** настоящей работы является анализ полиморфизма генов *UCP1*, *UCP2* и *UCP3,* участвующих в несократительном термогенезе, в популяциях якутов и чукчей, проживающих в условиях низких температур, в сравнении с более южными популяциями Азии.

Материалы и методы. Выборка якутов (YAK) включала 281 чел., женского (n=186) и мужского (n=95) пола, средний возраст которых 19,84±1,97 года, и была подразделена на три группы согласно этно-территориальной принадлежности: северные (N.YAK, n=16), вилюйские (V.YAK, n=67) и центральные якуты (C.YAK, n=198). Выборка чукчей (CHU) включа-

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., магистрант Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., н.с.; Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова: **ДЬЯКОНОВ Егор Егорович** – студент., diakonov2007@mail.ru, **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – инженер-исследователь, sergnahod@mail.ru, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – аспирант, **КУЗЬМИНА Саргылана Семеновна** – к.б.н., доцент; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., гл. врач ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т.П. Дмитриевой», **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, bourtsevat@rambler.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., sardaanafedorova@mail.ru.

ла 39 чел. женского (n=18) и мужского (n=21) пола, средний возраст которых составил 14,23±2,62 года. Из открытых источников проекта «1000 Genomes» [18] была получена информация о частоте встречаемости изучаемых нами полиморфизмов для популяций китайцев – CHB (n=103), CHS (n=108) и CDX (n=99), японцев – JPT (n=104), вьетнамцев – KHV (n=101). Таким образом, итоговая выборка составила 835 чел. Популяции, проживающие в субарктическом (CHU; N.YAK) и на границе умеренного и субарктического климата (V.YAK; C.YAK), были объединены в группу «Север Азии». Популяции, проживающие в умеренном (CHB), субтропическом (JPT; CHS; CDX) и субэкваториальном (KHV) климате, были объединены в группу «Юг Азии» (рис.1).

Данная работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП. На взятие образцов крови было получено информированное письменное согласие всех обследованных индивидов или их родителей (г. Якутск, протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

Генотипирование выполнялось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Оригинальные олигонуклеотидные праймеры были подобраны с использованием программы FastPCR (http://primerdigital.com/) (табл.1). Для полиморфизмов rs1800592 (*UCP1*) и rs659366 (*UCP2*) для эндонуклеазы рестикции *Ksp22I* и *BspFNI*, соответственно, были использованы естественные сайты рестрикции (рис. 2, А, Б). Для полиморфизма rs2075577 (*UCP3*) был использован искусственный сайт рестрикции, созданный для эндонуклеазы *RsaNI* с помощью mismatch-обратного праймера, отличающегося от матричной последовательности на 1 нуклеотид, где

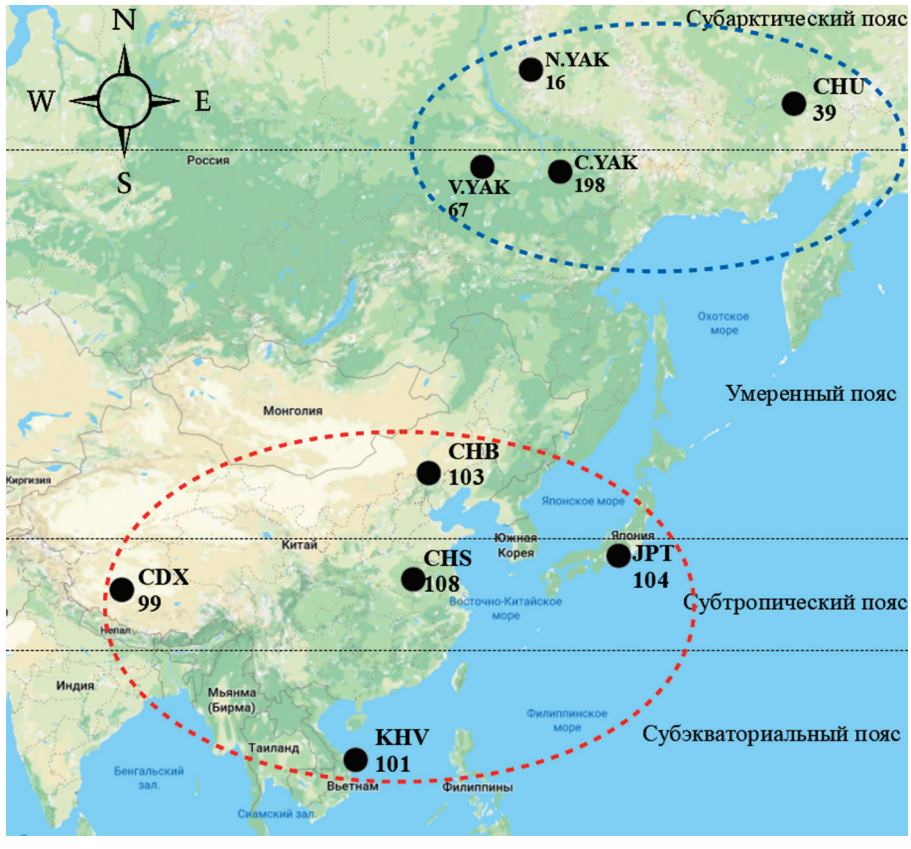


Рис.1. Регионы проживания исследуемых популяций, «Север Азии»: N.YAK – северные якуты, V.YAK – вилюйские якуты, C.YAK – центральные якуты; CHU – чукчи; «Юг Азии»: CHB, CHS, CDX – китайцы; JPT – японцы; KHV – вьетнамцы

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидных праймеров и способы детекции для rs1800592 гена *UCP1*, rs659366 гена *UCP2* и rs2075577 гена UCP3

Ген	SNP	Мажорный аллель	Минорный аллель	Последовательность праймеров от 5'®3' конца	Размер амплицируемого фрагмента	Рестриктазы	Результаты электрофоретического разделения
UCP1	rs1800592	A	G	F: 5'–ACATTTTGTGC AGCGATTTCTG-3' R: 5'–TTCACCACTT CTGACAGGCT–3'	301 п.н.	*Ksp22I*/ T↑GATCA	В норме один сайт рестрикции, размеры фрагментов 36 п.н. и 265 п.н. При наличии мутации сайт рестрикции отсутствует, размер фрагмента 301 п.н.
UCP2	rs659366	T	C	F: 5'–AGCGTGACCT CACGCTCCTA–3' R: 5'–GACTGAACGT CTTTGGGACTCCGT–3'	299 п.н.	*BspFNI*/ CG↑CG	В норме один сайт рестрикции, размеры фрагментов 178 п.н. и 121 п.н. При наличии мутации сайт рестрикции отсутствует, размер фрагмента 299 п.н.
UCP3	rs2075577	A	G	F: 5'-GGGACTGGAA CCCAAGTCT-3' R: 5'-ACGACATCCT CAAGGAGAAGCTGCTGGAGTA-3'	249 п.н.	*RsaNI*/ G↑TAC(G)	В норме один сайт рестрикции, размеры фрагментов 218 п.н. и 32 п.н. При наличии мутации сайт рестрикции отсутствует, размер фрагмента 249 п.н.

гуанин (G) заменяется на цитозин (C) (рис. 2,В).

Детекция была проведена с помощью стандартной ПЦР, с последующим гидролизом продуктов амплификации эндонуклеазами рестрикции и электрофорезом в 3%-ном агарозном геле, при напряжении 120В (рис. 3,А-В).

Статистический анализ частоты выявленных мажорных аллелей полиморфизмов rs1800592 гена *UCP1*, rs659366 гена *UCP2* и rs2075577 гена *UCP3* проведен с помощью программы Sampling, любезно предоставленной M. Macaulay и M. Metspalu (Тарту, Эстония), статистически значимыми считали различия на 99% уровне значимости.

Результаты. На первом этапе исследования с помощью разработанного нами способа детекции были определены частота полиморфизмов rs1800592 гена *UCP1*, rs659366 гена *UCP2* и rs2075577 гена *UCP3*, а также частота мажорных аллелей исследованных нами SNP-маркеров у северных, вилюйских, центральных якутов и чукчей, и в изучаемых нами популяциях китайцев, японцев, вьетнамцев (табл.2).

Далее мы провели сравнительный анализ частоты полиморфизмов rs1800592, rs659366, rs2075577 в девяти изучаемых нами популяциях Азии, проживающих в различных климатических поясах (от субарктического и умеренного до субтропического и субэкваториального).

Сравнительный анализ показал, что: частота аллеля А rs1800592 гена *UCP1* в группе «Север Азии» (61,8%, ДИ: 56,8-66,7%) статистически не отличалась от группы «Юг Азии» (53,4%, ДИ: 49,4-57,4%) (p>0,01) (рис.4,А); частота аллеля Т rs659366 гена *UCP2* в группе «Север Азии» (49,5%, ДИ: 44,5-54,6%), по сравнению с группой «Юг Азии» (41,5%, ДИ: 37,7-45,5%) также статистически не отличалась (p>0,01) (рис.4,Б); частота аллеля А rs2075577 гена *UCP3* в группе «Север Азии» (66,7%, ДИ: 61,8-71,4%) была достоверно выше по сравнению с группой «Юг Азии» (42,3%, ДИ: 38,4-46,3%) (p<0.01) (рис.4,В).

Обсуждение. В настоящей работе впервые был проведен анализ частоты аллелей полиморфизма генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs659366) и *UCP3* (rs2075577) в популяциях якутов и чукчей, проживающих в экстремальных климатических условиях Восточной Сибири, где были зарегистрированы наиболее низкие температуры атмосферного воздуха (-71°C). Для обнаружения сигналов адаптации к холоду

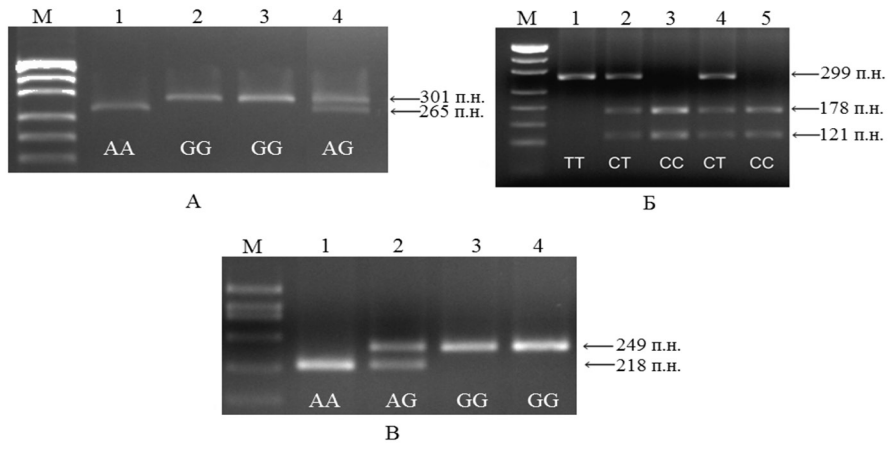


Рис.2. Результаты электрофореграмм rs1800592 гена UCP1 (А), rs659366 гена UCP2 (Б) и rs2075577 гена UCP3 (В)
Для А–В: М – маркер молекулярного веса pUC19/MspI. А – колонка 1 – образец ДНК с генотипом АА (265 п.н.), кол. 2, 3 – образцы ДНК с генотипами GG (301 п.н.), кол. 4 – образец ДНК с генотипом AG (301 и 265 п.н.); Б: кол. 1 – образец ДНК с генотипом ТТ (299 п.н.), кол. 2, 4 – образцы ДНК с генотипами СТ (299, 178 и 121 п.н.), кол. 3, 5 – образцы ДНК с генотипами СС (178 и 121 п.н.); В: кол. 1 – образец ДНК с генотипом АА (218 п.н.), кол. 2 – образец ДНК с генотипом AG (249 и 218 п.н.), кол. 3, 4 – образцы ДНК с генотипами GG (249 п.н.)

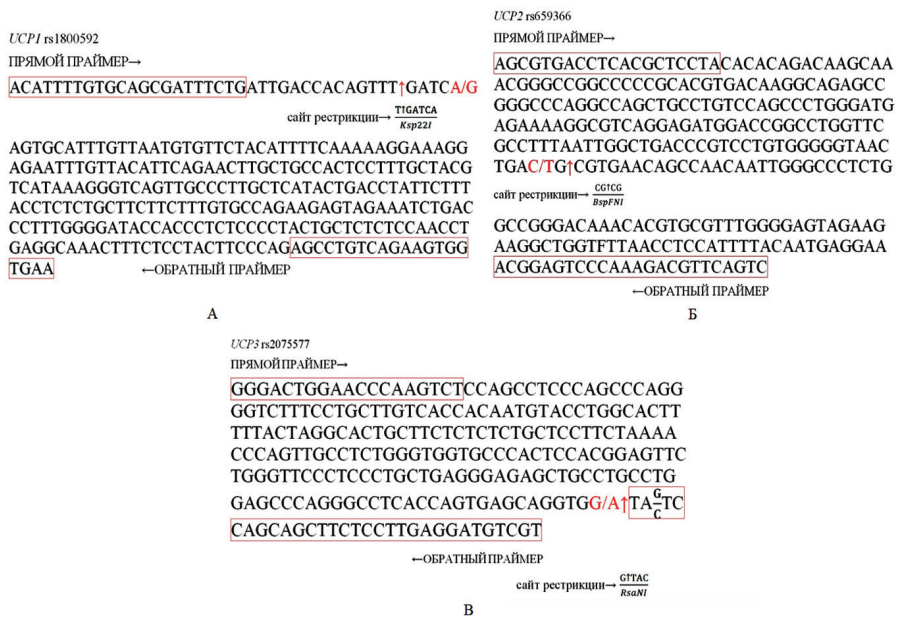


Рис.3. Дизайн ПЦР-ПДРФ анализа rs1800592 гена *UCP1* (А), rs659366 гена *UCP2* (Б) и rs2075577 гена *UCP3* (В)

был проведен анализ частоты аллелей между популяциями, проживающими в относительно холодном климате (субарктический и умеренный климатический пояс), по сравнению с популяциями, проживающими в относительно теплом климате (субтропический и субэкваториальный климатический пояс). В результате сравнительного анализа статистически значимая повышенная частота была найдена для аллеля А полиморфизма rs2075577 гена *UCP3* в группе «Север Азии» по сравнению с группой «Юг Азии». Полученные результаты о повышенной частоте аллеля А полиморфизма rs2075577 гена *UCP3* в популяции якутов и чукчей, проживающих в условиях более низких температур по сравнению с другими популяциями Азии, могут быть связаны со случайными популяционными эффектами (для популяции якутов характерен выраженный эффект основателя по отцовским линиям Y-хромосомы) [4], или же могут свидетельствовать о наличии адаптационных механизмов, направленных на повышение холодоустойчивости. В целом полученные нами данные согласуются с ранее полученными результатами о причастности генов *UCP1* (rs1800592), *UCP2* (rs659366) и

Таблица 2

Частота полиморфизмов генов *UCP1*, *UCP2* и *UCP3* в девяти популяциях Азии, проживающих в различных климатических поясах

	Популяция	n	Климатический пояс	*UCP1* rs1800592	*UCP2* rs659366	*UCP3* rs2075577
				Аллель А	Аллель Т	Аллель А
«Север Азии»	Чукчи (CHU)	39	субарктический	0,62	0,52	0,71
	Северные якуты (N.YAK)	16	субарктический	0,62	0,46	0,62
	Вилюйские якуты (V.YAK)	67	умеренный	0,60	0,50	0,69
	Центральные якуты (C.YAK)	198	умеренный	0,62	0,51	0,65
«Юг Азии»	Китайцы (CHB)	103	умеренный	0,49	0,47	0,47
	Японцы (JPT)	104	субтропический	0,53	0,53	0,54
	Китайцы (CHS)	108	субтропический	0,56	0,35	0,36
	Китайцы (CDX)	99	субтропический	0,53	0,38	0,37
	Вьетнамцы (KHV)	101	субэкваториальный	0,54	0,34	0,35
	Всего	n=835				

Примечание: n – количество индивидов; CHB – Han Chinese, Benjing, China; JPT – Japanese in Tokyo, Japan; CHS – Southern Han Chinese, China; CDX – Chinese Dai in Xishuangbanna, China; KHV – Kinh Ho Chi Minh City, Vietnam.

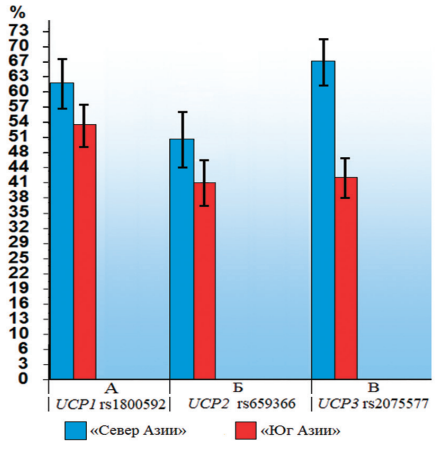


Рис. 4. Сравнительный анализ частоты мажорных аллелей полиморфизма генов *UCP1* (А), *UCP2* (Б), *UCP3* (В) в популяциях «Север Азии» и «Юг Азии»

UCP3 (rs1800849, rs2075577) к несократительному термогенезу в популяциях человека [3, 14].

Так, группой отечественных исследователей была исследована частота аллелей 28 генов, потенциально связанных с адаптацией к холодному климату (к низким температурам) в популяциях Северной Евразии, в том числе якутов (n=102) и чукчей (n=95). В результате этих исследований была установлена значимая связь полиморфизмов rs1800592 гена *UCP1* и rs1800849 гена *UCP3* с климатическими (температура) и с географическими (широта и долгота) переменными. Однако при проведении дополнительного FDIST-теста авторами не было зафиксировано сигналов действия направленного отбора для полиморфизмов rs1800592 гена *UCP1* и rs1800849 гена *UCP3* [3]. Другая исследовательская группа из Чикагского университета, используя эволюционный подход, протестировала гипотезу о том, что высокая экспрессия генов разобщающих белков (*UCP1*-rs1800592, *UCP2*-rs659366 и *UCP3*-rs1800849) может свидетельствовать об адаптации к холодному климату [14]. Для этого они рассчитали корреляции частоты аллелей с переменными зимнего климата для этих полиморфизмов с генотипированием 52 мировых популяций. Было обнаружено, что высокая частота аллеля А rs1800592 гена *UCP1* встречается в популяциях, проживающих в высоких географических широтах, где наблюдается минимальное количество солнечного излучения. Также было обнаружено, что частота мажорных аллелей нескольких полиморфизмов (rs1800849, rs2075577) гена *UCP3* имеет сильные корреляции с температурой, связана с холодоустойчивостью и, по-видимому, представляет собой несколько независимых сигналов направленного отбора. Однако для полиморфизма rs2075577 гена *UCP3* частота аллелей, представленная в проекте HapMap, была доступна только для одиннадцати популяций человека [14].

В целом необходимы дальнейшие исследования по изучению механизмов несократительного термогенеза, связанных с БЖТ у человека, в особенности необходимо уточнение роли генов разобщающих белков *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* как наиболее перспективных генов-кандидатов, участвующих в механизмах термогенеза и адаптации человека к холодному климату.

Выводы. Таким образом, полученные результаты о повышенной частоте аллеля А полиморфизма rs2075577 гена *UCP3* в популяции якутов и чукчей, проживающих в условиях низких температур, по сравнению с другими, более южными популяциями Азии, могут быть связаны со случайными популяционными эффектами, или же свидетельствовать о наличии адаптационных механизмов, связанных с генами несократительного термогенеза и направленных на повышение холодоустойчивости.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Бурая жировая ткань и экстремально холодный климат / М.И. Томский [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С.44-45.

Brown fat tissue and extremely cold climate / M.I. Tomsky [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – № 1. – P.44-45.

2. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера / Д. Нельсон, М. Кокс. – М.: Бином, 2014. – Т.2. – С.586.

Nelson D. Basics of Lenindger biogeochemistry / D. Nelson, M. Koks. – M.: Binom, 2014. – V.2. – P.586.

3. Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения Северной Евразии / В.А. Степанов [и др.] // Генетика. – 2017. – Т.53, №11. – С.1254-1266.

The search for genetic markers of adaptation to climate in the population of the Northern Eurasia / V.A. Stepanov [et al.] // Genetics. – 2017. – V. 53. – №11. – P.1254-1266.

4. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia / S.A. Fedorova [et al.] // BMC Evol Biol. – 2013. –.Т. 13. – №. 1. – P.127.

5. Brand M.D. Physiological functions of

the mitochondrial uncoupling proteins *UCP2* and *UCP3* / M.D. Brand, T.C. Esteves // Cell metabolism. – 2005. – T. 2. – №. 2. – P.85-93.

6. Cannon B. Brown adipose tissue: function and physiological significance / B. Cannon, J.A.N. Nedergaard // Physiological reviews. – 2004. – T.84. – №.1. – P.277-359.

7. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men / W.D. van Marken Lichtenbelt [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2009. – T.360. – №.15. – P.1500-1508.

8. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source / S. Gesta [et al.] // Cell. – 2007. – T.131. – №.2. – P.242-256.

9. Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue / S. Enerbäck // New England Journal of Medicine. – 2009. – T.360. – №19. – P.2021-2023.

10. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity / M. Saito [et al.] // Diabetes. – 2009. – T.58. – №.7. – P.1526-1531.

11. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N.S. Enarrah [et al.] // Nature Genet. – 2002. –30. –P.233-237.

12. Loss of *UCP2* impairs cold-induced non-shivering thermogenesis by promoting a shift toward glucose utilization in brown adipose tissue / A. Caron [et al.] // Biochimie. – 2017. – T. 134. – P.118-126.

13. Nedergaard J. Uncoupling proteins: current status and therapeutic prospects: Meeting on Uncoupling Proteins / J. Nedergaard, D. Ricquier, L.P. Kozak //EMBO reports. – 2005. – T.6. – №.10. – C. 917-921.

14. Population genetic analysis of the uncoupling proteins supports a role for *UCP3* in human cold resistance / A.M. Hancock [et al.] // Mol Biol Evol. –2011. –№1. –P.601-614.

15. Schrauwen P. Putative function and physiological relevance of the mitochondrial uncoupling protein-3: involvement in fatty acid metabolism? / P. Schrauwen, J. Hoeks, M.K.C. Hesselink // Progress in lipid research. – 2006. – T.45. – №.1. – P.17-41.

16. Tam C.S. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets / C.S. Tam, V. Lecoultre, E. Ravussin // Circulation. – 2012. – T. 125. – №. 22. – P.2782-2791.

17. The expression of *UCP3* directly correlates to *UCP1* abundance in brown adipose tissue / K.E. Hilse [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. – 2016. – T.1857. – №.1. – P.72-78.

18. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation // Nature. 2015. V. 526. P. 68–74. doi 10.1038/nature15393

19. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia / C. Fleury [et al.] // Nature genetics. – 1997. – T.15. – №.3. – P.269.

20. Uncoupling protein□3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue□specific expression / O. Boss [et al.] // FEBS letters. – 1997. – T. 408. – №. 1. – P.39-42.

21. *UCP3* and its putative function: consistencies and controversies / M.E. Harper [et al.] // Biochem Soc Trans. – 2001. – №6. – P.768-73.

А.Т. Дьяконова, Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева, Н.П. Филиппова, В.В. Додохов, Л.М. Неустроева, М.А. Варламова, Х.А. Куртанов

ПОЛИМОРФИЗМ RS738409 ГЕНА АДИПОНУТРИНА (*PNPLA3*) СРЕДИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.14
УДК 575.176

С целью выявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) был изучен полиморфизм rs738409 гена адипонутрина (*PNPLA3*) среди коренных жителей Севера в Республике Саха (Якутия). Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании СД 2 типа и НАЖБП, характеризующейся накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве. В последнее время большое значение придается генетической обусловленности НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ген адиопонутрина, полиморфизм.

In order to detect non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) we studied polymorphism rs738409 of adiponutrin gene (*PNPLA3*) among native northerners in the Sakha (Yakutia) Republic.

Epidemiological data indicate the frequent combination of type 2 diabetes and NAFLD, characterized by accumulation of lipids both in the hepatocytes themselves and in the intercellular space. Recently, great importance is attached to the genetic conditionality of NAFLD.

Keywords: diabetes mellitus type 2, insulin resistance, adiponutrin gene, polymorphism.

Введение. Проблема адаптации к условиям Севера активно изучается в мире. Достижения отечественной науки связаны с выявлением физиологических, психических, биохимических особенностей организма, коренных различий в состоянии организма северян и жителей средних широт. К настоящему времени является установленным фактом, что при адаптации человека к экстремальным природным условиям Севера происходит перестройка всех видов обмена белков, жиров, углеводов, витаминов, макро– и микроэлементов. Под постоянным воздействием низких температур, организм человека нуждается в высоком уровне энергетического обмена, который в свою очередь сопровождается значительным потреблением липидов.

Метаболизм организма переходит на качественно новый уровень гомеостаза, отличающийся большим использованием на энергетические нужды жиров и белков и меньшим использованием углеводов.

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в последнее время выявлена их связь с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая характеризуется накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве, ассоциируется с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и относится к наиболее часто встречающимся хроническим заболеваниям печени [1-2].

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа инсулинорезистентны (ИР), часто страдают ожирением, имеют дислипидемию и повышенную активность печеночных ферментов, для них характерна тенденция к накоплению жира в печени независимо от индекса массы тела (ИМТ), тем самым они имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [3]. В последнее время большое значение придается генетической обусловленности НАЖБП. Выделяется значение

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с.., sonata608@yandex.ru, **ФИЛИППОВА Наталья Павловна** – к.б.н., доцент, с.н.с., inniah1970@list.ru, **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – к.б.н., н.с., **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – м.н.с., **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru.

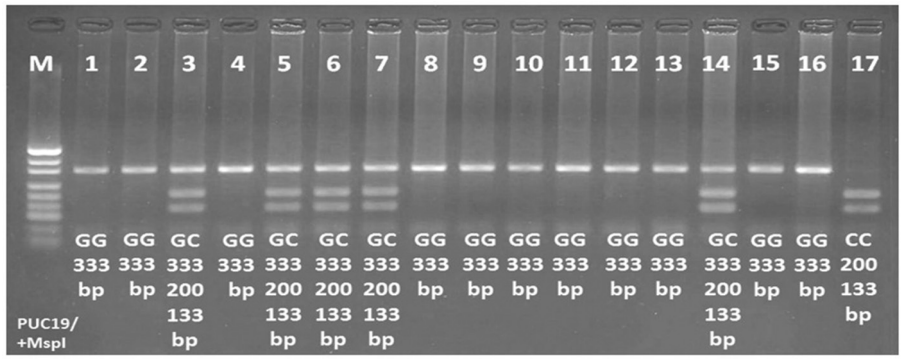
гена *PNPLA3*, кодирующего синтез белка-фермента адипонутрина.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) показал, что SNP в гене *PNPLA3* влияют на уровни ферментов печени в плазме. Аллель G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* сильно связан с НАЖБП, а также с увеличением показателей АСТ и АЛТ, уровня ферритина и стадии фиброза у пациентов с НАЖБП [4]. С **целью** выяснить генетический фон НАЖБП в якутской популяции пациентов, страдающих СД 2-го типа, в настоящей работе проведен анализ полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3*.

PNPLA3 в основном экспрессируется в печени и обладает липазной активностью триацилглицерина. Мутация I148M связана со сниженной активностью триглицерид-липазы, как показано в исследованиях с рекомбинантным белком *PNPLA3*. Это приводит к накоплению триглицеридов в клетках печени, но уменьшает выделение липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) в кровообращение. Сниженные концентрации липидов в крови могут уменьшить осаждение липидов в стенке кровеносных сосудов. Происходит естественная реакция организма на холод, так называемая «периферическая вазоконстрикция», которая заключается в том, чтобы сохранить (поддержать) внутреннюю температуру тела с помощью сужения кровеносных сосудов.

Материал и методы исследований. Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs 738409 гена *PNPLA3* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП (УНУ «Геном Якутии», рег. №USU_507512). В исследовании участвовали коренные жители Севера, живущие в РС(Я). Исследование проводили с письменного согласия участников. Протестировано 153 образца ДНК пациентов с диагнозом СД 2-го типа, 105 из которых принадлежал женщинам, 48 – мужчинам. Группой сравнения служила выборка из 84 здоровых добровольцев, мужчин (n=26) и женщин (n=58).

Критериями включения в исследование были: отсутствие поражения печени хроническими вирусными гепатитами; у всех исследуемых были исключены: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова; отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л).



Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *PNPLA3* в 4%-ном агарозном геле. 17 – генотип CC, 3, 5, 6, 7, 14 – генотип GC, 1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16 – генотип GG. M – маркер PUC19/+Msp.bp – пар оснований

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) I148M (rs738409) определяли с помощью ПЦР-ПДРФ метода.

Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась стандартными парами праймеров (форвард праймер: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3' и реверс праймер: 5'-CCGACACCAG TGCCCTGCAG-3') (ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва) для анализа полиморфизма rs738409. Состав реакционной смеси для ПЦР (общий объем реакционной смеси – 25 мкл): 13 мкл ddH2O, 2,5 мкл 10хПЦР буфер, 2,5 мкл 25 mMMgCl2, 2,5 мкл 2,5 mMdNTPMix, 1,5 мкл (10 pkmol/ мкл) каждого олигонуклеотидного праймера, 0,3 ед. (1,5 ед.) «hotstart» Taq-полимеразы и 3 мкл ДНК. ПЦР проводили в термоциклере MJ Mini Gradient Thermal Cycler («BioRad»).

Температурные условия ПЦР были следующими: 95°C – 5 мин, затем 37 циклов при 94°C – 30 с, 66°C – 30 с и 72°C – 40 с и заключительная элонгация при 72°C – 5 мин. Затем продукты ПЦР разрезали с помощью рестриктазы BstF5 I (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 16 ч при 65°C. Разрезанные ПЦР-продукты подвергали горизонтальному электрофорезу в 1,5%-ных агарозных гелях, окрашенных этидиум бромидом, в буфере 1xTBE при 120В в течение 1 ч и визуализировали с использованием гельдокументирующей системы («Vilber Lourmat», Франция).

Детекция ПДРФ продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4%-ного агарозного геля, окрашенного бромистым этидием, с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при 120В в течение 1 ч. Визуализацию рестрикционных продуктов проводили в UV-лучах с использованием гельдокументирующей системы («Vilber Lourmat», Франция) (рисунок).

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов: CC генотип 200 и 133 п.н., CG генотип – 333, 200 и 133 п.н., GG генотип -333 п.н.

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программ: OfficeMicrosoftExcel 2010, Statistica 8.0. Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частоты аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по Nei. Результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группе больных СД 2-го типа и здоровых не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель G ($p < 0,001$) и гомозиготный генотип GG. У исследованных мужчин обеих групп аллель G достоверно преобладал над аллелем C ($p<0,05$) (табл.1).

Выявленная высокая частота аллеля G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3*, ассоциированного с накоплением жира в печени, в изученных выборках, возможно, связана с приспособительными качествами организма к экстремальным природным условиям Севера. Известно, что жирные кислоты, поступая в кровяное русло, попадают в печень и мышцы, где ос-

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3*

	n		Генотип, %			Аллель		χ^2	p
			CC	CG	GG	C	G		
	Больные СД 2								
Женщины	105	Н	8,57	30,48	60,95	0,238	0,762	2,688	0,101
		О	5,67	36,28	58,05				
Мужчины	48	Н	16,67	25,00	58,33	0,292	0,708	7,488	0,006
		О	8,51	41,32	50,17				
	Здоровые								
Женщины	58	Н	6,90	36,21	56,90	0,250	0,750	0,069	0,793
		О	6,25	37,50	56,25				
Мужчины	26	Н	23,08	15,38	61,54	0,308	0,692	10,613	0,001
		О	9,47	42,60	47,93				

новным энергетическим источником служит гликоген. Воздействуя на процесс распада гликогена, они действуют как фактор разобщения окисления и фосфорилирования, вызывая меньший конечный выход АТФ и больший конечный выход тепла. По данным проекта «1000 геномов» в Азии высокая частота аллеля G встречается у японцев (42,3%). В своих исследованиях японской популяции больных СД 2-го типа M. Ueyama, N. Nishida [8] и H. Kan с соавт. [5] отмечают высокую частоту аллеля G (48-48,8%). Низкая частота аллеля G отмечается среди афроамериканцев, в популяции она составляла 19%, среди больных СД 2 – 13,7% [7].

При сравнении средних значений биохимических показателей крови у носителей различных генотипов гена *PNPLA3* (rs738409) в группе больных СД 2 типа выявили повышенный уровень триглицеридов, глюкозы натощак и гликированного (гликозилированного) гемоглобина, остальные показатели были в пределах нормы (табл. 2).

В исследованной выборке диабетиков наиболее высокое содержание триглицеридов в крови выявлено у носителей генотипа GG по сравнению с носителями генотипов CC и CG, что согласуется с полученными данными в исследованиях Jean-Michel Petit и соавт. [7], которые обнаружили связь полиморфизма *PNPLA3* rs738409 с содержанием жира в печени независимо от общего и висцерального ожирения и резистентности к инсулину. Они полагают, что адипонутрин может быть важным ключом к пониманию механизмов, связанных с различием между жировой печенью и жировой печенью без метаболических последствий, таким образом накопление жира в печени может быть метаболически доброкачественным.

Заключение. В результате исследования гена *PNPLA3* у якутов с СД 2-го типа установлено, что распределение частоты аллелей и генотипов гена *PNPLA3* (rs738409) находится в соответствии с законом Харди-Вайнберга. У больных СД 2-го типа обнаружена высокая частота аллеля G (69,5-74,7%) с преобладанием генотипа GG (55,8-58,2%).

Таким образом, установлено, что частота мутантного аллеля функционального полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* выше, чем в других известных мировых популяциях. Нормально функционирующий белок гена *PNPLA3* регулирует активность триглицеридной гидролазы и ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты. Следовательно, можно предположить, что высокая частота мутантного аллеля G полиморфизма I148M гена *PNPLA3* у якутов с СД 2-го типа может являться адаптацией организма к низким температурам. Изучение гена адипонутрина может быть важным ключом к пониманию механизмов адаптации к низким температурам иметаболических процессов у коренного населения Севера.

Таблица 2

Средние клинические показатели больных СД 2 типа в зависимости от генотипа

Показатель	CC (n=16)	CG (n=40)	GG (n=78)	Норма
Холестерин, ммоль/л	5,38±0,37	4,96±0,73	5,04±0,52	в пределах 3,2-5,6
Триглицериды, ммоль/л	2,04±0,31	1,71±0,59	2,32±0,11	в пределах 0,41-1,8
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,08	1,32±0,45	1,33±0,40	0,78-1,81
ЛПНП, ммоль/л	2,89±0,32	3,02±0,87	2,86±0,59	1,71-3,5
АСТ, Ед/л	18,82±1,83	21,53±0,48	19,70±0,39	Женщины – менее 31 Мужчины – менее 37
АЛТ, Ед/л	20,38±3,42	22,69±0,57	22,86±0,32	Женщины – менее 34 Мужчины – менее 45
АСТ/АЛТ	1,11±0,15	1,04±0,39	0,97±0,53	0,91-1,75
Hb. A 1c, %	8,48±0,56	8,34±0,59	8,71±0,55	4-6,2 %
Общий билирубин, мкмоль/л	9,47±1,09	9,41±0,62	10,15±0,26	3,4-17,1
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,51±0,96	8,84±0,76	9,19±0,53	3,89-5,83

Литература

1. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности / Е.В. Бирюкова, С.В. Родионова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С.130-135.

Biryukova E.V. Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease are diseases of the present / E.V. Biryukova, S.V. Rodionova // Medical almanac. – 2017. – № 6 (51). – P.130-135.

2. Исследование ассоциации полиморфизма гена *PNPLA3*с неалкогольной жировой болезнью печени в узбекской популяции / M.M. Каримов, Д.А. Далимова, Г.Н. Собирова [и др.] // Евразийский журнал внутренней медицины. – 2015. – № 02 (02). – С.25-27.

Association of *PNPLA3* gene polymorphism with non-alcoholic fatty liver disease in the Uzbek population / M.M. Karimov, D.A. Dalimova, G.N. Sobirova [et al.] // Eurasian Journal of Internal Medicine. – 2015. – №02 (02). – P.25-27.

3. Association of *PNPLA3* SNP rs738409 with liver density in africanamericans with type 2 diabetes mellitus / AJ. Cox, MR. Wing, JJ. Carr, [et al.]Diabetes & metabolism. 2011. – Vol. 37,№5. – P.452-455. doi:10.1016/j.diabet.2011.05.001.

4. Association of the rs738409 polymorphism in *PNPLA3* with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease / K. Hotta, M. Yoneda, H. Hyogo [et al.] // BMC Med. Genet. – 2010. – Vol. 11. – P.172.

5. Kan H. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus / H. Kan, H. Hyogo, H. Ochi // Hepatol Res. – 2016. – Vol.46–E146–E153. doi: 10.1111/hepr.12552.

6. Costs and consequence associatiated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes / A. Sinha, M. Ragan, T. Hoerger [et al.] // Diabetes Care.– 2010.– Vol. 33.– P. 695–700.

7. Specifically *PNPLA3*-Mediated Accumulation of Liver Fat in Obese Patients with Type 2 Diabetes / J-M. Petit, B. Guiu, D. Masson, L.[et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95.– №12.– P.E430–E436 https://doi.org/10.1210/jc.2010-0814

8. The impact of *PNPLA3* and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus/ M. Ueyama, N. Nishida, M. Korenaga [et al.] //J Gastroenterol. –2015.– Vol.51(4).– 370-9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6. Epub 2015 Sep 3.

9. Association of *PNPLA3* with non-alcoholic fatty liver disease in a minority cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study/ LE.Wagenknecht, ND.Palmer, DW.Bowden [et al.] // Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.– 2011.– Vol.31(3). – P.412-416. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02444.x.

10. http://www.internationalgenome.org/

II. ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ

С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских, С.А. Дудариков, Н.П. Красавина, Л.С. Корнеева

ДЕЙСТВИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ. КРИОПРОТЕКТОРЫ И СРЕДСТВА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.15
УДК: 504.75.05, 574.24

Температура является важнейшим фактором окружающей среды, воздействующей на человека и животных. Действие низких температур на биологические объекты зависит от степени филогенетической зрелости организма и реализуется посредством различных механизмов в условиях in vitro и in vivo. В сообщении обсуждаются вопросы механизмов холодового и ишемического повреждения биологических объектов, рассматриваются механизмы повреждения тканей и органов после отогревания и препараты криозащиты биологических объектов. Особое внимание уделено препаратам с антиоксидантными свойствами для фармакологической защиты тканей от холодовой ишемии.

Ключевые слова: механизмы действия холода на организм, препараты, предупреждающие криоповреждения биологических объектов.

Temperature is the most important environmental factor affecting humans and animals. The effect of low temperatures on biological objects depends on the degree of phylogenetic maturity of the organism and is realized through various mechanisms including in vitro and in vivo conditions. The report discusses the mechanisms of cold and ischemic damage to biological objects, examines the mechanisms of damage to tissues and organs after heating and cryoprotection products of biological objects. Particular attention is paid to preparations of pharmacological protection of tissues with antioxidant properties from cold ischemia.

Keywords: cold action on the body, preparations preventing cryo–damage of biological objects.

1.1. Механизмы криоповреждения биологических объектов

При воздействии низкой температуры окружающей среды на биологические объекты, в том числе и организм, в целом имеют место, как правило, два основных механизма повреждающего действия холода [1, 22, 25, 28-30]. Первый, наиболее очевидный механизм, это прямое криоповреждение. Холодовое воздействие имеет решающее значение тогда, когда низкая температура приводит к отморожению или используется для консервации клеток, клеточных взвесей и тканей.

Повреждение биологических объектов развивается как во время охлаждения, так и во время отогревания. Еще до превращения воды в твердую фазу резко замедляется скорость обменных процессов, в клетках происходят глубокие сдвиги в активности ферментов. При развитии криоповреждений большое значение имеет образование льда, которое происходит по-разному в зависимости от скорости замерзания [12]. В случае медленного охлаждения кристаллизация воды вначале происходит во внеклеточных жидкостях, поскольку они имеют более высокую точку замерзания, чем протоплазма и ядро. Этот процесс приводит к увеличению концентрации солей и других веществ во внеклеточном пространстве и нарушению осмотического равновесия. Начинается выход воды из клеток, массы льда вне клеток постепенно растут, а клетки, теряя воду, подвергаются обезвоживанию и осмотическому сжатию. Этот процесс до известного предела способствует сохранению жизни клеток, так как потеря ими воды, в свою очередь, увеличивает концентрацию солей и коллоидов в протоплазме, препятствуя её замерзанию.

Однако продолжение процесса ведёт к «осмотическому шоку», нарушая проницаемость мембран. После достижения температуры тканей -21,2°С начинают кристаллизоваться соли, разрываются мембраны и наступает смерть клеток.

В условиях быстрого охлаждения процессы обезвоживания не успевают развиться, мелкие кристаллы образуются и внутри, и вне клеток. Микроскопическое исследование при этом выявляет минимальные изменения, однако протоплазма клеточных элементов уже находится в состоянии тяжёлой дезорганизации, ведущей к гибели клеток, главным образом за счёт повреждения мембранных структур.

Таким образом, обобщая факторы, вызывающие повреждение клеток при прямом действии холода (замораживании), можно выделить следующие из них:

1) сжатие клеток внеклеточным льдом;

2) повышение концентрации вне– и внутриклеточных электролитов;

3) нарушение проницаемости мембран в результате изменения клеточных липопротеидов (фазовый переход и разделение липидов и белков в плоскости мембраны);

4) разрывы мембран вследствие быстрой потери воды;

5) патологические смещения pH;

6) механические разрывы мембранных структур внутриклеточным льдом;

7) термальный шок при отогревании.

Второй, наиболее вероятный механизм действия низкой температуры на организм в целом – лишь при температуре окружающей среды ниже -30°С на открытых участках тела могут возникать отморожения, обусловленные повреждающим действием холода непосредственно на ткани [18]. В большинстве случаев отморожения развиваются тогда, когда уровень местной гипотермии тканей явно недостаточен, чтобы сразу вызвать их гибель, Она наступает в результате нарушения обменных процессов, развивающихся на фоне прогрессирующих расстройств кровообращения.

Говоря о механизмах расстройства периферического кровотока при отморожениях, ряд авторов [18, 26] пусковым моментом считает стойкий и длительный спазм периферических сосудов, возникающий под влиянием возбуждающего действия симпатической нервной системы, активирующей-

ФГБОУ ВО Амурская ГМА: **ЦЕЛУЙКО Сергей Семёнович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, agma.agma@yandex.ru, **ЗАБОЛОТСКИХ Татьяна Владимировна** – ректор, **КРАСАВИНА Надежда Павловна** – д.м.н., проф., **КОРНЕЕВА Лариса Сергеевна** – к.м.н.; **ДУДАРИКОВ Сергей Александрович** – к.м.н., директор микрохирургического Центра Амурской областной детской клинической больницы, врач травматолог-ортопед.

ся при холодовом стрессе. При температуре от +12 до +8°С прекращается диссоциация оксигемоглобина и кровь не отдаёт тканям кислород. Дальнейшее снижение температуры приводит к полному нарушению кровообращения. Эритроциты склеиваются в «монетные столбики» и закупоривают капилляры, наступает прогрессирующая окклюзия микроциркуляторной системы [6,7]. В данном случае играет свою роль и то, что холод является специфическим активатором внутреннего механизма гемокоагуляции, что ведёт к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию [18].

Таким образом, местную холодовую травму следует рассматривать как острую ишемию (полную или неполную) с последующим развитием ранних и поздних постишемических расстройств [11].

1.2 Механизмы ишемического повреждения биологических объектов

В норме клетки функционирующих органов получают энергию путём окисления субстратов, приносимых кровью (глюкозы, жирных и аминокислот, а также кетонов). В случае клеток печени и мышечных клеток энергия может быть также получена путём расщепления эндогенного гликогена. В пределах клеток энергия запасается в виде циклических фосфатов: АТФ, креатин–фосфата и других нуклеотидов. Постоянство состава клеточной среды поддерживается благодаря многочисленным химическим реакциям, катализируемым энзимами, согласованность которых обеспечивается гуморальными механизмами регуляции.

Ишемия приводит к прекращению или значительному ограничению притока в клетку питательных веществ и кислорода. Метаболизм становится анаэробным; гликолиз не способен поддержать в клетке нормальный уровень высокоэнергетических фосфатов. Распад АТФ обусловливает увеличение клеточных уровней аденозина, инозина и гипоксантина. Истощение клеточных энергетических запасов инактивирует K–Na–зависимую АТФ, фермент, питающий мембранный K–Na–насос. Натрий и хлориды, свободно гидратируемые ионы, в норме активно исключаемые из клетки, начинают проникать через мембрану по градиенту концентрации. Поскольку осмотическая сила негидратируемых клеточных белков и анионов более не сбалансирована вытеснением натрия, вода проникает в клетку, все более и более увеличивая её. Митохондриальное окисление невозможно, и кальций проникает в цитозоль и митохондрии. Экспериментальное воспроизведение перегрузки цитозоля ионами кальция показало, что повреждение биомембран, развивающееся в данном случае, сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования, однако проникновение кальция в клетку не является единственным механизмом влияния холодовой ишемии на функции митохондрий [32].

Анаэробный метаболизм временно использует запасы глюкозы для производства АТФ, но при этом также образуется молочная кислота, что приводит к прогрессирующему внутриклеточному ацидозу, а в последующем к активации лизосомальных ферментов и гибели клетки.

Большинство клеток и органов способно противостоять острой ишемической гипоксии в течение 30–60 мин без необратимых повреждений [10,11], однако чувствительность различных тканей к ишемии неодинакова.

Эндотелиальные клетки сосудов более чувствительны к гипоксии, а нарушения микроциркуляции, возникающие в результате повреждения данных клеток, ведут к усугублению ишемических расстройств. В норме форменные элементы крови, благодаря имеющейся у них возможности к деформации, свободно проходят через капилляры, размер которых может быть меньше диаметра эритроцитов и особенно лейкоцитов, и транскапиллярный обмен осуществляется нормально. Это происходит благодаря функционированию системы ауторегуляции микроциркуляции, предусматривающей в том числе нормальную функцию эндотелия, в частности продукцию им простациклина и окиси азота (NO). NO непрерывно синтезируется из L–аргинина при участии фермента NO–синтетазы. Основной мишенью для NO являются гладкомышечные клетки артерий и артериол: стимулируя гуанилатциклазу NO повышает в клетках концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к расслаблению сократительных элементов и вазодилатации. Подобно простациклину, NO подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. В физиологических условиях эндотелий осуществляет активный транспорт метаболитов между кровью и периваскулярными тканями. В нем синтезируются и разрушаются метаболиты, которые регулируют взаимодействие компонентов крови со стенкой сосуда [24].

С падением тканевой температуры снижается способность эритроцитов к деформации и возрастает их агрегационная способность [41]).

В условиях ишемии нарушается регулирующая функция ряда вазоактивных субстанций, в первую очередь простагландинов, которые в нормальных условиях обладают антитромботическим действием и стимулируют функцию лейкоцитов и эндотелия. В результате начинает активироваться система защиты микроциркуляции, которая предназначена для обеспечения адекватного взаимодействия тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелия. Активация клеток крови в условиях ишемии сопровождается выделением из них ряда вазоактивных субстанций (цитокинов), состоящих из мелких полипептидов. Лейкоциты выделяют следующие цитокины: фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15), фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), протеолитические ферменты, кислородные радикалы. Тромбоциты выделяют серотонин, тромбоксан А2, ингибитор активатора плазминогена, ФАТ. Перечисленные продукты цитокинной деятельности в свою очередь активируют гранулоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и др.

Повреждённый эндотелий высвобождает фактор Виллебранда и ингибиторы активатора плазминогена. В эндотелии, так же как в тромбоцитах и лейкоцитах, образуются рецепторы адгезии. Нейтрофилы, индуцированные IL-1 и TNF, секретируют лизосомальные протеазы – эластазу, коллагеназу, токсичные метаболиты кислорода, которые повреждают микроциркуляторное русло, вызывая повышение сосудистой проницаемости, геморрагию и микротромбоз. Действие гидролаз реализуется в развитии некроза эндотелия, разрушении базальной мембраны, облегчении эмиграции гранулоцитов. Наряду с интерлейкинами важную роль в патогенезе тканевого повреждения играет упомянутый выше ФАТ, выделяемый различными клетками организма. Источниками его происхождения являются фосфолипиды клеточных мембран. Гиперпродукция ФАТ влияет главным образом на развитие микроциркуляторных расстройств в связи с активацией и гиперагрегацией тромбоцитов [24].

Перечисленные процессы сопровождаются местной гипоксией и метаболическим ацидозом, развитием эндотелиального и тканевого отёка, образованием тромбоцитарных и лей-

коцитарных «пробок» в микрососудах, приводящих к капиллярной обструкции и посткапиллярной адгезии клеток крови [20], что и приводит к усилению ишемических расстройств.

Принципиальным отличием холодовой ишемии от ишемии кардиоваскулярного генеза является то, что процессы клеточной деградации в первом случае замедлены благодаря охлаждению, однако не прекращаются совсем, поэтому ишемические расстройства при отморожениях конечностей обратимы лишь до некоторой степени [10,11]. Простое охлаждение от +37°С до 0°С увеличивает толерантность большинства органов к ишемии с 1 – 2 до 12 ч [20].

Опыт холодовой консервации печени указывает на то, что степень повреждения клеточных мембран органа достоверно возрастает с увеличением продолжительности периода холодовой ишемии [18]. Сходные данные получены при изучении влияния длительности холодовой ишемии на сохранность клеток эндотелия артериальных сосудов [35]. Данное обстоятельство, по мнению авторов, является предпосылкой для возникновения постишемических расстройств после согревания.

1.3. Механизмы повреждения тканей и органов после отогревания

Не менее, если не более разрушительные процессы развиваются и после восстановления тканевой температуры. На клеточном уровне в период холодовой ишемии накапливаются токсические конечные продукты анаэробного метаболизма; после восстановления адекватного кровотока они поступают в кровь, обусловливая развитие реперфузионного синдрома.

Свободные радикалы, накапливающиеся в клетках в виде кислородных синглетов до токсических концентраций, приводят к вторичному повреждению клеточных мембранных структур. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран является одним из типов нормального метаболического процесса и протекает непрерывно с низкой эффективностью во всех тканях организма. Ферментные системы (дисмутаза, каталаза, глютатионовая система), которые в обычных условиях инактивируют образующиеся свободные радикалы, оказываются в большинстве своём повреждёнными низкой температурой; эндогенные клеточные антиоксиданты (неферментативная часть антиокислительной системы), включая витамин Е, аскорбиновую кислоту, соли селена, быстро истощаются в период холодовой ишемии [12].

Повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь стенок эндотелия сосудов, ведёт к усилению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразованию с началом восстановления кровотока, повышению проницаемости сосудистой стенки, сопровождающемуся сгущением крови. Таким образом, восстановление тканевой температуры после краткого периода возобновления кровотока ведёт к прогрессированию ишемии с той только разницей, что в данном случае процессы клеточного аутолиза ничем более не сдерживаются. Клеточные элементы гибнут, в окружающих очаг некроза тканях начинается воспалительный процесс [23].

1.4. Механизмы криозащиты биологических объектов

Для защиты клеток от прямого повреждающего действия холода (обычно в целях их консервации) используют различные жидкие среды и химические соединения – криопротекторы. Основополагающим в этом плане стало исследование Polge C.et al. [38,39], показавшее, что при глубоком охлаждении сперматозоиды можно защищать от повреждения с помощью глицерина, который фактически стал первым известным криопротектором.

Помимо упомянутого глицерина к числу традиционных криопротекторов относятся такие широко известные вещества, как диметилсульфоксид (ДМСО, димексид), поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль с различной молекулярной массой.

Часть из этих криопротекторов (глицерин, ДМСО, полиэтиленгликоль) хорошо проникают в клетки в процессе их замораживания, чем уравновешивают осмотический градиент при отогревании и модифицируют кристаллы льда таким образом, что они становятся рыхлыми и не наносят больших разрушений клетке.

Опыт использования полиэтиленгликоля с молекулярной массой 20 тыс. Да (Дальтон) (ПЭГ-20) в консервации органов, взятых для трансплантации, показывает, что он снижает степень воспалительного ответа у донора после произведённой трансплантации [34]. Авторы полагают, что данный эффект объясняется способностью ПЭГ – 20 уменьшать степень ишемического и реперфузионного повреждения тканей. Недостатком данной группы соединений является то, что для эффективной криозащиты биологических объектов необходимо использовать растворы достаточно высокой концентрации (например 5%-ный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в растворе Рингера), что обусловливает их цитотоксический эффект. Димексид также способен усиливать активность и токсичность большинства лекарственных препаратов [2].

Другая группа криопротекторов (поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, декстран, оксиэтилированный крахмал) в клетку проникает мало. Эти вещества фиксируются главным образом на внешней мембране клеток, стабилизируя её как в процессе замораживания, так и отогревания. Эти вещества малотоксичны, однако их эффективность с точки зрения криозащиты все-таки ниже, чем у проникающих в клетку [12].

На основе простых криопротекторов создаются сложные консервирующие растворы. Главное требование к раствору, предназначенному для холодовой консервации, – включение в его состав соединений, обладающих осмотической активностью, что позволяет осуществлять эффективную профилактику клеточного отёка. К таким веществам относятся большие анионы типа лактата (молекулярная масса 358 Da), а также неэлектролиты, к примеру полисахариды (молекулярная масса 505 Da) или цитратные хелаты магния (молекулярная масса 1000 Da). Глюкоза (молекулярная масса 180 Da) для этих целей непригодна, поскольку способна медленно проникать в клетки, стимулируя производство молочной кислоты и катионов водорода путём анаэробного гликолиза. Поэтому глюкоза в сложных консервирующих растворах должна быть заменена сахарозой.

Другое важное требование к сложному консервирующему раствору – эффективный буфер (фосфатный или цитратный) для купирования клеточного ацидоза. Важность двух вышеупомянутых механизмов криопротекции может быть проиллюстрирована тем фактом, что 2-компонентный раствор, состоящий только из сахарозы и фосфатного буфера, успешно применяется для холодовой консервации почки и сравним по эффективности с гораздо более сложным «раствором Университета Висконсин» [40].

Электролитный состав сложных консервирующих растворов может быть довольно вариабельным. Свободно проникающий через мембрану хлорид-анион обычно заменяют лактатом, глюконатом или хелатным цитратным

комплексом. Консервирующие растворы обычно имеют высокую концентрацию калия (130 ммоль/ л) и низкую концентрацию натрия (30 ммоль/ л). Поскольку такая высокая концентрация калия способна вызывать брадикардию, растворы подобного состава нельзя использовать для ранней системной внутривенной инфузии. Высокая концентрация калия в растворах также оказывает вазоспастический эффект, что существенно снижает устойчивость тканей к холодовой ишемии. В связи с вышеизложенным, наиболее эффективными в практическом отношении являются консервирующие растворы с соотношением Na/ K как 130/ 30 ммоль/л, при условии присутствия в них буферных систем, осмоактивных веществ и низкой концентрации хлоридов.

В состав многих консервирующих растворов входят ионы магния, поскольку они участвуют в формировании хелатов с цитратом, делая клеточную мембрану непроницаемой для последнего. Напротив, содержание кальция в большинстве растворов очень низкое, либо этот ион исключён совсем, поскольку повреждение клетки в процессе холодовой ишемии связано с проникновением внутрь её кальция.

Среди сложных растворов, используемых для холодовой консервации органов и тканей, наиболее известен раствор, разработанный Southard et al. (41) в результате анализа множества факторов, влияющих на эффективность консервации. Этот раствор получил название «раствор Университета Висконсин» (UW–solution). Он содержит осмоактивные вещества (D–лактат, раффинозу), фосфатный буфер, ингибиторы свободнорадикального окисления, комплексоны (глутатион, аллопуринол), предшественники энергетических метаболитов (аденозин), вазоактивные агенты, гормоны (стероиды, инсулин), а также коллоид (гидроксиэтил, крахмал). Данный раствор доказал свою клиническую эффективность в хранении целых органов, используемых в трансплантации [32,41], поскольку кроме криопротекторов включает в себя фармакологические препараты, предохраняющие ткани консервируемого органа от холодовой ишемии, о чем будет сказано ниже.

Перспективы улучшения условий холодового хранения биологических объектов связаны с введением в состав сложных консервирующих растворов таких средств противоишемической защиты тканей, как блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, трифлуоперазин), а также устойчивых аналогов простациклина.

1.5 Механизмы фармакологической защиты тканей от холодовой ишемии

Исследования последних десятилетий в области молекулярной биологии показали, что патологические процессы при острой ишемии холодового и кардиоваскулярного генеза развиваются по одним и тем же закономерностям. Установлено, что при этих состояниях имеет место активация свободнорадикального и перекисного окисления липидов, медиаторов воспаления, молекул адгезии и др., которые принимают активное участие в повреждении клеточных и субклеточных структур с развитием микротромбоза на уровне микроциркуляторного русла [22, 25, 28-30].

В связи с этим целесообразным представляется выделение особой группы фармакологических препаратов, используемых для защиты тканей от холодовой ишемии. Поскольку изменения, развивающиеся в тканях под действием холодовой ишемии, являются основой для развития постишемических расстройств, эти же препараты можно рассматривать и как средства профилактики реперфузионного синдрома, возникающего после восстановления тканевой температуры и адекватного кровотока.

Холод является специфическим активатором начальных механизмов гемокоагуляции [36]. Однако использование антикоагулянтов для профилактики и лечения артериальных тромбозов оказывается неэффективным (в отличие от венозных тромбозов). Это обусловлено тем, что существует большая разница в механизмах образования тромбов в артериях и венах, что в значительной степени связано с различной скоростью кровотока, определяющего структурные особенности и состав тромбов. Артериальный тромб состоит в основном из тромбоцитов с малым количеством фибриногена, поскольку значительная часть прокоагулянтного материала удаляется из тромботического очага быстрым током крови ещё до того, как произошла активация коагуляционного механизма. В венозном тромбе аккумулируется прежде всего фибрин, тромбоциты же задерживаются в местах турбулентного тока крови, в области клапанов [24]. Поэтому наиболее эффективными для профилактики артериального тромбоза, развивающегося при холодовой ишемии, являются ингибиторы функции тромбоцитов, к которым относятся [4]:

1) ингибиторы циклооксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота);

2) ингибиторы фосфодиэстеразы и аденилатциклазы (дипиридамол, тиклопидин, пентоксифиллин);

3) селективные ингибиторы тромбоксантинсинтетазы (производные имидазола);

4) стимуляторы синтеза простациклина (производные пиразолина, пентоксифиллин, дериваты кумарина и никотиновой кислоты);

5) антагонисты ионов кальция;

6) простаноиды;

7) ингибиторы высвобождения тромбоцитарных компонентов (сулоктидил, пирацетам).

Таким образом, основной мишенью действия тромбоцитарных антиагрегантов являются циклооксигеназа, тромбоксан и простациклинситетазы тромбоцитов и сосудистой стенки.

Среди перечисленных препаратов наиболее популярной и доступной является ацетилсалициловая кислота. Под её влиянием происходит, с одной стороны, блокада циклооксигеназы тромбоцитов, ведущая к торможению их агрегации, с другой – снижение синтеза простациклина сосудистой стенки, мощного антиагрегационного и антитромботического фактора. Степень угнетения синтеза простациклина зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты: малые дозы (3,5 мг/ кг) угнетают тромбоцитарную циклоокисигеназу и агрегацию тромбоцитов при незначительном торможении синтеза простациклина, с увеличением дозы (5-10 мг/ кг) антиагрегационный эффект препарата повышается незначительно, но происходит полная потеря антиадгезивных свойств эндотелия сосудов [3].

Для профилактики артериального и венозного тромбоза применяют средства, не столь выражено влияющие на синтез простациклина, в частности тиклопидин или тиклид, являющийся наиболее эффективным антиагрегационным агентом [5]. Препарат ингибирует АДФ–индуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке, нормализует эритроцитарную деформируемость. Применяют препарат в дозе 250 мг 2 раза в сут. Однако выраженный антитромбоцитарный эффект наступает с 10-х сут лечения в отличие от ацетилсалициловой кислоты, достоверно снижающей активность тромбоцитов с первых же дней приёма. Поэтому тиклид можно использовать лишь как средство профилактики ише-

мических повреждений при предполагаемом холодовом воздействии.

Как было отмечено, тромбоцитарными антиагрегантами являются многие лекарственные средства различного механизма действия, некоторые из них обладают более многопрофильным действием и будут описаны ниже.

С целью профилактики и лечения постишемических расстройств, в частности тромбообразования, больным показано применение антикоагулянтов, наиболее распространённым из которых является гепарин. В частности, у больных с отморожениями конечностей гепарин вводят в дозе до 60000-80000 ЕД в сут в течение 7 – 10 дней [7,8].

В последние годы в онтологической практике стали активно применять низко-молекулярные гепарины (фраксипарин), обладающие выраженной антитромботической активностью и оказывающие быстрое и продолжительное действие.

Наиболее эффективными с точки зрения противоишемической защиты тканей оказываются так называемые вазоактивные препараты комплексного действия. Среди препаратов данной группы часто используют пентоксифилпин (трентал), который помимо выраженного влияния на тромбоцитарный гемостаз, способствует снижению агрегации тромбоцитов и повышению их пластических свойств, увеличивает содержание в тканях ц–АМФ, а также обладает простациклинстимулирующим действием [19]. Он ингибирует противовоспалительный эффект различных цитокинов (IL – 1 и TNF), а также их супероксидную продукцию [24]. Пентоксифиллин наиболее эффективен при применении в дозе 1200 мг в сутки.

Наиболее «старым» вазоактивным препаратом является никотиновая кислота и её дериваты. Она играет существенную роль в жизнедеятельности организма, участвуя в окислительно-восстановительных процессах, улучшает углеводный обмен. Никотиновую кислоту используют в составе внутривенных инфузатов для профилактики и лечения расстройств микроциркуляции в виде 1%-ного раствора [21].

Достаточно давно как вазоактивное средство комплексного действия для профилактики и лечения ишемических нарушений используют курантил, который снижает агрегацию тромбоцитов в связи с его способностью блокировать фосфодиэстеразу [24,37]. Он обладает также выраженным сосудорасширяющим действием, хотя снижения системного артериального давления при его приёме, как правило, не происходит. Возможно применение препарата в больших дозах (75 – 150 мг 3 раза в сут), но только в случае приёма внутрь, поскольку при внутривенном введении развивается синдром «межкоронарного обкрадывания».

Из нестероидных противовоспалительных препаратов, которые, как уже отмечалось выше, обладают антиагрегационными свойствами, в лечении холодовой ишемии и постишемических нарушений нашла применение мефенамовая кислота. Препарат является производным антраниловой кислоты, имеющей элементы структурного сходства с салициловой кислотой и её производными. По механизму действия мефенамовая кислота близка к другим нестероидным противовоспалительным препаратам, по способности угнетать синтез простагландинов занимает промежуточное место между бутадионом и индометацином. Противовоспалительный эффект связан: с нормализующим влиянием на повышенную проницаемость капилляров и улучшением процессов микроциркуляции; уменьшением активности ферментов, участвующих в синтезе «медиаторов воспаления» (гистамина, брадикинина, серотонина и др.); снижением образования АТФ и уменьшением энергетического обеспечения биохимических процессов; наличием фибринолитической активности. С целью профилактики и лечения отморожений мефенамовую кислоту применяют внутрь в дозировке 50 мг/ кг [1].

Антагонисты ионов кальция (верапамил, дилтиазем, коринфар) снижают общее периферическое сопротивление, блокируя патологически возрастающий при ишемии трансмембранный ток ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Блокаторы кальциевых каналов также повышают перфузию миокарда и улучшают его сократительную функцию [26]. Данные препараты способны предупреждать развитие отдаленных постишемических расстройств, тормозя пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов.

Учитывая особенности патогенеза холодовой ишемии, важное значение в лечении её последствий играют препараты, обладающие антиоксидантной активностью. К числу антиоксидантов, нашедших широкое применение в медицинской практике в нашей стране, относится эмоксипин – водорастворимое соединение из класса 3–оксипиридинов. Участие в разнообразных молекулярных реакциях и влияние на ряд ферментных систем организма обусловливают широкий спектр фармакологической активности эмоксипина [13,14]. Как антиоксидант, эмоксипин тормозит образование гидроперекисей фосфолипидов – предшественников простагландинов и лейкотриенов. Последние же могут обусловить гемодинамические нарушения, развивающиеся при холодовой травме, и кроме того, инициируемая лейкотриенами воспалительная реакция является одной из причин расстройств микроциркуляции в реактивном периоде острой холодовой травмы [40].

Не связано с антиоксидантными свойствами эмоксипина его влияние на систему свёртывания крови. В дозе 20 мг/ кг препарат вызывает увеличение времени свёртывания крови. Этот эффект зависит от способности эмоксипина образовывать комплекс с гепарином, а также является результатом торможения процесса полимеризации фибрина [13,14]. Снижение под влиянием эмоксипина как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов, напротив, объясняется неспецифическим антиоксидантным действием препарата, тормозящим активность фосфодиэстеразы тромбоцитов [17].

Но главное свойство эмоксипина – это доказанная в эксперименте in vivo способность ингибировать перекисное окисление липидов при воздействии на организм низких температур, увеличивая активность компонентов антиокислительной системы в большей степени, чем токоферола ацетат в аналогичных условиях, что позволяет отнести эмоксипин к числу криопротекторов [14].

Среди перспективных препаратов антиоксидантного ряда, используемых для предупреждения вредного воздействия холода на организм, хорошо зарекомендовал себя изотиорбамин (ТБ–6), синтезированный в Одесском государственном университете кандидатом химических наук С.Г. Соболевой под руководством академика А.В. Боготского, при участии доктора химических наук Л.А. Литвиновой. Препарат изотиорбамин является производным пиримидина с выраженными антигипоксантными свойствами и представляет собой порошок белого цвета со слабым специфическим запахом, хорошо растворимый в воде и в 95%-ном этиловом спирте [13,14].

В ходе проведённого комплексного исследования действия препарата выявлено, что благодаря своему мембра-

ностабилизирующему действию в условиях общего охлаждения организма изотиорбамин препятствует повреждению ультраструктурных элементов кардиомиоцитов, снижая цену адаптации к охлаждению и предупреждая при этом нарушения гемодинамики. Кроме того, изменения морфологии нервного аппарата лёгких под влиянием холодового стресса при одновременном введении ТБ–6 были менее выражены [16].

Установлено, что введение ТБ–6 в эксперименте достоверно предупреждает развитие гиперкоагуляции как результата холодового стресса у подопытных животных [16]. Полученные результаты свидетельствуют, что ТБ–6 угнетает свёртываемость крови, вызывает гипофибриногенэмию, активирует систему фибринолиза, повышает противосвертывающую активность крови. При изучении тромбоцитов под влиянием ТБ–6 выявлено антиадгезивное, антиагрегационное и дезагрегирующее действие препарата. Причём в сравнении с гепарином ТБ–6 вызывает менее грубые изменения свёртывающей системы. Ещё одно преимущество антикоагулянтного действия ТБ–6 перед гепарином состоит в большей длительности действия (в 6 раз) и возможности использования различных путей введения. Увеличение дозы с 10 до 50 мг/ кг не приводит к нарастанию гипокоагуляции [13,14].

Кроме того, использование ТБ–6 в качестве средства профилактики холодового стресса повышает уровень регенераторных процессов в костной ткани, снижает риск развития периостальных реакций при холодовом повреждении костей в эксперименте [9, 15,16].

Весьма перспективными средствами противоишемической защиты тканей признаны препараты простагландинов, такие как вазапростан и илопрост [24]. Илопрост уже достаточно хорошо зарекомендовал себя в лечении отморожений [32,42].

Наиболее перспективными средствами являются биофлавоноидные соединения. ООО «Аметис» (г. Благовещенск, Амурская область) получает из амурской лиственницы дигидрокверцетин (таксифолин) – ДКВ. Это соединение, по данным мировой литературы, обладает мощным антиокислительным эффектом. Первые сведения о получении дигидрокверцетина датируются 1948 г., когда Pew J.C. [38] опубликовал данные о том, что из комельной части деревьев, относящихся к породе лиственных, можно получать соединения, именуемые в дальнейшем флавоноиды (дигидрокверцетины). В России профессор Н.А. Тюкавкина в 60-х гг. в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО АН получила дигидрокверцетин (ДКВ) из даурской лиственницы.

Помимо мощного антиоксидантного эффекта дигидрокверцетин обладает достаточно выраженным эффектом в инактивации цитотоксических веществ.

Хотелось бы сделать акцент на сообщении об увеличении эффекта антитоксического действия ДКВ по отношению к ацетоальдегиду (первому продукту в цепи переработки организмом этилового спирта) [43,44]. Помимо этих эффектов дигидрокверцетин обладает антидиабетическим действием – снижает содержание сахара в крови [31]. Также, по данным литературы, он обладает способностью снижать содержание липопротеидов низкой плотности (предвестники атеросклеротического процесса) в плазме крови и в печени [43]. Отмечено, что ДКВ обладают и противоопухолевым эффектом [33,34].

Флавоноид-дигидрокверцетин, полученный из даурской лиственницы, обладает противорадиационным, противовирусным и иммунорегулирующим действиями.

Как видно из данных литературы, точки приложения дигидрокверцетина многообразны. Эта информация позволяет на сегодняшний день использовать ДКВ как основу для создания пищевых добавок (БАДов) и лекарственных субстанций, так и как материал для создания производства фармацевтических препаратов, обладающих широким спектром профилактических и лечебных свойств.

Проведённые предварительные экспериментальные исследования на кафедре гистологии и биологии Амурской медицинской академии показали, что дигидрокверцетины, полученные из амурской лиственницы, действительно обладают мощной антиокислительной активностью (АОА) при холодовом повреждении [22, 25, 27, 28, 29, 30].

Учитывая данные литературы, проведённые работы по определению АОА ДКВ необходимо провести исследования по дальнейшему изучению свойств ДКВ, получаемых из амурской лиственницы.

Из экспериментальных направлений хотелось бы оценить влияние ДКВ на коагуляционный и агрегационный гемостаз, на тромбоцитопоэтическую активность костного мозга при различных моделях индуцирования перекисного окисления липидов.

Литература

1. Алеутский Н.Н. Средство для профилактики и лечения отморожений: Патент на изобретение №2072847./ Н.Н. Алеутский, А.И. Белых, О.В. Буюклинская, Р.Г. Малахова, Э.А. Малых, Н.А. Назаренко // Государственный реестр изобретений РФ. – 1997.

Aleutsky N.N. A remedy for the prevention and treatment of frostbite: the patent for the invention №2072847 / N.N. Aleutsky, A.I. Belykh, O.V. Buyuklinskaya, R.G. Malakhova, E.A. Malykh, N.A. Nazarenko // The state register of the inventions of the Russian Federation. – 1997.

2. Балабанова Р.М. Диметилсудьфоксид как проводник вазоактивных препаратов при лечении системной склеродермии / Р.М. Балабанова, Э.С. Мач, Т.А. Астахова // Терапевтический Архив. – 1982. – №2. – С. 118 – 121.

Balabanova P.M. Dimethyl sulfoxide as a conductor of vasoactive drugs in the treatment of systemic scleroderma / P.M. Balabanova, E.S. Mach, T.A. Astakhova // Therapeutic Archive. – 1982. – №2. – P. 118 – 121.

3. Балуда В.П. Чувствительность здоровых и больных людей к аспирину / В.П. Балуда, К.М. Лакин, С.А. Павлищук, И.И. Деянов // Кардиология. – 1981. – №8. – С. 55–57.

Baluda V.P. Sensitivity of healthy and sick people to aspirin / V.P. Baluda, K.M. Lakin, S.A. Pavischuk, I.I. Dejanov // Cardiology. – 1981. – №8. – P. 55–57.

4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. – М.: Универсум, 1993. – 395 с.

Belousov Yu.B. Clinical pharmacology and pharmacotherapy / Yu.B. Belousov, B.C. Moiseev, V.K Lepakhin. – M.: Universum, 1993. – 395 p.

5. Бокарев И.Н. Тиклид – новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов / И.Н. Бокарев, В.К. Беликов, Н.М. Зеленчук // Терапевтический архив. – 1992. – №4. – С. 96 – 100.

Bokarev I.N. Tiklid – new in the treatment and prevention of arterial thrombosis / I.N. Bokarev, V.K. Belikov, N.M. Zelenchuk // Therapeutic archive – 1992. – №4. – P. 96 – 100.

6. Вихриев Б.С. Местные поражения холодом / Б.С. Вихриев, С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов. – Л.: Медицина. – 1991. – 192 с.

Vikhriyev B.S. Local defeats of cold / B.S. Vikhriyev, S.Kh. Kichemasov, Yu.R. Skvortsov. – L.: Medicine. – 1991. – 192 p.

7. Вихриев Б.С. Проблемы лечения отморожений / Б.С. Вихриев, С. Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов // Казанский медицинский журнал. – 1987. – №6. – С. 411–414.

Vikhriev B.C. Problems of treatment of frostbites / B.C. Vikhriev, S. X. Kichemasov, Yu.R. Skvortsov // Kasan medical journal. – 1987. – №6. – P. 411–414.

8. Влияние производных пиримидина на показатели гемостаза при длительном холодовом воздействии: методич. рекомендации / Р.А. Анохина. С.Н. Лещинер, С.Г. Киндеева, Г.Н. Бородина // Фармакологическая регуляция холодовых воздействий. – Благовещенск, БГМИ,1990. – С. 55–58.

Influence of pyrimidine derivatives on indices of hemostasis with prolonged cold exposure: methodological recommendations / R.A. Anokhina, S.N. Leschiner, S.G. Kindeeva, G.N. Borodina // Pharmacological regulation of cold effects. –

Blagoveshchensk, BGMI, 1990. – P.55–58.

9. Воронин Н.И. Воздействие холода на костную ткань. Коррекция изменений: автореф. дис. … д-ра мед. наук/ Воронин Н.И. – Иркутск, 1998. – 41 с.

Voronin N.I. The effect of cold on bone tissue. Correction of changes: abstract of the doctoral dissertation / N.I. Voronin. – Irkutsk, 1998. – 41 p.

10. Гоголев Л.С. Клинико-термографическая характеристика дореактивного периода местной холодовой травмы и ее значение / Л.С. Гоголев // Ортопедо-травматологич. служба на Д. Востоке и пути ее совершенствования. Холодовая травма: тез. докл. зональной науч.-практич. конф. – Хабаровск, 1990. – С. 183 – 186.

Gogolev L.S. Clinical and thermographic characteristics of the pre-active period of local cold trauma and its significance / L.S. Gogolev // Ortopedo-traumatological service in the Far East and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P. 183 – 186.

11. Гоголев Л.С. Принципы диагностики и консервативного лечения местной холодовой травмы / Л.С. Гоголев // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии (Накостный, внутрикостный аппаратный остеосинтез, регенерация. Холодовая травма): сб. науч. тр. под ред. Н.И. Воронина. – Благовещенск: АГМА, 2003. – С. 135 – 136.

Gogolev L.S. Clinical and thermographic characteristics of the pre–active period of local cold trauma and its significance / L.S. Gogolev // Ortopedo-traumatological service in the Far east and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P. 183 – 186.

12. Грин К.Д. Низкие температуры в медицине и биологии / К.Д. Грин, В.И. Грищенко // Наука и человечество: междунар. ежегодник, – М., 1985. – С.59–71.

Green K.D. Low temperatures in medicine and biology / K.D. Green, V.I. Grischenko // Science and Humanity: International yearbook. – M., 1985. – P.59–71.

13. Доровских В.А. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / В.А. Доровских, Е.А. Бородин, С.С. Целуйко . - Благовещенск: АГМА, 2001. – 183 с.

Dorovskich V.A. Antioxidants in the prevention and correction of cold stress / V.A. Dorovskich, E.A. Borodin, S.S. Tseluyko. – Blagoveshchensk: AGMA, 2001. – 183 c.

14. Эмоксипин в клинике и эксперименте / В.А. Доровских, С.С. Целуйко, В.В. Кодинцев, И.Ю. Саяпина [и др.]. – Благовещенск: АГМА, 2005. – 100 с.

Emoksipin in the clinic and experiment / V.A. Dorovskich, S.S. Tseluyko, V.V. Kodintsev, I.Yu. Sayapina [et al.]. – Blagoveshchensk: AGMA, 2005. – 100 c.

15. Дударикова С.А. Морфофункциональные изменения костного мозга при холодовой травме. Коррекция нарушений: автореф. дис. … канд. мед. наук / Дударикова С.А. – Иркутск, 2003. – 22 с.

Dudarikov S.A. Morphofunctional changes in the bone marrow in cold trauma / S.A. Dudarikov: abstract of candidate's dissertation. – Irkutsk, 2003. – 22 p.

16. Кириченко В.И. Нейроморфология органов дыхательной системы при холодовом стрессе и фармакологической коррекции адаптивных реакций / Е.Ф. Кириченко // Фармакологическая регуляция холодовых воздействий. – Благовещенск, 1990. – С. 36–39.

Kirichenko V.I. Neuromorphology of respiratory system organs with cold stress and pharmacological correction of adaptive reactions / E.F. Kirichenko // Pharmacological regulation of cold effects. – Blagoveshchensk, 1990. – P. 36–39.

17. Кодинцев В.В. Защитные свойств антиоксиданта эмоксипина при холодовом воздействии: автореф. дис. … канд. мед. наук / В.В Кодинцев. – Владивосток, 2000. – 24 с.

Kodintsev V.V. Protective properties of the antioxidant emoxipin in the cold effect / V.V. Kodintsev: abstract of the candidate's dissertation. – Vladivostok, 2000 – 24 p.

18. Котельников В.П. Отморожения / В.П. Котельников. – М.: Медицина. – 1988. – 256 с.

Kotelnikov V.P. Frostbites / V.P. Kotelnikov. – M.: Medicine. – 1988. – 256 c.

19. Кошкин В.М. Изменения периферической макро– и микроциркуляции у больных с острой артериальной непроходимостью при введении папаверина и трентала / В.М. Кошкин, С.Г. Адильханов, Н.Ю. Антонова // Вестник хирургии. – 1979. – №12. – С. 56–60.

Koshkin V.M. Changes in peripheral macro– and microcirculation in patients with acute arterial obstruction with papaverine and trental administration / V.M. Koshkin, S.G. Adilkhanov, N.Yu. Antonova // Bulletin of surgery. – 1979. – №12. – P. 56-60.

20. Кунгурцев В.В. Метаболизм тканей нижней конечности при критической артериальной ишемии / В.В. Кунгурцев, АИ. Шиманко // Хроническая критическая ишемия конечности: мат-лы науч. конф. – М.–Тула, 1994. – С.156-157.

Kungurtsev V.V. Metabolism of the tissues of the lower extremity in critical arterial ischemia / V.V. Kungurtsev, A.I. Shimanko // Chronic critical limb ischemia: materials of scientific. conference. – M.–Tula, 1994. – P.156-157.

21. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – В 2 т. Т.2. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – С. 87–88.

Mashkovskiy M.D. Medicinal products / M.D. Mashkovskiy. – Vol. 2. – 14 th ed., Revised, corrected and add. – M.: OOO Novaya Volna Publishing House, 2002. – P. 87–88.

22. Пастухов Ю.В. Адаптация к холоду и условиям субарктики: проблемы термофизиологии / Ю.В. Пастухов, А.Л. Максимов, В.В. Хаскин. – Магадан, 2003. – 373 с.

Pastukhov Yu.V. Adaptation to the cold and conditions of the subarctic: problems of thermophysiology / Yu.V. Pastukhov, A.L. Maksimov, V.V. Haskin. – Magadan, 2003. – 373 p.

23. Романов В.А. Экспериментальная холодовая травма как модель индуцированного асептического воспаления / В.А. Романов, Б.Я. Власов, Е.И. Нешина // Ортопедо-травматологич. служба на Д. Востоке и пути ее совершенствования. Холодовая травма: тез. докл. зональной науч.-практич. конф. – Хабаровск, 1990. – С.147-149.

Romanov V.A. Experimental cold trauma as a model of induced aseptic inflammation / V.A. Romanov, B.Ya. Vlasov, E.I. Neshina // Ortopedo-traumatological service in the Far east and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P.147-149.

24. Савельев В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.

Savelyev B.C. Critical ischemia of lower extremities / B.C. Savelyev, V.M. Koshkin. – M.: Medicine, 1997. – 160 p.

25. Целуйко С.С. Гистохимическая локализация кислой и щелочной фосфатаз в эпителии трахеи при холодовом воздействии / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Бюл. физиологии и патологии дыхания – 2017. – №66. – С. 34–40.

Tseluyko S.S. Histochemical localization of acidic and alkaline phosphatases in the epithelium of the trachea during cold exposure / S.S. Tseluyko, N.P. Krasavina // Bulletin of the physiology and pathology of respiration. – 2017. – №66. – P. 34-40.

26. Целуйко С.С. Адаптация эпителия трахеи в широком диапазоне температур (экспериментальное исследование) / С.С. Целуйко, А.С. Долгополов // Ibid. – 2013. – №48. – С.63–69.

Tseluyko S.S. Adaptation of the tracheal epithelium in a wide range of temperatures (experimental study) / S.S. Tseluyko, A.S. Dolgopolov // Там же. – 2013. – №48. – P. 63-69.

27. Целуйко С.С. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе лёгких крыс под действием холодного воздуха / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Д.А. Семенов // Там же. – 2012. – №46. – С.69–76.

Tseluyko S.S. Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the airway compartment of the lungs under cold air / S.S. Tseluyko, N.P. Krasavina, D.A. Semenov // Ibid. – 2012. – №46. – P. 69-76.

28. Целуйко С.С. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / С.С. Целуйко, В.А. Доровских, Е.А. Бородин. – Благовещенск, 2001. – С. 128.

Tseluyko S.S. Antioxidants in the prevention and correction of cold stress / S.S. Tseluyko, V.A. Dorovskich, E.A. Borodin. – Blagoveshchensk, 2001. – C. 128.

29. Целуйко С.С. Морфологическая характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении / С.С. Целуйко, В.А. Доровских, Н.П. Красавина. – Благовещенск, 2000. – С. 256.

Tseluyko S.S. Morphological characteristics of connective tissue of respiratory organs in general cooling / S.S. Tseluyko, V.A. Dorovskikh, N.P. Krasavina. – Blagoveshchensk, 2000. – P. 256.

30. Механизмы адаптации организма к холоду / С.С. Целуйко, М.Т. Луценко, И.В. Ландышева [и др.]. – Благовещенск, 1978. – С. 100.

Mechanisms of adaptation of the organism to cold / S.S. Tseluyko, M.T. Lutsenko, I.V. Landysheva [et al.]. – Blagoveshchensk, 1978. – P. 100.

31. Toxicological and Genotoxicity Assessment of a Dihydroquercetin–Rich Dahurian Larch Tree (Larix gmelinii Rupr) Extract (Lavitol) / Alexander G. Schauss, Sergei S. Tseluyko, Victoria A. Kuznetsova, Inna Yegorova, // International Journal of Toxicology March / April 2015 vol. 34 No. 2, p. 162 – 181, Published online before print April 7. – 2015, doi: 10.1177 / 1091581815576975.

32. Mitochondrial defects by intracellular calcium overload versus endothelial cold ischaemia/ reperfuston injury / E. Gnaiger, A.V. Kuznetsov, O. Rieger, A. Amberger, A. Fuchs, S. Stadlmann, T. Eberl, R. Margreiter // Transplant International. – 2000. – V.13. – №7. – P.555–557.

33. In vitro effect of natural plant polyphenols on the proliferation of normal and abnormal human lymphocytes and their secretions of interleukin – 211. / N.P. Devi // Cancer Lett – 1993. – Vol.69. – №3. – P.191-196.

34. Flavonoids from Chinese Viscum coloratum produce cytoprotective effects against ischemic myocardial injuries: Inhibitory effect of flavonoids

on PAF-induced Ca2+ overload / Wenfeng Chu, Guofen Qiao, Yunlong Bai // J Phytotherapy Research. – 2008. – V.22. – V.1. – P.134-137.

35. Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia / reperfusion in autotransplantated pig kidneys / T. Hauet, J.M. Goujon, H. Baumert, T. Petit, M. Carfetier, M. Eugene, A. Vandewalle // Kidney international. – 2002. – №2. – V.62 – P.654–667.

36. Cold and frost injuries / H. Killian // Berlin: Springer Verlag. – 1981. – 250 p.

37. Cold storage preservation and warm ischaemic injury to isolated arterial segments, endothelial cell injury / A.H. Neil Desley, Stephen V. Lynch, Ian R. Hardie, Peney E.I , J. David // American Journal of Transplantation. – 2002. – V.2. – №5. – P. 400–409.

38. Flavanon from Douglas–Fir Heartwood / J.C.A. Pew // J.Am.Chem.Soc. – 1948. – Vol.70. №9. – P.3031–3034.

39. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperature / Polge C., Smith A.U., Parkes A.S. // Nature. – 1949. – P.164.

40. Singh M. Influence of temperature variation from 5°C to 37°C on aggregation and deformability of erythrocytes / M. Singh, J.F. Stoltz // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – Volume 26. – №1. – 2002. – P. 1–7.

41. Organ preservation with the uw solution / J.H. Southard, F.O. Belzer, H.W. Sollinger // Cryobiology. – 1988. – V. 25. – P. 513–513.

42. Increase in leukotrienes in the coronary circulation by cooling, a study in the anestheized dog / K. Ytrehus, T. Tveita, O. Hevroy // Circumpolar health 96: Proceedings of the tenth international congress on circumpolar health. May 19-24. – Anchorage, 1996. – P. 316–319.

43. Effect of astibin in tea processed from leaves of engelhardia chrysolepis on the serum and liver lipid concentrations and on the erythrocyte and liver antioxidative enzyme activities of rats / K.Y. Igarashi, N. Uchida, P. Mizutani, H. Masuda // Biosci Biotechnol Biochem. – 1996. – Vol.60. – №3. – P.513–515.

44. Differences in the serum levels of acetaldehyde and cytoxic acetaldehyde –albumin complexes after the consumption of red and white wine: in vitro effects of flavonoids, vitamin E, and other dietary antioxidants on cytotoxic complexes / S.N. Wickramasinghe, R. Hasan, Z. Khalpey // Alcohol.Clin.Exp.Res. – 1996. – Vol.20. – №5. – P.799–803.

А.И. Федорова, Д.К. Гармаева, Л.И. Аржакова, Д.С. Белолюбская, О.Г. Афанасьева, А.И. Егорова, Т.И. Дмитриева, И.П. Семенов, А.П. Аржакова

ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ–ХОЛОД–ПРИРОДНЫЕ АДАПТОГЕНЫ

УДК 611.428-551.524.36-615.32

В статье представлен анализ литературных данных о влиянии холода на здоровье человека, структуры иммунной системы, а также о свойствах и действии природных адаптогенов.

Ключевые слова: холод, дезадаптация, иммунная система, лимфоидная ткань, лимфатические узлы, природные адаптогены, Республика Саха (Якутия).

The article presents an analysis of literature data on the effect of cold on human health, the structure of the immune system, as well as the properties and effect of natural adaptogens.

Keywords: cold, maladaptation, immune system, lymphoid tissue, lymph nodes, natural adaptogens, Sakha (Yakutia) Republic.

Территория Республики Саха (Якутия) находится в зоне экстремальных природно-климатических факторов (вечная мерзлота, большой годовой ход температуры от +35°С в летний до -67°С в зимний периоды, антициклональный режим и низкое парциальное давление кислорода в зимнее время и др.) и является самым холодным обитаемым регионом в северном полушарии Земли, что обусловлено значительной удаленностью и изолированностью горных массивов от воздействия влажных и теплых воздушных масс со стороны Атлантического и Тихого океанов и соседством с холодными морями Северного Ледовитого океана [11, 17, 42].

Несмотря на успехи человечества в создании технических средств защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, человек по-прежнему уязвим перед суровым могуществом Арктики. Для Якутии экстраконтинентальный климат на фоне постоянно действующего охлаждающего экрана с поверхности земли является главным внешним фактором, отрицательно влияющим на здоровье северянина. Результаты многочисленных исследований определили два важных аспекта этой проблемы: 1) изменение структуры северных популяций по конституциям, психотипам, адаптивным типам – результат естественного отбора людей, наиболее эффективно адаптирующихся к Северу, т. е. имеющих хорошие предпосылки к адаптации в этих условиях (преадаптированных); 2) плата за адаптацию проявляется в снижении функциональных резервов и работоспособности на организменном уровне и продолжительности жизни – на популяционном [21].

В целом эти общие криоклиматические параметры Крайнего Севера создают дискомфортные условия для существования человека и сказываются на здоровье людей [1,9,37]. В экстремальных условиях защитные механизмы и адаптивная перестройка организма могут давать срыв – дезадаптацию. При этом развивается целый ряд патологических явлений [7, 31].

Известно, что организм человека на негативное воздействие различных факторов окружающей природной среды отвечает нарушением состояния иммунной системы, особенно местного иммунитета. Поврежденные морфологически и функционально органы иммунной системы не в состоянии защитить организм человека от чужеродных воздействий, внешних или внутренних [32]. Следствием нарушения нормального функционирования иммунной системы в регионах Крайнего Севера является широкое распространение среди жителей острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, аллергических и аутоиммунных процессов, злокачественных новообра-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ФЕДОРОВА Аида Ивановна** – к.м.н., доцент, fed.aida@rambler.ru, **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., dari66@mail.ru, **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент, lenaarzhakova@mail.ru, **БЕЛОЛЮБСКАЯ Дария Степановна** – к.м.н., доцент, **АФАНАСЬЕВА Оксана Гавриловна** – к.м.н., доцент, **ЕГОРОВА Ангелина Иннокентьевна** – к.б.н., м.н.с., **СЕМЕНОВ Илья Петрович** – студент; **ДМИТРИЕВА Туяра Ивановна** – аспирант ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», **АРЖАКОВА Александра Петровна** – к.с.-х.н., с.н.с. ИБПК СО РАН, sasha.a7.t9@mail.ru.

зований определенной локализации [18]. К наиболее распространенным заболеваниям, характеризующимся чувствительностью к климатическим факторам, относят болезни органов дыхания. Распространенность этого вида заболевания среди детей северных регионов страны выше средних показателей по РФ в 1,5-2 раза [31].

Ряд исследований показали, что у людей, прибывающих на Крайний Север из центральных районов России и других стран (умеренных широт), отмечается нарушение адаптивных механизмов, характеризующееся снижением приспособительных возможностей организма и развитием патологических состояний. В связи с этим для регионов Крайнего Севера остается актуальным изучение механизмов адаптации, а также регулирования адаптивных реакций [26]. В исследованиях Добродеева Л.К., Дюжикова Е.М., Щеголева Л.В. и др. [36] показано, что у жителей полярных районов (Ненецкого автономного округа) отмечаются низкие показатели фагоцитарной активности. У жителей Севера переключение макрофагов на другие функции (обмен липопротеинов крови) снижает их роль в формировании иммунного ответа. Например, на Севере это приводит к «прорыву» антигенов кишечной микрофлоры в лимфоидную систему организма с последующим усилением иммунного ответа.

Крайней стадией воздействия холода на организм человека считается отморожение, отягощающими моментами развития которого бывают: алкоголь, истощение, гиподинамия. В России от отморожений погибают более 1,5 тыс. чел., преимущественно мужчины старше 20 лет, что явно связано с употреблением алкоголя. [31].

Иммунная система является одной из самых сложных систем организма, о работе которой ученые до сих пор не имеют исчерпывающего представления. Она представляет собой уникальный природный защитный механизм. Благодаря слаженности работы всей функциональной системы иммунитета, организм способен противостоять множеству факторов, оказывающих негативное влияние. Уникальность иммунной системы состоит в том, что в ней заложены такие регуляторные функции, которые позволяют при наличии каждого конкретного антигена, являющегося пусковым моментом, приводить огромную машину под названием иммунная система в действие и реагировать специфическим иммунным ответом в соответствии с его индивидуальными особенностями [29]. Только два типа биологических систем – нервная и иммунная – обладают способностями «интеллектуальной» обработки информации, включая память, обучение, распознавание и принятие решений в заранее незнакомых ситуациях. Новый междисциплинарный подход к изучению иммунной системы потребует дополнительной информации, описывающей взаимодействие ее компонентов, которая должна быть представлена в количественном выражении. В таком виде она будет доступна не только иммунологам, но и специалистам из других областей науки – математикам, физикам, инженерам и другим исследователям [4]. Вычислительные способности иммунной системы только недавно были оценены как новое перспективное направление, названное иммунокомпьютингом (ИК) [43]. При этом каждая клетка организма является объектом контроля собственной иммунной системы (ИмС) – системы информационной безопасности, которая для каждой клетки решает задачи целостности, конфиденциальности и доступности информации [4].

В последние годы интерес к иммунной системе, к ее строению и функциям существенно возрос. Особое значение в разработке проблем иммуноморфологии имеют клеточный и субклеточные уровни изучения органов иммунной системы, в частности лимфоидной ткани. Структуры иммунной системы присутствуют практически во всех органах и тканях. Одни структуры расположены на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ, другие – на путях следования их в организме. Располагаясь у поверхности дыхательных путей, лимфоидная ткань выполняет функцию первого специфического барьера на пути проникновения чужеродных антигенов. Именно они являются первой «мишенью» на путях проникновения холодного воздуха в органы дыхания [19,31]. В связи с этим от функциональной активности иммунных структур зависит устойчивость организма к действию низких температур, формирование адаптационных процессов в нем [12, 31].

Лимфоидная ткань, являясь основным полигоном развития специфических иммунологических реакций, содержит основные клеточные популяции (лимфоциты, макрофаги, плазматические, тучные, ретикулярные клетки), участвующие в обеспечении генетического постоянства внутренней среды организма. Осуществляя в течение всей жизни постоянный контроль за поддержанием антигенного гомеостаза, иммунная система находится в строгом взаимодействии с другими функциональными системами (нервной, эндокринной и др.), участвующими в процессах адаптации организма к изменяющимся факторам внешней и внутренней среды. Иммунная система защищает организм от воздействия различных повреждающих факторов экзо– и эндогенного происхождения, обеспечивает защиту от болезнетворных бактерий, вирусов и грибов, осуществляет противоопухолевую защиту и участвует в процессах элиминации тканевых структур, ставших вследствие мутации или процессов отторжения чужеродными. От состояния иммунной системы, ее адаптационных возможностей зависит адекватность реагирования организма на генетически чужеродные агенты и вероятность развития аллергических, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [32, 34, 38].

Лимфатические узлы являются наиболее многочисленными периферическими органами иммунной системы, выполняющими роль биологических фильтров. Лимфатические узлы находятся на пути тока лимфы (тканевой жидкости) от органов и тканей. Чужеродные вещества попадают в синусы лимфатического узла, где распознаются лимфоцитами и уничтожаются с помощью макрофагов. Через лимфатические узлы, которые вместе с лимфатическими капиллярами, сосудами и стволами образуют лимфатическую систему, тканевая жидкость профильтровывается и снова возвращается в кровеносное русло из всех регионов тела. Поэтому значение лимфатических узлов и лимфатической системы в целом в выполнении защитных функций в организме велико. Лимфатическая система рассматривается как важнейшая составляющая иммунной системы [3, 6, 23, 28, 41].

В результате воздействия на человеческий организм различных неблагоприятных факторов внешней среды ослабляются защитные силы организма. Поврежденные морфологически и функционально органы иммунной системы не в состоянии защитить организм человека от чужеродных воздействий, внешних или внутренних. В зависимости от степени повреждения, нарушения строения и функции органов иммунной системы человек чаще и тяжелее болеет [32].

В настоящее время изучение различных органов животных и человека, подвергнутых холодовому воздействию, привлекает внимание исследователей. Воздействие низких природных температур в условиях Республики Саха (Якутия) вызывает истощение диффузной лимфоидной ткани слизистой оболочки гортани, что выражается уменьшением числа клеток лимфоидного ряда, в частности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, плазматических клеток, а также достоверным увеличением числа деструктивно измененных клеток, и как следствие, макрофагов [5]. Изменения диффузной лимфоидной ткани в слизистой оболочке гортани при воздействии низких природных температур характеризуются значительным снижением лимфопоэтических процессов, что выражается в снижении процентного числа лимфобластных клеток и клеток, находящихся в состоянии митоза [5,8].

Комплекс морфологических изменений в трахее крыс при охлаждении, по данным О.Н. Ли и др. [25], показал изменения, характерные для стадии адаптивного напряжения, при которой возникают деструкция реснитчатых клеток, бокаловидных клеток, выраженная миграция тучных клеток. При действии низких температур в легких экспериментальных животных появляются очаги фиброза и явления отека, расширение кровеносных сосудов, усиление миграции тучных клеток и эозинофилов к эпителию бронхов [13]. Результаты исследований Красавина Н.П., Доровских В.А., Целуйко С.С. [20] показали, что неблагоприятные факторы воздушной среды достаточно часто оказывают отрицательное влияние на воздухоносные пути, особенно это проявляется при длительном пребывании организма на холоде. При воздействии на организм холодового фактора в первую очередь мобилизуются защитно-компенсаторные процессы на субклеточном и клеточном уровнях [35].

Согласно результатам исследований Обуховой Л.А. [27], Маткиной О.В. [24], структурные преобразования в тимусе, выявленные при экспериментальных охлаждениях, можно характеризовать как выраженную акцидентальную инволюцию тимуса в стадии гипотрофии, основными проявлениями которой являются уменьшение массы и объема органа, уменьшение размеров коркового вещества; угнетение лимфопоэтической функции и усиление гибели лимфоцитов по типу апоптоза, приводящие в конечном итоге к снижению численности лимфоидной популяции в тимусе. Со стороны лимфатических узлов при экстремальных охлаждениях отмечены изменения, характеризующиеся активацией В-зависимых зон с формированием новых и стимуляцией предсуществующих герминативных центров, гипертрофией мозговых тяжей, развитием плазмацитарной, эозинофильной и тучноклеточной реакцией.

Девонаевым О.Т. [15] были изучены лимфоидные структуры мочевыводящих органов крыс, восприимчивых к действию холодового стресса и к условиям высокогорья. При действии холода на протяжении 7 сут автором наблюдалось уменьшение длины, ширины и площади лимфоидных узелков, количества клеток лимфоидного ряда в мочеточнике и мочевом пузыре, размеров желез мочевого пузыря. Уменьшение количества лимфоидной ткани, нарастание в ней дегенеративных процессов, снижение лимфоцитопоэза были максимальны на 14-е сут опыта, после чего наблюдалась постепенная количественно-качественная ее нормализация.

Гипотермия оказывает угнетающее действие на выраженность клеточного и гуморального иммунного ответа [10, 14, 16, 39]. Так, исследования Николаева В.М. показали изменение фагоцитарной активности лейкоцитов при воздействии низких температур. Уменьшение числа поглощенных частиц лейкоцитами свидетельствует об угнетении неспецифического клеточного иммунитета при гипотермии [26].

В то же время структурные изменения в различных органах и системах организма в экстремальных условиях Севера еще мало исследованы. В связи с этим в современных условиях, условиях увеличивающихся неблагоприятных эколого-профессиональных воздействий, остаются актуальными и перспективными морфологические исследования органов иммунной системы при адаптации, дезадаптации организма к действию экстремальных факторов. Полученные данные дадут основание установить состояние защитных, адаптационных возможностей органов с учетом температурного режима Якутии.

Задачи сегодняшнего дня – найти способы сохранения здоровья работников Арктического региона современными средствами медико-биологической науки. Поиск решений видится в профилактике психоэмоционального стресса, нарушений сна и десинхронозов, физических стрессов (холод, гипоксия и др.) [21]. Одним из эффективных путей оздоровления является применение природных стимуляторов функций органов и систем организма человека [40]. В данных условиях актуальна задача восстановления работоспособности систем организма человека, ответственных за адаптацию к неблагоприятным факторам окружающей среды. Одним из путей оздоровления является применение природных стимуляторов функций и систем организма человека. Есть два подхода к решению проблемы адаптации (приспособления) человека к новой среде. Первый – неукоснительная охрана окружающей среды и, по крайней мере, сохранение ее состояния. Второй – повышение устойчивости самого человеческого организма к вредным факторам среды. В связи со вторым подходом большой интерес представляют вещества, стимулирующие сопротивляемость организма, способные мобилизовать его незадействованные в обычных условиях резервные механизмы. К таким соединениям относятся стимуляторы и адаптогены (от латинского «adaptatio» – приспособление), различающиеся по механизму своего воздействия. При использовании адаптогенов гармонично мобилизуются все защитные силы человека, ибо эти вещества непосредственно влияют на тканевый метаболизм, повышают умственную и физическую работоспособность, а также предупреждают нарушения, порождаемые эмоциональным стрессом и другими экстремальными воздействиями [2].

Адаптогены обладают специфическим иммуностимулирующим и анаболическим действием на состояние ЦНС, органов кроветворения и гормонов, вызывая гуморальный ответ посредством сенсибилизации В-лимфоцитов (синтез иммуноглобулинов), а также Т-лимфоцитов (тимусзависимых клеток), следствием деятельности которых является клеточный ответ [3,22]. В условиях общего охлаждения организма своевременная и целенаправленная коррекция может способствовать снижению действия цитотоксических факторов. Дополнительное к основному лечению применение адаптогена позволит препятствовать развитию хронического воспаления и оптимизировать качество терапии больных с заболеваниями органов дыхания [13]. В климатических условиях Крайнего Севера хронические заболевания легких характеризуются затяжным течением и часто сопровождаются обострениями, в связи с чем становится очевидной необходимость индивидуализации ле-

чения и подбор средств профилактики. Поэтому одно из ведущих мест занимает вопрос применения препаратов природного происхождения, позволяющих снизить уровень негативного влияния низких температур на организм [8,29,30].

Для коррекции иммунитета применяют иммунотропные или иммуномодулирующие препараты. В работе Обуховой Л.А. [27] показано, что при введении полифенольных соединений из надземной части манжетки обыкновенной в условиях физиологической нормы в структурных преобразованиях лимфоидных органов выявлены тенденции, указывающие на повышение их функциональной активности и увеличение структурных резервов. В тимусе – усиление пролиферации лимфоидных и эпителиальных клеток, сопровождающееся увеличением количества лимфоцитов в органе и формированием дополнительных эндокринных структур (железистых образований); образование дополнительных элементов микроциркуляторного русла; активация тучноклеточной популяции, осуществляющей местные регуляторные функции; обогащение эпителиальных клеток субклеточными структурами, ответственными за синтез белка и энергообеспечение. В лимфатических узлах – увеличение размеров В-зависимых зон и усиление пролиферации клеток разной специализации. Профилактическая и ранняя патогенетическая коррекция полифенольными соединениями из надземной части манжетки обыкновенной приводит к снижению потери массы тела и летальности животных в период экстремальных охлаждений, уменьшению выраженности инволютивных изменений в тимусе, снижению реактивности лимфатических узлов, не связанному с развитием в них деструктивных процессов, и полноценному восстановлению лимфоидных органов в период реадаптации.

По данным отечественных и зарубежных исследований, в настоящее время до 30% больных, страдающих разными заболеваниями, нуждаются в назначении иммуномодулирующей терапии. Синдром вторичной иммунной недостаточности, сопровождающийся, как правило, обратимыми нарушениями функционирования иммунной системы, её адаптационных механизмов и других функций, значительно осложняет течение любых заболеваний. Нарушение нормального функционирования иммунной системы не только определяет более тяжелое, затяжное течение любых болезней, но и способствует генерализации воспалительных процессов, развитию осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии, увеличению летальности [33].

Таким образом, в современных условиях приоритетным направлением является разработка адаптогенов из местного сырья для повышения сопротивляемости организма, профилактики и лечения нарушений иммунного ответа в условиях низких температур в Республике Саха (Якутия).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Человек в условиях Севера / Н.А. Агаджанян, П.Г. Петрова. – М.: – КРУК, 1996. – 206 с.

Agadzhanyan N.A. Man in the North / N.A. Agadzhanyan, P.G. Petrova. – M.: – KRUK, 1996. – 206 p.

2. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е.П. Студенцов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 3-43.

Adaptogens and related drug groups – 50 years of research / E.P. Studentsov [et al]. // Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2013. Vol. 11. – №4. – P. 3-43.

3. Алехин Е.К. Иммунотропные свойства лекарственных препаратов / Е.К. Алехин, Д.Н. Лазарева, С.В. Сибиряк. – Уфа: Изд. БГМИ, 1993. – 208 с.

Alyokhin E.K. Immunotropic properties of drugs / E.K. Alyokhin, D.N. Lazareva, S.V. Sibiryak. – Ufa: BGMI Publishing, 1993. – 208 p.

4. Блюм В.С. Иммунная система и иммунокомпьютинг / В.С. Блюм, В.П. Заболотский // Математическая морфология: электронный математич. и медико-биологич. журнал. – 2007. – Т. 6, вып. 4. http://www.sgma.alpha-design.ru

Blum V.S. Immune system and immunocomputing / V.S. Blum, V.P Zabolotskiy // Mathematical Morphology: electronic mathematical and medico-biological journal. 2007. – Vol. 6. – Issue 4. http://www.sgma.alpha-design.ru

5. Бузинаева М.Т. Иммуноморфологическая характеристика лимфоидной ткани гортани при воздействии низких природных температур: автореф. дис. … канд. мед. наук / М.Т. Бузинаева. – Ульяновск, 2013. – 26 с.

Buzinaeva M.T. Immunomorphological characteristics of the laryngeal tissue of the larynx under the influence of low natural temperatures: abstract of Ph.D dissertation / M.T. Buzinaeva. – Ulyanovsk, 2013. – 26 p.

6. Буянов В.М. Лимфология эндотоксикоза / В.М. Буянов, А.А. Алексеев. – М: Медицина, 1990. – 272 с.

Buyanov V.M. Lymphology of endotoxicosis / V.M. Buyanov, A.A. Alekseev. – M.: Medicine, 1990. – 272 p.

7. Варламова Н.Г. Динамика уровня здоровья у трудящихся на Севере / Н.Г. Варламова // Адаптация и резистентность организма на Севере. – Сыктывкар, 1990. – С. 64-73.

Varlamova N.G. Dynamics of workers' health in the North / N.G. Varlamova // Adaptation and resistance of organism in the North. – Syktyvkar, 1990. – P. 64-73.

8. Влияние природных антиоксидантов на регенерацию эпителия слизистой оболочки трахеи при общем охлаждении организма / С.С. Целуйко [и др.]. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 95-99.

Effect of natural antioxidants on regeneration of the mucous membrane trachea's epithelium with overall cooling of the body / S.S. Tseluyko [et al] // Far Eastern Medical Journal. – 2014. – №1. – P. 95-99.

9. Влияние холодового стресса на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему тканей экспериментальных животных / Н.С. Шаповаленко [и др.]. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Вып. 39. – С. 22-25.

Effect of cold stress on the intensity of lipid peroxidation and the antioxidant system of experimental animals / N.S. Shapovalenko [et al]. // Physiology and Breathing Pathology Bulletin. – 2011. – Issue 39. – P. 22-25.

10. Волович В.Г. Человек в экстремальных условиях природной среды / В.Г. Волович. – М.: Мысль, 1983.– 196 с.

Volovich V.G. Man in extreme environmental conditions / V.G. Volovich. – M.: Mysl', 1983.– 196 p.

11. Гаврилова М.К. Климаты холодных регионов Земли: учеб. пособие / М.К. Гаврилова. – Якутск: Изд-во СО РАН, 2003. – 208 с.

Gavrilova M.K. Climate of Cold Regions of the Earth: study guide / M.K. Gavrilova. – Yakutsk: RAS SB Publishing, 2003. – 208 p.

12. Гармаева Д.К. Лимфоидные структуры дыхательных путей при воздействии алмазной пыли в условиях гранильного производства Республики Саха (Якутия) в эксперименте / Д.К. Гармаева, А.А. Осинская, М.Р. Сапин. – Якутск: Изд-во СВФУ, 2010. – 278 с.

Garmaeva D.K. Lymphoid Structures of Respiratory Tracts under the Influence of Diamond Dust in Conditions of the Lapidary Production of Sakha (Yakutia) Republic in Experiment / D.K. Garmaeva, A.A. Osinskaya, M.R. Sapin – Yakutsk: NEFU Publishing. 2010. – 278 p.

13. Гистофизиология легких крыс при холодовом воздействии на фоне введения арабиногалактана / О.Н. Ли [и др.]. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №39. – С.40-42.

Histophysiology of Rat Lungs with Cold Exposure Given Administration of Arabinogalactan / O.N. Lee [et al]. // Physiology and Breathing Pathology Bulletin. – 2011. – №39. – P. 40-42.

14. Гольдерова А.С. Особенности неспецифической адаптивной реакции у больных с острой холодовой травмой / А.С. Гольдерова, Ф.А. Захарова, С.Н. Алексеев // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 1(25). – С. 7-9.

Golderova A.S. Features of Nonspecific Adaptive Response in Patients with Acute Cold Trauma / A.S. Golderova, F.A. Zakharova, S.N. Alekseev // Yakut Medical Journal. – 2009. – №1 (25). – P. 7-9.

15. Девонаев О.Т. Структурно-функциональные характеристики и особенности морфогенеза лимфоидного аппарата мочевыводящих путей в норме и при воздействии холодового стресса и высокогорья: автореф. дис. … докт. мед. наук. / О.Т. Девонаев. – Новосибирск, 2007. – 33 с.

Devonaev O.T. Structural and Functional Characteristics and Features of Morphogenesis of the Lymphoid Apparatus of the Urinary Tract in Normal Conditions and under the Influence of Cold Stress and High Altitude: Abstract of D. Sc. dissertation / O.T. Devonaev. – Novosibirsk, 2007. – 33 p.

16. Десятов В.П. Смерть от переохлаждения организма / В.П. Десятов. – Томск, 1977. – 128 с.

Desyatov V.P. Death from Hypothermia / V.P. Desyatov. – Tomsk, 1977. – 128 p.

17. Иванова Р.Н. Рекордно низкие температуры воздуха в Евразии / Р.Н. Иванова // Вестник ЯГУ. – 2006. – Т. – 3. – № 1. – С. 13-19.

Ivanova R.N. Record Low Air Temperatures in Eurasia / R.N. Ivanova // YSU Hearld. – 2006. – Vol. – 3. – №1. – P. 13-19.

18. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 190 с.

Kaznacheev V.P. Contemporary Aspects of Adaptation / V.P. Kaznacheev. – Novosibirsk: Science. 1980. – 190 p.

19. Калинюк И.Г. Морфологические изменения в лимфоидных структурах желудка в динамике постнатального онтогенеза в норме и при антигенный стимуляции (экспериментальное исследование): дис... канд. мед. наук / И.Г. Калинюк. – Ужгород, 2006. – 178 с.

Kalinuk I.G. Morphological Changes in Lymphoid Structures of the Stomach in the Dynamics of Postnatal Ontogenesis in Normal Conditions and with Antigen Stimulation (experimental research): Ph.D. Thesis / I.G. Kalinuk. – Uzhgorod, 2006. – 178 p.

20. Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении организма на фоне медикаментозной коррекции / Н.П. Красавина, В.А. Доровских, С.С. Целуйко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 8.

Krasavina N.P. Morphofunctional Characteristics of the Connective Tissue of the Respiratory Organs with General Cooling of the Body Against the Background of Drug Correction / N.P. Krasavina, V.A. Dorovskikh, S.S. Tseluyko // Far Eastern Medical Journal. – 2002. – №1. – P. 8.

21. Кривощеков С.Г. Труд и здоровье человека в Арктике / С.Г. Кривощеков // Журнал медико-биологич. исслед. – 2016. – №4. – С.84-89.

Krivoshyokov S.G. Work and Human Health in the Arctic / S.G. Krivoshyokov // Journal of Biomedical Research. – 2016. – №4. – P. 84-89.

22. Лазарева Д. Н. Стимуляторы иммунитета / Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.

Lazareva D.N. Stimulants of Immunoresistance / D.N. Lazareva, E.K. Alekhin – M. Medicine, 1985. – 256 p.

23. Лимфатический узел в эксперименте: воспаление, токсикоз, опухоль / Д.К. Гармаева [и др.]. – Новосибирск: Манускрипт, 2005. – 160 с.

Lymph Node in the Experiment: Inflammation, Toxicosis, Swelling / D.K. Garmaeva [et al]. – Novosibirsk: Manuscript, 2005. – 160 p.

24. Маткина О.В. Патогенетические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе / О.В. Маткина // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т.31, № 1. – С. 121-128.

Matkina O.V. Pathogenetic Changes in the Thymus and Spleen of Noninbred White Rats under Acute Stress / O.V. Matkina // Perm Medical Journal. – 2014. – Vol. – 31. – №1. – P. 121-128.

25. Морфофункциональная оценка трахеи крыс в модели общего охлаждения организма при использовании арабиногалактана / О.Н. Ли. [и др.]. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 39. – С. 26-28.

Morphofunctional Evaluation of Rat Trachea in the Model of General Body Cooling Using Arabinogalactan / O.N. Lee [et al]. // Physiology and Breathing Pathology Bulletin. – 2011. – №39. – P. 26-28.

26. Николаев В.М. Изменения прооксидантно-антиоксидантного равновесия в ответных эколого-биохимическихреакциях организма животных и человека на действие холода: дисс…. канд. биол. наук. / В.М. Николаев. – Якутск, 2007. – 112 с.

Nikolaev V.M. Changes in Prooxidant-Antioxidant Equilibrium in Response Ecologo-Biochemical Reactions of the Animal and Human Organisms to Cold Action: Ph.D. Thesis / V.M. Nikolaev. – Yakutsk, 2007. – 112 p.

27. Обухова Л.А. Структурные преобразования в системе лимфоидных органов при действии на организм экстремально низких температур и в условиях коррекции адаптивной реакции полифенольными соединениями растительного происхождения: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Л.А. Обухова. – Новосибирск, 1998. – 43 с.

Obukhova L.A. Structural Transformations in the System of Lymphoid Organs with the Action on the Organism of Extremely Low Temperatures and in Conditions of Correction of Adaptive Reaction by Polyphenolic Compounds of Plant Origin: Abstract of D. Sc. dissertation / L.A. Obukhova. – Novosibirsk, 1998. – 43 p.

28. Общая анатомия лимфатической системы / Ю.И. Бородин [и др.]. – Новосибирск: «Наука», 1990. – 137 с.

General Anatomy of the Lymphatic System / Y.I. Borodin [et al]. – Novosibirsk: Science, 1990. – 137 p.

29. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. – М.: Медицина. – 1982. – 636 с.

Petrov R.V. Immunology. / R.V. Petrov. – Moscow: Medicine. – 1982. – 636 p.

30. Природные биофлавоноиды как средства для эндоэкологической санации / Ю.И. Бородин [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. V российск. Национ. Конгресса. – М., 1998. – С. 30.

Natural Bioflavonoids as Means for Endoecological Sanitation / Y.I. Borodin [et al] // Man and Medicine: theses of V Russian National Congress, Moscow, 1998. – P. 30.

31. Ревич Б.А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата / Б.А. Ревич // Проблемы прогнозирования. – 2010. – № 3. – С.140–150.

Revich B.A. Changes in the Health of the Russian Population in Changing Climate / B.A. Revich // Problems of Forecasting. – 2010. – №3. – P. 140–150.

32. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

Sapin M.R. Immune System, Stress and Immunodeficiency / M.R. Sapin, D.B. Nikituk. – M.: «Dzhangar» Publishing. – 2000. – 184 p.

33. Семёнова И.Б. Закономерности коррекции вторичных иммунодефицитов иммуномодуляторами (на примере анатоксина стафилококкового очищенного и ликопида): дис. … д-ра мед. наук. / И.Б. Семёнова. – М., 2004. – 262 с.

Semyonova I.B. Patterns of Correction of Secondary Immunodeficiencies by Immunomodulators (on the Example of Purified Staphylococcus Anatoxin and Lycopene): D. Sc. Thesis / I.B. Semyonova. – M., 2004. – 262 p.

34. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16, № 1. – С. 91-100.

Sepiashvili R.I. Functional System of Immune Homeostasis / R.I. Sepiashvili // Allergology and Immunology. – 2015. – Vol.16. – №1. – P.91-100.

35. Современные взгляды на вопросы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток органов дыхания в норме и при холодовых воздействиях / С. С. Целуйко [и др.]. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С. 98–103.

Modern Views on the Proliferation and Differentiation of Stem Cells of the Respiratory System in Norm and under Cold Influences / S.S. Tseluyko [et al]. // Physiology and Breathing Pathology Bulletin. – 2012. – №45. – P. 98–103.

36. Состояние иммунной системы у детей проживающих на Севере в зонах различной степени дискомфортности / Л.К. Добродеева [и др.]. // Иммунология. – 2004. – №4. – С.238-242.

State of the Immune System in Children Living in the North in Zones of Varying Degrees of Discomfort / L.K. Dobrodeeva [et al]. // Immunology. -2004. – №4. P. 238 – 242.

37. Среда обитания и здоровье человека на Севере / Д.Д. Савинов [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2005. – 291 с.

Habitat and Human Health in the North / D.D. Savinov [et al]. – Novosibirsk: Science, 2005. – 291 p.

38. Труфакин В.А. Морфоцитохимические методы для оценки иммунокомпетентных клеток и лимфоидных органов: методические рекомендации / В.А. Труфакин, М.В. Робинсон. – Новосибирск, 1990. – С. 13-15.

Trufakin V.A., Robinson M.V. Morphocytochemical Methods for Evaluation of Immunocompetent Cells and Lymphoid Organs: guidelines / V.A. Trufakin, M.V. Robinson. – Novosibirsk, 1990. – P. 13-15.

39. Тумасов С.А. Смерть от охлаждения на Камчатке / С.А. Тумасов. – Изд-во: ТГУ, – 1977. – 26 с.

Tumasov S.A. Death by Hypothermia in Kamchatka / S.A. Tumasov. – TSU Publishing, – 1977. – 26 p.

40. Тутельян В.А. Биологически активные добавки – неизбежный элемент пищи XXI века / В.А. Тутельян // БАД – нутрецевтики и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях: III междунар. симпозиум. – Изд. Тюменского ун-та, 1997. – С.7-8.

Tutelyan V.A. Biologically Active Additives – the Inevitable Element of Food of the XXI Century / V.A. Tutelyan // BAA – Nutraceuticals and their Use with Preventive and Curative Purpose for Most Common Diseases: III International Symposium. – Tumen University Publishing, 1997. – P. 7-8.

41. Чава С.В. Исследование периферических органов иммунной системы при введении в организм иммуномодуляторов нового поколения (экспериментально-морфологическое исследование: дис. … д-ра мед. наук / С.В. Чава. – М., 2008. – 524 с.

Chava S.V. Investigation of Peripheral Organs of the Immune System when New Immunomodulators are Introduced into the Body (Experimental Morphological Study): D. Sc. Thesis / S. V. Chava. – M., 2008. – 524 p.

42. Якутия: Историко-культурный атлас / отв. ред. Е. В. Корниенко. – М.: ИПЦ Дизайн. Информация. Картография, 2007. – С.50-59.

Yakutia: Historical and Cultural Atlas / Publishing Editor E.V. Kornienko. – Moscow: Design Publishing. Information. Cartography, 2007. – P. 50-59.

43. Tarakanov A.O. Immunocomputing: Principles and Applications. / A.O. Tarakanov, V.A. Skormin, S.P. Sokolova. – New York.: Springer. – 2003. – P. 230.

Tarakanov A.O. Immunocomputing: Principles and Applications. / A.O. Tarakanov, V.A. Skormin, S.P. Sokolova // New York: Springer. – 2003. – P.230.

Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова, Л.Д. Олесова, Г.Е. Миронова, Е.И. Семенова, А.И. Яковлева, А.В. Ефремова, З.Н. Кривошапкина, В.А. Алексеев, В.М. Николаев, С.Д. Ефремова

КОРРЕКЦИЯ ПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ ЭКЗОГЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДНОГО КЛИМАТА ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.17
УДК 577.796/799.62-973.571.56

Исследовано действие витаминно-минерального комплекса и однодневного кумыса на дисбаланс ПОЛ-АОС организма спортсменов Якутии. Установлено, что в зимнее время в период интенсивных физических нагрузок 20-дневный прием витаминно-минерального комплекса способствует уменьшению интенсивности перекисного окисления липидов и оказывает поддерживающее действие антиоксидантной защиты организма. Антиоксидантная эффективность кумыса в летнее время проявляется повышением активности ферментативного звена уже на 10-й день приема и является эффективным средством для ускорения восстановительных процессов организма.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, физические нагрузки, холод, Якутия

The effect of the vitamin-mineral complex and one-day koumiss on the imbalance of the LP-AOS organism of athletes of Yakutia was studied. It is established that in winter during the period of intense physical activity the 20-day period intake of the vitamin and mineral complex helps to reduce the intensity of lipid peroxidation and has a supporting effect of the body's antioxidant defense. The antioxidant effectiveness of koumiss in summer is manifested by an increase in the activity of the enzymatic link already on the 10th day of administration and is an effective means for accelerating the body's recovery processes.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant system, physical activity, cold, Yakutia.

Введение. На Крайнем Севере, где продолжительность зимнего периода составляет более 6 мес., холод является одним из главных факторов, влияющих на метаболические перестройки в организме. Известно, что одной из адаптационных реакций организма в условиях холодного климата является ускорение метаболических процессов, в том числе и процессов свободнорадикального окисления (СРО) [1,5,11]. При этом интенсивные физические нагрузки способствуют интенсификации перекисных процессов и образованию свободных радикалов [9].

В современном спорте при повышенном уровне физических нагрузок на всех этапах тренировочного процесса профилактика переутомления, ускорения восстановительных процессов и повышение общей и физической работоспособности с помощью различных экзогенных добавок приобретает все большую популярность [9]. В условиях Якутии восстановительные процессы могут быть ускорены с помощью биодобавок из местного сырья растительного и животного происхождения [2]. Продукты с антиоксидантным эффектом могут стимулировать защитные силы организма, повышать общую устойчивость и жизненный тонус, физическую и умственную работоспособность. Поэтому оценка корректирующих свойств биодобавок, уменьшающих отрицательное воздействие на организм негативных внешних факторов окружающей среды, приобретает особую значимость в профилактике риска развития патологических состояний при интенсивных физических нагрузках не только у спортсменов, но и у населения, занятого физическим трудом в холодных условиях Якутии.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения витаминно-минерального комплекса и кумыса для поддержания системы ПОЛ-АОС организма спортсменов при интенсивных физических нагрузках в условиях Якутии.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 79 спортсменов-добровольцев (борцов вольного стиля) якутской национальности, которые были разделены на четыре группы. Первую и вторую группу составили 39 высококвалифицированных спортсменов в возрасте от 21 до 24 лет из Школы высшего спортивного мастерства (ШВСМ) г. Якутска и из Института физической культуры и спорта (ИФКиС) СВФУ им. М.К. Аммосова. Из них 21 спортсмен (1-я группа) принимали напиток из сухой смеси с витаминами и минеральными веществами «Валетек-СП Актив» 1 раз в день после вечерней тренировки в течение 20 дней, 18 спортсменов (2-я) принимали близкий по вкусу напиток, не содержащий в своем составе витаминно-минерального комплекса, специально изготовленный компанией «ВАЛЕТЕК ПРОДИМПЭКС» в качестве плацебо. Биохимические исследования в этих группах были проведены трехкратно (до приема напитка; после 10 дней и после 20 дней приема). Исследование было проведено в начале соревновательного периода, в зимнее время (ноябрь – декабрь). Третью и четвертую группу составили 40 спортсменов Училища Олимпийского резерва (УОР) в возрасте 13-16 лет. Исследование было проведено в начале восстановительного периода в условиях летнего, спортивного лагеря «Родник». В 3-ю группу вошли 20

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., вед.н.с.-руковод. лаб., elena_ohlopkova@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – н.с., konstanta.l@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., вед. нс.-руковод. лаб., oles@mail.ru, **СЕМЁНОВА Евгения Ивановна** – к.б.н., с.н.с., kunsuntar@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., **ЕФРЕМОВА Аграфена Владимировна** – к.б.н., с.н.с., **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с., **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с.; **МИРОНОВА Галина Егоровна** – д.б.н., проф. ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова.

спортсменов, ежедневно в течение 10 дней принимавшие кумыс по 250 мл 4 раза в день (3 раза за 20-30 мин. до приема пищи и 1 раз перед сном); 4-я группа (20 спортсменов) в восстановительный период кумыс не принимали. Исследования проводились до начала приема и на 11-й день после окончания приема кумыса.

Для получения витаминно-минерального напитка 10 г сухой смеси растворяли в 250 мл бутилированной воды комнатной температуры. Напиток содержал витамины А (0,39 мг), Е (7,5 мг), D3 (5,35 мкг), С (64,0 мг), В1 (0,95 мг), В2 (1,1 мг), В6 (1,2 мг), В12 (1,6 мкг), РР (9,65 мг), К1 (48,5 мкг), пантотеновую кислоту (2,9 мг), фолиевую кислоту (0,38 мг), биотин (16,0 мкг), минеральные вещества: кальций (140 мг), магний (100 мг), янтарную кислоту (50 мг), углеводы (6,7 г) (сертификат соответствия РФ № C-RU.AE84.B.06712 ТР 0497019 и «Смесь сухая с витаминами и минеральными веществами для напитка «Валетек-СП Актив» (со вкусами вишни и апельсина) в форме напитка (свидетельство о госрегистрации RU.77.99.11.003.E.045369.11.11 от 03.11.2011) производства ЗАО «ВАЛЕТЕК ПРОДИМПЭКС»). Кумыс был изготовлен в ОАО «Сахаплемобъединение» по стандартной технологии из кобыльего молока ТУ 9222-001-55673105-2009.

Материалом для исследований служили гепаринизированная кровь и сыворотка. Забор крови производился утром натощак из локтевой вены. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (протокол № 24 от 29 июня 2010 г). Исследование проводилось при условии добровольного информированного согласия участников.

Исследования интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы (АОС) проводили в эритроцитарной взвеси спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Specord 40. ПОЛ определяли по накоплению тиобарбитурат-активных продуктов (ТБК-АП) [12]. Антиоксидантную защиту организма оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) [10], каталазы (КАТ) [4] и суммарному содержанию низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО) [7]. Содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови определяли титрометрическим методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA 6.0. и SPSS 19.0. для Windows. Нормальность независимых переменных проверяли с помощью непараметрического метода «Kolmogorov-Smirnov». Достоверность различий средних между группами при ненормальном распределении определяли с использованием t-критерия Манна-Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что интенсивность ПОЛ и состояние АОС в первой и третьей, второй и четвертой группах до приема витаминно-минерального напитка и кумыса, в первый день исследования, имели существенные отличия. Концентрация ТБК-АП в первой и второй группах была снижена на 45 и 41% по сравнению с третьей и четвертой группами соответственно (рис.1-2).

Исходные значения суммарного содержания НМАО у спортсменов первой и второй группы были выше на 75 и 69%, СОД – на 71%, а активность КАТ в обеих группах была снижена на 33 и 43% по сравнению с третьей и четвертой группами соответственно. Уровень содержания витамина С во всех группах спортсменов соответствовал норме, но в третьей группе был наиболее низким (табл.1-2).

Изменения в показателях связаны с разным уровнем нагрузки в тренировочные периоды и со временем года в момент исследования и согласуются с

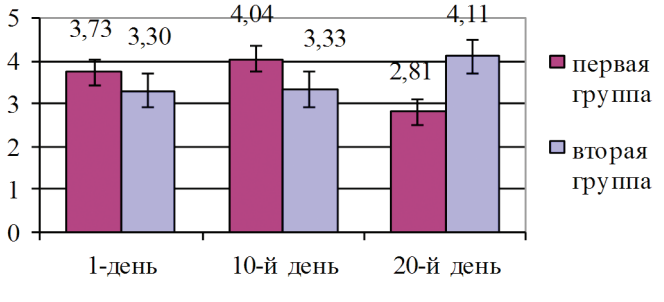


Рис.1. Концентрация ТБК-АП у борцов вольного стиля, принимавших витаминный напиток и принимавших плацебо в течение 20 дней, нмоль/л

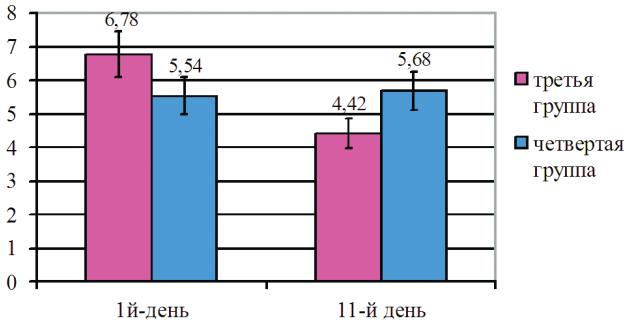


Рис.2. Концентрация ТБК-АП у борцов вольного стиля, принимавших кумыс в течение 10 дней и не принимавших его, нмоль/л

Таблица 1

Показатели антиоксидантной защиты организма борцов вольного стиля до и после приема витаминно-минерального комплекса

Показатель	1-я группа (принимавшие напиток) (n=21)			2-я группа (принимавшие плацебо)(n=18)		
	1-й день	10-й день	20-й день	1-й день	10-й день	20-й день
НМАО, мг х экв/мл эритр.	0,065±0,00	0,098±0,00**	0,130±0,01***	0,068±0,00	0,072±0,00	0,087±0,00
СОД, мкМоль/мин х мл	0,061±0,00	0,060±0,05	0,061±0,00	0,061±0,01	0,062±0,00	0,061±0,00
КАТ, кат/л	0,700±0,03++	0,625±0,05*	0,592±0,05**++	0,509±0,05	0,467±0,04	0,251±0,03
Витамин С, 0,7-1,5 мг/дл	1,01±0,09	1,51±0,07	1,76±0,06*+	1,01±0,12	1,24±0,17	1,04±0,20

*) $p<0,5$; **) $p<0,001$; ***) $p<0,0001$ в первой группе, в сравнении с первым днем исследования; +) $p<0,5$; ++) $p<0,001$; +++) $p<0,0001$ в сравнении со второй группой, принимавшими плацебо.

Таблица 2

Показатели антиоксидантной защиты организма борцов вольного стиля принимавших и не принимавших кумыс

	3-я группа (принимавшие кумыс (n=20)		4-я группа (не принимавшие кумыс) (n=20)	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
НМАО, мг х экв/мл эритр.	0,016±0,00	0,027±0,00*	0,021±0,00	0,026±0,01
СОД, мкМоль/мин х мл	0,018±0,00	0,090±0,05**	0,019±0,01	0,022±0,00
КАТ, кат/л	0,915±0,04++	0,750±0,05*	0,899±0,01	0,804±0,05
Витамин С, 0,7-1,5 мг/дл	0,87±0,08	1,38±0,09*	1,03±0,10	0,95±0,08

*) p<0,5; **) p<0,001; в первой группе, в сравнении с первым днем исследования.

литературными данными [6,8].

На 10-й день в группах исследования были отмечены следующие изменения: концентрация ТБК-АП в первой, второй, и четвертой группах фактически не изменилась, а в третьей значительно снизилась – на 35% (p<0,05) по сравнению с первым днем исследования (рис.1-2). Суммарное содержание НМАО за этот промежуток времени увеличилось во всех четырех группах, однако характер повышения имел некоторые отличия. В первой и третьей группах повышение было значительным – на 44 и 41% соответственно, что связано с положительным влиянием синтетического витаминно-минерального комплекса и натурального кисломолочного продукта кумыса. Во второй и четвертой группах повышение было незначительным – на 6 и 19% соответственно, в сравнении с первым днем. Активность ферментов антиоксидантной защиты изменялась по-разному. Отмечено снижение активности каталазы во всех группах. Наибольшее снижение было в первой и третьей группах – на 11 и 19%, что, вероятно, связано с параллельным повышением активности СОД, а во второй и четвертой – на 8 и 11% соответственно. Активность СОД в первой группе не изменилась, а в третьей повысилась на 80%, во второй группе активность фермента осталась на начальном уровне, а в четвертой – повысилась на 24% по сравнению с первым днем исследования. К алиментарным факторам, понижающим каталазную активность, относят недостаток в организме витамина В, фолиевой кислоты, биотина, витамина А. Возможно, понижение уровня каталазы в третьей группе было более выраженным, поскольку это происходит при избытке метионина, тирозина, цистина, меди и цинка, а данные аминокислоты входят в состав кумыса. Каталаза предотвращает накопление в клетке перекиси водорода, образуемой при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов и из O_2. Для разложения перекиси требуется малое количество фермента, скорость реакции определяется диффузией и не требует энергии для активации [3]. Следует отметить, что каталаза является вторым звеном АОЗ, поэтому более низкую активность фермента у спортсменов 3-й и 4-й групп можно связать с более эффективной работой первого звена системы АОЗ, в частности СОД и неферментативных антиоксидантов.

На 20-й день исследования в 1-й группе спортсменов, принимавших витаминный напиток, концентрация ТБК-АП уменьшилась на 24%, что свидетельствует об уменьшении интенсивности ПОЛ в данной группе. Во второй группе спортсменов, принимавших плацебо, концентрация ТБК-АП, наоборот, повысилась на 20%, по сравнению с первым днем, что является неблагоприятным признаком и показывает на напряжение адаптационных процессов в соревновательный период (рис.1). Суммарное содержание НМАО в обеих группах спортсменов увеличивалось: в первой группе на 50 (p<0,0001) и во второй на 22%. Активность каталазы в обеих группах по сравнению с первым днем исследования понизилась, однако в первой группе спортсменов снижение активности было незначительным – 15% (p<0,001), тогда как во второй более выраженным – 51% (p<0,001). Уровень СОД оставался неизменным весь период исследования. Содержание витамина С в первой группе повысилось на 57%, а во второй группе осталось на прежнем уровне по сравнению с исходным значением (табл. 1). Следовательно, прием витаминно-минерального комплекса «Валетек-СП Актив» оказал значительное антиоксидантное действие на 20-й день исследования у спортсменов.

Для определения эффективности влияния витаминно-минерального напитка и кумыса провели сравнительный анализ состояния про– и антиоксидантного равновесия в во всех группах, которое было рассчитано по формуле:

$$К_{АОЗ/ПОЛ} = НМАО+СОД+КАТ/ТБК-АП.$$

В начале исследования коэффициент про- и антиоксидантного равновесия у спортсменов первой группы был выше на 30%, чем в третьей группе (рис.3), что можно объяснить сравнительно невысоким уровнем ТБК-АП (рис.1), т.е меньшей интенсивностью ПОЛ и лучшим состоянием АОС (повышенный уровень активности СОД, суммарного содержания НМАО, аскорбиновой кислоты) (табл.1), характерным для начала соревновательного периода. В третьей группе понижение значения $К_{АОЗ/ПОЛ}$ характеризуется высоким уровнем ТБК-АП и снижением АОЗ, так как спортсмены на начальном этапе восстановительного периода были утомлены и перетренированы.

На 10-й день исследования в трех группах отмечено снижение показателя $К_{АОЗ/ПОЛ}$: в первой группе – на 10, во второй – на 6 и четвертой – на 12% соответственно. В третьей группе, принимавшей кумыс, отмечено значительное повышение $К_{АОЗ/ПОЛ}$ – на 30% (рис.3), что является благоприятным

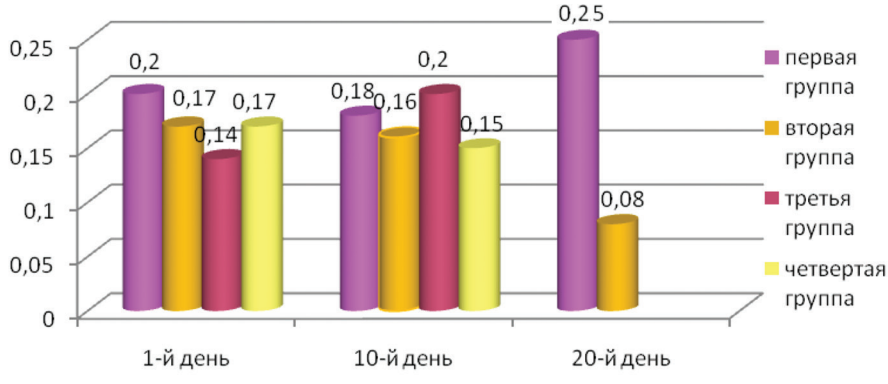


Рис.3. Показатель уровня антиоксидантного равновесия до и после приема витаминно-минерального комплекса и кумыса

признаком в восстановительный период и связано со снижением уровня ТБК-АП (рис. 2), повышением содержания НМАО, активности СОД и витамина С (табл.2) и говорит о хороших восстановительных процессах в организме и адаптации организма на данном этапе.

На 20-й день в первой группе было отмечено повышение значения $К_{АОЗ/ПОЛ}$ на 20% по сравнению с первым днем и на 36% – с 10-м днем (рис.3), что обусловлено статистически достоверным снижением ТБК-АП на 24%, повышением содержания НМАО на 15, витамина С на 57% и с оказанием поддерживающего действия на ферментативное звено. Активность каталазы при нарастании соревновательных нагрузок понизилась только на 15%, а активность СОД не изменилась (табл.2). Во второй группе значение $К_{АОЗ/ПОЛ}$ снизилось на 50 и 53% соответственно в сравнении с первым и десятым днём, что говорит о снижении уровня антиоксидантной защиты (неферментативного и ферментативного звена) и превалировании прооксидантных процессов.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о благотворном антиоксидантном действии БАД витаминно-минерального комплекса «Валетек-СП Актив» после 20-дневного приема и кисломолочного продукта из кобыльего молока – кумыса после 10 дневного приема. Полученная на биохимическом уровне оценка эффективности БАД и кумыса в процессе подготовки спортсменов высокой квалификации показала их несомненную полезность и, следовательно, перспективность использования препаратов антиоксидантной направленности для профилактики развития различных патологий, связанных с ускорением пероксидации с образованием большого количества свободных радикалов. В условиях экстремально холодного климата витаминно-минеральный комплекс и кисломолочный продукт кумыс будут полезны в сохранении здоровья не только для спортсменов, но и людей, занятых физическим трудом на открытом воздухе в условиях низких температур Якутии.

Литература

1. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 190 с.

Boiko E.R. Physiological and biochemical basis of human activity in the North / E.R. Boiko. – Ekaterinburg: UrO RAN, 2005. – 190 p.

2. Биопрепараты из природного северного сырья как средства коррекции экологического неблагополучия / Б.М. Кершенгольц, А.Н. Журавская, А.А. Шеин [и др.] // Известия Самарского науч. центра РАН. – 2010. – Т. 12, № 1(8). – С 2041-2046.

Biological preparations from natural northern raw materials as agents of ecological trouble correction /B.M. Kerschengoltz, A.N. Juravskaya, A.A. Shein, M.M. [et al.] // Bulletin of the Samara Scientific Center RAS. – 2010. – Vol.12. – №1 (8). – P 2041-2046.

3. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев // Мед. газета «Здоровье Украины». – 2004. – Вып. №98,

Kazimirko V.K. Antioxidant system and its functioning in the human body / V.K. Kazimirko, V.I. Maltsev // Med. newspaper «Health of Ukraine». – 2004. – Issue №98, «News of Medicine».

4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16–19.

Koroljuk M.A. Method for determination of catalase activity / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanov, I.G. Mayorova // Lab. business. – 1988. – № 1. – P.16-19.

5. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (значение оксидантного статуса больного и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. – Красноярск, 2003. – 169 с.

Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the Far North (the oxidative status of the patient and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasilyev, B.T. Velichkovsky. – Krasnoyarsk, 2003. – 169 p.

6. Охлопкова Е.Д. Состояние про – и антиоксидантного равновесия у борцов вольного стиля и боксеров на разных этапах тренировочного цикла / Е.Д. Охлопкова, Г.Е. Миронова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.60-64.

Okhlopkova E.D. State of the pro - and antioxidant balance in freestyle wrestlers and boxers in various stages of training cycle / E.D.Okhlopkova, G.E. Mironova // Yakut medical journal. – 2009. – № 4 (28). – P.60-64.

7. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований / В.В. Рогожин. – Якутск, 1999. – С.91–93.

Rogozhin V.V. Biochemical research methods / V.V. Rogozhin – Yakutsk, 1999. – P. 91-93.

8. Константинова Л.И. Состояние про- и антиоксидантного равновесия у борцов вольного стиля Якутии в разные сезоны года / Л.И. Константинова, Г.Е. Миронова, Е.Д. Охлопкова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №2. – С.39-42.

Konstantinova L.I. The state of pro and antioxidant equilibrium in wrestlers of the free style of Yakutia in different seasons of the year / L.I. Konstantinova, G.E. Mironova, E.D. Okhlopkova [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2016.- №2.- P.39-42.

9. Снижение повреждения мышц при физической нагрузке и увеличение работоспособности с помощью биологически активных добавок (БАД) антиоксидантной направленности / В.И. Морозов [и др.] // Сб. науч. тр. СПб. науч.-исслед. ин-та физич. культуры. Итоговая науч. конф. – СПб., 2005. – С. 128-133.

Reduction of muscle damage during physical activity and increase in working capacity with the help of biologically active additives (BAA) of antioxidant orientation / V.I. Morozov [et al.] // Collected scientific works of the Spb. Scientific Research Institute of Physical Culture. Final scientific conference. – Spb., 2005.

10. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 541 с.

Handbook of laboratory methods / Ed. L.A. Danilova. – St. Petersburg.: Peter, 2003. – 541 p.

11. Уровни низкомолекулярных антиоксидантов у коренных и пришлых жителей Якутии / З.Н. Кривошапкина, Г.Е. Миронова, Е.И. Семёнова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.83-87.

Krivoshapkina Z.N. Levels of low-molecular antioxidants in native and alien inhabitants of Yakutia / Z.N. Krivoshapkina, G.E. Mironova, E.I. Semenova [et al.] // Yakut Medical Journal .- 2014.-№ 2.- P.83-87.

12. Determination of malonal-dehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Michara //Anal. Biochem. – 1978. – Vol.86. – №1. – P. 271-278.

А.Г. Егорова, Н.С. Архипова

ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ОБЩЕГО ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ ОРГАНИЗМА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА ПЕРИОД 2006-2015 гг.

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.18
УДК 612.592 (571.56)

В статье представлен анализ смертности от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия) за период 2006-2015 гг. В динамике отмечается стойкая тенденция к снижению случаев смерти от указанных причин, частота возникновения которых зависит от места проживания (территориальной зоны), сезона года, возраста и времени проживания.

Ключевые слова: смертность, общее переохлаждение организма, холодовая травма, Якутия.

The article presents an analysis of mortality from general hypothermia in the Republic Sakha (Yakutia) for the period 2006-2015. A persistent tendency to reduce deaths from general hypothermia is shown in dynamics. The frequency of occurrence of deaths from general hypothermia of the body depends on the place of residence (territorial zone), the season of the year, age and time of residence.

Keywords: mortality, general hypothermia, cold trauma, Yakutia.

Республика Саха (Якутия) в силу своего географического расположения является самым холодным регионом в мире. Более 40% территории республики расположено к северу от Полярного круга. То есть Якутия - наполовину страна заполярная, где экстремальные климатогеографические условия, где холод – один из основных экологических факторов, неблагоприятно воздействующих на организм человека [1]. Именно здесь находится полюс холода Северного полушария – Оймякон. Изучение влияния низких температур на организм человека представляет собой как теоретическую, так и практическую актуальность в фундаментальной и медицинской науке. На Крайнем Севере ежегодно фиксируются более 11 тыс. случаев оказания медицинской помощи пострадавшим от острой холодовой травмы, общего переохлаждения организма или обморожений. Наиболее часто регистрируются случаи неблагоприятного воздействия низких температур на организм человека среди населения Якутии [4].

Нами проведен анализ всех случаев смерти (2009) от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия) за 2006-2015 гг. из базы данных Якутского Республиканского медицинского информационно-аналитического центра. Следует отметить, что термин «смертность от общего переохлаждения» – собирательное понятие, в которое мы включили следующие коды заболеваний по МКБ-10: воздействие чрезмерно низкой природной температуры (X31), отморожение (T33-T35), гипотермия (T68) и другие эффекты воздействия низкой температуры (T69).

В структуре всех причин смерти от травм, отравлений (класс XIX) и внешних причин (класс XX) удельный вес случаев смерти от общего переохлаждения составляет в среднем 10%, т.е. каждый год в республике от общего переохлаждения погибает в среднем 200 чел. (табл.1).

Анализ сравнения групп по полу показал гендерные различия в частоте выявления смерти от общего переохлаждения. Мужчины в сравнении с женщинами значительно чаще подвергаются воздействию низких температур со смертельным исходом. Тем не менее в группе мужчин в период с 2006 по 2015 г. отмечается стойкая тенденция к снижению числа случаев смерти от общего переохлаждения. У женщин снижения случаев смерти от общего переохлаждения не наблюдается. В структуре всех причин смерти от травм, отравлений и внешних причин среди умерших от общего переохлаждения женщины составляют наибольший удельный вес. В 2009 г. в сравнении с другими годами зарегистрировано наибольшее количество случаев смерти от общего переохлаждения с приростом в группе мужчин и женщин (рис. 1).

Анализ смертности от общего переохлаждения по социально-территориальным зонам, предложенным Тырылгиным М.А. [3], выявил, что по показателям коэффициента смертности на первом месте стоит арктическая зона, следом за ней идут сельская и смешанная зоны. Наиболее низкий коэффициент смертности наблюдается в промышленной зоне и г. Якутске. Пик смертности от гипотермии в арктической зоне приходится на 2009-2010 гг. со снижением к 2011

Таблица 1

Удельный вес случаев смерти от общего переохлаждения в структуре всех причин смерти от травм, отравлений и внешних причин в Республике Саха (Якутия) с 2006 по 2015 г.

Год	Все случаи смерти от травм, отравления и внешних причин			В том числе случаи смерти от общего переохлаждения					
				абс. число			удельный вес, %		
	всего	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	муж	жен.
2006	2061	1654	407	204	162	42	9	9	10
2007	2010	1648	362	184	140	44	9	8	12
2008	2036	1668	368	211	171	40	10	10	11
2009	2364	1877	487	306	226	80	13	12	16
2010	2009	1604	405	246	186	60	12	12	15
2011	1863	1506	357	200	156	44	11	10	12
2012	1683	1365	318	181	144	37	11	11	12
2013	1540	1237	303	170	113	57	11	9	19
2014	1484	1212	272	162	123	39	11	10	14
2015	1407	1147	260	145	104	41	10	9	16

ЕГОРОВА Айталина Григорьевна – к.м.н., гл.н.с.-руковод.отдела, aitalina@mail.ru, **АРХИПОВА Наталья Спартаковна** – к.м.н., с.н.с., врач кардиолог, nati8692@mail.ru.

и последующим подъемом к 2013, затем прослеживается спад смертности от данной патологии вплоть до 2015 г. В целом за период с 2009 по 2010 г. повышенным показателем смертности от общего переохлаждения отмечены три основные зоны проживания: арктическая, сельская, смешанная (табл. 2, рис. 2). При этом риск патологической гипотермии выше в местах проживания с экстремально-климатическими условиями и негусто населенных [8, 9].

Анализ смертности от воздействия низких температур на организм человека по возрастным группам свидетельствует о высокой смертности в группе людей трудоспособного возраста, начиная с 40 лет и выше. За период 2006-2015 гг. стабильно высокий показатель коэффициента смертности наблюдается в возрастных группах 45-49 лет, 50-54 года. Наиболее высокий коэффициент смертности отмечен в 2009 г. почти по всем возрастным группам, начиная младше 20 и до 55-59 лет (табл. 3). Лишь в 2011 г. наиболее высокий показатель был выявлен в группе лиц от 40 до 44 лет. Наименьший коэффициент смертности в каждый год наблюдения приходится на возраст до 20 лет. В группе 25-29 лет прослеживается тенденция к уменьшению доли людей, умерших от общего переохлаждения. И только в одной возрастной группе – старше 60 лет, в динамике ежегодно прослеживается снижение коэффициента смертности. Тем не менее чем старше человек, тем организм быстрее теряет тепло. В сравнении с молодыми, они чаще подвержены гипотермии ввиду накопления с возрастом хронических заболеваний и приемом лекарственных препаратов [5, 7].

Наибольшая частота возникновения случаев смерти от общего переохлаждения приходится на зимние месяцы (табл.4). Наиболее часто регистрировались случаи смерти в марте 2009 и 2012 гг. В эти годы самый высокий процент смертности от гипотермии отмечен в декабре, январе и марте. Причем частота случаев смертности была практически одинакова в январе и марте в 2009 г. и несколько выше в марте, чем в январе, в 2012 г. 2015 год отличается от всех предыдущих лет тем, что высокая частота случаев воздействия холода зарегистрирована не только в декабре и январе, но и в мае, апреле. В эти весенние месяцы наблюдалось больше случаев переохлаждения, чем в январе. Таким образом, исходя из статистики, наиболее частыми

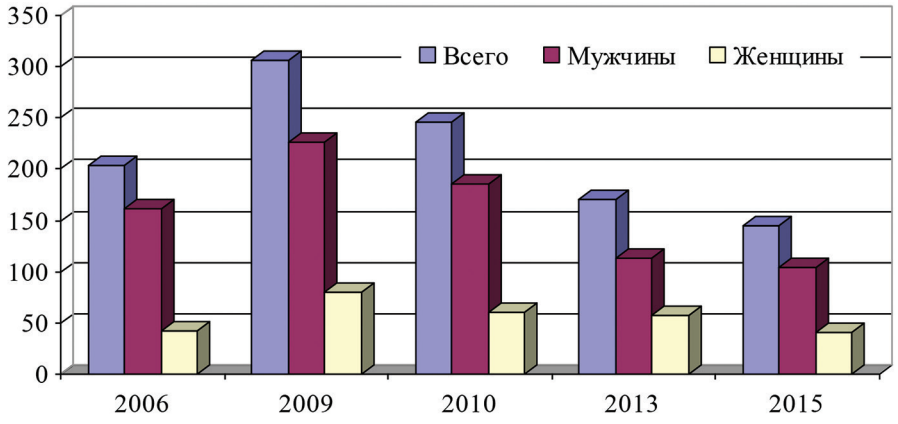


Рис.1. Случаи смерти от общего переохлаждения за 2006-2015 гг.

Таблица 2

Коэффициент смертности от общего переохлаждения по социально-территориальным зонам в динамике с 2006 по 2015 гг., на 1000 населения

Зона	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
г. Якутск	0,20	0,10	0,15	0,23	0,19	0,15	0,16	0,18	0,11	0,09
Арктическая	0,31	0,45	0,49	0,59	0,59	0,39	0,29	0,49	0,26	0,23
Промышленная	0,20	0,11	0,17	0,19	0,16	0,12	0,08	0,08	0,09	0,11
Сельская	0,18	0,29	0,27	0,52	0,28	0,30	0,28	0,23	0,26	0,23
Смешанная	0,31	0,29	0,29	0,32	0,43	0,30	0,27	0,16	0,28	0,21
РС (Я)	0,21	0,193	0,222	0,32	0,26	0,209	0,189	0,177	0,169	0,151

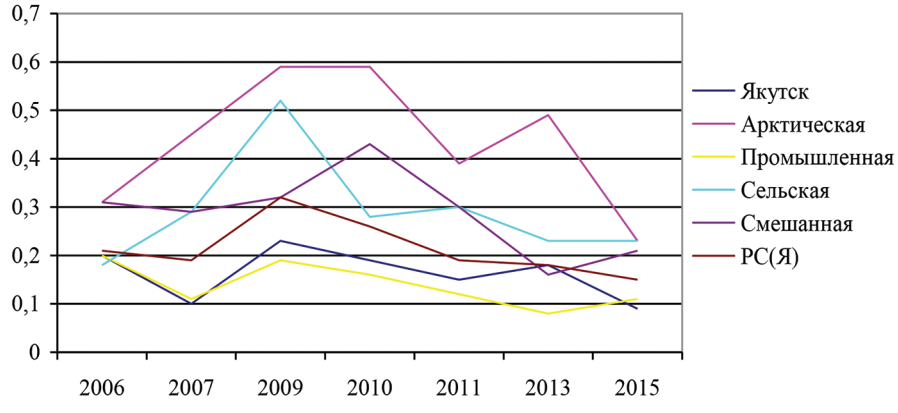


Рис.2. Коэффициент смертности от общего переохлаждения по основным зонам проживания в РС(Я) на период 2006-2015 гг.

Таблица 3

Коэффициент смертности от общего переохлаждения организма по возрастным группам за 2006-2015 гг., на 1000 лиц соответствующей возрастной группы

Возрастная группа	Год									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
До 20 лет	0,019	0,010	0,020	0,031	0,025	0,021	0,014	0,011	0,011	0,007
20-24	0,128	0,157	0,109	0,109	0,077	0,088	0,115	0,122	0,053	0,056
25-29	0,106	0,209	0,165	0,198	0,165	0,165	0,161	0,045	0,090	0,068
30-34	0,182	0,111	0,209	0,556	0,289	0,261	0,150	0,159	0,272	0,126
35-39	0,182	0,319	0,346	0,404	0,281	0,177	0,250	0,281	0,177	0,190
40-44	0,235	0,374	0,423	0,546	0,443	0,413	0,304	0,238	0,222	0,298
45-49	0,431	0,378	0,344	0,579	0,315	0,388	0,353	0,449	0,385	0,381
50-54	0,503	0,361	0,524	0,726	0,584	0,337	0,454	0,377	0,385	0,355
55-59	0,423	0,373	0,273	0,646	0,574	0,312	0,305	0,298	0,227	0,254
Старше 60 лет	0,464	0,271	0,336	0,351	0,477	0,307	0,273	0,241	0,239	0,218
Всего	0,214	0,193	0,222	0,322	0,257	0,209	0,189	0,177	0,169	0,151

Таблица 4

Сезонная частота случаев смерти от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия) за 2006-2015 гг.

Месяц	Год									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Январь	14,71	14,13	16,11	18,30	15,04	14,21	16,57	12,35	16,67	12,41
Февраль	10,78	10,33	8,06	11,76	14,23	10,53	9,94	15,88	10,49	10,34
Март	9,80	9,24	9,48	17,97	10,16	10,53	17,13	17,06	10,49	11,03
Апрель	9,80	10,87	7,58	11,11	7,72	7,37	7,18	8,24	10,49	13,10
Май	6,37	6,52	9,48	7,19	6,10	6,32	8,29	7,65	8,02	14,48
Июнь	0,49	1,09	2,37	1,31	0,41	0,53	4,42	0,59	2,47	6,21
Июль	0,49	1,63	0,47	1,63	0,41	1,05	1,10	1,18	0,62	0,69
Август	1,96	0,00	1,42	0,33	0,81	0,00	1,10	1,18	0,00	0,00
Сентябрь	6,37	4,35	6,16	3,92	8,54	10,53	2,76	4,71	2,47	2,76
Октябрь	13,73	11,41	9,48	6,54	7,72	9,47	7,18	6,47	9,88	2,76
Ноябрь	8,82	13,59	15,64	7,19	8,54	12,63	9,94	6,47	10,49	6,90
Декабрь	16,67	16,85	13,74	12,75	20,33	16,84	14,36	18,24	17,90	19,31
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

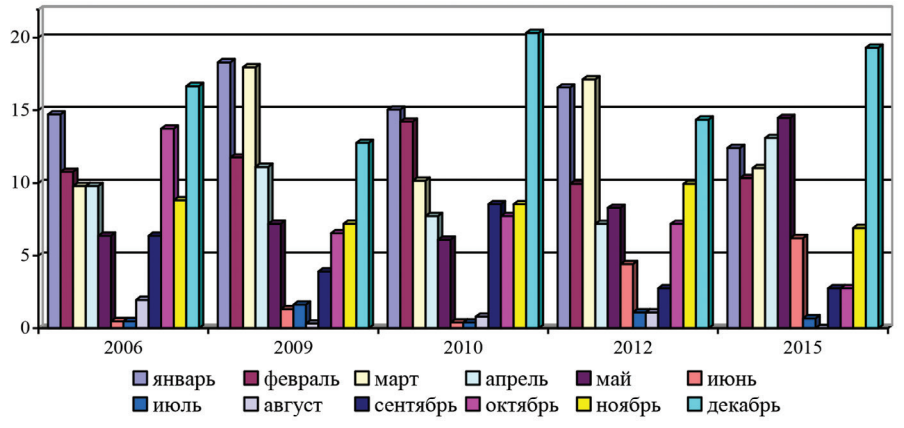


Рис.3. Сезонная частота случаев смерти от общего переохлаждения в РС(Я) за 2006-2015 гг.

Таблица 5

Структура смертности от общего переохлаждения организма по этническим группам за 2006-2015 гг., на 1000 лиц соответствующей этнической группы

Этническая группа	Год									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Якуты	0,199	0,250	0,229	0,368	0,103	0,066	0,064	0,028	0,051	0,047
МНС	0,434	0,403	0,713	0,651	0,351	0,376	0,200	0,376	0,175	0,125
Русские	0,205	0,102	0,131	0,146	0,136	0,088	0,085	0,037	0,068	0,062
Прочие	0,280	0,268	0,443	0,804	0,939	0,885	0,737	0,845	0,617	0,684
Всего	0,214	0,193	0,222	0,322	0,257	0,209	0,189	0,177	0,169	0,151

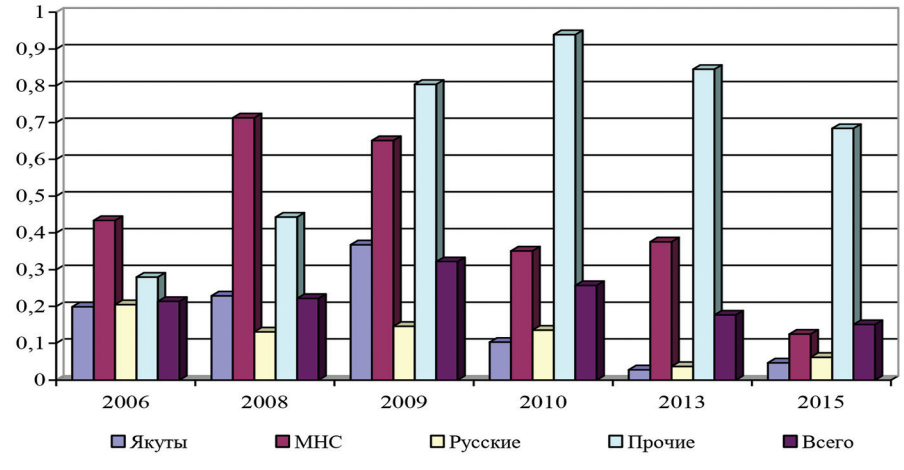


Рис.4. Структура смертности от общего переохлаждения по этническим группам за 2006-2015 гг., на 1000 лиц каждой этнической группы

сезонами для смертности от общего переохлаждения становились зимний и весенний периоды года (рис.3). Авторы других исследований утверждают, что около 16% смерти от переохлаждения приходится на осенне-зимние месяцы, а более 19% на весенние [2, 6].

Анализ исследуемых случаев смерти от общего переохлаждения по национальности выявил, что наибольший показатель смертности отмечается у лиц национальностей, не относящихся ни к коренному (якуты, малочисленные народы Севера (МНС)), ни к некоренному населению (русские). Второе место в группе часто встречаемых смертей от холода отводится МНС. С 2008 г. прослеживается положительная динамика в значительном снижении смертности в группе МНС и с 2010 г. – тенденция к уменьшению смертности от переохлаждения в группе лиц лиц других национальностей. Показатель смертности от общего переохлаждения среди якутов и русских в сравнении с другими этническими группами наименьший и не имеет прироста с 2009 г. (табл. 5, рис.4).

Люди, родившиеся или длительное время проживавшие в условиях теплого климата и адаптированные к нему, чаще, чем коренное население, подвергаются охлаждению ввиду повышенной к нему чувствительности [2].

В исследовании, проводившемся в Швеции с 1992 по 2008 г., где изучали северные районы Швеции и анализировали фатальные причины гипотермии, пришли к следующим выводам:

- фатальными причинами гипотермии являются заболевания сердца, инсульты, деменции, психические заболевания, алкоголизм, а также недавно перенесенные травмы;
- 72% случаев смерти возникали в сельских местностях и 93% вне помещения;
- более 75% случаев смерти приходится на холодный сезон года с октября по март [6].

Обобщение результатов проведенного анализа смертности от общего переохлаждения организма в Республике Саха (Якутия) за 2006-2015 гг. позволяет предположить, что частота возникновения рассматриваемых случаев смерти зависит от места проживания (территориальной зоны), сезона года, возраста и стажа проживания. Учитывая эти риск-факторы, необходимо разрабатывать комплекс мероприятий, направленных на снижение риска смерти от общего переохлаждения организма.

Литература

1. Агаджанян Н.А. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера: эколого-физиологические механизмы / Н.А. Агаджанян, Н.Ф., Жвавый, В.Н. Ананьев. – М: КРУК, 1998. – С.228-229.

Agadzhanyan N.A. Adaptation of man to the conditions of the Far North: Ecological and Physiological Mechanisms /N.A. Agadzhanyan, N.F. Zhvavy, V.N. Ananev. – M.: KRUK Publishing, 1998. – P. 228-229.

2. Общее охлаждение организма/ Г.А. Акимов, Н.В. Алишев, В.А. Бернштейн и др. – Л: Медицина, 1977. – С. 184.

General body hypothermia /G.A. Akimov, N.V. Alishev, V.A. Bernstein [et al.]. – L.: Medicine, 1977. – P. 184.

3. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера /М.А. Тырылгин. – Новосибирск: Наука, 2008. – 303 с.

Tyrylgin M.A. Problems of health protection of the population of the Far North / M.A. Tyrylgin. – Novosibirsk: Science, 2008. – 303 p.

4. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чащин, А.Б., Гудков, О.Н. Попова и др // Экология человека. – 2014. – С. 3-12.

Characteristics of main risk factors of health disorders of population living in the territories of Arctic environmental management /V.P. Chashin, A.B. Gudkov, O.N. Popova [et al.] // Human Ecology. – 2014. – P. 3-12.

5. Body heat: Older is colder. – Harvard Health Publishing. – 2006.

6. Helge Brändström, Anders Eriksson, Gordon Giesbrecht, Karl-Axel Ängquist and Michael Haney. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region // International Journal of Circumpolar Health, - 2012. – С. 1-7. https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18502

7. Hipothermia and older adults. – National institute in Aging. – 2018.

8. Lim C, Duflou J. Hypothermia fatalities in a temperate climate: Sydney, Australia // Pathology. – 2008 (40). – С. 46-51.

9. Mizukami H, Shimizu K, Shiono H, Uezono T, Sasaki M. Forensic diagnosis of death from cold // Leg Med (Tokyo). – 1999 (1). – С. 20-49.

Н.С. Архипова, Е.К. Попова, З.Н. Кривошапкина, А.Г. Егорова, Н.П. Макарова, З.Н. Алексеева

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШЕ 60 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.19
УДК 616.13.002.2-004.6-053.9

Изучены клинические проявления атеросклероза в выборке больных ИБС старше 60 лет из коренного и некоренного населения, проживающих на Крайнем Севере. Установлено, что наибольшая частота перенесенного инфаркта миокарда (ПИМ) (в момент проведения обследования) в общей группе приходится на старческий возраст (75 лет), в группе некоренной национальности на возраст 60-70 лет, в группе якутов – на 75-80 лет. Исходя из этого можно предположить, что атеросклеротическое поражение коронарных сосудов у больных некоренной национальности происходит приблизительно на 10 лет раньше, чем у якутов. По результатам выживаемости за пять лет наблюдения отмечено, что старческий возраст, ПИМ и высокий класс стенокардии составляют наиболее значимый фактор смертности в группе лиц старше 60 лет.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, некоренное, коренное (якуты) население, пожилой, старческий возраст, долгожители.

The clinical manifestations of atherosclerosis in the indigenous and non-indigenous population in a group of patients with CHD older than 60 years, living in the Far North, were studied. The highest frequency of myocardial infarction has been identified (at the time of the survey) among the group of patients of senile age (75 years). The frequency of myocardial infarction and angina pectoris decreases as the age increases. The gender disparities have been observed on clinical manifestations of angina pectoris that can be clearly monitored in the indigenous group. The analysis of five-year survival observation revealed the senile age, myocardial infarction and higher class of angina pectoris to be the most relevant factors of mortality in the group of people over 60 years of age.

Keywords: coronary heart disease, myocardial infarction, non-indigenous, indigenous (Yakut) population, elderly, senile age, long-livers.

Введение. Смертность от болезней системы кровообращения в России занимает лидирующее положение и большей частью обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [8]. В отличие от западных стран, на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране приходится более 50% летальности. При этом более 80% смертей связаны с ИБС и мозговыми инсультами [5, 7, 10]. Из исследований, проведенных ранее и в наши дни, следует, что ИБС в пожилом и старческом возрасте остается все еще одной из основных проблем медицины и встречается чаще, чем у молодых людей [6, 12]. Одной из серьезных форм проявления ИБС у людей старше 60 лет является инфаркт миокарда (ИМ). По данным исследований, сравнительный анализ показателей смертности от ИМ в России в разных возрастных группах с 2006 по 2015 г. свидетельствует об отсутствии снижения смертности в возрастной группе старше 80 лет и о значительном её повышении в группе долгожителей [3]. У большинства больных с ССЗ, проживающих в условиях Крайнего Севера, значительно изменен порог физиологических реакций на метеогелиофизиологические факторы, что способствует снижению адаптации организма к внешней среде. Суровые климато-природные факторы Якутии играют отрицательную роль в формировании и прогнозе различных заболеваний населения, в частности атеросклероза и ИМ [11, 13].

Цель исследования – изучение клинических проявлений атеросклероза в группе больных ИБС старше 60 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 354 пациента в возрасте 60 лет и старше с верифицированным диагнозом ИБС, проходившие обследование и

ЯНЦ КМП: **АРХИПОВА Наталья Спартаковна** – к.м.н., с.н.с., врач кардиолог, nati8692@mail.ru, **КРИВОШАПКИНА Зоя Николаевна** – к.б.н., с.н.с., **ЕГОРОВА Айталина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **МАКАРОВА Надежда Петровна** – м.н.с., врач кардиолог ГБУ РС(Я) РБ №3, стационар №2, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., врач психолог; **ПОПОВА Елена Капитоновна** – к.м.н., доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, врач кардиолог.

лечение в кардиологическом отделении Гериатрического центра г. Якутска. Исследуемая популяция представлена населением коренной национальности – якутами (100%) (n=205, средний возраст 77,6±0,6), и некоренной национальности – русскими (91,3%), украинцами, татарами и немцами (8,7%) (n=149, средний возраст 75,5±0,7). Все обследованные были разделены: по полу – мужчины (n=187) и женщины (n=167), по возрасту – пожилой (от 60 до 74 лет, n=154), старческий (от 75 до 89 лет, n=149) и долгожители (90 лет и старше, n=51) (ВОЗ, 1963 г.). Стаж проживания пациентов некоренной национальности в Якутии был больше 30 лет.

Диагноз ИБС верифицирован на основании жалоб, анамнеза, лабораторных исследований, данных инструментальных методов исследования – электрокардиографии (ЭКГ, с использованием Миннесотского кода для оценки ЭКГ [Rose G.A. et al.,1982]), эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ и тщательного изучения медицинской карты (документации) больного, изъятой из архива медицинских учреждений.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2-критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Использовали также методы множественных межгрупповых различий: Н-критерий Краскела–Уоллиса, одно-, двух- и трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный td-критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r-критерия Пирсона, rs-критерия Спирмена и χ^2-критерия Пирсона. Использовали также линейный дискриминантный анализ. Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows (v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты. В когорте исследуемой группы частота выявления перенесенных инфарктов миокарда (ПИМ) составила 56,2% (у 199 из 354 чел.). ПИМ установлен у представителей некоренной национальности в 53% случаев (n=79), у коренной – в 58,5% (n=120) (χ^2=0,85; p>0,10).

По результатам исследования, чаще встречается ПИМ с патологическим зубцом Q (27,4%), несколько реже – ПИМ без зубца Q (16,1%) и ПИМ, выставленный ретроспективно по анамнестическим данным (12,7%).

По частоте ПИМ между больными некоренной национальности и якутами статистической разницы не получено (p>0,10).

У якутов имеется тенденция к более частому при ИМ поражению передней стенки ЛЖ без зубца Q (χ^2=3,64; p=0,056) и достоверно чаще – всей передней стенки (χ^2=4,44; p=0,035).

У больных некоренной национальности рубцовые изменения миокарда передней и задней стенок ЛЖ отмечены соответственно в 16,8 и 12,8, у якутов – в 12,2 и 9,8% случаев. У якутов чаще встречается ПИМ без Q (χ^2=3,76; p=0,050).

В группе мужчин и женщин с одинаковой частотой выявлялись ПИМ крупноочаговый, мелкоочаговый и достоверно чаще у мужчин – ПИМ по анамнезу (χ^2=5,48; p=0,019). При более детальном рассмотрении частоты ПИМ у мужчин, в сравнении с женщинами, наблюдается некоторая тенденция к увеличению частоты выявления рубцовых изменений нижней стенки (χ^2=2,91; p=0,088), ИМ переднебоковой стенки без зубца Q (χ^2=3,45; p=0,063).

Выявлена одинаковая частота ПИМ с патологическим зубцом Q в группах пожилого, старческого возраста и долгожителей (p>0,10).

В старческом возрасте (149 чел.) ПИМ без зубца Q встречается достоверно чаще (22,8% случаев, 34 чел.), чем в пожилом возрасте и у долгожителей (χ^2=13,39; p<0,001). У больных старческого возраста также достоверно чаще (8,7% случаев, 13 чел.), чем в других группах, наблюдается ПИМ переднеперегородочной области с патологическим зубцом Q (χ^2=7,56; p=0,023) и ПИМ, установленный анамнестически (16,1% случаев, 24 чел.) (χ^2=6,87; p=0,032).

В группе долгожителей примерно с одинаковой частотой наблюдались ПИМ с патологическим зубцом Q (23,6%) и ПИМ без зубца Q (21,6%); гораздо реже встречался ПИМ, выявленный анамнестически (2,0% больных).

Зависимость ПИМ от возраста в общей группе больных ИБС выявлена с помощью корреляционного анализа. Так, частота ПИМ без Q и ПИМ (анамнестически) в общей группе больных с возрастом уменьшается (r= -0,13; p=0,048 и r= -0,14; p=0,030 соответственно).

У больных некоренной национальности отмечается уменьшение с возрастом частоты ПИМ с локализацией на задней стенке (r= –0,17; p=0,038; rs= –0,16; p=0,046) и тенденция к снижению ПИМ циркулярного (r= –0,16; p=0,059; rs= –0,14; p=0,099), чего не наблюдается в группе якутов.

При использовании регрессионного анализа обнаружено, что в группе якутов с возрастом доля больных, перенесших ИМ без зубца Q, имеет тенденцию к убыванию, а также достоверно быстрее убывает количество людей с ИМ, установленным анамнестически. При увеличении на один год возраста больных, перенесших ИМ без Q, их относительное количество уменьшается на 0,05%. Аналогичное явление наблюдается в группе, перенесших ИМ (анамнестически), с той лишь разницей, что выбывает в год несколько бóльшая доля людей − 0,06% (табл.1).

Как видно на рисунке, у якутов частота перенесенного в анамнезе ИМ без патологического зубца Q является сложной (параболической) функцией от возраста обследованных лиц. Среднее значение (для всего диапазона возрастов) частоты Q neg составляет 19,0% (красная горизонтальная линия).

У больных некоренной национальности частота перенесенного в анамнезе ИМ без зубца Q не зависит от возраста и составляет в среднем 11,4% (синяя горизонтальная линия), что достоверно меньше, чем в группе якутов (χ^2=3,76; p=0,050).

Наибольшая частота ПИМ без Q и ПИМ (анамнестически) в общей группе больных приходится на возраст 75 лет. В группе больных некоренной национальности наибольшая частота ПИМ задней стенки с патологическим зубцом Q и ПИМ циркулярного приходится на возраст 60 и 70 лет соответственно. В группе больных коренной национальности наибольшая частота ПИМ без Q и ПИМ анамнестически приходится на возраст 73 и 77 лет соответственно.

Гендерные различия клинических проявлений стенокардии прослежена в группе больных коренной национальности. У мужчин достоверно чаще выявлена стенокардия напряжения

Таблица 1

Частота перенесенных инфарктов миокарда без Q и инфаркта миокарда (анамнестически) у якутов в зависимости от возраста (по результатам регрессионного анализа, n=205)

Показатель	Статистические параметры		
	b (коэффициент регрессии)	t	p
ПИМ без Q	-0,00048	1,75	=0,081
ПИМ (анамнестически)	-0,00059	2,38	=0,018

III ФК (χ^2=4,22; p=0,040) и наблюдается тенденция к более частому выявлению нестабильной стенокардии (χ^2=2,71; p=0,099).

У якутов выявлена зависимость класса стенокардии от возраста: чем старше больные, тем меньше класс стенокардии (r= -0,16; p=0,021), чего не наблюдается в группе некоренной национальности (r=0,14; p=0,095).

С возрастом в общей группе больных уменьшается частота выявления стенокардии напряжения: ФК II (r= –0,17; p<0,001), ФК III (r= –0,16; p=0,003) и ФК I (r= –0,12; p=0,021).

Из 354 исследуемых 222 чел. были включены в группу катамнестического наблюдения. Из них 40% (n=80) составили лица пожилого возраста, 49,5 (n=101) – старческого возраста и 51,2% (n=41) – долгожители. По результатам анализа выживаемости (n=222), несколько чаще в группу были включены больные с ПИМ (Q-негативным) – 73,2% (41 чел. из 56) (χ^2=3,14; p=0,073), стенокардией напряжения ФК II, III, IV – 63,2% (134 чел. из 212) (χ^2=12,23; p=0,032). Основное заболевание, определившее высокий уровень смертности в данной группе больных, – ИБС, удельный вес которой в структуре смертности от ССЗ составил 51,5% (n=53). У 33 из 222 больных в анамнезе был ПИМ передней стенки (Q-позитивный), из них в течение пяти лет умерли 22 чел. (66,7%), что было достоверно больше количества умерших от другой клинической формы ХИБС (n=81, или 42,9%) (χ^2=6,40; p=0,011).

Смертность была выше у людей с тяжелой формой ИБС. Наиболее отчетливо это видно при изучении причин смерти больных старшего возраста. Из 222 больных 116 (52,3%) имели стенокардию напряжения II, III, IV ФК и 209 (94,0%) – I, II, III. Обнаружено, что чем выше ФК стенокардии, тем выше риск летальности у больных ИБС старших возрастных групп (табл. 2).

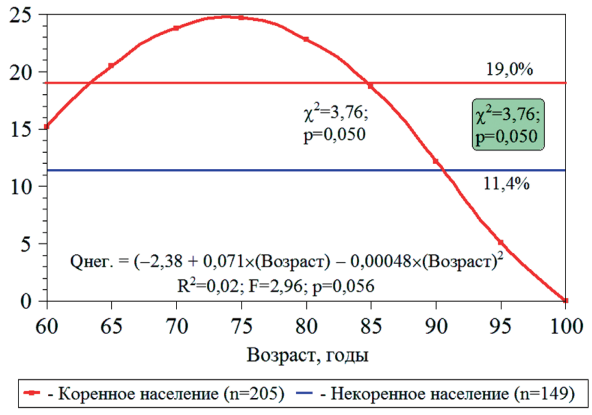
Обсуждение. Так как частота ИБС имеет тенденцию к росту с возрастом [3], то не удивительно, что мы не нашли достоверных этнических различий в частоте выявления ПИМ, а также что перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда одинаково часто прослеживается во всех трех возрастных когортах.

При анализе ПИМ с учетом пола больных обнаружено, что мужчины несколько чаще, чем женщины, подвержены ИМ. Это можно подтвердить результатами исследований, проведенных в г. Якутске в 2004-2006 гг.: ПИМ был причиной смерти у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин, ввиду более раннего прогрессирования атеросклероза [1].

Наибольшая частота ПИМ в общей группе больных (в момент проведения обследования) приходится на возраст 75 лет, в группе больных некоренной национальности - 60–70 лет, в группе якутов - на возраст 75–80 лет. Судя по частоте встречаемости ИМ у людей разного возраста, можно сделать предположение, что атеросклеротическое поражение коронарных сосудов у больных некоренной национальности происходит приблизительно на 10 лет раньше, чем у якутов. В ряде работ прослежена зависимость поражения сосудов атеросклеротическим процессом от национальной принадлежности и адаптации человека к экстремальным условиям Крайнего Севера [1, 2, 9, 13].

Анализ полученных данных по частоте стенокардии (напряжения и нестабильной) не выявил достоверных этнических, гендерных, возрастных различий. По результатам нашего исследования установлено, что существует достоверная связь между стенокардией и возрастом: чем старше больные, тем меньше частота выявления стенокардии по всем ФК, в особенности ФК II и ФК III. Уменьшение с возрастом количества больных с ПИМ (по нашим данным после 75 лет) и высоким функциональным классом стенокардии не связано с тем, что у людей старшего поколения с годами становится лучше прогноз по атеросклерозу, а косвенно указывает на то, что люди, имеющие в анамнезе данные заболевания, умирают, не дожив до более преклонного возраста. И это подтверждает анализ 5-летнего катамнестического наблюдения. Смертность была статистически выше в группе с ПИМ и высоким классом стенокардии. В других литературных источниках указывается, что наличие ИБС бесспорно достоверно увеличивает риск смерти в группе людей старшего возраста от ССЗ и всех причин [4].

Учитывая неблагоприятный прогноз атеросклероза с возрастом и влияние на его прогрессирование стажа проживания в условиях Крайнего Севера, необходимо проведение ранних профилактических мероприятий с учетом климатогеографических особенностей региона.



Зависимость частоты встречаемости перенесенного инфаркта миокарда без зубца Q от возраста у больных ишемической болезнью сердца старше 60 лет некоренной национальности и якутов

Таблица 2

Частота смертности в зависимости от функционального класса (ФК) стенокардии (n=116)

Стенокардия	n	Больные				χ^2	p
		живые		умерли			
		абс.	отн., %	абс.	отн., %		
ФК II	59	41	69,5	18	30,5	12,42	<0,001
ФК III	44	18	40,9	26	59,1	3,16	=0,076
ФК IV	13	2	15,4	11	84,6	6,53	=0,011
Всего	116	61	52,3	55	47,7	–	–

Примечание. χ^2=16,38; p<0,001.

Выводы

1. Наибольшая частота ПИМ приходится на старческий возраст (75 лет), что позволяет отнести его к группе высокого кардиоваскулярного риска.

2. Анализ зависимости ПИМ и стенокардии от возраста показывает, что частота ПИМ и стенокардии в общей

группе с возрастом уменьшается (достоверно прослежено в группе якутов, у некоренного населения – тенденция к снижению).

3. Гендерные различия по клиническому проявлению стенокардии более четко прослежены в группе якутов: у мужчин достоверно чаще выявлена стенокардия напряжения 3 ФК и наблюдается тенденция к более частому проявлению нестабильной стенокардии.

4. По результатам 5-летнего катамнестического наблюдения отмечено, что старческий возраст, ПИМ и высокий класс стенокардии составляют наиболее значимый фактор смертности в группе лиц старше 60 лет.

Литература

1. Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца в Якутии: вопросы патоморфологии / В.П. Алексеев, В.А. Аргунов, К.Г. Башарин [и др.] // Роль эпидемиологических и клинических исследований в здравоохранении: планирование, организация, внедрение результатов в практику. – Якутск, 2009. – С. 23–26.
2. Адаптация человека в высоких широтах. Экологические особенности Севера и Крайнего Севера / Н.Р. Деряпа, З.И. Барбашова, Н.П. Неверова [и др.] // Экологическая физиология человека. Адаптация человека к различным климато-географическим условиям (Руководство по физиологии). – Л.: Наука. – 1980. – С.17-18.
3. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №11 (151). – С. 22-26.
4. Ассоциация между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше / Шальнова С.А., Капустина А.В., Туаева Е.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12 (128). – С. 86-90.
5. Вишневский А.Г. Кардиоваскулярная профилактика Смертность от системы болезней кровообращения продолжительность жизни в России / А.Г. Вишневский, Е.М. Андреев, С.А. Тимонин // Демографическое обозрение. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 6-34.
6. Гериатрия: учеб. пособие / Д.Ф. Чеботарев, В.В. Фролькис, О.В. Коркушко [и др.]. – М.: Медицина, 1990. – С. 240.
7. Демографический ежегодник России 2015: статистич. сб. Росстат. – М., 2015. – С. 263.
8. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2013. – С. 69.
9. Донирова О.С. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных артерий и артерий нижних конечностей в Республике Бурятия: автореф. дис. … канд. мед. наук / О.С. Донирова. – Иркутск, 2009. – 20 с.
10. Кардиоваскулярная профилактика 2017. – М., 2017. – С. 288.
11. Лапко А.В. Климат и здоровье. Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы /А.В. Лапко, Л.С. Поликарпов. – Новосибирск: ВО «Наука», 1994. – С. 103.
12. Шабанова О.А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных зрелого и пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в ассоциации с ХОБЛ / О.А. Шабанова, Т.В. Болотнова // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т.15, № 2. – С. 30-31.
13. Ягья Н.С. Человек и охрана его здоровья на Севере / Н.С. Ягья, Н.А. Петров, В.С. Ягья. – Л.: Медицина, 1984. – 2016.

К.М. Степанов, У.М. Лебедева

ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.20
УДК 641/642. 612.35.577., 613.2

В статье на основе исследования местного продовольственного сырья и традиционного питания обосновывается необходимость оптимизации структуры питания населения и повышения качества пищевой продукции в условиях низких температур. Рассматривается совокупность факторов, влияющих на повышение интереса предприятий пищевой промышленности к выпускаемой национальной продукции специализированного назначения.

Ключевые слова: питание на Севере, фактическое питание, продукты питания, традиционная пища, местное продовольственное сырье, национальные блюда.

In the article, based on the study of local food raw materials and traditional food, the necessity of optimizing the structure of the population's nutrition and improving the quality of food products under low-temperature conditions is substantiated. The set of factors influencing the increase of interest of food industry enterprises in the output of national specialized products is considered.

Keywords: nutrition in the North, actual nutrition, food products, traditional food, local food raw material, national dishes.

По мнению отечественных и зарубежных ученых, низкие температуры окружающей среды сами по себе уже нарушают баланс между расходованием энергии и ее образованием в организме. На воздействие холода организм отвечает своеобразной защитной реакцией – усилением теплопродукции. Эта реакция на холод названа немецким гигиенистом Р.М. Рубнером «химической теплорегуляцией». В то же время советский физиолог А.Д. Слоним считает, что в условиях длительного воздействия низких температур поддержание температуры тела на постоянном уровне происходит не за счет процессов химической терморегуляции, а, главным образом, за счет регуляции теплоотдачи [2].

В условиях воздействия низких температур у северян выработался специфический, так называемый «полярный», белково-липидный тип обмена веществ. Это означает, что на Севере питание строится с несколько большим включением белков и жиров при меньшей относительной энергетической значимости углеводов [3, 4].

Однако в последнее время в питании жителей республики произошла замена традиционного для народностей Севера белково-липидного рациона на углеводный, характерный для жителей европейских стран. Изменение исторически сложившейся структуры питания обуславливает распространенность алиментарно-зависимой патологии, особенно органов кроветворения (анемия), эндокринной системы (ожирение), системы кровообращения, костно-мышечной системы (остеопорозы). В рационе питания нарушено соотношение белков животного и растительного происхождения, полунасыщенных жирных кислот, выявлено низкое содержание водорастворимых витаминов [3, 10].

Выявленные исследователями признаки дефицита питания жителей Яку-

СТЕПАНОВ Константин Максимович – д.с.-х.н., зам. директора по науке ФГБНУ ЯНЦ КМП, stenko07@mail.ru; **ЛЕБЕДЕВА Ульяна Михайловна** – к.м.н., руковод. Центра лечебного и профилактического питания, НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. внештат. диетолог МЗ РС (Я), ДВФО, ulev@bk.ru.

тии, в частности дефицит белков, жиров в организме, считаются фактором, повышающим риск развития иммунодефицитных состояний, приводящих к хроническим неинфекционным заболеваниям. Кроме того, с дефицитом белков, жиров и витамина С связана склонность развития гипохромных анемий у жителей Севера, с дефицитом кальция, фосфора – риск развития остеопороза. Сочетание недостатка этих минералов с выраженным дефицитом калия, магния в организме предрасполагает к нарушению нервно-мышечной проводимости, а также является фактором риска нарушений ритма сердца. На этом фоне избыток натрия в питании может вести к развитию артериальной гипертензии.

Проведенные исследования показали, что зимний рацион жителей Якутии представлен низкокалорийной пищей не только с низким содержанием основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов), но и с недостатком жизненно важных микронутриентов, таких как Ca, K, Mg и P, а также витаминов: А, группы В и С, как в городе, так и в селах [10].

Коррекция выявленных нарушений в питании жителей Якутии в зимний сезон требует добавления продуктов, богатых не только белками, жирами, витаминами, но также и жизненно важными минералами, такими как кальций, калий, магний и фосфор, и витаминами, дефициты которых были установлены.

В связи с этим в рационе человека в условиях Севера значительную долю представляют мясные продукты, среди которых важное место занимает мясо якутских лошадей. Лучшие по вкусовым и диетическим качествам мясные продукты получаются при забое молодых лошадей, выращенных при круглогодичном пастбищном содержании. Мясо у них высококалорийное, имеет приятный наружный вид и равномерно пронизано жировыми прослойками. Жеребятина значительно легче переваривается и усваивается, чем говядина, и уступает в этом только оленине [4].

Жеребятина – это высококачественный мясной продукт, обладающий уникальной пищевой ценностью [1], в составе жира которого содержится огромное количество линоленовой кислоты, 24% от общей массы. В жеребятине содержится значительное количество витаминов А – до 20 мг%, С – 0,8, Е – 0,82 мг%. Из других витаминов в ней содержится: тиамина – 0,16 мг%, рибофлавина – 0,26, ниацина – 3,5 мг%. В говядине содержание этих витаминов соответствует 0,006; 0,15 и 4,7 мг%. Таким образом, жеребятина по содержанию основных водорастворимых витаминов значительно превосходит говядину. В жеребятине больше, чем в говядине, калия, кальция, меди, почти в 4 раза больше железа, цинка, кобальта.

В жире якутской лошади содержится самое высокое количество ненасыщенных жирных кислот (59%), в том числе большое количество (до 24,3%) эссенциальной альфа-линоленовой кислоты.

Мясо северного оленя отличается нежным вкусом, высоким содержанием полезных веществ, а его низкая калорийность идеально подходит для меню тем, кто стремится к здоровому образу жизни, а также детям, пожилым людям, спортсменам, представителям «тяжелых» профессий.

В составе оленьего мяса 16 видов аминокислот, витамины группы В, витамин Е, а также калий, магний, натрий и железо, селен и марганец, медь, цинк и фосфор. Уникальное сочетание веществ в мясе северного оленя не позволяет жиру накапливаться в организме человека.

Оленье мясо включает белков на 6,7% больше, чем лучшие сорта говяжьего мяса. Жиров по количеству в оленьем мясе достаточно мало, поэтому оленина пользуется высоким потребительским спросом. Поскольку выращивают северных оленей в экологически чистых районах, а питаются они тоже исключительно мхами и лишайниками, это способствует образованию у оленей ленолиевых кислот, которые защищают организм человека от атеросклероза и канцерогена [4].

Традиционно в питании необходимо использовать рыбу. По калорийности местные сорта рыбы распределяются следующим образом: нельма – 200, омуль – 164, карась – 146, налим – 73, щука – 83, муксун – 88 ккал/100 г.

Рыбы обладают высокой пищевой ценностью не только благодаря белку, но и за счет повышенного содержания в жирных сортах рыбы жирных кислот Омега-3 и Омега-6. Эти полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие высокой физиологической активностью, крайне важны для межклеточных процессов, имеют противовоспалительный эффект, сокращают количество липидов в крови (тем самым сокращая риск сердечно-сосудистых заболеваний), в определенной мере способствуют уменьшению веса.

По результатам исследований биохимического состава промысловых рыб установлено, что они богаты кальцием, калием, магнием, фосфором, микроэлементами, особенно йодом, фтором, содержат в достаточном количестве лимитирующие аминокислоты (лейцин, лизин, метионин, тирозин, цистин), богаты полиненасыщенными жирными кислотами и витаминами [4].

Изучение химического состава и содержания коллагена в костных коллагенсодержащих отходах от разделки промысловых рыб показало, что костный скелет различных видов промысловых рыб имеет сходный химический состав и содержит от 17,0 до 18,3% белка.

Белки костной ткани представлены оссеином, по аминокислотному составу и свойствам близким к коллагену. Химическая связь между оссеином и минеральным составом кости рыбы менее прочна, чем в костной ткани животных и птиц.

Якутский карась является особым подвидом золотого карася и официально назван как якутский карась Кириллова (Carassius Gacuticus Kirillov) по имени первого ученого, описавшего якутского карася, доктора биологических наук Ф.Н. Кириллова.

Отличительная особенность якутских карасей по сравнению с европейскими – высокая жирность (до 10% против 2,5), высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, макро- и микроэлементов, витаминов. Поэтому они обладают высокой энергетической ценностью.

Польза карася обусловлена содержанием белка, который легко и быстро усваивается в организме. К тому же в нем содержатся уникальные, незаменимые для человека аминокислоты. В состав карасей входит большое количество кальция, который необходим для костной ткани, а также улучшает состояние зубов и ногтей.

В состав карася входит витамин А, необходимый для зрения, а также витамин Е, благоприятно сказывающийся на состоянии кожи. В большом количестве содержится в рыбе калий, необходимый для сердечно-сосудистой системы, а также он нормализует давление. Есть в нем фосфор, участвующий в восстановлении костной ткани [4].

У народов Республики Саха (Якутия) выработаны многовековые этноэкологические традиции по рациональному использованию природных ресурсов. Однако с развитием промышленности, особенно горнодобывающей, негативное воздействие оказывается не только на окружающую природную среду, но и на состояние здоровья населения. Поэтому проблема обеспечения населения полноценными продуктами

питания в экстремальных условиях Якутии становится первоочередной задачей. В решении этой задачи традиционные продукты питания из местного сырья должны занимать важное место [9].

Особое место среди них в питании человека в условиях Севера занимают якутские национальные молочные продукты.

Они являются для якутов традиционными продуктами питания, обеспечивающими потребность населения в питательных веществах в суровых условиях Якутии. Так, за счет молочных продуктов якуты обеспечивали более 50% потребности в продуктах питания. В старину каждая семья старалась использовать молоко без потерь, готовя из него в летние месяцы масло, творог, различные кисломолочные продукты, а осенью перерабатывая его в чохон, хайах, тар для потребления в зимнее время. Такой метод переработки и хранения молочных продуктов явился своего рода безотходной технологией, которая при совершенствовании технологических процессов в настоящее время может способствовать производству национальных высококачественных натуральных молочных продуктов нового поколения [8, 9].

В Якутии, как и в юго-восточных районах СНГ и в некоторых странах Азии, распространен кисломолочный напиток спиртового и молочнокислого брожения – кумыс. Его вырабатывают из кобыльего молока с использованием закваски термофильных молочнокислых палочек и дрожжей.

Кумыс – кисломолочный напиток из кобыльего молока. В результате молочнокислого и спиртового брожения кобылье молоко обогащается молочной кислотой, алкоголем и углекислотой, из азотистых веществ в кумысе содержатся альбумин, пептоны, аминокислоты. Казеин находится в виде мелких, неощутимых хлопьев.

В лечебных целях его применяют при туберкулезе легких. Он улучшает пищеварение, кроветворение, обменные процессы в организме, способствует подавлению гнилостных процессов в кишечнике, увеличению запасов всех витаминов в организме, благодаря чему повышается сопротивляемость организма заболеваниям [4, 9].

Кумысный напиток из коровьего молока – кисломолочный пенящийся газированный напиток, вырабатываемый путем сквашивания молока чистыми культурами молочнокислых палочек и молочных дрожжей с добавлением сахара.

Сорат – якутский национальный продукт, вырабатываемый из цельного или восстановленного молока путем сквашивания заквасками прямого внесения, содержащими болгарские палочки, ацидофильную палочку неслизистой расы, термофильные молочнокислые стрептококки, кефирные грибки, биокультуры.

Иэдьэгэй – творог. В обезжиренное молоко добавляют кислую сметану или сорат и кипятят на слабом огне. Чтобы получить творог мягкой консистенции, его следует снять с огня, как только молоко хорошо свернется. Охлаждают, процеживают, перемешивают с сахаром, подсушивают в духовке. Непросушенный творог используют для выпечки лепешек.

Суумэх – сыр. Готовый густой сорат помещают в специальную посуду из бересты с остроконечным дном и расширяющуюся кверху. Прикрывают и подвешивают при комнатной температуре на несколько часов, густую массу отжимают, сушат.

Простокваша. Молоко кипятят, ставят в теплое место, через несколько часов оно густеет, охлаждают, добавляют сахар, бруснику, смородину или варенье.

Быырпах – якутский национальный кисломолочный напиток, вырабатывается из пастеризованного или обезжиренного молока с добавлением сахара и фруктово-ягодных наполнителей, путем сквашивания заквасками прямого внесения, содержащими ацидофильные палочки, термофильные молочнокислые стрептококки, лиофилизированную дрожжевую культуру, сбраживающую лактозу.

Тар – якутский национальный кисломолочный продукт, который получают путем сквашивания молока или сливок чистыми культурами молочнокислых бактерий. Пищевая ценность тара объясняется присутствием в нем молочнокислых бактерий. Попадая в кишечник, они создают условия, препятствующие развитию гнилостных микробов. Тар содержит жирорастворимые витамины А, Д, Е, легкоусвояемые аминокислоты, соли кальция, магния, фосфора.

Производству лечебно-профилактических молочных продуктов уделяется большое внимание. Выявлен характер терапевтического воздействия традиционных продуктов на организм человека. Несмотря на довольно большой ассортимент описанных кисломолочных напитков, набор продуктов с направленным лечебным действием очень ограничен. Создание новых продуктов с более выраженными лечебными свойствами позволит широко варьировать их использование в зависимости от характера заболеваний.

Большинство якутских национальных молочных продуктов являются низкожирными, вырабатываются с использованием вторичного сырья, с полным использованием питательных веществ молока и соответствуют технологии комбинированных молочных продуктов.

Проблема дисбактериоза становится все более актуальной в Якутии в связи со снижением иммунологической реактивности, возникающей у людей в основном вследствие экологических изменений. Поэтому для поддержания и восстановления микрофлоры пищеварительного тракта необходимо использовать якутские национальные кисломолочные продукты. содержащие натуральные природные добавки из уникального якутского сырья. Следует также подчеркнуть, что такие биологически активные добавки, как продукты переработки лесных ягод, дикорастущих пищевых растений и.т.д., должны занять надлежащее место в составе комбинированных молочных продуктов, обеспечив доведение их до самых широких масс населения, повышение биологической ценности пищи без какого-либо увеличения ее калорийности, что особенно важно для профилактики нарушения жирового обмена и сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Продукты с природными пищевыми растениями Якутии отличаются высоким содержанием белковых веществ, углеводов, макро- и микроэлементов и биологически активных соединений, поэтому использование их позволит сделать рацион питания населения Севера более полноценным и адекватным за счет существенного расширения источников пищевого сырья из природных ресурсов, использование которых забыто за последние годы. Ведь в рационе питания якутов до развития хлебопашества, т. е. до 80-90-х гг. XIX в., большое место после молочных и мясных продуктов занимали продукты растительного происхождения – стебли и корни дикорастущих растений, ягоды и древесная заболонь [6, 7].

Съедобные дикорастущие растения, употребляемые якутами, можно разделить на две группы: съедобные корни и съедобные стебли и листья.

Наиболее употребляемый из них – сусак (Butomus umbellatus) или унньуула. По определению Э.К. Пекарского в «Словаре якутского языка» (1925), унньуула – это сусак, хлебница, род водяной травы, мелкоистолченный порошок высушенных корней сусака,

идущий в пищу вместо муки (собственно для сгущения молока) [5, 9].

У некоторых растений в пищу идут вегетативные органы. Наибольшее значение среди них имеет полынь обыкновенная, чернобыльник (Artemisia Vulgaris L.), – үөрэ ото. Для употребления в пищу собирали молодые листья до цветения, сушили. Затем отваренные, выжатые, измельченные листья полыни вносили в пахту или суорат. Полученный кисломолочный продукт назывался «От үөрэтэ». Полынь, чернобыльник, является высокобелковым растением, содержащим до 18% белка в сухой массе. Употребляли также, как и полынь щавель кислый или пирамидальный (rumex acetosa L., rumex thyrsiflorus F.). Свежие или отваренные листья щавеля (вместе с отваром) добавляли в пахту, вносили немного муки для сгущения. Пили остывшим, иногда добавляли для улучшения вкуса сметану. Хорошо используется в пищу лук (Allium dauricum F., splendens W.) – чучунаах, лук скорода, резун (Allium schoenoprasum L.) и лук линейный (Allium lineare L.) – хонуу лууга. Это высоковитаминное растение употребляют в качестве приправы в свежем виде и заготавливают впрок соленым [6, 9].

Следовательно, разработка комбинированных и функциональных продуктов нового поколения, обогащенных биологически активными соединениями и с использованием новых технологий, очень перспективна. Они не только позволяют сделать питание в условиях низких температур полноценным и сбалансированным, но и существенно расширят источники пищевого сырья, которые раньше практически не использовались в рационе питания.

Таким образом, при организации питания в условиях низких температур следует учитывать его национальные особенности. Это в первую очередь касается местного населения. Необходимо широко рекомендовать все традиционно используемые в питании группы продуктов, включая молоко и молочные продукты, мясо различных животных, рыбу, плоды и ягоды, произрастающие в данных климатических зонах. Основа здоровья населения в экстремальных условиях – сохранение этнического питания.

Литература

1. Абрамов А.Ф. Химический состав и калорийность мяса жеребят якутской лошади для производства национальных видов мясных полуфабрикатов / А. Ф. Абрамов, С.Н. Андросов// Роль сельскохозяйственной науки в стабилизации и развитии АПК Крайнего Севера. — Новосибирск: 2003, с. 191-192. .

Abramov A.F. The chemical composition and calorie content of meat will breed the Yakut horse for the production of national kinds of meat semi-finished products / A.F. Abramov, S.N. Androsov// The role of agricultural science in the stabilization and development of the agrarian and industrial complex of the Far North. – Novosibirsk: 2003, p. 191-192.

2. Волович В.Г. Человек в экстремальных условиях природной среды / В.Г. Волович – Мысль, 1983. – 196 с.

Volovich V.G. Man in extreme conditions of the natural environment / V.G. Volovich. – Mysl', 1983. – 196 p.

3. Кривошапкин В.Г. Питание — основа формирования здоровья человека на Севере / В.Г. Кривошапкин // Наука и образование. – Якутск: изд-во АН РС (Я), 2002. – № 1. –С.. 57-60.

Krivoshapkin V.G. Nutrition is the basis for the formation of human health in the North / V.G Krivoshapkin // Science and Education. – Publishing House of the Academy of Sciences of the RS (Y), 2002. – № 1. – P. 57-60.

4. Лебедева У.М. Основы рационального питания населения Якутии / У.М. Лебедева, А.Ф. Абрамов. – Якутск, 2015. – 248 с.

Lebedeva U.M. Basics of nutrition of the population of Yakutia / U.M. Lebedeva, A.F. Abramov. – Yakutsk, 2015. – 248 p.

5. Пекарский Э.К. Словарь якутского языка / Э. К. Пекарский. — Л.: Изд-во АН СССР, 1925.

Pekarsky E.K. Dictionary of the Yakut language / E. K. Pekarsky. – L.: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1925.

6. Саввин А.А. Пища якутов до развития земледелия / А. А. Саввин. — Якутск: ИГИ АН РС (Я), 2005. — 376 с.

Savvin A.A. Food of the Yakuts before the development of agriculture / A.A. Savvin. – Yakutsk: IGI AN RS (Y), 2005. – 376 p.

7. Серошевский В.Л. Якуты / В. Л. Серошевский — М.: Изд-во РОССПЭИ, 1993. — С. 297-315.

Seroshevsky V.L. Yakuts / V.L. Seroshevsky. – M.: Publishing house ROSSPEI, 1993. – P. 297-315.

8. Степанов К.М. Технология производства якутских национальных кисломолочных продуктов нового поколения / К.М. Степанов – Молочная промышленность. – 2009. – № 11. – С. 32-34.

Stepanov K.M. The technology of production of the Yakut national sour-milk products of the new generation / K.M. Stepanov. – Dairy Industry. – 2009. – №11. – P. 32-34.

9. Технология производства якутских национальных молочных продуктов / А. Ф. Абрамов [и др.]; РАСХН Сиб. отд-ние, ГНУ ЯНИИСХ. – Якутск: Сахаполиграфиздат, 2006. – 108 с.

The technology of production of the Yakut national dairy products / A.F. Abramov [et al.]; Russian Academy of Agricultural Sciences Sib. Separation, GNU YANIISH. – Yakutsk: Sakhapoligrafizdat, 2006. – 108 p.

10. Эпидемиологическая оценка фактического питания и пищевых привычек среди различных групп населения Республики Саха (Якутия)/ / У. М. Лебедева [и др.] // Питание и здоровье: сб. статей Международного конгресса; Международной конференции детских диетологов и гастроэнтерологов. – М.: Изд. дом Династия, 2013. – С. 60.

Epidemiological assessment of actual nutrition and dietary habits among various groups of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / U.M. Lebedeva [et al.] // Nutrition and Health: collection of articles of the international pediatric congress; International Conference of Children's Dietitians and Gastroenterologists. – M.: The Dynasty Publishing House, 2013. – P. 60

А.Г. Егорова

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СМЕРТИ ОТ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЯ (на примере случая оживления замерзшего человека)

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.21
УДК 612.592 (571.56)

В статье описан уникальный случай оживления замерзшего человека, который дает основание пересмотреть алгоритм действий по отношению к замерзшим людям, как с медицинской, так и правовой стороны.

Ключевые слова: Общее переохлаждение, замерзший человек, смерть от переохлаждения, случай оживления.

The article describes a unique case of resuscitation of a frozen patient, which gives grounds to revise many questions in relation to frozen patients, both from medical and legal points of view.

Keywords: general hypothermia, frozen person, death from hypothermia, case of resuscitation.

ЕГОРОВА Айталина Григорьевна – к.м.н., гл.н.с.-руководитель отдела ЯНЦ КМП, aitalina@mail.ru.

В условиях Крайнего Севера одним из главных экологических факторов риска является холод, который длится на протяжении 8 мес. Проблема действия холода на организм человека всегда была и остается актуальной.

Ежегодно в мире насмерть замерзают около 3 тыс. чел.

Несмотря на суровый климат, коренные народы Крайнего Севера способны чувствовать себя здесь относительно комфортно, т.к. обладают врожденной приспособленностью. Однако под воздействием социально-экономических факторов (большие расстояния между населенными пунктами, состояние алкогольного опьянения, слишком длительное пребывание на улице без подходящей одежды, травмы, не дающие двигаться и согреваться) от холода погибает как коренное, так и пришлое население. Смерть от действия холода – обычно результат несчастного случая. Самоубийства путем охлаждения крайне редки [1].

От холода чаще погибают мужчины трудоспособного возраста. Реже от охлаждения погибают люди трезвые, в частности, выбившиеся из сил или заблудившиеся во время пурги. По статистике, в Якутии каждый год от общего переохлаждения в среднем погибают 200 чел. Случаи оживления «насмерть» замерзших людей в официальной медицине крайне редки. Так, по словам профессора Алексеева Р.З., занимающегося проблемами холодовой травмы, в его практике за 50 лет было всего 2 случая, когда в морге после оттаивания прищли в себя замерзшие мужчина и ребенок.

В то же время в научной литературе есть много примеров, когда люди, считавшиеся погибшими от переохлаждения, возвращались к жизни. Во всех случаях это были здоровые и достаточно молодые люди, что было основным фактором, способствовавшим выходу из замерзшего состояния. Однако до сих пор научно обоснованных методов оживления замерзших людей в мире не существует. По данным интернет-портала, наиболее эффективным способом оживления замерзших людей является согревание телом живого человека. Так, во время второй мировой войны командование военно-морских сил Германии поручило военным медикам найти наиболее действенный способ реанимации людей, пострадавших от переохлаждения. Была перепробована на военнопленных масса медикаментозных и прочих способов оживления. Наилучшим способом были признаны… уличные проститутки, которые своими обнаженными телами оживляли замерзшего мужчину гораздо быстрее всех прочих средств. Они возвращали к жизни тех, кого не могли реанимировать никакими другими способами [3].

Уникальный случай оживления «намертво» замерзшего человека произошел в 1996 г. в Верхневилюйском улусе, о котором была заметка в газете «Үөһээ Бүлүү» от 19 ноября 1996 г. Гражданин А., 37 лет, вечером 25 марта 1996 г. после распития с друзьями алкогольных напитков поехал на мотоцикле домой. На следующее утро в 6 ч был найден односельчанами за пределами села на снегу. Со слов очевидцев, когда его обнаружили, он был без одежды, оледеневший в позе «согревающегося у костра», с вытянутыми руками и ногами, и без признаков жизни. Температура окружающей среды в ту ночь, по данным метеослужбы, составляла -37°С. В таком виде он был немедленно доставлен в участковую больницу, где, к счастью, в тот момент была врач из г. Якутска Михайлова (Брусенина) Надежда Васильевна. По описанию Михайловой Н.В., замерзший был без сознания, кожные покровы были абсолютно мраморно-белого цвета, глаза были открытыми, на выкате, кончик языка высовывался из угла рта, пульс не прощупывался, руки, ноги, как «деревянные», вытянутые в вышеописанной позе. У пострадавшего на спине были замерзшие следы мочеиспускания, следов насилия на теле не обнаружено. Врач в начале была в шоке от увиденной картины, но не растерялась, и взялась размораживать замерзшего. В течение почти 12 ч, а это с 7 ч утра и до 19 ч, Михайлова Н.В. отогревала замерзшее тело своими руками, согревая их над пламенем свечи. Одновременно перорально давала по чайной ложке водку в течение дня, а также растирала тело пострадавшего. Все это время пострадавший лежал на полу, где температура была чуть ниже комнатной (предположительно +18°С). После того, как тело обмякло, руки, ноги расслабились, его положили на кровать и укрыли одеялами. Через некоторое время у пострадавшего начался сильный озноб. В полночь гр. А. пришел в себя самостоятельно, без реанимационных мероприятий, отвечал на вопросы. Первая порция мочи у него была кровавая. А после принятия горячего чая, бульона через несколько часов моча восстановилась и приобрела нормальный цвет. На следующее утро «оживленный» гр. А. ушел домой. Михайловой Н.В. удалось спасти не только все пальцы рук и ног, но и чудесным образом восстановить все внутренние органы. Спасенный от смерти гр.А. до сих пор живет и трудится в своем селе Верхневилюйского улуса.

По некоторым наблюдениям, при падении температуры тела всего на один градус ухудшаются координация и моторика, появляется мышечный тонус, предшествующий дрожанию. Рецепторы отправляют сигнал в центр терморегуляции о сокращении всех поверхностных капилляров. Руки и ноги начинает ломить от холода. Когда температура тела достигает 35°С, развивается состояние легкой гипотермии, человек чувствует сильную дрожь, при которой мышцы быстро сокращаются, чтобы вырабатывать дополнительное тепло. А когда температура тела падает до 31,1°С, то оно уже отказывается от попыток согреть себя дрожанием, организм перестает вырабатывать тепло. Кровь сгущается, подобно моторному маслу в остывшем двигателе. Потребление кислорода снижается больше, чем на четверть. Однако почки работают в усиленном режиме, чтобы справиться с гиперволемией, возникшей в тот момент, когда кровеносные сосуды конечностей сократились и вытолкнули жидкости по направлению к центру тела. При этом человек чувствует мощный позыв к мочеиспусканию. При температуре 30°С сердце начинает биться аритмично и способно перегонять только две трети от нормального объема крови. Нехватка кислорода и снижение скорости метаболизма мозга, между тем, приводят к зрительным и слуховым галлюцинациям. При температуре 29,4°С замерзающие люди в странном мучительном приступе начинают срывать с себя одежду. Ученые пока не сошлись во мнении относительно причин этого феномена, самым логическим его объяснением может стать то, что незадолго до полной потери сознания сузившиеся кровеносные сосуды, расположенные рядом с поверхностью кожи, внезапно расширяются, что вызывает ощущение сильного жара на коже. При 20°С останавливается сердце. При температуре воздуха -35°С температура тела падает в среднем на один градус каждые 30-40 мин [3].

В описанном нами случае гражданин А. находился на улице при температуре воздуха -37°С не меньше 9 ч. Таким образом, температура его тела могла достигнуть примерно 23°С, о чем свидетельствуют непроизвольное мочеиспускание и срывание с себя одежды во время галлюцинации. А наличие алкоголя в организме усугубило ситуацию. При алкогольной интоксикации в условиях холода замедляются обменные процессы и блокируется рефлекс мышечной дрожи, что приво-

дит к снижению теплообразования за счет замедления окисления запасов жиров и углеводов. Теплоотдача идет быстрее (даже несмотря на активное окисление этанола в качестве энергии тепла), чем теплообразование, что приводит к отрицательному балансу общей температуры тела и ее быстрому снижению. Люди гибнут на морозе под воздействием алкоголя, не осознавая и не принимая мер по спасению, даже несмотря на быстрое отрезвление [2, 5].

В экспериментах на мышах, которым вводился алкоголь, после чего они помещались в ящик с талым снегом, установлено, что они под воздействием алкоголя в условиях холода, гибнут в 5 раз быстрее, чем мыши без алкоголя. Также было выявлено, что чем больше доза введенного алкоголя, тем смерть наступала быстрее [4].

По словам профессора Алексеева Р.З., множество жертв гипотермии умирают чаще всего именно в тот момент, когда их пытаются оживить. Традиционные способы спасения рук и ног при сильнейшем поражении холодом – интенсивный массаж, сгибание-разгибание, резкое помещение пациента в теплую или горячую ванну – не помогают, а наоборот, приносят вред. При резком согревании суженные капилляры расширяются все одновременно, что приводит к резкому падению давления. Малейшее движение может спровоцировать сильные спазмы сердечной мышцы жертвы. При экстремально низких температурах человеческий организм как бы консервируется, сильно замедляя внутренние процессы. Многие люди, найденные переохлажденными, кажутся умершими лишь на первый взгляд. Тело может существовать в таком состоянии часами, и выводить его из него надо очень аккуратно и постепенно.

В то же время те, кто не понаслышке знаком с морозом, знают, что хотя холод лишает жизненной энергии, он может подарить шанс на спасение. Жар – это присутствие, стремительное вибрирование молекул. Холод – это отсутствие, замедление вибраций. При абсолютном нуле движение молекул полностью прекращается. Именно это замедление позволяет газам превратиться в жидкость, а жидкости в твердое тело. Оно замедляет скорость роста бактерий и химических реакций. В человеческом теле холод прекращает метаболизм. В легкие поступает меньше кислорода, сердце перекачивает меньше крови. При нормальной температуре это может вызвать необратимые повреждения мозга. Но замерзший мозг, чей метаболизм также замедляется, нуждается в гораздо меньшем количестве обогащенной кислородом крови и, при определенных обстоятельствах, может остаться неповрежденным.

Замедление всех процессов, которое сопровождает замерзание, в некотором роде настолько полезно, что иногда его даже искусственно вызывают. В настоящее время кардиологи часто используют сильное переохлаждение, чтобы замедлить метаболизм своего пациента в процессе подготовки к хирургическим операциям на мозге или сердце. В этом состоянии кровь пациента течет очень медленно, сердце почти не бьется, а в случае применения аппарата искусственного кровообращения – вообще не бьется. Смерть кажется такой близкой. Однако под пристальным наблюдением пациент может несколько часов находиться в состоянии переохлаждения без ущерба для здоровья.

Американский исследователь Марк Рот (Mark B. Roth) из Центра исследования рака им. Фреда Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон, изучал влияние холода на эмбрионах садовых червей в процессе их превращения в полноценного молодого червя. Исследователь заметил, что при воздействии только замораживающих температур эмбрионы червей умирали и после отогревания не восстанавливали деление клеток. Но когда их вначале лишили кислорода и затем замораживали – у эмбрионов останавливалось клеточное деление, т.к. из-за недостатка кислорода происходит внезапная остановка химических реакций в организме, то спустя 2,5 ч после того, как была восстановлена подача кислорода, клеточное деление возобновилось в неизменном виде. Таким образом, Марк Рот отметил связь между низкой температурой и низким содержанием кислорода, которая может привести к способу продления срока хранения человеческих органов для трансплантаций [6].

В **заключение** можно сказать, что уникальный случай оживления замерзшего человека дает основание пересмотреть многие вопросы в плане действий по отношению к замерзшим людям, как с медицинской, так и правовой стороны. В США замерзшие люди считаются умершими лишь после безрезультатного их отогрева и оказания им медицинской помощи. А у нас в России замерзших людей доставляют сразу в морг, где помощь им, естественно, не оказывают. Гражданину А. повезло, что в нужный момент рядом оказалась врач Михайлова Н.В., которая не растерялась, удачно разморозила замерзшее тело и вернула человека к жизни.

Литература

1. Десятов В.П. Смерть от переохлаждения организма / В.П. Десятов. – Томск, 1977.

Desyatov V.P. Death from hypothermia / V.P. Desyatov. – Tomsk, 1977.

2. Пермяков А.В. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации / А.В. Пермяков, В.И. Витер. – Ижевск: Экспертиза, 2002. – 91 с.

Permyakov A.V. Pathomorphology and tanatogenesis of alcohol intoxication / A.V. Permyakov, V.I. Viter. – Izhevsk: Expertise, 2002. – 91 p.

3. Старк Питер. Замерзшие в снегах. Суровые факты о смерти в снежной пустыне 01.01.2013 https://inosmi.ru/usa/20130101/204049464.html

Stark Peter. Frozen in the snow. The harsh facts on death in the snowy desert. Accessed on January 1st, 2013 https://inosmi.ru/usa/20130101/204049464.html

4. Шигеев В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова. – М., 2004. – 184 с.

Shigeev V.B. Death from cold /V.B. Shigeev, S.V. Shigeev, E.M. Koludarova. – M., 2004. - 184 p.

5. Югов К.М. Судебно-медицинская оценка степени алкогольной интоксикации при смерти от переохлаждения: автореф. дис. … к.м.н. / К.М. Югов. – Барнаул, 2003.

Yugov K.M. Forensic analysis of alcohol intoxication levels in cases of death from hypothermia: synopsis of thesis for candidate of medical scie. degree / K.M. Yugov. – Barnaul, 2003.

6. Chan K. Suspended animation extends survival limits of Caenorhabditis Elegans and Saccharomyces Cerevisiae at low temperature / K. Chan, J.P. Goldmark, M.B. Roth // Molecular Biology of the Cell. – 21 (13). – 2010. – P. 2161-71.

МАТЕРИАЛЫ ОЧЕРЕДНОГО НОМЕРА «ЯКУТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Кащенко, А.А. Захаров

ИЗМЕНЕНИЯ СТРОЕНИЯ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.22
УДК 611.6+59.084:615.37

Исследовали морфометрические изменения семенных пузырьков крыс репродуктивного периода в условиях длительной системной иммуносупрессии. Выявлены достоверные изменения органометрических показателей органа как на ранних (7, 15 сут), так и на поздних сроках наблюдения, что свидетельствует о непосредственном влиянии циклофосфамида на биосинтетические процессы в органе. Микроморфометрические изменения, а также результаты цито- и кариометрии подтверждают органометрические данные и свидетельствуют о развитии локальных нарушений морфогенеза семенных пузырьков, обусловленных дисрегуляцией эндокринно-иммунного гомеостаза органа.

Ключевые слова: семенные пузырьки, циклофосфамид, иммуносупрессия, крысы.

Morphometric changes in the seminal vesicles of rats of the reproductive period under conditions of prolonged systemic immunosuppression were studied. Reliable changes in the organometric parameters of the organ were detected both at the early (7, 15 days) and at the later periods of observation, which indicates the direct effect of cyclophosphamide on the biosynthetic processes in the organ. Micromorphometric changes, as well as the results of cyto– and karyometry, confirm the organometric data and indicate the development of local disorders in the morphogenesis of seminal vesicles caused by the dysregulation of the endocrine-immune organ homeostasis.

Keywords: seminal vesicles, cyclophosphamide, immunosuppression, rats.

Введение. В последние годы усилия ученых направлены на раскрытие структурно-функциональных основ взаимодействия человека и окружающей среды с помощью комплексного анализа влияния внешних факторов на организм, структуры антропологических связей, особенностей индивидуальных проявлений [1]. Первыми на изменения окружающей среды реагируют регуляторные системы организма – иммунная, эндокринная, нервная. Доказано, что неблагоприятные экзогенные воздействия, включая применение разнообразных фармакологических агентов, вызывают в организме выраженную системную иммуносупрессию [5]. Нарушения в структуре и функционировании органов регуляторных систем закономерно стимулируют комплексную реакцию со стороны иных структур, в том числе и выполняющих репродуктивную функцию. Находясь в постоянном функциональном напряжении в период половой зрелости, эти органы особенно чувствительны к изменениям гомеостаза, что отражено в ряде клинических экспериментов. Однако на фоне многообразия данных лабораторно-инструментальных методов исследования фундаментального морфологического изучения органов мужской половой системы при иммуносупрессии, согласно доступной литературе, до сих пор проведено не было.

Цель работы – установить морфометрические изменения семенных пузырьков крыс репродуктивного периода в условиях длительной системной иммуносупрессии.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 60 белых беспородных крысах репродуктивного периода, полученных из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Иммуносупрессивное состояние моделировали путем введения циклофосфамида в дозировке 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно десятикратно. Животные, входившие в контрольную группу, получали аналогичные объемы 0,9%-ного раствора NaCl по той же схеме. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 1, 7, 15, 30 и 60-е сут после окончания введения препаратов. При работе с животными руководствовались Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [4]. Органы взвешивали на торсионных весах, вычисляли относительную массу, определяли длину, ширину и толщину с помощью штангенциркуля. Объём органа устанавливали методом вытеснения воды в градуированном цилиндре, содержащем дистиллированную воду. Орган подвергался классической гистологической проводке, полученные срезы толщиной 4-6 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и фотографировались с помощью морфометрического комплекса «Olympus CX-41». Микроморфометрические измерения объектов проводили путём загрузки полученных цифровых изображений в компьютерную программу АСКОН «Компас-3D 17.0» с калибровкой с помощью фотографий объект-микрометра в аналогичных режимах съёмки. На микроскопическом уровне в органах исследовали высоту и ширину эпителиоцитов, их объём, а также больший и меньший диаметры и объём ядер клеток. Объёмные показатели рассчитывали по формуле объёма вытянутого эллипсоида вращения:

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»: **КАЩЕНКО Светлана Аркадьевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, masterhist@mail.ru, **ЗАХАРОВ Алексей Александрович** – к.м.н., доцент, masterhist@mail.ru.

$$V = (\pi AB^2)/6,$$

где V – объём ядра, A – больший диаметр, B – меньший диаметр [2].

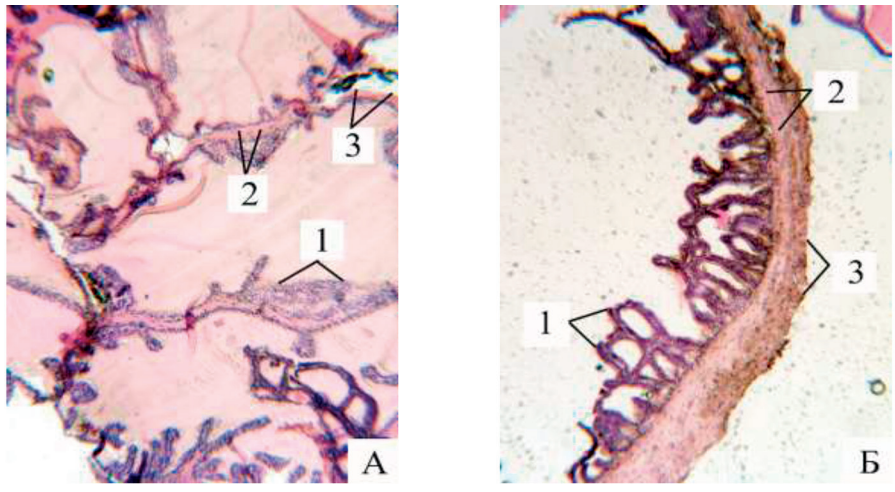
Полученные данные обрабатывали с использованием специализированной программы «StatSoft Statistica v6.0». Применялись методы параметрической статистики, так как использование критерия Шапиро-Уилка позволило установить нормальное распределение показателей в выборке. Достоверность различий между величинами параметров экспериментальных и контрольных групп определяли с помощью критерия Стьюдента-Фишера с вероятностью ошибки $p<0,05$, допустимой для медико-биологических исследований.

Результаты и обсуждение. Семенные пузырьки являются парными органами, что обусловливает необходимость их двустороннего изучения. Однако полученные данные свидетельствуют, что в контрольных и экспериментальных группах достоверных различий между аналогичными параметрами правого и левого семенного пузырька установлено не было, поэтому в дальнейшем будут приведены результаты исследования правого органа.

Семенные пузырьки имеют вид мешковидных образований, расположенных над предстательной железой, и покрыты соединительнотканной капсулой. Просвет каждого пузырька неправильной формы, слизистая оболочка характеризуется специфической архитектурой, придающей ей вид пчелиных сот (рисунок). В состав эпителия входят призматические секреторные и округлые базальные клетки.

Параметры семенных пузырьков животных контрольных групп претерпевали закономерные изменения в связи с особенностями их морфогенеза (табл. 1).

Макроморфометрические показатели семенных пузырьков после введения циклофосфамида также подвергались существенной динамике. Статистически достоверное уменьшение всех изучаемых параметров происходило как на ранних (7-е, 15-е сут), так и поздних сроках наблюдения (30-е сут). Отклонение величины показателя длины органа от данных контрольных групп крыс составляло 13,55; 16,05 и 14,62% соответственно вышеуказанным суткам. Похожим образом снижались и значения ширины и толщины семенных пузырьков при иммуносупрессии: изменения составляли 5,62; 4,77, 3,16 и 10,78; 12,25; 4,82% соответственно, в те же сроки наблюдения. Статистически значимое уменьшение объёма органа отмечалось на 7, 15 и 30-е сут и составляло 27,16; 29,86 и 21,30% соответственно.



Семенные пузырьки животных репродуктивного периода: А – через 7 сут после применения циклофосфамида, Б – через 7 сут после применения 0,9%-ного раствора NaCl. 1 – слизистая оболочка, 2 – мышечная оболочка, 3 – адвентициальная оболочка. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: приближение: Zoom 18,5. Объектив: PlanC N 10x/0.25 ∞/-/FN22

Микроморфометрические параметры клеток эпителия семенных пузырьков крыс репродуктивного периода контрольных групп претерпевали закономерную возрастную динамику (табл.2).

После применения циклофосфамида уменьшение высоты и ширины эпителия составляло 4,61; 5,02; 7,09 и 4,87; 6,64; 7,91% соответственно в 7, 15 и 30-е сут наблюдения. Размеры

Таблица 1

Органометрические показатели семенных пузырьков крыс репродуктивного периода контрольных групп (M±m, n=30)

Параметр	Сроки наблюдения, сут				
	1	7	15	30	60
Абсолютная масса, мг	395,80±17,45	420,52±6,57	455,00±10,28	498,34±6,25	525,71±16,65
Относительная масса, мг/г	1,91±0,12	1,93±0,08	1,91±0,04	2,21±0,09	2,27±0,11
Длина, мм	21,53±1,08	24,32±1,12	26,28±0,66	28,87±1,24	30,15±1,53
Ширина, мм	8,88±0,31	9,20±0,17	9,95±0,12	10,97±0,11	11,43±0,19
Толщина, мм	6,40±0,32	6,65±0,12	6,80±0,15	7,60±0,14	9,30±0,10
Объём, мм^3	640,75±45,64	779,04±29,87	930,99±21,24	1260,24±28,74	1678,04±109,56

Таблица 2

Микроморфометрические показатели семенных пузырьков крыс репродуктивного периода контрольных групп (M±m, n=30)

Параметр	Сроки наблюдения, сут				
	1	7	15	30	60
Высота эпителиоцита, мкм	17,14±0,12	17,66±0,11	18,53±0,29	19,66±0,18	20,24±0,34
Ширина эпителиоцита, мкм	11,97¬±0,24	12,65±0,19	13,25±0,17	13,95±0,19	15,62±0,32
Объём эпителиоцита, мкм^3	1285,83±27,35	1479,65±20,31	1703,31±34,56	2003,17±35,63	2585,58±69,21
Больший диаметр ядра, мкм	11,20±0,12	11,45±0,05	11,86±0,05	12,69±0,12	12,39±0,28
Меньший диаметр ядра, мкм	7,65±0,07	7,98±0,07	8,23±0,06	8,64±0,08	8,79±0,14
Объём ядра, мкм^3	89,68±1,76	95,63±1,15	102,16±0,96	114,76±0,94	113,99±5,17

ядер и их объём снижались в те же сроки: больший и меньший диаметры ядра статистически значимо уменьшались на 3,99; 4,98; 8,38 и 3,2; 6,56; 8,06% соответственно. Показатели объёма ядра эпителиоцитов семенных пузырьков животных контрольных групп достоверно превышали данные экспериментальных крыс в те же сроки на 7,07; 11,02 и 15,77%.

На 1-е и 60-е сут статистически значимых различий между изучаемыми параметрами установлено не было.

Установленные изменения показателей семенных пузырьков свидетельствуют об интенсивной реакции со стороны органа в ответ на иммуносупрессивное воздействие. Известно, что применение циклофосфамида по указанной схеме индуцирует развитие состояния системной иммуносупрессии [6]. В данных условиях изменения органометрических показателей органа могут объясняться прямым цитотоксическим действием препарата на активно делящиеся клетки, к которым относятся, в том числе, и секреторные эпителиоциты. Активную реакцию органов мужской половой системы наблюдали в эксперименте после воздействия солей тяжелых металлов С.С. Островская и соавт. [7]. Изменения микроморфометрических показателей, свидетельствующих о степени функциональной активности семенных пузырьков, может объяснить дисрегуляторное влияние циклофосфамида на локальный эндокринный и иммунный гомеостаз. Так, Ю.С. Храмцова и соавт. доказали факт нарушений сперматогенеза в условиях изменения кооперации эндокринного аппарата семенников с местным комплексом иммунокомпетентных клеток [3].

Выводы.

В условиях длительной иммуносупрессии наблюдается активный ответ со стороны семенных пузырьков животных репродуктивного периода.

Статистически достоверные изменения органометрических показателей органа отмечаются как на ранних (7-е, 15-е сут), так и поздних сроках наблюдения, что свидетельствует о непосредственном влиянии циклофосфамида на биосинтетические процессы в органе.

Микроморфометрические изменения, а также результаты цито– и кариометрии подтверждают органометрические данные и свидетельствуют о развитии локальных нарушений морфогенеза семенных пузырьков, обусловленных дисрегуляцией эндокринно-иммунного гомеостаза органа.

Полученные результаты вызывают интерес к изучению строения семенных пузырьков при острой иммуносупрессии в возрастном аспекте.

Литература

1. Алексеева Н.Т. Отечественная экологическая морфология: традиции, опыт, перспективы, научные школы / Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, №3. – С. 9-13.

Alekseeva N.T. Domestic ecological morphology: traditions, experience, prospects, scientific schools / N.T. Alekseeva, D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova // Journal of anatomy and histopathology. – 2015. – Vol. 4, №3. – P. 9-13.

2. Бессалова Е.Ю. Биометрические показатели семенников крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – №4 (90). – С. 195-197.

Bessalova E.Yu. Biometric parameters of testis of rats with parenteral administration of cerebrospinal fluid / E.Yu. Bessalova // News of problems of biology and medicine. – 2011. – №4 (90). – P. 195-197.

3. Влияние тучных клеток на репаративную регенерацию тканей с разной степенью иммунологической привилегированности / Ю.С. Храмцова, О.С. Арташян, Б.Г. Юшков [и др.] // Цитология. – 2016. – Т. 58, №5. – С. 356-363.

Influence of mast cells on reparative regeneration of tissues with different degree of immunological privilege / Yu.S. Khramtsova, O.S. Artashyan, B.G. Yushkov [et al.] // Cytology. – 2016. – Vol. 58, №5. – P. 356-363.

4. Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 2010 г. № 2010/63/EU // НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». – СПб., 2012. – 48 с.

Directive of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes dated 2010 №2010/63 / EU // NP «Association of experts in working with laboratory animals», SPb. – 2012 – 48 p.

5. Кащенко С.А. Корреляционная зависимость между параметрами лимфатических узлов крыс после коррекции иммунодефицитного состояния / С.А. Кащенко, О.Н. Петизина, Е.Н. Морозова // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 34-37.

Kashchenko S.A. Correlation dependence between parameters of rat lymph nodes after correction of immunodeficiency state / S.A. Kashchenko, O.N. Petizina, E.N. Morozova // Ukrainian morphological almanac. – 2014. – Vol. 12, №3. – P. 34-37.

6. Ковешников В.Г. Ультраструктура тимуса в условиях иммуностимуляции и иммуносупрессии / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кащенко // Там же. – 2005. – Т.3, №2. – С.36-40.

Koveshhnikov V.G. Ultrastructure of thymus in conditions of immunostimulation and immunosuppression / V.G. Koveshnikov, V.M. Frolov, S.A. Kashchenko // Ukrainian medical almanac. – 2005. – Vol. 3, №2. – P. 36-40.

7. Островская С.С. Сочетанное воздействие свинца и кадмия на организм / С.С. Островская, В.Ф. Шаторная, И.И. Колосова // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 4, № 3 (115). – С. 25 – 29.

Ostrovskaya S.S. Combined effects of lead and cadmium on the organism / S.S. Ostrovskaya, V.F. Shatornaya, I.I. Kolosova // Bulletin of the problems of biology and medicine. – 2014. – Issue. 4, №3 (115). – P. 25 – 29.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.К. Кононова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев, А.М. Чердонова, А.А. Никанорова, Г.П. Романов, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова, Ф.М. Терютин

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.23
УДК 612.858.77(571.56)

НЕКОТОРЫЕ БИОЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ГЛУХОТЫ 1А ТИПА, РАСПРОСТРАНЕННОЙ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа является одним из наиболее частых наследственных заболеваний, встречающихся в Республике Саха (Якутия). Выявленные особенности спектра и частоты патогенных вариантов в гене *GJB2* у пациентов с врожденными нарушениями слуха позволяют внедрить рутинную ДНК-диагностику в медицинскую практику. В статье обсуждаются некоторые биоэтические вопросы ДНК-тестирования аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа.

Ключевые слова: биоэтические проблемы, аутосомно-рецессивная глухота 1А типа, ДНК-диагностика, Республика Саха (Якутия).

Autosomal recessive deafness type 1A is one of the most frequent hereditary diseases in the Republic Sakha (Yakutia). The revealed features of the spectrum and frequency of pathogenic variants in the GJB2 gene in patients with congenital hearing impairment allow introducing routine DNA diagnostics into medical practice. The article discusses some of the bioethical issues of DNA testing of autosomal recessive deafness 1A type.

Keywords: bioethical problems, type 1A autosomal recessive deafness, DNA diagnostics, Republic Sakha (Yakutia).

Введение. Врожденная глухота – одна из наиболее частых патологий в мире (1 на 650-1000 новорожденных детей), примерно 50-60% всех случаев которой имеют наследственные причины [14].

Общая распространенность наследственных форм глухоты в Российской Федерации составляет 13,0:100000, в некоторых регионах более высокая, например, в Республике Чувашия – 32,5:100000, в Ростовской области – 36,6:100000 [4,9]. Проведенные эпидемиологические исследования нарушений слуха в Республике Саха (Якутия) отмечают достаточно высокую частоту сенсоневральной тугоухости среди детей до 14 лет, её распространенность превышает аналогичный показатель по Центральному федеральному округу РФ в 1,85 раза. Наследственная этиология заболевания прослеживается у 43% среди учеников в школе для слабослышащих и у 31% – в школе для глухих [11].

С 2005 г. в Республике Саха (Якутия) проводится молекулярно-генетическое изучение наследственной несиндромальной сенсоневральной глухоты [3]. Впервые в популяции якутов идентифицирована молекулярно-генетическая причина наследственной врожденной формы глухоты. Установлено, что она вызывается мутацией донорного сайта сплайсинга с.–23+1G>A гена *GJB2* (Cx26), классифицирующейся в соответствии с международным каталогом OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) как аллельный вариант аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А). Распространенность АРГ 1А составляет 16,2 на 100000 якутского населения, а частота гетерозиготного носительства мутации с.–23+1G>A варьирует от 3,8 до 11,7% среди коренного населения Якутии (эвены, эвенки, долганы, якуты). Результаты исследования мутации сайта сплайсинга гена *GJB2* (Cx26) свидетельствуют о существовании наиболее крупного в мире эндемичного очага накопления с. – 23+1G>A в Восточной Сибири [3].

Какими бы ни были причины нарушения слуха: врожденными, наследственными или приобретенными, глухота является социально значимым заболеванием. Как отмечал ведущий дефектолог Л. Выготский (1983): «Глухонемота у человека оказывается неизмеримо большим несчастьем, потому что она изолирует человека от всякого общения с людьми. Глухонемота есть недостаток социальный по преимуществу. Она прямее, чем слепота, нарушает социальные связи личности» [2]. Общение глухих со слышащими людьми может быть разным: от потребности в помощи для восполнения недостатка слуховой информации до избегания окружающих, связанного со страхом быть непонятым. Поэтому люди с нарушенным слухом нередко предпочитают находиться в обществе людей с таким же нарушением [10]. Глухие люди испытывают гораздо больше медицинских и психологических проблем, чем слышащие. Так, в ряде исследований показано значительное снижение качества жизни в различных областях деятельности в обществе [15,16].

Предоставление медицинской помощи для особой группы людей с нарушениями слуха является определенной проблемой для врача, так как возникает множество вопросов, например, как провести медицинскую консультацию успешно, принимая во внимание языковую и культурную специфику пациента, его сопутствующие заболевания, психосоциальные проблемы и т.д. [19, 20]. В одном исследовании среди различных организаций было опрошено 100 глухих. Данные выявили неравенство в доступе к здравоохранению. Например, глухие женщины сталкивались с недостаточной осведомленностью медицинского персонала о том, как с ними общаться.

ЯНЦ КМП: **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с., konsard@rambler.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., зав. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадьевна** – к.б.н., н.с., psennikovavera@mail.ru, **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** – м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru; ИЕН СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – м.н.с., nelloann@mail.ru, **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – студент, cherdonovasasha96@gmail.com, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – инженер, gpromanov@gmail.com, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб., sardaanafedorova@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., акад. АН Республики Башкортостан, директор Института биохимии и генетики УНЦ АН РБ, elzakh@rambler.ru.

Обследование подтвердило, что эти проблемы имеют большое значение для большинства глухих женщин, что приводит к неравенству, когда их сравнивают со слышащими людьми [21].

Среди людей с нарушением слуха различают глухих, слабослышащих, оглохших и имплантированных. О глухоте говорят, когда обнаруживается стойкое двустороннее (на оба уха) значительное поражение слуха, при котором невозможно разборчивое восприятие речи. По времени возникновения различают раннюю (в возрасте до 3 лет) и позднюю (появившуюся после того, как сформировалась речь) глухоту. Глухота, врожденная или приобретенная, лишает ребенка возможности без специального обучения овладеть речью. Если же речь уже начала формироваться, то ранняя глухота приводит к ее распаду. Однако следует знать, что для таких или других случаев нарушения слуха использовать термин «глухонемой» неэтично [10].

Оглохшие (позднооглохшие) – люди, потерявшие слух, но сохранившие речь. Степень сохранности их речи зависит от времени наступления глухоты и условий ее развития. Дети, оглохшие в возрасте от 3 до 5 лет и не получившие специальной помощи, ко времени поступления в школу чаще всего сохраняют небольшой запас слов, которые обычно произносят искаженно. При более позднем возникновении глухоты дети почти полностью сохраняют речевой запас (особенно дети, уже овладевшие письмом и чтением). При специальном педагогическом воздействии речь может сохраниться полностью и при более ранней потере слуха [5].

Имплантированные дети и взрослые – это люди, перенесшие операцию по кохлеарной имплантации (от лат. cochlea – улитка), т.е. операцию по вживлению электродных систем во внутреннее ухо, в улитку, с последующей электрической стимуляцией слухового нерва, что позволяет посылать в мозг сигналы, вызывающие слуховые ощущения [5].

В данной публикации мы ставим **целью** обсудить основные биоэтические вопросы ДНК-диагностики аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа для разработки биоэтических правил применения рутинного ДНК-тестирования АРГ 1А в медицинской практике. Биоэтические правила, разработанные с учетом региональных особенностей, применяются для наиболее распространенных моногенных заболеваний в Якутии, таких как спиноцеребеллярная атаксия I типа и миотоническая дистрофия.

Материалы и методы исследования. Мы рассматривали группу больных с наиболее распространенной формой глухоты, так называемой несиндромальной аутосомно-рецессивной глухотой 1А типа. Был проведен клинико-генеалогический анализ для выявления форм тугоухости, соответствующей клинической картине АРГ 1А типа. При анкетировании мы проанализировали ответы слышащих респондентов, у которых есть дети с подтвержденной генетической этиологией потери слуха, вызванной мутациями гена *GJB2*. Респонденты, не являющиеся биологическими родителями либо приходившиеся родственниками отдаленной степени родства (бабушки, дедушки, дяди и тети), не были включены в исследование. В исследуемую группу был включен 91 слышащий родитель 70 глухих неродственных между собой детей, удовлетворяющих основным клиническим критериям несиндромальной аутосомно-рецессивной сенсоневральной потери слуха. Все 70 глухих пациентов имели мутации в гене *GJB2* (в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии) [6,7].

Клиническое обследование пациентов. Клиническое обследование больных было осуществлено в условиях экспедиционного выезда бригады врачей специализированных отделений в школы-интернаты. В ходе медицинского осмотра на каждого участника исследования специалистами была заполнена индивидуальная формализованная карта обследования, содержащая кодовый номер, возраст на момент исследования и забора биологического материала, данные об этнической принадлежности, наследственный анамнез, результаты физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования, заключение и рекомендации специалистов. У всех участников исследования был осуществлен забор венозной крови из локтевой вены для выделения образцов ДНК. Все исследования выполнялись при письменном информированном согласии родителей на обследование. Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН, г. Якутск, протокол №16 от 16 апреля 2009 г.

Молекулярно-генетическое исследование. Для молекулярно-генетического исследования были использованы образцы геномной ДНК, экстрагированные из лимфоцитов периферической крови. Амплификация ДНК проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием последовательностей олигонуклеотидных праймеров [13]. Определение первичной нуклеотидной последовательности первого и второго экзонов гена *GJB2* в исследуемых выборках осуществляли с помощью автоматического секвенирования.

Результаты и обсуждение. Для выяснения причин глухоты / тугоухости в отягощенной АРГ 1А семье на генетическую консультацию могут обратиться пациенты с разным генофенотипическим статусом: индивиды с нормальным генотипом без нарушений слуха ([wt];[wt]), гетерозиготные носители с «нормальным слухом» (c.[-23+1G>A];[wt]), гомозиготы по мутации с тяжелой степенью тугоухости (c.[-23+1G>A]; c.[-23+1G>A] [6]. Соответственно подходы к генетическому консультированию и получению информированного согласия на ДНК-тестирование данных групп пациентов также должны быть разными.

Чаще всего при генетическом тестировании могут возникнуть противоречия между членами семьи из-за неверных представлений о законах наследственности. Слышащие родители считают себя здоровыми людьми, а появление в семье ребенка с нарушением слуха – случайностью. Так, например, проведенный ранее анализ мнения родителей о возможных причинах потери слуха у их ребенка показал, что большинство слышащих респондентов в Якутии (86,1%), Тыве (73,8%) и Башкортостане (76,2%) не считает потерю слуха у ребенка наследственной, а обусловленной факторами среды или же неизвестной причиной. Это своего рода психоэмоциональная защита от «нежелания быть виновным в глухоте ребенка» [1]. При получении информированного согласия от слышащих родителей для ДНК-тестирования АРГ 1А можно объяснить, что ребенок наследует поврежденный ген от каждого родителя и, возможно, некоторые родители увидят в этом равномерное распределение ответственности за болезнь. Отягощенный семейный анамнез (наличие глухих родственников в семье) в значительной мере облегчает консультирование и получение согласия на ДНК-тестирование, поскольку пациенты психологически готовы принять наследственную отягощенность в семье. Данный факт подтвердился нашими исследованиями, оказалось, что при отсутствии глухих родственников родители достоверно чаще отрицали наследственный характер потери слуха у их ребенка ($p<0,05$), а в

семьях, где имелась наследственная отягощенность, достоверных отличий не было выявлено [17].

ДНК-тестирование АРГ 1А может выявить у слышащего пациента гетерозиготное носительство мутации гена *GJB2* (с.[-23+1G>A];[wt]). Исследованиями Ф. Терютина (2016) было установлено, что гетерозиготное носительство мутации АРГ 1А ассоциируется с возрастными нарушениями слуха (пресбиакузисом) с условной границей манифестации в возрасте ~40 лет [6]. Сообщение результата ДНК-тестирования о риске АРГ 1А может нести значительную морально-психологическую нагрузку для человека. Во-первых, тестируемый узнает о риске рождения тугоухого/глухого ребенка в семье. В этом случае при выявлении у индивида гетерозиготного носительства АРГ 1А необходимо рекомендовать ему проспективное медико-генетическое консультирование или преконцепционную профилактику. Во-вторых, гетерозиготному носителю необходимо предоставить информацию о достаточно высоком риске снижения слуха в пожилом возрасте. Констатация данного факта может дополняться рекомендациями по ведению соответствующего образа жизни и работы, которые бы уменьшали нагрузку на органы слуха (избегать работ, связанных с шумом и т.д.).

ДНК-тестирование тугоухих/глухих людей сопряжено со множеством организационных и этических проблем. В общении с глухими людьми необходимо иметь в виду, что они – члены социально обособленного сообщества «мира глухих» со своими языком, культурой и привычками [18]. Растет количество ассортативных браков среди глухих, иногда супруги могут изъявлять желание иметь глухого ребенка, несмотря на несправедливость такого решения по отношению к ребенку.

В любом случае, сравнивая себя со слышащими людьми, большая часть глухих людей считает себя ущербными и социально обделенными [20]. Применение ДНК-тестирования для обнаружения мутаций, ответственных за развитие глухоты, может заключать в себе опасность психологического напряжения и усугубления чувства неполноценности у личности. Поэтому необходимо создать особые условия для консультирования и получения информированного согласия у глухих. Информированное согласие на ДНК-тестирование АРГ 1А должно быть оформлено в письменном виде и быть максимально доступным для понимания. Следует избегать сложных генетических терминов и использовать простые слова и предложения. Возможно, правильным решением было бы исключение слова «мутация» в тексте информированного согласия для ДНК-тестирования, чтобы тестируемый не решил для себя, что он «мутант» в дополнение к тому, что он глухой.

При устном общении с глухим пациентом необходимо использовать прямой порядок слов, излагать тему последовательно, по пунктам, если общение идет через переводчика, то обращаться надо непосредственно к собеседнику, а не к переводчику.

ДНК-тестирование детей до 14 лет на носительство АРГ 1А должно осуществляться при информированном согласии родителей или опекунов, при этом очень важно доступно и детально информировать родителей о генетическом статусе их ребенка и оказать адекватную психологическую поддержку при сообщении результатов ДНК-тестирования.

Заключение. Обнаружение целого спектра мутаций, являющихся причинами наследственной тугоухости / глухоты у человека, случилось относительно недавно, результаты данных исследований еще не интерпретированы общественным сознанием, а молекулярно-генетическая диагностика нарушений слуха не применяется широко в медицинской практике [13]. В 2014 г. впервые был разработан алгоритм ДНК-диагностики АРГ1А у пациентов с врожденными нарушениями слуха в Республике Саха (Якутия) [8]. Стало возможным предложить ДНК-тестирование аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа для практической медицины в качестве рутинного анализа для постановки диагноза, дифференциальной диагностики, выявления гетерозиготного носительства, а в будущем, возможно – для скрининга популяции. Основная задача ДНК-тестирования заключается не только в выявлении мутации, но и в дифференцированных подходах к генетическому консультированию пациентов, в зависимости от их особенностей: образовательной, культурной, возрастной и др. Разработка этических рекомендаций и правил применения генетических технологий в медицинской практике является наиболее приоритетной в современной медицинской генетике, так как общественное сознание зачастую не успевает за ускоряющимися генетическими технологиями. Необходимое повышение уровней этической регламентации дает обществу гарантии безопасности достижений современной науки.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003); РФФИ (18-013-00738_А, 18-015-00212_А).

Литература

1. Анализ анкетирования родителей детей-инвалидов по слуху в Якутии, Тыве и Башкортостане: мнение слышащих родителей о причинах потери слуха у ребенка с последующим сравнением с результатами ДНК-тестирования гена GJB2 (Cx26) / Н.А. Барашков [и др.] // Медицинская генетика. – 2014. – Т.13, №1. – С.8-17.

Analysis of the survey of parents of hearing-impaired children in Yakutia, Tuva and Bashkortostan: the opinion of hearing parents about the causes of hearing loss in the child, followed by a comparison with the results of DNA testing of the gene GJB2 (Cx 26) / N.A. Barashkov [et al.] // Medical genetics. – 2014. – Vol. 13. – №1. – P. 8-17.

2. Выготский Л. С. Основы дефектологии / Л.С. Выготский // Собрание сочинений. В 6 т. под. ред. Т.А. Власовой. – М.: Педагогика, 1983. – 369 с.

Vygotsky L.S. The fundamentals of defecto-logy / L.S. Vygotsky // Collected works. 6 vol. edited by T.A. Vlasova. – M.: Pedagogics. – 1983. – 369 p .

3. Внедрение идентификации мутации 35delG гена GJB2 при наследственных формах тугоухости/глухоты в практику медико-генетического консультирования Республики Саха (Якутия) / Н.А. Барашков [и др.] // Якутский медицинский журнал. Приложение №3. – 2005. – С.90-93.

Introduction of mutation identification 35delG gene GJB2 in hereditary forms of hearing loss/ deafness in the practice of medical-genetic counseling of the Republic Sakha (Yakutia) / N.A. Barashkov [et al.] // Yakut medical journal. Appendix №3. – 2005. – P. 90-93.

4. Генетико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование наследственной тугоухости в Ростовской области / Р.А. Шокарев [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4, №12. – С.556-567.

Genetic-epidemiological and molecular-genetic study of hereditary hearing loss in the Rostov region / R.A. Shokarev [et al.] // Medical genetics. – 2005. – Vol. 4, №12. – P. 556-567.

5. Гончарова Е.Л. Задачи сурдопедагога на разных этапах помощи детям с кохлеарными имплантами / Е.Л. Гончарова, О.И. Кукушкина // Дефектология. – 2013. – № 6. – С. 23-32.

Goncharova E.L. Problems of a teacher of the deaf at different stages of care for children with cochlear implants / E.L. Goncharova, O.I. Kukushkina // Defectology. – 2013. – № 6. – P.23-32.

6. Гетерозиготное носительство мутации сайта сплайсинга IVS1+1G>A гена GJB2 (Cx26) – фактор риска возрастных изменений слуха (пресбиакузис) в популяции якутов / Ф.М. Терютин [и др.] //Медицинская генетика. – 2013. – №6. – С.24-36.

Heterozygous carriers of the mutation of splicing site IVS1+1G>A gene GJB2 (Cx26) is a risk factor for age-related changes in hearing (presbyacusis) in the population of Yakutia / F.M. Teryutin [et al.] //Medical genetics. – 2013. – №6. – P. 24-36.

7. Молекулярно-генетические методы изучения наследственных болезней на примере аутосомно-рецессивной глухоты 1 А типа: учебное пособие / Н.А. Барашков [и др.]. – Якутск: Издательский дом СВФУ, 2017. – 86 с.

Molecular genetic methods for studying hereditary diseases on the example of autosomal recessive deafness type 1 A: textbook / N.A. Barashkov [et al.] // Yakutsk: SVFU Publishing house. – 2017. – 86 p.

8. Разработка алгоритма молекулярно-генетической диагностики аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Республике Саха (Якутия) / В.Г. Пшенникова [и др.] // Сб.тр.VIII Всеросс.науч.-пр.конф. с междун.уч. «Молекулярная диагностика 2014». – Т.2. – С.212-213.

Development of an algorithm for molecular genetic diagnosis of autosomal recessive deafness type 1A in the Republic Sakha (Yakutia)/ V.G. Pshennikova [et al.] // Collected articles VIII Russian scie.-conf. of new information technologies «Molecular diagnostics 2014». – V. 2. – P. 212-213.

9. Распространенность и молекулярно-генетическое типирование несиндромальной нейросенсорной тугоухости в Республике Чувашия / Р.А. Зинченко [и др.] // Генетика человека. – 2005. – Т.39, №9. – С.1275-1284.

Prevalence and molecular-genetic typing of non-syndromal sensorineural hearing loss in the Chuvash Republic / R.A. Zinchenko [et al.] // Human Genetics. – 2005. – Vol.39, №9. – P.1275-1284.

10. Соловьёва Т.А. Обучение детей с нарушением слуха в массовой школе / Т.А. Соловьёва // Дефектология. – 2005. – №5. – С.44-48.

Solovieva T.A. Training of children with hearing impairment in a general education school / T.A. Solovieva // Defectology. – 2005. – №5. – P.44-48.

11. Федотова Э.Е. Эпидемиология нарушений слуха у детей Республики Саха (Якутия) /Э.Е. Федотова: автореф. дисс… к.м.н. – Новосибирск, 2005. – С.20.

Fedotova E.E. Epidemiology of hearing impairment in children of the Republic of Sakha (Yakutia) / E.E. Fedotova: avtoref. diss... cand. of med. scie. – Novosibirsk, 2005. – 20 p.

12. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in GJB2 as a result of founder effect / N.A. Barashkov [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2011. – V.56(8). – P.631-39.

13. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D.P. Kelsell [et al.] // Nature. – 1997. – Vol.387. – N6628. – P.80-83.

14. Morton C. Newborn Hearing Screening – A Silent Revolution / C. Morton, E. Walter, M.D. Nance // The New England Journal of Medicine. – 2006. – N354. – P.2151-64.

15. Mental distress and quality of life in a deaf population / J. Fellinger [et al.] // Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol. – 2005. – N 40. – P.737–42.

16. Mental distress and quality of life in the hard of hearing / J. Fellinger [et al.] // Acta Psychiatr Scand. – 2007. – Vol.115. – P.243–45.

17. Opinions of hearing parents about the causes of hearing impairment of their children with biallelic GJB2 mutations / A.V. Solovyev [et al.] / J. Community Genet. – 2017. – Vol. 8(3). – P.167-171.

18. Stebnicki J.A. The culture of the deaf / J.A. Stebnicki, H.V. Coeling //.J Transcult Nurs. -1999. – Vol. 10(4). – P.350-7.

19. The approach to the deaf or hard-of-hearing paediatric patient / A. S. Smeijers [et al.] // Eur J Pediatr. – 2011. – N 170. – P.1359–63.

20. van Eldik T Mental health problems of Dutch youth with hearing loss as shown on the Youth Self Report / T. van Eldik // Am Ann Deaf. – 2005. – Vol.150(1). – P.11–16

21. Ubido J. Inequalities in access to healthcare faced by women who are deaf / J. Ubido, J. Huntington, D. Warburton // Health Soc Care Community. – 2002 . – Vol.10(4). – P.247-53.

Т.М. Тяптиргянова, А.В. Тобохов, А.Д. Макаров, З.А. Яковлева

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ПРИЧИНА ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.24
УДКБ1Б.37-002.1:Б1Б.3Б-008.8-07-089

Изучен удельный вес билиарного панкреатита в структуре больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). По результатам проведенных исследований доказана причина возникновения билиарного панкреатита – ЖКБ и его диагностические признаки в виде быстро нарастающей гипербилирубинемии и повышения уровня АЛТ со стажем более 20 лет.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный панкреатит, лапароскопическая холецистэктомия, октреотид.

We studied the specific weight of biliary pancreatitis in the structure of patients with cholelithiasis. Based on the results of the studies, the cause of the occurrence of biliary pancreatitis – cholelithiasis and its diagnostic signs in the form of rapidly increasing hyperbilirubinemia and an increase in the level of ALT with a history for more than 20 years is proved.

Keywords: cholelithiasis, biliary pancreatitis, laparoscopic cholecystectomy, octreotide.

Введение. Во всем мире за последние 30 лет наблюдается увеличение заболеваемости острым и хроническим панкреатитом (ХП) более чем в 2 раза. В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости ХП. Так, распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, а среди подростков – более чем в 4 раза [4]. Билиарная патология – наиболее частая причина развития острого и обострения хронического панкреатита. Одной из причин формирования билиарного (билиарнозависимого) панкреатита (БП) является желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Частота выявления панкреатита у больных ЖКБ, по разным оценкам, составляет 25-90% и более [1,3]. Ежегодно в мире выполняют более 1 млн. оперативных вмешательств по поводу ЖКБ, а холецистэктомия является самой частой абдоминальной операцией в общехирургической практике. По данным различных авторов, частота возникновения билиарного панкреатита после операций на органах брюшной полости достигает 20-25%, а после вмешательств на желчных путях – 30-55% [2, 5]. По отчетным данным Республиканской больницы №2-Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска, желчнокаменная болезнь за 2014 г. составила 5,8% (118 больных) из всех хирургических патологий. Проблема профилактики послеоперационного панкреатита остается весьма актуальной [6].

Материал и методы исследования. Анализу подвергнуты истории болезней 20 пациентов, поступивших в хирургическое отделение РБ №2-ЦЭМП г. Якутска в зимний период с ноября по декабрь 2014 г. по поводу острого калькулезного холецистита, в некоторых случаях осложнившегося билиарным панкреатитом. В возрасте до 35 лет было 4 (25%) больных, до 50 лет – 8 (37,5%), старше 50 лет – 6 (37,5%) больных. Средний возраст пациентов составил 45,5 лет.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ТЯПТИРГЯНОВА Татьяна Матвеевна** – д.м.н, проф., tmt50@mail.ru, **ТОБОХОВ Александр Васильевич** – д.м.н., проф., зав.кафедрой, avtobohov@mail.ru, **МАКАРОВ Альберт Дмитриевич** – доцент, makarov_albert@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Зоя Афанасьевна** – аспирант, врач эндоскопист РБ №2-ЦЭМП.

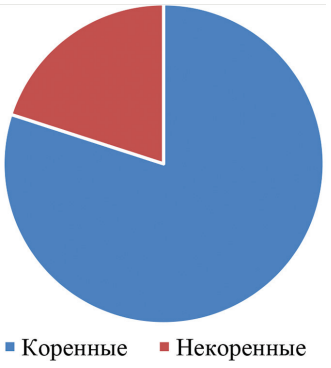


Рис.1. Состав больных с ЖКБ

Удельный вес больных с желчно-каменной болезнью: коренных –16 (80%), некоренных – 4 (20%) (рис.1).

Длительность заболевания ЖКБ: от 1 года до 20 лет у 3 чел. (60%), 20-40 лет – 17 (40%).

Результаты и обсуждение. Количество пациентов с билиарным панкреатитом среди 20 больных с ЖКБ составляет 7 (35%) чел., из них 4 (20%) женщины, 3 (15%) мужчин, при этом коренные составляют 5 чел. (71,4%), некоренные – 2 (28,6%). Последнее обострение наблюдалось у них 2-3 дня назад. При поступлении: употребление избыточно жирной пищи присутствует у всех больных (100% случаев). Клиническая картина: боль в области эпигастрия проявилась в 80% случаев, в области эпигастрия и правого подреберья – в 20%. Диспептические явления были в виде: рвоты – у 20% больных, тошноты – у 60%, без явлений диспепсии – 20% . Диагностическим признаком панкреатита билиарного генеза является быстро нарастающая гипербилирубинемия с повышением уровня АЛТ (рис.2).

Лабораторные данные исследуемой группы при поступлении: холестеринемия в пределах 6,8 мм/л была у 20% больных, повышение уровня общего билирубина (от 31 до 293 мкмоль/л) – у 40%, глюкозы – до 8,3 у 100%, АСТ – до 392 у 40%, АЛТ – до 418 у 80%, амилазы – до 3626 у 20% больных. Повышение биохимических показателей характерно для больных со стажем ЖКБ более 20 лет. Определен уровень амилазы от 569 до 3626 ед/л, в 4-28 раз выше нормы (15-30 ед/л), в биохимическом анализе крови у 7 (35%) больных (рис.3).

Повышение активности АЛТ от 34 до 167 ЕД/л наблюдалось у 2 пациентов (28,5%). Увеличение показателей АЛТ в 6 раз (до 418 ЕД/л) наблюдалось у 5 больных (71%), стаж болезни

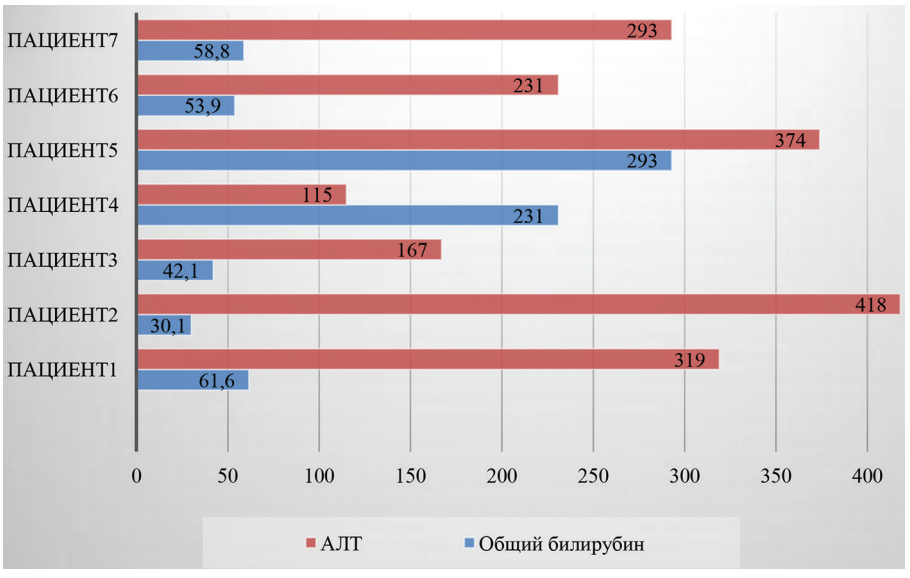


Рис.2. Показатели общего билирубина и АЛТ у больных с билиарным панкреатитом

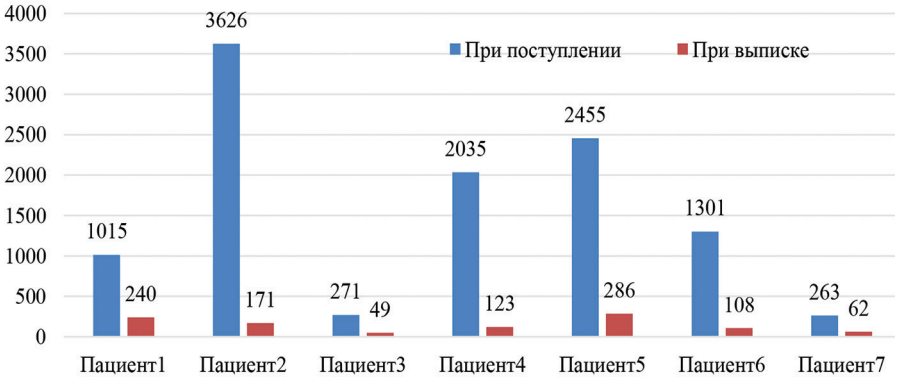


Рис.3. Уровень амилазы крови у обследованных

ЖКБ более 20 лет. Превышение нормы общего билирубина (21 мкмоль/л) до 58,8 мкмоль/л присутствовало у 5 больных (71%), от 231 до 293 мкмоль/л (т.е. в 14 раз) у 2 (28,5%) пациентов, стаж болезни ЖКБ более 20 лет.

На УЗИ органов брюшной полости (ОБП) выявлено наличие множественных конкрементов в 60% случаев, умеренная гепатомегалия – в 20%, в дальнейшем при УЗИ определялись признаки отека ПЖ: неоднородность ее структуры, неровность контуров (в 80% случаев).

Проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия у всех 7 пациентов и выявлены гастриты (рис.4): поверхностный – у 4 (57,1%) пациентов, эрозивный – 2 (28,6%), атрофический – 1 (14,3%).

Эндоскопические признаки поверхностного гастрита: выражен блеск слизистой (много слизи). Слизистая умеренно отёчна, гиперемирована от умеренно-красного до вишнёвого цвета. Гиперемия может быть сливной и очаговой.

Больным с ЖКБ, осложненной билиарным панкреатитом, проведена лапароскопическая холецистэктомия. Для подавления иммунного воспаления назначают гормональную терапию. Одним из действенных препаратов этой категории является октреотид. Его действие заключается в снятии воспаления, уменьшении ферментативной активности, а также в сниженной секреции желудка и поджелудочной железы. После применения уже на 3-и сут наблюдается значительное снижение активности амилазы крови.

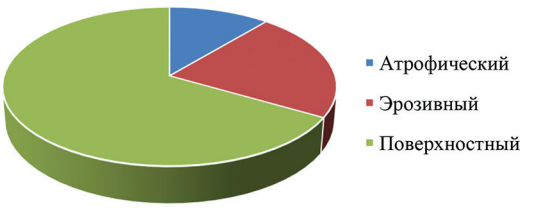


Рис.4. Соотношение пациентов с различными видами гастрита

Эффективность применения препарата отражена на рис.3.

Приводим клинический случай. Больной С., 32 года. Национальность: саха.

Клинический диагноз: Острый билиарный панкреатит. Отечная форма. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Стеноз терминального отдела холедоха. Миграция конкрементов.

Осложнение: Механическая желтуха. Состояние после ЭРХПГ. ЭПСТ. Ревизия корзинкой Дормиа.

Клиника. Жалобы на распирающие боли в эпигастрии с иррадиацией в правое подреберье, выраженную общую слабость, сухость во рту, тошноту, рвоту, снижение массы тела на 8 кг.

Анамнез заболевания. Болен с декабря 2015 г. Когда появилась боль в эпигастрии жгучего характера, принимал желудочные таблетки, через несколько дней боль прошла. В январе 2016 г. перенес ротавирусную инфекцию (болели семьей) с повышением температуры тела до 40°С, боли в эпигастрии беспокоили 2 дня, затем сохранялась слабость, соблюдал диету, голодал. Повторное ухудшение после приема острой пищи в небольшом количестве было 07.03.16, вновь появились боли в эпигастрии, которые затем приняли растягивающий характер с иррадиацией в оба подреберья. Соблюдал диету, боли утихли. Ухудшение состояния отмечается с 20-х чисел марта. 29.03.16 утром поел бутерброд с маслом, вареной колбасой. Во второй половине дня усилилась боль в эпигастрии, правом подреберье, ночью 2 раза была рвота. Обратился в приемное отделение, после проведения УЗИ ОБП, взятия анализов госпитализирован в ОНТ по тяжести состояния.

Данные обследований: 30.03.16 ОАК: лейкоцитоз (11,7·10⁹/L), лимфопения (8%), ускорение СОЭ (18 мм/ч).

30.03.16 Биохимический анализ крови: гиперпротеинемия (92,59 г/л), гипербилирубинемия (общий – 86,39 мкмоль/л, прямой – 73,78 мкмоль/л), гиперамилаземия (4746,6 Ед/л), повышение АЛТ (319 Ед/л) и АСТ (271 Ед/л).

30.03.16 ОАМ: гиперстенурия (1030), протеинурия (1 г/л), лейкоцитурия=1-2-2. Назначена инфузионная терапия, октреотид. Предоперационная подготовка включала: введение раствора Рингера 500 мл 1 рвд в/в капельно; церукала 2 мл 3 рвд в/м; но-шпы 2 мл 3 рвд в/м; смеси MgSO4 25% 5 мл, инсулина актрапида НМ 12 МЕ, глюкозы 10% 500 мл, KCl4% 30 мл); апротекса 10 мл 3 рвс в/в капельно; цефотаксима 1 г 2 рвс в/м – 16 (100%); октреотида – 0,01% 1 мл 3 рвс в/в. Больной прооперирован. Послеоперационное течение без осложнений. Выписан с улучшением на 17-е сут.

Выводы

1. Желчнокаменная болезнь наиболее часто встречается у коренных жителей г. Якутска, они составили 80% пациентов.

2. Больные с острым билиарным панкреатитом составили 35% (7 пациентов) в числе всех неотложно госпитализированных по поводу желчнокаменной болезни (20 больных) за короткий зимний период времени (ноябрь–декабрь). Из них женщин больше – 4 (20%), чем мужчин – 3 (15%).

3.Наблюдается высокий показатель общего билирубина и АЛТ у 71% больных с билиарным панкреатитом с длительным стажем ЖКБ (более 20 лет).

4. Октреотид оказывает выраженный эффект у больных с билиарным панкреатитом, снижая уровень активности амилазы.

Литература

1. Вахрушев Я.М. Лечение билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью / Я.М. Вахрушев, Н.С. Кропачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №8 – С. 42.

Vahrushev Ya.M. Treatment of biliary pancreatitis after cholecystectomy in patients with cholelithiasis / Ya.M. Vahrushev, N.S. Kropacheva / Experimental and clinical gastroenterology. – 2010. – №8. – P. 42.

2. Затевахин И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / И.И.Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 912 с. : ил.

Zatevahin I.I. Abdominal surgery. National guidelines: brief edition / I.I. Zatevahin, A.I. Kirienko, V.A. Kubishkina. – M.: GEOTAR Media, 2016. – 912 p.

3. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп./ А.А. Ильченко – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880 с.

Il'chenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for doctors / A.A. Il'chenko. – M..: OOO «Publisher «Medical information Agency», 2011. – 880 p.

4. Маев И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – М.: Медицина, 2008. – 558 с.

Maev I. V. Diseases of the pancreas / I.V. Maev. – M.: Medicine, 2008. – 558 p.

5. Савельев В.С. Хирургические болезни: учебник / В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – Т. 1. – 720 с.

Savel'ev V. S. Surgical diseases: textbook / V.S. Savel'ev, A.I. Kirienko. – 2nd ed. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – Vol.1. – 720 p.

6. Тяптиргянова Т.М. Билиарная гипертензия и холелитиаз / Т.М. Тяптиргянова, А.Д. Макаров, Р.Е. Дегтярева // Гепатология сегодня: сб.мат. 20-го Росс.конгр. – М., 2017. – С.142.

Tjaptirgjanova T.M. Biliary hypertension and cholelithiasis / T.M. Tjaptirgjanova, A.D. Makarov, P.E. Djagtereva // Hepatology today: the collection of materials of the XX Russian congress. – M., 2017. – P. 142.

А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.25
УДК 616.36-002-003.826-07:616.322-022

Проведена оценка эффективности влияния комбинации гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора циклоферона на состояние функциональных и морфологических показателей микрогемоциркуляции у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ). Установлено, что применение комбинации препаратов фосфоглива и циклоферона у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ достоверно эффективнее способствует улучшению показателей микроциркулярного русла, а также исчезновению аваскулярных зон, ликвидации явлений стаза и сладж-синдрома в артериолах и капиллярах и ускорению кровотока по сравнению с комплексным общепринятым лечением.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, инфекционный мононуклеоз, показатели микрогемоциркуляции.

The authors assessed the effectiveness of using of the combination of a hepatoprotector phosfogliv and immunomodulator cycloferon on the state of functional and morphological parameters of microcirculation in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) after infectious mononucleosis (IM). It is revealed that using the combination of hepatoprotector phosphogliv and immunomodulator cycloferon in patients with NASH after infectious mononucleosis authentically significantly improves parameters of microcirculation, eliminates of the phenomena of stasis and sludge syndrome in the arterioles and capillaries, and accelerates blood circulation in comparison with standard treatment of patients.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, infectious mononucleosis, indicators of microcirculation.

Введение. По современным данным, все большую распространенность и актуальность приобретают хронические заболевания гепатобилиарной системы, в частности неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Для жителей экологически неблагоприятного, крупного промышленного региона Донбасса ситуация усложняется тем, что в условиях высокого уровня загрязнения окружающей среды ксенобиотиками существенно нарушается функциональное состояние паренхимы печени вследствие негативного влияния токсичных соединений, что способствует росту заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе и НАСГ [4, 12]. Более того, в условиях экологически неблагоприятных регионов усиливается вероятность возникновения вторичных иммунодефицитных состояний [9, 10], что становится причиной возникновения у жителей Донбасса инфекционного мононуклеоза (ИМ). Имеются предположения, что нарушения иммунитета, которые характерны для НАСГ и ИМ, коррелируют со сдвигами микрогемодинамики, уменьшая объем перфузии артериальной кровью печени, и тем самым играют немалую роль в прогрессировании хронических поражений ее паренхимы [6, 11, 12].

Единого мнения по поводу неотъемлемости гепатопротекторов в терапии НАСГ нет. Ряд источников указывают, что гепатопротективные средства являются препаратами первой линии, другие – не придают им столь большого значения [5, 8]. Гепатопротектор фосфоглив содержит два активно действующих вещества: фосфатидилхолин (ФХ) и глицирризиновую кислоту (ГЛК). Такое удачное сочетание позволило фосфогливу хорошо зарекомендовать себя в качестве высокоэффективного гепатопротектора с противовирусной активностью [1]. Мы полагаем, что область применения фосфоглива может быть расширена. Именно поэтому мы сочли перспективным проанализировать влияние гепатопротектора фосфоглива в сочетании с индуктором эндогенного интерферона - циклофероном, часто используемым для лечения ИМ, на состояние микроциркуляторного русла (МЦР) у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Цель исследования – оценить эффективность применения комбинации препаратов фосфоглив и циклоферон по состоянию функциональных и морфологических показателей микрогемоциркуляции у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением было 78 больных с диагнозом НАСГ вследствие перенесенного ИМ. Возраст обследованных пациентов составлял от 19 до 46 лет, из них было 36 мужчин (46,2%) и 42 женщины (53,8%). Все больные были разделены на две группы: основную, состоящую из 40 чел., и группу сопоставления, состоящую из 38 чел. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу, длительности течения и частоте обострений НАСГ.

Диагноз НАСГ был верифицирован на основании данных анамнеза morbi et vitae, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Общепринятые рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели в крови: уровень общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активность сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержание холестерина и альбумина, активность экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), показатель тимоловой пробы. Для проведения УЗИ печени использовали цифровую диагностическую систему SonoScape SSI 8000 (датчики – C362 2-6 MHz; L743 5-15 MHz; 6V3 3-11 MHz; 2P1 1-4.4 MHz), с помощью чего выявляли диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки: **ХАБАРОВА Алина Валерьевна** – аспирант, khabarova9191@mail.ru, **СОЦКАЯ Яна Анатольевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, sotckaya@mail.ru.

сосудистого рисунка [4]. Для исключения вирусного поражения печени было проведено исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов (ВГ) − ВГВ, ВГС и ВГD с помощью ИФА-метода. Из работы были исключены также лица, которые по данным анамнеза злоупотребляли алкогольными напитками и находились на учете у врача нарколога или имели опыт употребления наркотических веществ.

Диагноз ИМ в свое время был поставлен с учетом эпидемиологических данных и клинической картины. Лабораторным подтверждением заболевания были лимфомоноцитоз и содержание атипичных мононуклеаров свыше 10%, выявление специфических антител класса IgM к капсидному антигену VCA, раннему антигену (EA) и ядерному антигену (NA-1) в острый период болезни в сыворотке крови ИФА-методом, а также выявление методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК вируса [7]. На момент исследования пациенты преимущественно находились в стадии реконвалесценции, что подтверждалось повышенным содержанием антител класса IgG к антигенам вируса. Обязательным условием было исключение ВИЧ-инфекции, других репликативных форм герпесвирусных инфекций: ВПГ½, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ6.

Все обследованные получали общепринятое лечение. Терапия включала диетическое питание - стол №5, а также общепринятое лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты и витамины. В целом, лечение обследованных больных осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» [5]. Больные основной группы дополнительно получали гепатопротектор фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении первых 2 нед., а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30-40 дней, а также циклоферон 12,5% по 2 мл в/м 1 раз в день на протяжении 5 дней, далее по 2 мл в/м через день (всего на курс лечения 10-12 инъекций), при необходимости пациентов переводили на таблетированные формы. Пациенты группы сопоставления получали только общепринятое лечение, где в качестве гепатопротекторов использовались растительные (карсил или силибор).

В качестве основного метода изучения состояния МЦР у обследованных больных использовали щелевую лампу универсальную ЩЛ-2М, предназначенную для визуальной биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (ББК), а также проводили морфометрию капилляров ногтевого ложа с использованием капилляроскопа М-60 А [2]. Мы анализировали ход и калибр микрососудов, наличие сосудистых аневризм и клубочков, скорость и характер кровотока в МЦР, число функционирующих капилляров и состояние внесосудистых зон. Для количественного анализа выражения морфологических изменений со стороны МЦР рассчитывали индексы сосудистых (КI1), внутрисосудистых (КI2), внесосудистых (периваскулярных) (КI3) нарушений [2, 12] и общий (интегральный) конъюнктивальный индекс (КI общ) по формуле: КIобщ = КI1+КI2+КI3. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин (M±m) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении P≤0,05, а высоко достоверными при P≤0,01). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST.

Результаты и обсуждение. До начала лечения большинство обследованных больных (73 чел., 93,6%) с НАСГ вследствие перенесенного ИМ предъявляли жалобы на периодическую общую слабость, повышенную утомляемость, которая зачастую не исчезала после отдыха. Характерными (у 79,5%) были также снижение аппетита, периодически возникающее чувство «тяжести» в правом подреберье (69,2%), горечь или металлический привкус во рту (78,2%). У 18 больных (23,1%) имел место нередко возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время. При объективном обследовании мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 43 пациентов (55,1%), у 69 чел. (88,4%) – наличие голубизны склер (признак Високовича), у 36 больных (46,2%) – увеличение размеров печени, которая выступала на 2-3 см из-под края реберной дуги, ее уплотнение, чувствительность печеночного края при пальпации. В целом данная клиническая картина соответствовала обострению стеатогепатита вследствие перенесенного ИМ.

При биохимическом обследовании было установлено, что у части больных (34 чел., 58,6 %) имело место повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови до 29,5-36,5 мкмоль/л; активность АлАТ у всех больных была увеличена в пределах 0,9-1,6 ммоль/ г•л, АсАТ также повышенная и составляла 0,7-1,55 ммоль/г•л. Активность ГГТП и ЩФ соответствовала значениям нормы, что указывало на отсутствие холестатического компонента у обследованных пациентов. Однако было характерным повышение показателя тимоловой пробы в пределах 5,6-7,9 ед. В целом по данным клинико-биохимического исследования мы отмечали у всех пациентов состояние умеренного обострения или нестойкой ремиссии НАСГ. При УЗИ печени у большинства пациентов (92,3%) выявляли диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием небольшого количества мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала, что является характерным для сонографической картины НАСГ. Неинвазивную диагностику проводили на аппарате «FibroScan», где в большинстве случаев выявляли умеренную стадию фиброза от F1 (54 чел., 69,2%) до F2 (24 чел., 30,8%).

Анализ полученных данных относительно морфологических и функциональных показателей МЦР продемонстрировал, что до начала лечебных мероприятий у пациентов были обнаружены однотипные нарушения микрогемоциркуляции. В патологический процесс были вовлечены все отделы МЦР – сосудистый, внутрисосудистый и паравазальный. При исследовании методом ББК были установлены генерализованный спазм артериол, дилатация венул с неравномерностью их калибра, существенное снижение общего количества функционирующих капилляров с образованием достаточно обширных аваскулярных зон. Также были обнаружены четко выраженные внутрисосудистые нарушения, а именно: замедление кровотока в венулах, порой вплоть до развития стаза, на фоне сладж-синдрома II-III степени. У ряда пациентов нам удалось обнаружить более выраженные расстройства микрогемодинамики - сладж-синдром III-IV степени не только в венулах, но и в капиллярах и артериолах. Внесосудистые нарушения в МЦР проявлялись периваскулярным отеком, а также наличием микрогеморрагий и пигментных пятен (от темно-бурых до желто-коричневых), что указывало на длительно существующие расстройства. При морфометрии капилляров ногтевого ложа у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ мы отмечали бледность и мутность фона, недостаточную видимость капиллярных петель вследствие перикапиллярного отека. Ряд капилляров имели разную

форму вследствие деформации: извилистые, в виде запятых, точек или восьмерок. Следовательно, использование обоих методов – ББК и морфометрии капилляров ногтевого ложа – подтвердило наличие выраженных нарушений микрогемодинамики.

При изучении конъюнктивальных индексов у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ изученные КІ были достоверно выше нормы (таблица). Из таблицы видно, что до начала проведения лечебных мероприятий показатель КІ1 у обследованных пациентов основной группы существенно превышал норму, в среднем в 3,4 раза (P<0,001). Одновременно был существенно увеличен КІ2 – в среднем в 2,6 раза (P<0,01), что указывает на внутрисосудистые нарушения. Коэффициент КІ3 до начала лечения был существенно повышенным – в 8,5 раза (P<0,001) относительно нормы. Интегральный показатель КІобщ был выше нормы до начала лечебных мероприятий в 3,4 раза (P<0,001). В группе сопоставления показатель КІ1 превышал значения нормы в 3,3 раза (P<0,001); КІ2 – почти в 2,6 раза (P<0,01); коэффициент КІ3 – в 9,5 раза (P<0,001). Интегральный показатель КІобщ у больных группы сопоставления также был выше нормы в 3,4 раза (P<0,001). Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных расстройств в системе МЦР как морфологического, так и функционального характера.

Повторное исследование состояния МЦР после завершения курса лечения позволило установить, что у пациентов основной группы за указанные сроки была отмечена практически полная нормализация сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых индексов и, как следствие, – нормализация конъюнктивального индекса, в то время как у больных группы сопоставления, получавших общепринятое лечение, наблюдалась лишь тенденция к улучшению изученных показателей, причем их данные существенно отличались от аналогичных показателей нормы и основной группы. Так (таблица), КІ1 у обследованных пациентов основной группы был в 1,08 раза выше нормы (P<0,001), КІ2 лишь в 1,2 раза превышал норму (P<0,01), показатель КІ3 в среднем в 2 раза превышал норму (P<0,05). Наконец, интегральный индекс КІобщ после курса лечения превышал в среднем в 1,2 раза соответствующий показатель нормы (P<0,001). Если подробно рассмотреть показатели МЦР после лечения у больных группы сопоставления, то они, существенно превышая норму и аналогичные

Конъюнктивальные индексы у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ до и после проведения лечения (M±m)

Конъюнктивальный индекс	Норма	До лечения		После лечения	
		основная группа (n=40)	группа сопоставления (n=38)	основная (n=40)	группа сопоставления (n=38)
КІ1	2,4±0,12	8,1±0,04***	7,9±0,02***	2,6±0,02***	3,8±0,04***
КІ2	1,4±0,05	3,7±0,1**	3,6±0,12**	1,7±0,03**	2,6±0,02**
КІ3	0,2±0,01	1,7±0,02***	1,9±0,04***	0,4±0,5***	0,98±0,3***
КІобщ.	4,0±0,2	13,5±0,2***	13,4±0,2***	4,7±0,5***	7,4±0,4***

Примечание. Достоверность разницы относительно нормы ** – P<0,01, *** – P<0,001; достоверность разницы между показателями основной группы и группы сопоставления P<0,05.

показатели основной группы, выглядели следующим образом: КІ1 был выше нормы в 1,6 раза, КІ2 – в 1,8 раза, КІ3 – практически в 5 раз, и наконец, интегральный индекс КІобщ у больных данной группы превышал в среднем в 1,85 раза соответствующий показатель нормы (P<0,001).

Кроме того, при проведении ББК было установлено, что в ходе лечения основной группы больных, получавших комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон, имели место исчезновение аваскулярных зон и стаза крови, ускорение кровотока, ликвидация сладж-синдрома в артериолах и капиллярах. Аналогичная тенденция выявлена и при морфометрии капилляров: у больных основной группы исчезла бледность и мутность фона, наглядно увеличилось число функционирующих капиллярных петель, нормализовалась форма капилляров и их калибр, ускорился кровоток. При морфометрии капилляров пациентов группы сопоставления заметно сохранялся мутный и бледный капилляроскопический фон, сохранялось число нефункционирующих капилляров, их плохая видимость из-за наличия перикапиллярного отека.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинации препаратов в виде гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона на состояние МЦР и микрогемодинамики у больных с данной коморбидной патологией. Доказано, что использование данной комбинации препаратов способствует восстановлению морфологических и функциональных показателей МЦР и улучшению микрогемоциркуляции. Исходя из этого, можно рекомендовать использование комбинации препаратов в виде фосфоглива и циклоферона в комплексе лечения больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Выводы:

1. У больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ обнаруживаются четко выраженные функциональные и морфологические нарушения со стороны МЦР, которые охватывают все его отделы – сосудистый, внутрисосудистый и внесосудистый.

2. До проведения лечения у всех больных в обеих группах наблюдались однотипные изменения конъюнктивальных индексов в виде значительного превышения их нормальных значений.

3. Включение комбинации препаратов в виде фосфоглива и циклоферона в комплекс лечения больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ способствует практически полной нормализации изученных конъюктивальных индексов, а именно снижению КІ1, КІ2, КІ3 и, как следствие – КІобщ. При проведении только общепринятого лечения также отмечается тенденция к уменьшению сосудистых, вне- и внутрисосудистых индексов, однако существенно менее выраженная, поэтому на момент завершения основного курса лечения большинство проанализированных показателей остается повышенным относительно нормы. Таким образом, применение общепринятой терапии не обеспечивает полной нормализации показателей микроциркуляции.

4. Включение комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона, способствует ликвидации морфологических и функциональных нарушений со стороны МЦР, а также улучшению микрогемоциркуляции у больных с данной коморбидной патологией.

Литература

1. Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты препаратов фосфоглив при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Е.Б. Артюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – №4. – С.67-73.

Artyushkova E.B. Endotheliopathy effects of drugs Phosphogliv in experimental modeling of deficiency of nitric oxide / E.B. Artyushkova // Kuban scientific medical Herald. – 2008. – №.4. – P. 67-73.

2. Бойко В.В. Методы исследования нарушений микроциркуляторного звена системного кровообращения / В.В. Бойко, А.А. Павлов,

А.В. Жаров // Харківська хірургічна школа. – 2010. -- №4(42). – С. 103 -109.

Boyko V.V. Methods of investigation of disorders of the microcirculation level in the systemic circulation / V.V. Boyko, A.A. Pavlov, A.V. Zharov // Kharkiv surgical school. – 2010. – № 4 (42). – P. 103-109.

3. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 623 с.

Internal disease. Liver, biliary tract, pancreas: study guide / G. E. Roytberg, A.V. Strutynsky. – M.: Medpress-inform, 2016. – 623 p.

4. Вопросы гепатологии: учебное пособие / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов. - СПб.: изд-во SpecLit, 2016. – 367 с.

Hepatology questions: textbook / V.V. Maleev, I.G. Sitnikov, M.S. Bokhonov. – SPb.: publishing house SpecLit, 2016. – 367 p.

5. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) / В.Т. Ивашкин. - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. – 38 с.

Ivashkin V.T. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (guidelines) / V.T. Ivashkin. – M.: OOO «Publishing house» M-Vesti», 2015. – 38 p.

6. Красников В.Е. Патофизиология микроциркуляции и периферического кровообращения: учеб. пособие / В.Е. Красников. – Владивосток, 2013. – 126 с.

Krasnikov V.E. Pathophysiology of microcirculation and peripheral circulation: tutorial / V.E. Krasnikov. – Vladivostok, 2013. – 126 p.

7. Львов Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – №3. – С. 24-33.

L'vov N.D. Key issues in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection / N.E. L'vov, E.A. Dudukina// Infectious diseases: news, opinions, education. – 2013. – №. 3. – P. 24-33.

8. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева. – М.: Прима Принт, 2017. – 64 с.

Non-alcoholic fatty liver disease: a guide for doctors / I.V. Maev, D.N. Andreev, D.T. Dicheva, E. – M.: Prima Print, 2017. – 64 p.

9. Попкова С.М. Иммунная система человека в условиях неблагополучной экосреды / С.М. Попкова, С.И. Лещук // Экология и окружающая среда. – 2017. – №1. – С. 24-28.

Popkova S. M. The human immune system in a dysfunctional environment / S. M. Popkova, S. I. Leshchuk // Ecology and environment. – 2017. – №. 1. – P. 24-28.

10. Сакиев К.З. Влияние факторов окружающей среды на состояние гепатобилиарной системы населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах / К.З. Сакиев, Л.С. Батырбекава // Медицина и экология. – 2015. – №4. – С. 8-15.

Sakiev K.Z. The influence of environmental factors on the condition of the hepatobiliary system of the population living in ecologically unfavorable regions / K.Z. Sakiev, S.L. Batyrbekova // Medicine and ecology. – 2015. – № 4. – P. 8-15.

11. Фролов В.М. Проблеми оцінки імунітету та мікрогемодинаміки у осіб з вторинними імунодефіцитами / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наукових праць. – Київ; Луганськ, 1998. – Вип. 2. – С. 188-197.

Frolov V.M. Problems in the assessment of immunity and mcrgemobunny in persons with secondary immune deficiencies / V.M. Frolov // Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology: collection of scientific works. – Kyiv; Lugansk, 1998. – Vol. 2. – P. 188-197.

12. Фролов В.М. Иммунологические и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. – Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. – Т.1. – 194 с.

Frolov V.M. Immunological and microhemodynamics disorders in liver pathology and their correction / V.M. Frolov, B.P. Romaniuk, A.M. Peterunya. – Lugansk: publishing house of LMI, 1994. – V.1. – 194 p.

С.А. Евсеева, М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, Я.А. Мунхалова, В.Г. Часнык

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕТСКОЙ ПАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ КОМПЛЕКСОВ ДИСПАНСЕРНОГО ОСМОТРА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.26
УДК 616-053.2(571.56)

В статье рассмотрены результаты использования автоматизированного комплекса диспансерных осмотров (АКДО) в районах Республики Саха (Якутия). В ходе работы выявлены основные организационные подходы при исследовании состояния здоровья детей и определено наиболее выгодное использование АКДО в РС(Я) для улучшения качества проведения профилактических осмотров.

Ключевые слова: дети, АКДО, профилактические осмотры.

The article discusses the results of the use of automated complex of dispensary examinations (ACDE) in the regions of the Republic Sakha (Yakutia). In the course of the work we revealed main organizational approaches in the study of the health status of children, and the most advantageous use of ACDE in the Republic Sakha (Yakutia) to improve the quality of preventive examinations.

Keywords: children, ACDE, preventive examinations.

Введение. В практической педиатрии наиболее эффективна стратегия раннего вмешательства. Она основана на максимально раннем распознавании отклонений от нормального развития или начинающегося заболевания и своевременной коррекции среды и вызвавших их условий жизни. Обнаружить детей, подверженных риску развития того или иного заболевания, помогают скринирующие тесты и системы, ориентированные на различные виды патологии. Наилучшие результаты демонстрируют универсальные системы, предназначенные для многопрофильного скрининга. К таким системам, в частности, относится комплекс АКДО, получивший широкое распространение в педиатрической службе России [1]. АКДО – автоматизированный комплекс диспансерного обследования детей и подростков. Разработан в 1991 г. Научно-исследовательским и конструкторско-технологическом институтом биотехнических систем Министерства образования и науки РФ совместно со специалистами Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Система АКДО выдает решение о наличии патологии или степени ее вероятности и ориентирует на тактику дальнейшего наблюдения и консультирования ребенка. Расчет спектра патологии обеспечивается в следующих областях: ревматология, кардиология, кардиология в аспекте нейроциркуляторной дистонии, иммунология в аспекте иммунодефицитных состояний, невропатология, эндокриноло-

ЯНЦ КМП: **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с., sarda79@mail.ru, **САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с., maya_savvina@mail.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зав. лаб., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru, **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, tokmacheva@mail.ru, **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф. СПбГПМА, chasnyk@gmail.com.

гия, пульмонология, отоларингология, гастроэнтерология, аллергология, нефрология, гематология, офтальмология, ортопедия, логопедия, хирургия, фтизиатрия, онкология, питание, психоневрология, дерматология, стоматология, генетика, активность процесса ВИЧ-инфекции.

Результаты обследования ребенка, представленные в заключении АКДО, наглядно демонстрируют состояние здоровья ребенка в виде «развернутой карты» и «высвечивают» его наиболее уязвимые места. Для профилактической работы крайне важно то обстоятельство, что медицинский работник получает перечень профилей, где едва наметились патологические отклонения. Таким образом, ребенок попадает в зону минимального риска или пограничного состояния [2].

Цель: изучить особенности работы системного комплекса АКДО в районах РС(Я) и выявить наиболее подходящие варианты для работы АКДО в районах РС(Я) для улучшения качества профилактических осмотров.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ применения АКДО в районах РС(Я) с учетом численности проживающих детей. Рассчитано примерное время осмотра по АКДО и определено необходимое количество автоматизированных комплексов для эффективности проведения медицинских осмотров на местах.

Результаты и обсуждение. Пилотным проектом в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» внедрена технология АКДО в 10 районах РС(Я): Анабарском, Абыйском, Оленекском, Булунском, Усть-Янском, Аллаиховском, Нижнеколымском, Среднеколымском, Жиганском, Кобяйском.

Использование данной технологии на местах позволило выявить проблему кадрового обеспечения. В арктических и северных районах фактически работают 1 или 2 педиатра, которым вменена обязанность по работе в системе АКДО. Время обследования 1 ребенка на аппарате АКДО в среднем занимает 20-25 мин.

Для оценки возможности применения автоматизированных систем профилактических осмотров в районах Крайнего Севера Якутии в качестве модельного объекта был выбран Оленекский район.

Оленекский район расположен в северо-западной части Республики Саха (Якутия), за полярным кругом в арктической зоне. Расстояние от пос. Оленек (районного центра) до г. Якутска составляет 2020 км. В районе имеется 4 населенных пункта: Оленек (732 ребенка), Харыялах (286 детей), Жилинда (207 детей), Эйик (124 ребенка). Эйик и Жилинда – труднодоступные и отдаленные населенные пункты, связь с ними осуществляется в зимнее время по автозимнику, в летнее время – по реке, кроме того, есть возможность воспользоваться воздушным путем. Расстояние от пос. Оленек до с. Жилинда воздушным путем составляет 195 км, по автозимнику – 300 км, на автомашине поездка занимает 9 ч. Расстояние от пос. Оленек до с. Эйик воздушным путем составляет 350 км, по автозимнику – 600 км, на автомашине поездка занимает более 24 ч.

Население района составляет 4155 чел. Численность населения Оленекского района представлена в табл.1. Плотность населения 0,0012 чел. на 1 км^2.

Фактическая недоступность специализированной, высококвалифицированной медицинской помощи и медицинского обслуживания превышает затраты жителей района во много раз, чем затраты городских жителей, проживающих в непосредственной близости от медицинских учреждений.

Лечебно-профилактическую работу в районе проводят Оленекская ЦРБ, Жилиндинская участковая больница, Харыялахская врачебная амбулатория, Эйикская участковая больница. Лицензию на обслуживание детей имеет только Оленекская ЦРБ.

Врачей общей практики в Оленекском районе – 1, педиатров – 2. Наслеги имеют статус малокомплектных участков, в участковых больницах наслегов (села Жилинда, Харыялах) работают врачи терапевты, в с. Эйик работает врач общей практики.

С использованием автоматизированной системы АКДО в Оленекском районе обследовано 166 детей, из них в Оленьке – 117, в селах Жилинда – 31, Харыялах – 16, Эйик – 2 детей. Результаты обследования представлены в табл.2.

В результате исследования выявлена высокая заболеваемость детского населения Оленекского района РС(Я). Наиболее часто зарегистрирована патология по нозологическим классам: «Кардиология» (92,8%), «Эндокринология» (50,3%), «Офтальмология» (40,4%), «Стоматология» (36,7%), «Пульмонология» и «ЛОР». Таким образом, очевидна целесообразность проведения подобного рода профилактических осмотров.

Поскольку словарь описания состояния ребенка в терминах АКДО включает в себя жалобы и симптомы, регистрируемые на доврачебном уровне, данной методикой может овладеть средний медицинский персонал. Данный факт особенно важен для районов, где существует проблема недостаточной укомплектованности врачебными кадрами.

Таблица 1

Динамика численности и возрастной структуры детского населения в Оленекском районе

Показатель	Год		
	2010	2011	2012
Численность населения всего	4028	4113	4155
Дети от 0 до 17 лет	1349	1372	1376
в т.ч. от 0 до 14 лет	1104	1127	1142
подростки	245	246	234
дети до 1 года	95	80	99

Таблица 2

Количество и частота патологии по профилям патологии в Оленекском районе РС(Я)

Наименование	Все дети		
	всего	мальчики	девочки
Всего обследованных	166	82	84
Всего здоровых детей	2	0	2
Всего детей с патологией	164	82	82
Кардиология	92,8	92,7	92,9
Эндокринология	51,2	56,1	46,4
Офтальмология	40,4	36,6	44,0
Стоматология	36,7	36,6	36,9
Пульмонология	21,1	24,4	17,9
Невропатология	20,5	26,8	14
Аллергология	13,3	14,6	11,9
Ортопедия	12,0	18,3	6,0
ЛОР	11,4	13,4	9,5
Гастроэнтерология	7,2	7,3	7,1

Таблица 3

Примерный расчет сроков проведения профилактических осмотров при использовании технологии АКДО в районах с численностью детского населения 1000-4000 чел.

Нагрузка специалиста	Сроки проведения профилактических осмотров при использовании технологии АКДО
Количество месяцев осмотра по АКДО за 1-й год, если будут осматривать по 10 детей в день	За 6-9 мес.
Количество месяцев по АКДО, если будут осматривать по 30 детей в день	За 2-4 мес.

Таблица 4

Примерный расчет сроков проведения профилактических осмотров при использовании технологии АКДО в районах с численностью детского населения 4000-8000 чел.

Нагрузка специалиста	Сроки проведения профилактических осмотров при использовании технологии АКДО
Количество месяцев осмотра по АКДО за 1-й год, если будут осматривать по 10 детей в день	За 16-40 мес. (на 1 аппарате)
Количество месяцев по АКДО, если будут осматривать по 30 детей в день	За 5-13 мес. (на 1 аппарате АКДО)

На втором этапе рассчитали примерное время, которое понадобится для проведения осмотра на автоматизированном комплексе, исходя от количества детского населения, проживающего в разных районах РС(Я). Также рассчитали количество необходимых аппаратов (табл.3-4).

Вывод. В районах РС(Я) для обследования автоматизированными комплексами диспансерных осмотров можно задействовать средний медицинский персонал, так как это повысит эффективность проведения медицинских осмотров выездными бригадами. В результате обследования пациенты будут отобраны для консультации узкими специалистами. В идеале АКДО можно было бы успешно использовать на уровне школ. По нашим подсчетам, в районах с численностью до 4000 детей необходим один автоматизированный комплекс, 5000-8000 детей – два автоматизированных аппарата, если будет освобожденный специалист, работающий на этом аппарате.

Литература

1. Воронцов И.М. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья / И.М. Воронцов, В.В.Шаповалов, Ю.М. Шерстюк. – СПб.: Изд-во «Коста», 2006. -С.331.

Vorontsov I.M. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders / I.M. Vorontsov, V.V. Shapovalov, Y.M. Sherstyuk. – SPb.: Ed. «Costa.», 2006. – P. 331.

2. Маталыгина О.А. Формирование индивидуальных профилактических мероприятий при выявлении минимальных рисков заболевания у детей в возрасте от 3 до 18 лет / О.А. Маталыгина. – СПб., 2012. – С.76.

Matalygina O.A. Formation of individual preventive measures in identifying minimal risks of the disease in children aged 3 to 18 years / O.A. Matalygina. – SPb., 2012. – P. 76.

В.В. Савельев, М.М. Винокуров, В.П. Егорова, Т.В. Ялынская

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.27
УДК 616.149-008.341.1-089

Для оценки эффективности вазоактивной терапии синтетическими аналогами соматостатина при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода проведен ретроспективный анализ результатов комплексного лечения пациентов с циррозом печени и синдромом портальной гипертензии. Представленный клинический опыт применения синтетических аналогов соматостатина в комплексной терапии при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода позволяет рекомендовать их широкое использование в практике ургентных хирургических клиник.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, вазоактивная терапия.

To evaluate the effectiveness of vasoactive therapy with synthetic somatostatin analogues at acute esophageal variceal bleeding in patients with hepatic cirrhosis with portal hypertension syndrome a retrospective analysis of the results of a comprehensive treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension syndrome was done. The presented clinical experience of the use of synthetic somatostatin analogues in complex therapy at acute esophageal variceal bleeding allows recommending their wide use in the practice of urgent surgical clinics.

Keywords: hepatic cirrhosis, portal hypertension, esophageal variceal bleeding, vasoactive therapy.

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный ун-т им. М.К. Аммосова»: **САВЕЛЬЕВ Вячеслав Васильевич** – д.м.н., проф., vvsavelievv@mail.ru, **ВИНОКУРОВ Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, mmv_mi@rambler.ru, **ЕГОРОВА Варвара Прокопьевна** – аспирант, varchik19@mail.ru, **ЯЛЫНСКАЯ Татьяна Вадимовна** – клинический ординатор, barbuzyaka@mail.ru.

Введение. Достоверно известно, что среди ряда многочисленных причин желудочно-кишечных кровотечений варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) составляет не менее 5-10% [12]. У большинства пациентов с циррозом печени (ЦП) возникает синдром портальной гипертензии (СПГ), который более чем в 60-70% случаев осложняется развитием желудочно-кишечного кровотечения [3]. Как утверждают [1], даже после первого эпизода кровотечения в более 30% случаев возникает смертность, а в 50-70% случаев возникает его рецидив. Лечение осложнений СПГ, в особенности кровотечений из ВРВП, остается и по настоящее время актуальной проблемой ургентной гастроэнтерологии в связи с высокой летальностью и большим ко-

личеством их рецидивов [1]. Ключевую роль в развитии варикозного расширения вен пищевода и кровотечения играет повышение портокавального градиента давления. Факторами риска являются степень варикозного расширения, наличие «красных маркеров» и тяжесть печеночной дисфункции [15]. Риск развития кровотечений из ВРВП у больных ЦП в течение первого года составляет 10-15% и достигает 30% к исходу второго года заболевания [4]. Если остановка кровотечения достигается без применения эндоскопических или оперативных методов, рецидив кровотечения возникает у 50-70% больных, а в случае двухлетнего наблюдения – у 80-90% [4,8]. В настоящее время рекомендуется комбинированное лечение с использованием вазоактивных лекарственных средств и эндоскопических методов [9].

Материалы и методы исследования. Представленная работа основана на ретроспективном анализе результатов комплексного лечения 57 больных с ЦП и СПГ, находившихся на лечении в экстренном хирургическом отделении Республиканской больницы №2 − Центра экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия) в период с 2015 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 45,1±6,5 года, при этом мужчин было 38 (66,7%), женщин – 19 (33,3%). Диагноз ЦП и СПГ верифицирован на основании многоуровневого комплексного обследования. Все пациенты доставлены в клинику машиной «скорой помощи» с клинической картиной кровотечения из ВРВП и в последующем госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРиИТ). Объем интенсивной терапии определялся в соответствии с рекомендациями международного консенсуса Baveno VI (2015) (Италия) [2]. Основными направлениями интенсивной терапии являлись: восполнение объема циркулирующей крови, применение гемостатических и вазоактивных препаратов, антибиотиков (для лечения и профилактики спонтанного бактериального асцит-перитонита), гепатопротекторов, антикоагулянтов. В качестве вазоактивных средств использовали синтетические аналоги соматостатина (Соматостатин, Октреотид). Эндоскопическое исследование выполняли с помощью гастрофиброскопа GIF Type 2 T 160 фирмы "Olympus" (Япония). При интерпретации эндоскопической картины руководствовались рекомендациями японского научного общества по изучению

Таблица 1

Демографическая, клинико-нозологическая характеристики групп исследования

Исследуемый признак	Количество больных					
	1-я (контрольная) группа (n=23)		2-я (основная) группа (n=34)		Всего (n=57)	
	абс.	M±ε	абс.	M±ε	абс.	p*
Возраст, лет	48,1±11,8		43,2±12,7		45,1±6,5	
Мужчины	14	36,8±2,4	24	63,2±1,7	38	p<0,05
Женщины	9	47,4±2,5	10	52,6±1,8	19	p<0,05
Вирусный гепатит В	4	36,4±1,3	7	63,6±1,1	11	p<0,05
Вирусный гепатит С	6	31,6±2,1	13	68,4±1,5	19	p<0,05
Микст-гепатит В+D	2	66,7±2,7	1	33,3±2,1	3	p<0,05
Микст-гепатит В+С+D	1	50,0±2,6	1	50,0±1,9	2	p<0,05
Алкогольный ЦП	7	38,9±2,1	11	61,1±1,5	18	p<0,05
Криптогенный ЦП	3	75,0±2,5	1	25,0±1,8	4	p<0,05
ВРВП						
II степени	1	33,3±1,7	2	66,7±1,2	3	p<0,05
III степени	14	41,2±1,3	20	58,8±1,1	34	p<0,05
IV степени	8	40,0±1,6	12	60,0±1,9	20	p<0,05
Критерии Child-Pugh						
Класс А	2	40,0±1,8	3	60,0±1,1	5	p<0,05
Класс В	11	36,7±2,3	19	63,3±2,1	30	p<0,05
Класс С	10	45,5±1,4	12	54,5±1,6	22	p<0,05

*Достоверность различий 1-й группы по отношению ко 2-й p<0,05.

портальной гипертензии (1991) [5]. Совокупную степень расширения вен пищевода и желудка устанавливали по модифицированным критериям K-J Paquet (1983) [14].

Статистическая обработка материала производилась с использованием статистической программы «StatPlus 2007» для операционной системы Microsoft Office 2007, а также программного пакета IBM.SPSS.Statistiks. v22. При оценке всей совокупности вычислялись средние значения (μ) и стандартное отклонение (σ), коэффициент достоверности отличий (p) определялся по критерию Ньюмена-Кейлса.

Результаты и обсуждение. Для достижения цели настоящего исследования пациенты были разделены на две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 23 (40,4%) наблюдаемых пациента, которым с целью остановки кровотечения из ВРВП применялась только установка зонда Sengstaken-Blakemore. 2-ю (основную) группу составили 34 (59,6%) пациента, которым наряду с установкой зонда Sengstaken-Blakemore в комплексную интенсивную терапию включали синтетические аналоги соматостатина (табл.1).

По примеру [4] для оценки влияния вазоактивной терапии на гемодинамику проведен сравнительный анализ среднего артериального давления (АДср), частоты сердечных сокращений (ЧСС), величины сердечного выброса, а также основных допплерографических показателей портального кровообращения на момент поступления пациента и повторно, через 30 и 90 мин после введения синтетического аналога соматостатина (табл. 2).

В ходе исследования установлено, что введение синтетических аналогов соматостатина сопровождалось достоверным снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене – с 21,9±5,2 до 17,6±3,9 см/с и с 734,5±621,7 до 621,7±201,3 мл/мин соответственно. Данный эффект наблюдался и через 90 мин после введения препарата. В среднем скорость портального кровотока снизилась на 20,1±3,7% (p<0,05), а объемный ток крови уменьшился на 17,4±2,8% (p<0,05). Индекс резистентности печеночной артерии также несколько снижался, но достоверных отличий по группам не установлено (p<0,05).

Следует также отметить, что введение синтетических аналогов соматостатина сопровождалось изменениями параметров центральной гемодинамики. Наблюдались снижение величины АДср и ЧСС, уменьшение сердечного выброса.

Пищеводно-желудочные кровотечения портального генеза являются наиболее частым и жизнеугрожающим осложнением хронических диффузных заболеваний печени [4]. В течение последнего десятилетия, благодаря широкому внедрению в клиническую практику эндоскопических методов профилактики и остановки кровотечений из ВРВП и современных вазоактивных препаратов, летальность от

Таблица 2

Параметры центральной и регионарной портальной гемодинамики

Показатель	1-я (контрольная) группа			2-я (основная) группа		
	На момент поступления	Через 30 мин	Через 90 мин	На момент поступления	Через 30 мин	Через 90 мин
АДср., мм рт. ст.	103,4±4,5	110,2±7,6	115,8±8,9	107,2±7,1	98,1±7,1	101,4±6,5
ЧСС	107,3±8,1	99,3±7,1	90,6±4,6	110,8±8,3	84,2±6,5	86,7±3,7
Сердечный выброс, л/мин	8,6±4,3	7,4±3,4	7,3±4,4	9,6±5,1	8,2±3,3	8,5±3,8
Vсредн.vp. см/с	20,9±6,6	19,7±3,1	15,4±3,0	21,9±5,2	17,6±3,9	19,1±4,5
VFvp, мл/мин	760,4±271,2	668,1±284,3	578,5±234,6	734,5±256,1	621,7±201,3	699,9±275,2
RI	0,82±0,18	0,74±0,15	0,65±0,12	0,86±0,22	0,62±0,11	0,76±0,17

Примечание. Vсредн.vp. – усредненная по времени скорость по воротной вене, VFvp – объемная скорость по воротной вене, RI – индекс резистентности печеночной артерии.
*Достоверность различий 1-й группы по отношению ко 2-й $p<0,05$.

кровотечений из ВРВП снизилась с 40-60% до 10-15% [6]. Однако все те же авторы отмечают, что у 20-30% пациентов имеет место профузное, трудно контролируемое кровотечение, а ранние рецидивы развиваются у каждого 5-го пациента [11]. В настоящее время общепризнано, что комплексная фармакотерапия способствует достижению гемостаза у значительного числа больных [10]. Наиболее оправданным является назначение препаратов, действие которых направлено на снижение портального давления и уменьшение притока крови к ВРВП. Проведенные исследования указывают, что с развитием кровотечения вазоактивные препараты должны быть введены как можно раньше и их применение продолжено для предупреждения рецидива кровотечения в течение 5-7 дней [7,13].

Результаты исследования показали, что сочетанное использование зонда Sengstaken-Blakemore на фоне 24-часового внутривенного введения синтетических аналогов соматостатина при кровотечениях из ВРВП позволило добиться гемостаза в 94,3% наблюдений. Ранний рецидив кровотечения из ВРВП в первые 5-7 сут после остановки кровотечения на фоне введения препаратов отмечен лишь у 4 (11,8%) пациентов, еще у 2 (5,9%) пациентов повторные эпизоды кровотечений зафиксированы на 10-е и 14-е сут стационарного лечения. В случае же с пациентами контрольной группы, в комплексном лечении у которых с целью остановки кровотечения использовалась только установка зонда-обтуратора Sengstaken-Blakemore, добиться полноценного гемостаза удалось немногим больше, чем в 77,6% случаев. Ранний рецидив кровотечения в первые 5-7 сут отмечен у 5 (21,7%) пациентов и еще у 3 (13,0%) эпизоды кровотечения зафиксированы на 9-е и 12-е сут лечения. При этом общая летальность в основной группе составила 10,7%, в контрольной – 36,8%.

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**: наряду с широким внедрением в клиническую практику эндоскопических и эндоваскулярных методов остановки кровотечений из ВРВП, фармакотерапия является неотъемлемой частью лечения;

– приоритетным направлением терапии вазоактивными препаратами следует считать наиболее раннее включение в комплекс интенсивной терапии синтетических аналогов соматостатина;

– полученные нами данные позволяют рассматривать синтетические аналоги соматостатина как препараты выбора при кровотечениях из ВРВП.

Литература

1. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А.Г. Шерцингер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. − №3. – С. 110-129.

Treatment of esophageal and stomach variceal bleeding /A.G. Sherzinger [et al.] // Annals of surgical hepatology. – 2013. – №3. – P.110-129.

2. Лялюкова Е.А. Тактика ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени (по материалам консенсуса Baveno VI, 2015 г.) / Е.А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2017. − №8. – С. 42.

Ljaljukova E.A. Tactics of management of patients with portal hypertension syndrome in the presence of liver cirrhosis (based on Baveno VI Consensus, 2015) / E.A. Ljaljukova // Attending physician. – 2017. – № 8. – P. 42.

3. Непосредственные результаты лечения кровотечений из варикозных вен пищевода у пациентов с В-классом цирроза печени / В.И. Русин [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – Т.21, №1. – С. 36-45.

Immediate results of treatment of esophageal variceal bleeding in patients with B-class liver cirrhosis / V.I. Rusin [et al.] // News of surgery. – 2013. – V.21. – №1. – P. 36-45.

4. Применение терлипрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / Б.Н. Котив [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2013. − №5. – С.57-64.

The use of terlipressin at esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis with the syndrome of portal hypertension / B.N. Kotiv [et al.] // Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2013. – №5. – P.57-64.

5. Эндоскопическая диагностика, первичная и вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А.В. Филин [и др.] // Практическая медицина. – 2008. − №2 (26). – С. 37-40.

Endoscopic diagnostics, primary and secondary prevention of esophageal and stomach variceal bleeding /A.V. Filin [et al.] // Practical medicine. – 2008. – №2 (26). – P. 37-40.

6. Acute variceal bleeding / J.C. Garcia-Pagan [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2012. − Vol. 33. − №1. – P. 46-54.

7. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding / G.H. Lo [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28. − №4. – P. 684-689.

8. De Franchis R. J. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension / R.J. De Franchis // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. − №5. – P. 846-52.

9. De Franchis R. J. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R.J. De Franchis, B.V. Faculty // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. − №4. – P. 762-68.

10. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis / A. Krag [etc.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22. − №9. – P. 1085-1092.

11. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastro-esophageal variceal hemorrhage / Y.S. Seo [etc.] // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60. − №3. – P. 954-63.

12. Merli M. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients / M. Merli // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 8. − №3. – P.266-72.

13. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeding / M. Wells [etc.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. − №11. – P. 1267-1278.

14. Paquet K-J. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus – indications, technique, complications, results of period of nearly 14 years / K-J. Paquet // J. Gastrointestinal Endoscopy. – 1993. − №29. – P. 317.

15. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial / J. Argonz [etc.] // J. Gastrointestinal Endoscopy. – 2000. – Vol. 51. − №5. – P. 157-63.

Т.С. Мостахова

СВЕРХСМЕРТНОСТЬ МУЖЧИН В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) И ПУТИ ЕЕ СОКРАЩЕНИЯ В ЦЕЛЯХ СОХРАНЕНИЯ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РЕГИОНА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.28
УДК 314.14-055.1(571.56)

Выявлены основные характеристики сверхсмертности мужчин в РС(Я) с применением методов демографического анализа данных по динамике коэффициентов смертности в разрезе отдельных возрастных групп, в гендерном разрезе, по отдельным причинам смерти. На протяжении последних лет показатели смертности у мужчин постоянно превышали аналогичные показатели у женщин. Индекс сверхсмертности мужчин в трудоспособном возрасте намного превышает аналогичный индекс в целом по населению. Самые высокие показатели складываются по таким причинам, как внешние причины смерти, туберкулез (всех форм) и хронический алкоголизм. В связи с этим сокращение смертности от внешних причин должно стать одним из основных мероприятий в региональной демографической политике в сфере смертности населения.

Ключевые слова: смертность населения, сверхсмертность мужчин, причины смерти, ожидаемая продолжительность жизни, региональная демографическая политика, Республика Саха (Якутия).

Using the methods of demographic analysis of data on the dynamics of mortality rates in the context of individual age groups, in gender terms, for individual causes of death, the main characteristics of the super mortality of men in the RS (Ya) were revealed. Over the past years, men's mortality rates have consistently exceeded those in women. The index of over-mortality of men in working age is much higher than the similar index for the whole population. The highest rates are formed for such causes of death as external causes, tuberculosis (of all forms) and chronic alcoholism. In this regard, the reduction in mortality from external causes should be one of the main activities in the regional demographic policy in the field of population mortality.

Keywords: mortality of the population, overmortality of men, causes of death, life expectancy, regional demographic policy, the Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. Процессы смертности населения в настоящее время в значительной степени определяют воспроизводство населения в Республике Саха (Якутия) [5]. Как и в других северных субъектах Российской Федерации, в республике ситуация со смертностью населения имеет ряд достаточно негативных проявлений [8], хотя динамика общего коэффициента смертности имеет положительную тенденцию к сокращению (на 13% к 2016 г. по сравнению с 2000 г.).

Проблемой в сфере смертности является достаточно высокая доля умерших в трудоспособном возрасте [3], хотя этот показатель имеет тенденцию к снижению (в 2000 г. – 46,5%, 2016 г. – 37,5%). Существенной проблемой является также сохранение в структуре причин смерти значительного удельного веса умерших от несчастных случаев, отравлений и травм, т.е. от внешних причин. «Внешняя смертность устойчиво занимает 2 место после болезней системы кровообращения, определяя более 17% всех потерь населения. За 1990-2015 гг. число умерших снизилось почти на 24,2%. Однако, к сожалению, коэффициенты смертности остались практически на уровне 1990 г.» [6]. Наблюдается положительная динамика в сокращении доли этих причин смерти в общем числе умерших: в 1990 г. удельный вес умерших от внешних причин составлял 24,6%, в 2016 г. – 16,2%. Тем не менее, по коэффициенту смертности эти причины смерти устойчиво занимают 2-е место после болезней системы кровообращения.

Существенной проблемой в состоянии смертности является высокая смертность населения в северных и арктических районах республики [2].

Цель исследования – показать значимость сверхсмертности мужчин как одного из наиболее проблемных моментов в сфере смертности населения.

Материалы и методы исследования. Основной метод, примененный в исследовании, – демографический анализ. Были использованы и проанализированы данные по динамике коэффициентов смертности в разрезе отдельных возрастных групп, в гендерном разрезе, по отдельным причинам смерти выявляются основные характеристики избыточной смертности мужчин. Рассчитаны индексы сверхсмертности по отдельным причинам смерти, возрастным группам в динамике за 2000-2016 гг.

Результаты и обсуждение. Одной из наиболее актуальных проблем в сфере смертности является сверхсмертность мужчин, т.е. превышение показателей смертности у мужчин по сравнению с аналогичными показателями у женщин. На протяжении последних лет показатели смертности у мужчин постоянно превышали аналогичные показатели у женщин (рисунок), причем превышение смертности мужчин за 2000-2016 гг. изменилось не столь существенно. Сверхсмертность мужчин не является совершенно новым явлением в демографическом развитии республики; оно отмечалось исследователями и ранее [4].

Для мужского населения свойственны не только более высокие показатели смертности, но и более медленное снижение коэффициента смертности.

Наибольшее превышение смертности мужского населения над женским отмечается в молодом возрасте. Максимальные значения индекса сверхсмертности отмечаются в разные годы в возрастных группах 20-24,25-29, 30-34 года. Причем даже среди детей в возрасте до 1 года смертность мальчиков гораздо выше, чем девочек.

В целом за 2000-2016 гг. рост индекса сверхсмертности был характерен только для возрастных групп старше

МОСТАХОВА Татьяна Семеновна – д.м.н., вед.н.с., ученый секретарь Якутского научного центра СО РАН, mostakhovats@mail.ru.

60 лет (табл.1), в то время как ранее – для возрастов 10-14, 15-19, 20-24, 45-49, 50-54, 55-59, 65-69 лет, т.е. в основном в молодом и старшем трудоспособном возрасте.

В сравнении с индексом сверхсмертности в Российской Федерации, в Якутии особенно тревожно выглядят аналогичные показатели в таких возрастных группах, как 20-24, 25-29 и 30-34 года, где наблюдается значительное превышение над среднероссийскими показателями. Как ни странно, в этой группе оказался и возраст 5-9 лет, где превышение республиканского индекса сверхсмертности над российским в 2016 г. оказалось наибольшим – в 1,5 раза.

По сравнению с показателями по России в целом и Дальневосточному федеральному округу в республике индекс сверхсмертности мужчин, рассчитанный по стандартизованным коэффициентам смертности мужчин и женщин, несколько ниже. Однако если в РФ и ДФО этот индекс за 2005-2015 гг. уменьшился, то в Якутии он возрос (табл.2). К 2016 г. в республике снижение индекса сверхсмертности мужчин продолжилось; он составил 1,88.

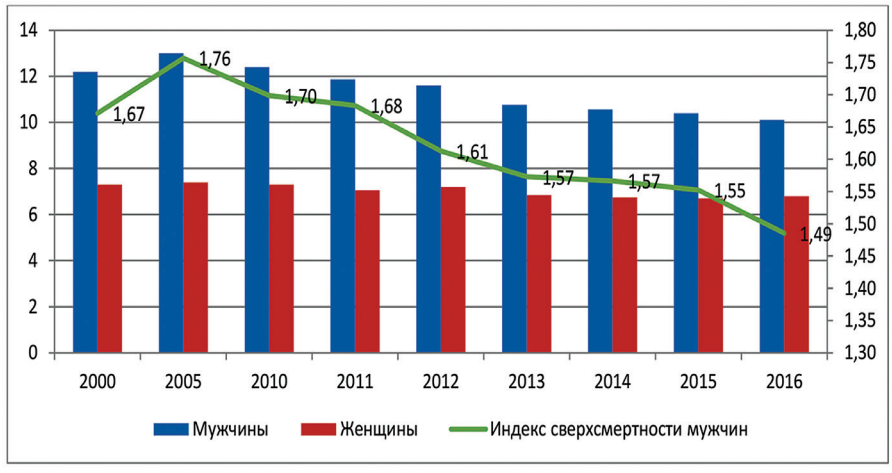
Индекс сверхсмертности мужчин в трудоспособном возрасте намного превышает аналогичный индекс в целом по населению. Если в Российской Федерации индекс сверхсмертности мужчин в трудоспособном возрасте за 2005-2015 гг. несколько сократился, то в РС(Я) он не изменился (табл.3).

Различия по индексу сверхсмертности мужчин в разрезе отдельных причин смерти представляют наибольший интерес в аспекте разработки мер по сокращению высокой смертности мужчин. В связи со значительным массивом данных анализ сверхсмертности мужчин проведен по выборочным причинам смерти. В них вошли болезни системы кровообращения, новообразования и внешние причины смерти. Эти классы причин являются основными как у мужчин, так и у женщин. Например, в 2000 г. смертность мужчин по этим причинам составила 82%, в 2016 г. – 81%, женщин – более 74% и почти 70% соответственно.

Однако по некоторым отдельным причинам, не вошедшим в эти крупные классы причин, взятые для анализа, отмечаются значительные величины индекса сверхсмертности. В связи с этим они также включены в предварительный перечень анализируемых причин смерти. Это такие причины, как туберкулез и хронический алкоголизм. По указанным причинам смерти на протяжении длительного периода времени отмечаются наиболее высокие показатели индекса сверхсмертности мужчин (табл. 4).

В рейтинге причин смерти с самым высоким индексом сверхсмертности мужчин за 2000-2016 гг. произошли достаточно существенные изменения. На протяжении 2000-2016 гг. самый высокий индекс сверхсмертности сохраняется по такой причине, как самоубийства (5,54 в 2000 г. и 6,26 в 2016 г.) (табл. 5).

Среди всех причин наибольшее



Общие коэффициенты смертности мужчин и женщин в Республике Саха (Якутия) за 2000-2016 гг.

Таблица 1

Индекс сверхсмертности мужчин в Республике Саха (Якутия)

Возраст, лет	2000	2005	2010	2015	2016	2016/2000
0-4	1,67	1,76	1,70	1,55	1,49	0,889
5-9	1,33	1,59	1,16	1,38	1,19	0,891
10-14	2,25	1,00	1,25	1,00	1,50	0,667
15-19	2,50	2,25	1,00	1,33	1,33	0,533
20-24	2,00	2,89	3,13	3,00	1,83	0,917
25-29	4,64	5,10	3,60	3,00	4,17	0,897
30-34	4,18	3,53	3,13	4,88	3,20	0,766
35-39	4,30	4,40	5,27	3,27	3,12	0,725
40-44	3,46	4,08	3,25	3,18	2,91	0,841
45-49	3,19	3,51	3,62	3,80	3,03	0,951
50-54	2,97	3,19	2,87	2,54	2,68	0,902
55-59	2,82	2,96	2,92	2,96	2,62	0,929
60-64	2,97	3,08	2,75	2,99	2,76	0,929
65-69	2,11	2,20	2,47	2,60	2,62	1,242
70 лет и старше	1,81	2,14	2,40	2,17	2,17	1,196
всего	1,26	1,33	1,40	1,32	1,31	1,040

Таблица 2

Индекс сверхсмертности мужчин за 2005-2015 гг.*

	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2015/2005
Российская Федерация	2,10	2,05	2,05	2,03	2,02	2,03	2,00	0,95
Дальневосточный федеральный округ	2,06	2,06	2,03	2,01	1,99	1,99	1,99	0,97
Республика Саха (Якутия)	1,92	1,99	2,00	1,95	1,91	1,98	1,95	1,01

*Рассчитан по стандартизованным коэффициентам смертности мужчин и женщин.

Таблица 3

Индекс сверхсмертности мужчин в трудоспособном возрасте за 2005-2015 гг.

	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2015/ 2005
Российская Федерация	3,85	3,73	3,66	3,65	3,64	3,64	3,56	0,92
Дальневосточный федеральный округ	3,38	3,36	3,36	3,30	3,22	3,20	3,14	0,93
Республика Саха (Якутия)	3,75	3,66	3,47	3,77	3,76	3,62	3,75	1,00

Таблица 4

Индекс сверхсмертности мужчин по отдельным классам причин смерти за 2000-2016 г.

Причина смерти	2000	2005	2010	2015	2016	2016/ 2000
Все причины	1,66	1,75	1,69	1,55	1,48	0,89
Болезни системы кровообращения	1,24	1,38	1,40	1,41	1,41	1,14
Новообразования	1,35	1,36	1,22	1,25	1,36	1,01
Внешние причины смерти	4,51	4,77	4,08	4,57	4,47	0,99
Туберкулез (всех форм)	3,04	4,97	3,04	4,67	5,25	1,73
Хронический алкоголизм	3,39	2,79	1,31	1,50	5,50	1,62

Таблица 5

Рейтинг причин смерти по величине индекса сверхсмертности мужчин в 2000 и 2016 гг.

Причина смерти	2000	2016
Все причины	1,66	1,48
Самоубийства	5,54	6,26
Убийства	5,36	4,45
Случайные отравления алкоголем	4,49	3,48
Хронический алкоголизм	3,39	5,50
Все виды транспортных травм	3,38	2,96
Туберкулез (всех форм)	3,04	5,25

Таблица 6

Индекс сверхсмертности мужчин по отдельным причинам класса «Внешние причины смерти» за 2000-2016 гг.

Причина смерти	2000	2005	2010	2015	2016	2016/2000
Все причины	1,66	1,75	1,69	1,55	1,48	0,89
Внешние причины смерти	4,51	4,77	4,08	4,57	4,47	0,99
Все виды транспортных травм	3,38	3,72	3,80	3,67	2,96	0,88
Самоубийства	5,54	6,04	4,25	4,63	6,26	1,13
Убийства	5,36	5,95	5,25	10,46	4,45	0,83

внимание привлекает ситуация со сверхсмертностью мужчин от внешних причин смерти, которые в значительной степени определяют потери жизненного потенциала в республике. Она более характерна для сельского населения, что свойственно и России в целом [1]. Показатели сверхсмертности мужчин остаются практически на том же уровне, что и в 1990 г.; причем по городскому населению этот разрыв даже увеличивается (в 1990 г. – 4,48, в 2014 – 4,81).

В разрезе отдельных причин этого класса причин смерти наибольшие показатели индекса сверхсмертности мужчин в 2016 г. были характерны для самоубийств (табл.6). Именно по этой причине смерти происходит и рост индекса сверхсмертности мужчин, в отличие от других причин (транспортные травмы, убийства), по которым отмечается некоторая позитивная динамика.

Заключение. Таким образом, высокая смертность мужчин в сравнении с женщинами выступает как один из наиболее существенных моментов в процессах смертности населения как в Республике Саха (Якутия), так и в России в целом. Несмотря на некоторые позитивные изменения положение в этой области за 2000-2016 гг. изменилось не столь существенно. Сохраняется высокая сверхсмертность в самом активном трудоспособном возрасте. Серьезные опасения вызывает тот факт, что в трудоспособном возрасте индекс сверхсмертности мужчин намного превышает аналогичный индекс в целом по населению.

Наибольшие показатели складываются по таким причинам смерти, как внешние причины смерти, туберкулез и хронический алкоголизм. По ним на протяжении длительного периода времени отмечаются наиболее высокие показатели индекса сверхсмертности мужчин. В отличие от других причин смерти с высоким индексом сверхсмертности мужчин по самоубийствам происходит рост этого показателя.

Проведенный анализ явления сверхсмертности мужчин позволяет заключить, что смертность в результате внешних причин представляет значительный резерв роста продолжительности жизни как одного из интегральных показателей демографической безопасности. В связи с этим сокращение смертности от внешних причин должно стать одним из основных мероприятий в региональной демографической политике в сфере смертности населения. Из всех мер по снижению смертности приоритет должен быть отдан мерам по сокращению сверхсмертности мужчин, в первую очередь от внешних причин смерти, особенно самоубийств.

Разработка подобных мер должна исходить из понимания того, что факторами риска для мужчин, вызывающими высокую смертность, выступают низкая ценность здоровья, которая выражается в отсутствии самосохранительного поведения в повседневной жизни и на производстве, высокое потребление алкоголя, а также специфика занятости мужчин. По мнению экспертов, пренебрежительное отношение к собственному здоровью, помимо прочего, может быть связано с социальными факторами, в том числе неправильным пониманием мужской роли. Поэтому необходимо в качестве мер определить «воспитание мальчиков в духе гендерного равенства, которое в отличие от патриархальной системы не навязывает жесткие роли и идентичности» [7].

Наряду с мерами по совершенствованию специализированной медицинской помощи обязательными направлениями должны стать предупреждающие меры по формированию самосохранительного поведения у населения и созданию безопасной среды обитания. По формированию самосохранительного поведения, повышению ценности здоровой жизни в системе жизненных ценностей можно рекомендовать такие меры, как информирование населения о факторах риска, инициирование социальной рекламы, телевизионных и радиопередач, видеосюжетов, интервью, публикаций в печатных изданиях по проблемам депрессии, психологических дезадаптаций и кризисных состояний у детей, подростков и взрослых, организация и проведение информационной кампании по принципам психопрофилактики кризисных состояний.

Повышение уровня раннего выявления, лечения и ухода за людьми с психическими расстройствами и различными зависимостями, хроническими болями и острыми эмоциональными расстройствами может стать мерой по снижению числа самоубийств.

В спектре мер противодействия

чрезмерному употреблению алкоголя необходимо видеть такие, как изменение типа потребления алкоголя, как это случилось, например, в скандинавских странах, что возможно при проведении грамотной антиалкогольной политики.

Литература

1. Иванова А.Е. Предотвратимые потери в связи со смертностью сельского населения / А.Е. Иванова, А.А. Калининская, А.А. Кудрявцева, Н.Х. Шарафутдинова // Социальные аспекты здоровья. – 2012. -№3.– С.27-31.

Ivanova A. E. Preventable losses due to mortality of rural population] / A. E. Ivanova [et al.] / Social aspects of health. - 2012, №3, pp. 27-31.

2. Мостахова Т.С. Смертность населения в северных и арктических районах Республики Саха (Якутия) в аспекте демографической безопасности / Т.С. Мостахова // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С.66-69.

Mostakhova T.S. Mortality in the northern and arctic regions of the Sakha Republic (Yakutia) in the aspect of demographic security / T.S. Mostakhova //Yakut medical journal. – 2015. - №4 (52), pp.66-69.

3. Мостахова Т.С. Проблемы смертности населения в Республике Саха (Якутия) и приоритеты региональной демографической политики / Т.С. Мостахова // Современные проблемы регионального развития. Тезисы VI Международной научной конференции. Под ред. Е.Я. Фрисмана. – Биробиджан, 2016. – С. 452-455.

Mostakhova T.S. Problems of mortality in the Republic of Sakha (Yakutia) and priorities of regional demographic policy] / T.S. Mostakhova //Modern problems of regional development. Theses of the VI International scientific conference. Edited by E.Ya. Friesman. – Birobidzan 2016, pp. 452-455.

4. Народонаселение Республики Саха (Якутия): монография. – Якутск. Изд-во Якутского ун-та, 2003. – Т.1. – 176 с.

Population of the Republic of Sakha (Yakutia): monograph. –Yakutsk: NEFU publishing house. - 2003. - V.1. - 176 p.

5. Туманова Д.В. Динамика смертности населения Республики Саха (Якутия) в условиях социально-экономических трансформаций / Д.В. Туманова // Современные проблемы межнациональных и межконфессиональных отношений. – Якутск, 2016. – С.289-291.

Tumanova D.V. Dynamics of mortality in the Republic Sakha (Yakutia) in the conditions of socio-economic transformations / D.V. Tumanova / Modern problems of interethnic and interfaith relations. – Yakutsk. - 2016, pp. 289-291.

6. Туманова Д.В. Потери жизненного потенциала населения от внешних причин смерти в Республике Саха (Якутия) / Д.В. Туманова // Уровень жизни населения регионов России. – 2017. – №2 (204). – С. 66-69.

Tumanova D.V. Loss of life potential of the population from external causes of death in the Republic Sakha (Yakutia)] / D.V. Tumanova // The standard of living of the population of Russian regions. – 2017. - №2 (204). - pp. 66-69.

7. Юмагузин В.В. Факторы смертности от внешних причин и пути ее снижения: опыт экспертного интервью / В.В. Юмагузин, М.В. Винник // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. - №4 (38). - 18 с.

Jumaguzin V.V. Factors of mortality from external causes and ways to reduce it: the experience of the expert interviews] / V.V. Jumaguzin, M.V. Vinnik / Social aspects of health, 2014, №4 (38), 18 p.

8. Pakhomov A.A. Transformation of demographic processes in Yakutia / A.A. Pakhomov, T.S. Mostakhova // Regional Research of Russia. - 2015. - T. 5, № 1. - P. 31-36.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Г.Т. Дягилев, В.Ф. Чернявский, М.Е. Игнатьева, О.Н. Софронова, О.И. Никифоров

ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЮЖНОЙ ЗОНАХ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.29
УДК 619:616.981.51(571.56)

В настоящей работе представлены современные данные эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга сибирской язвы в Центральной и Южной экономических зонах Республики Саха (Якутия), которые существенно уточняют количественно-качественные аспекты по обозначенной проблеме. Так, максимальное число эпизоотий сибирской язвы и неблагополучных пунктов зарегистрировано в районах Центральной экономической зоны, а их соответствующие минимальные значения – в районах Южной экономической зоны. Определены интенсивность падежа домашних животных по видам, количеству регистрации в неблагополучных пунктах, распространенность и периодичность эпизоотий по районам зоны.

Акцентировано внимание на эпизод, связанный с возможной, специфической, инфекционно-эпидемиологической опасностью групповых погребений людей.

Ключевые слова: эпизоотолого-эпидемиологический мониториг, сибирская язва, сибиреязвенные захоронения, сельскохозяйственные животные, стационарно неблагополучные населенные пункты, экономические зоны, уровень инцидентности.

In the present work there are modern data on epizootological epidemic monitoring of anthrax in the central and southern economic zones of the Republic of Sakha (Yakutia), which significantly clarify the quantitative and qualitative aspects of the indicated problem. Thus, the maximum number of epizootics of anthrax (numerator) and disadvantaged settlements (denominator) is registered in the areas of the central economic zone (323/109), and their respective minimum values are in the areas of the south economic zone (2/2). It has been determined the intensity of death of domestic animals by species, the number of registrations at disadvantaged settlements, the prevalence and periodicity of epizootics by area of the zone.

Attention is focused on an episode associated with the possible, specific, infectious and epidemiological danger of group burials of people.

Keywords: epizootic-epidemiological monitoring, anthrax, anthrax burial sites, agricultural animals, stationary disadvantaged settlements, economic zones, incidence level.

ДЯГИЛЕВ Григорий Тимофеевич – к.вет.н., с.н.с. ЯНИИСХ им. М.Г. Сафронова, yniicx@mail.ru; ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)»: **ЧЕРНЯВСКИЙ Виктор Федорович** – к.м.н., врач эпидемиолог, poiooi@fbuz14.ru, **СОФРОНОВА Октябрина Николаевна** – к.м.н., зав. лаб. природно-очаговых и особо опасных инфекций, врач бактериолог, **НИКИФОРОВ Олег Иннокентьевич** – специалист; **ИГНАТЬЕВА Маргарита Егоровна** – к.м.н., руковод. Управления Роспотребнадзора по РС(Я), yakutia@14.rospotrebnadzor.ru.

Введение. Сибирская язва (Anthrax), являясь особо опасной сапрозоонозной инфекцией, проявляется в настоящее время в виде спорадических случаев, а иногда – в виде вспышек. Возбудитель сибирской язвы, активно распространяясь в абиотической среде, представляет потенциальную опасность для диких и сельскохозяйственных животных, а также человека. Несмотря на значительное снижение в последние десятилетия экономического ущерба от этого инфекционного заболевания в результате проведения профилактических мероприятий, болезнь продолжает регистрироваться во многих странах мира, различных регионах России [1]. В Сибири и на Дальнем Востоке к территориям с выраженным

эпизоотолого-эпидемиологическим неблагополучием по сибирской язве относятся Алтайский край, Омская область, республики Бурятия и Тыва, Новосибирская область и Забайкальский край, а также Центральная Якутия [8], на территории которой на примере и результатах современных микробиологических исследований археологических останков (Чурапчинский район) группового погребения умерших людей получены свидетельства их специфической, эпидемиологической опасности [10].

На территории Российской Федерации имеется свыше 35000 стационарно неблагополучных пунктов, в которых учтено около 8 тыс. сибиреязвенных скотомогильников. Определено более 70300 групповых и единичных случаев заболевания людей и животных сибирской язвой.

Дидактический интерес представляют эпизоотолого-эпидемиологические события 2016 г., имевшие место в тундровых районах Ямало-Ненецкого АО, где была зарегистрирована крупная эпидемическая вспышка сибирской язвы с числом пораженных 36 чел. и падежом 2650 голов домашних оленей. Источником заражения послужили северные олени и неучтенные сибиреязвенные захоронения, в которых споры *Bacillus anthracis* длительно сохранялись [2].

В дореволюционной Якутии сибирская язва была одной из распространенных и опасных инфекционных болезней. Первые сведения о возникновении сибирской язвы в Якутии относятся к 1811 г. В последующие годы, вплоть до 1993-1994 гг., т.е. в течение более 100 лет, почти ежегодно регистрировали заболевания и гибель животных от сибирской язвы [3-5, 8]. Наши мониторинговые исследования и обобщения не исключают актуальности сибирской язвы на территории Республики Саха (Якутия). В связи с невозможностью определения четких границ стационарно неблагополучных пунктов (СНП) единственными индикаторами потенциального неблагополучия являются информации о падеже животных от сибирской язвы и захоронения, относящиеся к объектам первого класса опасности. По результатам изучения характеристик сибиреязвенных захоронений (СЯЗ) установлено, что большая часть захоронений на территории республики относится к периоду до 1960 г. [4]. Для плановой организации противосибиреязвенных мероприятий необходимо провести учет и постоянный контроль состояния всех известных стационарно-неблагополучных пунктов, так как потенциальная опасность возникновения новых вспышек болезни сохраняется в любом из этих неблагополучных пунктов, в том числе «дремлющих» или «забытых» [8].

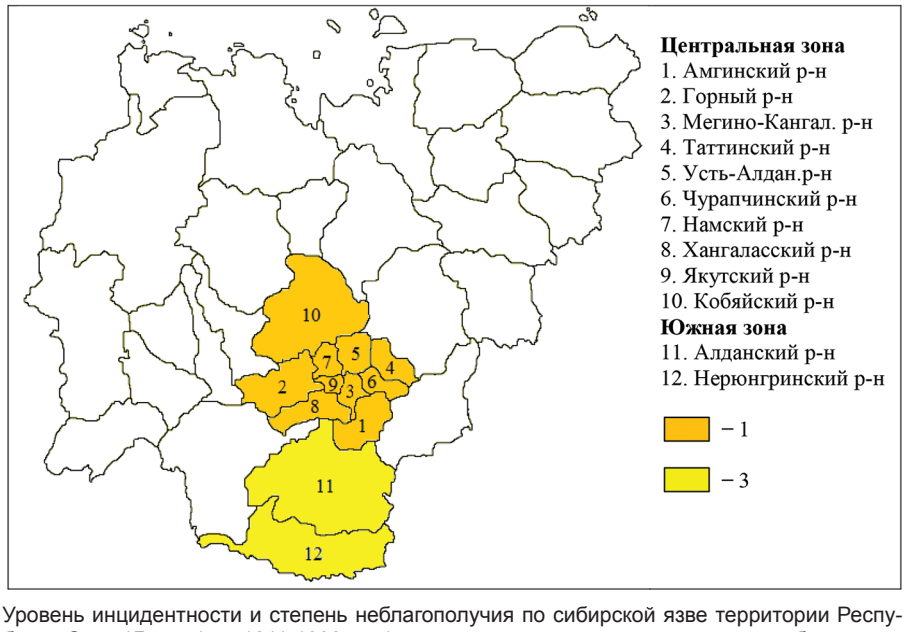
Цель исследования – провести, дать оценку и прогноз эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга сибирской язвы по различным неблагополучным (прежде всего стационарным) пунктам в Центральной и Южной экономических зонах Республики Саха (Якутия), обозначив их ветеринарно-медицинскую и санитарную значимость в административно-географических зонах при реализации мегапроектов и формировании территорий особого развития (ТОР).

Материалы и методы исследования. При изучении эпизоотической ситуации по сибирской язве использованы и изучены данные официальной отчетности Управления ветеринарии Якутской области, годовые отчеты, служебные информации НКЗ Якутской АССР, Министерства сельского хозяйства Республики Саха (Якутия), Департамента ветеринарии Республики Саха (Якутия) о сроках регистрации неблагополучных пунктов и случаях проявления болезни в них, а также материалы собственных исследований, эпизоотических очагов сибирской язвы в Якутской области и Республике Саха (Якутия).

В целях оценки характера проявлений эпизоотолого-эпидемиологического процесса сибирской язвы в Центральной и Южной зонах Республики Саха (Якутия) проведено определение уровня эпизоотического неблагополучия и характера распространенности, территориальной приуроченности, продолжительности процесса, периодичности повторяемости вспышек на уровне привязанности к населенным пунктам.

Результаты и обсуждение. На основании изучения географических, природно-климатических, почвенных особенностей агроклиматических зон, конфигурации населения и транспортной сети, сельскохозяйственной и промышленной специализации районов территория Республики Саха (Якутия) разделена на пять экономических зон: Арктическая, Северо-Восточная, Западная, Центральная и Южная [6]. В данном случае мы проводим эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг сибирской язвы в Центральной и Южной экономических зонах республики.

Центральная экономическая зона занимает Центральноякутскую равнину, покрытую средней светлохвойной тайгой. В Лено-Амгинском междуречье часто встречаются лесостепные участки и большое количество озер. Это основные сельскохозяйственные районы республики [6]. В нее входят Амгинский, Горный, Мегино-Кангаласский, Таттинский, Усть-Алданский, Чу-



Уровень инцидентности и степень неблагополучия по сибирской язве территории Республики Саха (Якутия) за 1811-1993 гг.: 1 – высокий уровень инцидентности и неблагополучия (11-90 вспышек болезни); 2 – средний уровень инцидентности и неблагополучия (4-10 вспышек); 3 – низкий уровень инцидентности и неблагополучия (1-3 вспышки); 4 – зона, свободная от сибирской язвы

рапчинский, Намский, Хангаласский, Кобяйский, Якутский районы.

Южная экономическая зона включает два района: Алданский и Нерюнгринский. Занята средней светлохвойной тайгой из лиственницы даурской, горными светлохвойными, местами сосновыми, лесами [6]. Здесь развита горнодобывающая промышленность. Земледелие и животноводство носят очаговый характер.

По показателям активности эпизоотического процесса и по уровню инцидентности и степени неблагополучия по сибирской язве территория Республики Саха (Якутия) разделена на 4 эпизоотологические зоны: зона высокого уровня инцидентности и неблагополучия (от 11 до 90 вспышек болезни), зона со средним уровнем инцидентности и неблагополучия (4-10 вспышек болезни), зона с низким уровнем инцидентности и неблагополучия (1-3 вспышки болезни) и зона, свободная от сибирской язвы [7] (рисунок). По результатам анализа эпизоотической ситуации, повторяемости и степени неблагополучия районы,входящие в состав Центральной экономической зоны (Амгинский, Горный, Мегино-Кангаласский, Таттинский, Усть-Алданский, Чурапчинский, Намский, Хангаласский, Якутский, Кобяйский), относятся к зоне с высоким уровнем инцидентности и неблагополучия, в которых за изучаемый период эпизоотии сибирской язвы регистрировались от 11 до 90 раз [4]. Районы, входящие в состав Южной экономической зоны (Алданский и Нерюнгринский), относятся к зоне с низким уровнем инцидентности и неблагополучия, так как за изучаемый период эпизоотии сибирской язвы на территориях этих районов регистрировались по 2 раза [4].

В историческом плане за 206-летний период наблюдения (1811-2017 гг.) в Республике Саха (Якутия) зарегистрировано 739 эпизоотий сибирской язвы в 244 стационарно неблагополучных населенных пунктах. При этом максимальное количество эпизоотий сибирской язвы и стационарно неблагополучных населенных пунктов выявлены в районах, относящихся к Центральной экономической зоне – 323 (43,7%) и 109 (38,8%) соответственно, а минимальное количество эпизоотий сибирской язвы и стационарно неблагополучных населенных пунктов отмечены в районах, относящихся к Южной экономической зоне – 2 (0,27%) и 2 (0,31) соответственно (таблица).

Показатели проявления эпизоотического процесса сибирской язвы и падежа животных на территории Республики Саха (Якутия) с 1811 по 1993 г.

Название экономических зон и районов	Кол-во насел. пункт.	Кол-во неблаг. нас. пункт.	% неблаг. нас. пункт.	Кол-во сиб. язвы	Число павших животных				
					КРС	лошади	олени	дикие живот.	всего
Центральная зона									
Амгинский район	21	9	42,8	24	182	358	0	0	540
Горный район	16	7	43,7	21	300	671	32	0	1003
Мегино-Кангаласский район	36	8	22,2	11	74	47	0	0	121
Таттинский район	15	11	73,3	37	923	626	146	0	1695
Усть-Алданский район	35	24	68,5	90	6705	5244	0	0	11949
Чурапчинский район	30	9	30,0	21	1355	1124	0	0	2479
Намский район	14	10	71,4	29	1454	1790	146	0	3390
Хангаласский район	29	11	37,9	27	2082	2303	0	0	4385
г. Якутск (п. Жатай)	11	8	72,7	30	362	279	0	0	641
Кобяйский район	23	12	52,1	33	27	92	14	0	133
Всего	230	109	47,39	323	13464	12534	338	0	26336
Западная зона									
Мирнинский район	14	6	42,8	6	3	0	97	15	115
Ленский район	19	2	10,5	3	5	3	0	0	8
Олёкминский район	54	21	40,5	56	763	911	160	0	1834
Сунтарский район	39	12	30,7	26	964	1116	0	0	2080
Нюрбинский район	24	16	66,6	44	2085	2269	0	0	4354
Верхневилюйский район	29	13	44,8	47	2547	3016	299	0	5862
Вилюйский район	27	16	59,2	74	6241	5420	0	0	11661
Всего	206	86	41,7	256	12608	12735	556	15	25914
Арктическая зона									
Анабарский район	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Аллаиховский район	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Абыйский район	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Булунский район	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Жиганский район	4	3	75	5	38	18	1871	0	1927
Оленёкский район	4	4	100	10	0	0	1096	10	1106
Усть-Янский район	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Нижнеколымский район	13	2	15,2	2	4	21	0	0	25
Верхнеколымский район	6	2	33,3	4	34	55	0	0	89
Верхоянский район	29	3	10,3	6	140	227	850	0	1217
Момский район	7	2	28,5	4	0	6	351	0	357
Среднеколымский район	15	11	73,3	85	2625	9617	5459	0	17701
Эвено-Бытантайский район	4	1	25,0	1	0	0	12	0	12
Всего	119	28	23,5	117	2841	9944	9639	10	22434
Восточная зона									
Оймяконский район	16	12	75,0	26	508	755	1109	0	2372
Томпонский район	14	4	28,5	8	1	3	882	0	886
Усть-Майский район	15	3	13,3	7	56	20	0	0	76
Всего	45	19	42,2	41	565	778	1991	0	3334
Южная зона									
Алданский район	19	2	10,5	2	2	4	0	0	6
Нерюнгринский район	9	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	28	2	7,1	2	2	4	0	0	6
Всего по РС(Я)	628	244	38,8	739	29480	35995	12524	25	78024

На территории Республики Саха (Якутия) от эпизоотий сибирской язвы пало 78017 голов домашних и диких животных (КРС – 29480, лошади – 35995, олени 12517, дикие животные – 25) [4].

Из общего числа павших животных в республике на районы Центральной экономической зоны приходится 26336 голов (33,7%), из них КРС – 13464 (51,1%), лошадей – 12534 (47,5%), оленей – 338 (1,28%). В районах Южной экономической зоны всего пало 6 голов домашних животных, из них КРС – 2 головы, лошадей – 4 головы [3, 4]. За исследуемый период сибирская язва выявлена у животных 9 видов (крупный рогатый скот, домашние и дикие олени, лошади, косули, лоси, медведи, волки и собаки), основную часть которых составляли крупный рогатый скот (37,7%), лошади (46,1%), олени (16,1%) от общего числа падежа (78024 головы) [7, 9].

Эпизоотии сибирской язвы в районах Центральной экономической зоны зарегистрированы в 323 неблагополучных пунктах, при этом повторяемость эпизоотий сибирской язвы в них выразилась следующими показателями:

по 1 разу в 100 пунктах (43% от общего числа);

по 2 раза в 43 (18,5% от общего числа);

по 3 раза в 27 (11,6% от общего числа);

от 4 до 6 раз в 38 (16,4% от общего числа);

от 7 до 9 раз в 15 (6,5% от общего числа);

от 10 до 18 раз в 9 пунктах (3,9% от общего числа).

Из 182 суммарных лет проявления активности в Республике Саха (Якутия) в 18,5% случаев заболевания регистрировали 2 года подряд в одном и том же населенном пункте, 3 года подряд – в 11,6%, от 4 до 6 лет подряд – 16,4, от 7 до 9 лет подряд – 6,5, от 10 до 18 лет подряд – 3,9%. Это свидетельство того, что уровень повторных (подряд) заболеваний на территории республики до 30-х гг. была высокая.

Анализ эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга сибирской язвы в Центральной и Южной экономических зонах республики позволил выявить районы и стационарно неблагополучные населенные пункты, где активно проявлялись эпизоотии сибирской язвы и массовый падеж среди домашних и диких животных (таблица).

Однако спокойствие наблюдаемой картины следует признать относительным, так как из почв в зонах реализуемых мегапроектов (трубопроводы ВСТО и «Сила Сибири», Таранах, Канкунская ГЭС и объектов «АЯМ-ЯЖД»: разъезды, станции, мосты) нами неоднократно выделялись штаммы бактерий (*B.cereus*) близкородственные к классическому типу – *B. anthracis*.

Заключение. К настоящему времени на территории Республики Саха (Якутия) выявлено 739 вспышек сибирской язвы среди животных в 29 административных районах, в 244 населенных пунктах из 628. Неблагополучными по сибирской язве являются 38,8% населенных пунктов республики при среднем показателе по Российской Федерации 24,4%, эпизоотолого-эпидемиологическая значимость которых сохраняется.

На территории Центральной экономической зоны зарегистрирована большая часть учтенных в Республике Саха (Якутия) стационарно неблагополучных населенных пунктов (47,3%). За исследуемый период определено количество неблагополучных пунктов по сибирской язве, в которых регистрировались массовые случаи заболеваний и падежа сельскохозяйственных животных, в Амгинском (24), Горном (21), Мегино-Кангаласском (11), Таттинском (37), Усть-Алданском (90), Чурапчинском (21), Намском (29), Хангаласском (27), Кобяйском (33), Якутском (30) районах, где было зарегистрировано 323 случая заболеваний сибирской язвы сельскохозяйственных животных в 109 стационарно неблагополучных населенных пунктах. Последние даты зарегистрированных эпизоотий сибирской язвы в районах Центральной экономической зоны республики: Амгинский – 1963 г., Горный – 1976 г., Мегино-Кангаласский – 1957 г., Таттинский – 1935 г., Усть-Алданский – 1934 г., Чурапчинский – 1929 г., Намский – 1930 г., Хангаласский – 1932 г., Якутский – 1949 г., Кобяйский – 1938.

Из общеизвестных 739 (дремлющих, забытых, немых) захоронений, связанных с сибирской язвой, учтено только 284 как стационарно-неблагополучные пункты. Именно в отношении обозначенных мест действуют правила (кодекс) специальных мероприятий, ограничивающих и регламентирующих какое-либо их использование.

Кроме того, при масштабных земляных работах существует высокая вероятность наличия значительного количества неучтенных сибиреязвенных захоронений, в том числе так называемые «моровые поля», которые согласно архивным документам, отчетам НКЗ ЯАССР начала XX в. практически покрывают северные и группы вилюйских территорий в Республике Саха (Якутия). Наличие подобных площадок в обозначенных зонах не зафиксировано. Учитывая эпизоотологическую ситуацию по сибирской язве в Российской Федерации в последние годы, можно сделать вывод о недопустимости прекращения профилактических мероприятий в районах республики, вне зависимости от срока давности последних проявлений инфекции. Особой оценке подлежат одномоментные групповые захоронения умерших людей, а также циркуляция близкородственных сибиреязвенных бактерий в почвах Центральной и Южной Якутии. Своевременное озвучивание потенциалов риска корректно и адекватно объему и качеству профилактических, медико-ветеринарных и предупредительных мероприятий в современных условиях антропогенной нагрузки.

Литература

1. Барышников П.И. Сибирская язва животных в Алтайском крае: Монография / П.И. Барышников, Г.А. Федорова, И.М. Гатилов. – Барнаул, 2007. – С. 5-6.

Baryshnikov P.I. Anthrax of animals in the Altai Territory: monography //P.I. Baryshnikov, G.A. Fedorova, I.M. Gatilov. – Barnaul, 2007. – P. 5-6.

2. Дугаржапова З.Ф. Текущая ситуация по сибирской язве в некоторых субъектах Сибири и Дальнего Востока / З.Ф. Дугаржапова, М.В. Чеснокова, С.А. Косилко, С.В. Балаханов // Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Москва, 16-17 ноября 2017 г.). – М., 2017. – С. 203.

Dugarzhapova Z.F. The current situation of the Siberian anthrax in some subjects of Siberia and the Far East / Z.F. Dugarzhapova, M.V. Chesnokova, S.A. Kosilko, S.V. Balakhonov // Materials of the XI Congress of the All-Russian scientific and practical society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists. – M., 2017. – P.203.

3. Дягилев Г.Т. К истории сибирской язвы в Якутской области в XIX веке / Г.Т. Дягилев, М.П. Неустроев // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2010. – № 4. – С. 3-7.

Dyagilev G.T. To the history of anthrax in the Yakut region in the XIX century /G.T. Dyagilev, M.P. Neustroev//Actual problems of veterinary biology. – 2010. – № 4. – P. 3-7.

4. Дягилев Г.Т. Эпизоотологическая характеристика сибирской язвы с 1811 по 1993 гг. в Республике Саха (Якутия) / Г.Т. Дягилев, М.П. Неустроев // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2012. – № 1. – С. 33-36.

Dyagilev G.T. Epizootological characteristics of anthrax from 1811 to 1993 in the Republic of Sakha (Yakutia)/ G.T. Dyagilev, M.P. Neustroev // Actual problems of veterinary biology. – 2012. – № 1. – P. 33-36.

5. Огнев Н.И. Ветеринарная служба в Якутии с 1853 по 1919 гг. / Н.И. Огнев // Учёные записки Якутского государственного университета. – Якутск, 1962. – Вып. 13. – С. 87-97.

Ognev N.I. Veterinary service in Yakutia from 1853 to 1919 / N.I. Ognev //Scientific notes of Yakut State University. – Yakutsk, 1962. – Vol. 13. – p. 87-97.

6. Присяжный М.Ю. Географические основания развития отдельных частей Якутии в кратких описаниях улусов, наслегов и населенных мест республики / М.Ю. Присяжный. – Якутск: Сахаполиграфиздат, 2003. – С.229-243.

Prisyazhny M.Yu. Geographical bases for the development of individual parts of Yakutia in brief descriptions of districts, villages and settlements of the republic / M.Yu. Prisyazhny. – Yakutsk: Sakhapoligrafizdat, 2003. – P. 229-243.

7. Сибирская язва (стационарно-неблагополучные очаги) и их эпизоотолого-эпидемиологическая оценка / В.Ф. Чернявский, И.Я. Егоров, О.И. Никифоров [и др.] // Медико-профилактическому факультету 80 лет. Традиции и современность. – Иркутск, 2010. – С.127-132.

Anthrax (stationary-disadvantaged foci) and their epizootic-epidemiological evaluation/ V.F. Chernyavsky, I.Ya. Egorov, O.I. Nikiforov [et al.] //Medical-prophylactic faculty is 80 years old. Traditions and modernity. – Irkutsk, 2010. – P.127-132.

8. Соркин Ю.И. Сибирская язва в Восточной Сибири (1860-1967 гг.) : Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. (780) / Ю.И. Соркин; Всесоюз. науч.-исслед. противочумной ин-т «Микроб». – Саратов, 1972. – 29 с.

Sorkin Yu.I. Anthrax in Eastern Siberia (1860-1967): thesis abstract on competition of a scientific degree of a candidate of medical sciences. – Saratov, 1972. – P. 3-20.

9. Чернявский В.Ф. Основные зооантропонозы в Якутии (эпизоотология и эпидемиология) / В.Ф. Чернявский, В.С. Карпов, Т.Д. Каратаева. – Якутск, 1997. – С. 27-65.

Chernyavsky V.F. The main zooanthroponoses in Yakutia (epizootology and epidemiology) /V.F. Chernyavsky, V.S. Karpov, T.D. Karataeva. – Yakutsk, 1997. – P. 27-65.

10. Human evolution in Siberia: from frozen bodies to ancient DNA / Eric Crubézy, Sylvain Amory, Christine Keyser, Caroline Bouakaze, Martin Bodner, Morgane Gibert, Alexander Röck, Walther Parson, Anatoly Alexeev, Bertrand Ludes // BMC Evolutionary Biology 201010:25. https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-25. Crubézy et al; licensee BioMed Central Ltd. 2010.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Л.Ф. Тимофеев, А.И. Гоголева, В.Г. Кривошапкин, А.Л. Тимофеев

СОСТОЯНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.30
УДК31:616-036.86(571.56)

Представлены данные первичной инвалидности взрослого и детского населения в Республике Саха (Якутия), причем в разрезе районов/улусов за десятилетний период (2007-2016 гг.). По персентильному методу выявлены уровни первичной инвалидности: высокий, выше среднего, средний, ниже среднего и низкий, которые для наглядности были окрашены в соответствующие цвета. Анализ выявил тенденции в динамике показателей первичной инвалидности (ИП), а также административно-территориальные образования, где лучше или хуже уровень ИП отдельно среди взрослого и детского населения. Кроме того, представлены структуры основных причин выхода на инвалидность и распределения на группы инвалидности.

Ключевые слова: первичная инвалидность, первичная инвалидность взрослого населения, первичная инвалидность детского населения, структура основных причин выхода на инвалидность, распределение на группы инвалидности, Республика Саха (Якутия).

The data of the primary disability of the adult and children population in the Republic of Sakha (Yakutia) are presented, what is more in the context of districts / uluses over a ten-year period (2007-2016). The percentile method revealed the levels of primary disability: high, above average, medium, below average and low, which for clarity were painted in appropriate colors. The analysis revealed trends in the dynamics of indicators of primary disability (PD), as well as administrative-territorial entities, where it is better or worse PD level separately among the adult and child population. In addition, the structure of the main causes of disability and distribution to disability groups is presented.

Keywords: primary disability, primary disability of the adult population, primary disability of the child population, structure of the main causes of disability, distribution to disability groups, Republic of Sakha (Yakutia).

Введение. На современном этапе наиболее неблагоприятными чертами общественного здоровья в Российской Федерации являются ухудшение здоровья населения и рост показателя выхода на инвалидность трудоспособного населения [3]. Инвалидность населения является существенным информативным показателем общественного здоровья, аккумулирующим влияние социальных, экономических, производственных, экологических и генетических факторов, уровень медицинского обслуживания и отражающим, в конечном счете, качество системы жизнеобеспечения [1]. По определению Ю.П. Лисицына (2009), «инвалидность – это длительная или постоянная потеря трудоспособности вследствие значительного нарушения функций организма, вызванного хроническим заболеванием или травмой» [2].

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ первичной инвалидности взрослого и детского населения Республики Саха (Якутия) за 2007-2016 гг. Численность инвалидов представляется согласно данным Регионального отделения Пенсионного фонда РФ по РС(Я) (рис. 1).

Результаты и обсуждение. Общая численность инвалидов в Якутии на 01.01.2017 г. 57114 чел. (на 01.01.2008 г. – 49 546), что составляет 5,9% (в 2008 г. – 5,2%) от общего количества населения. Из них детей-инвалидов 6004 (6428),

ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tlfnauka@mail.ru; **ГОГОЛЕВА Анастасия Ивановна** – зам. руковод. по экспертной работе ФКУ «ГБ МСЭ по Республике Саха (Якутия)» Минтруда России, aigogoleva@mail.ru; **КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич** – д.м.н., проф., акад. АН РС(Я), советник АН РС(Я), kukai1937@gmail.ru; **ТИМОФЕЕВ Артем Леонидович** – аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, su-yuol@mail.ru.

Рис. 1. Численность инвалидов (взрослых и детей) в 2010-2017 гг., на начало года

Рис. 2. Показатель уровня первичной инвалидности взрослого населения по РС(Я) и РФ

и это 10,5% (13,0%) от общего числа инвалидов. За последние 7 лет уровни первичной инвалидности взрослого населения в РС(Я) и РФ практически одинаковы (рис.2).

Уровень первичной инвалидности взрослого и детского населения за последние годы снижается (табл.1 и 2, рис.3). Продолжает снижаться также уровень первичной инвалидности трудоспособного населения – с 45,4 в 2008 г. до 35,7 на 10 тыс. трудоспособного населения в 2016 г.

По уровню первичной инвалидности взрослого населения наша республика в 2016 г. занимала 43-е ранговое место (в 2011 г. – 57 место). При этом уровень первичной инвалидности в Российской Федерации в 2016 г. составил 56,7 на 10 тыс. соответствующего населения (в 2011 г. – 72,6). Среди районов республики наиболее высокие уровни первичной инвалидности взрослого населения отмечались в 2016 г. в таких районах (улусах), как Аллаиховский, Момский, Среднеколымский и Эвено-Бытантайский (выше 89,0 на 10 тыс. взрослого населения).

При этом в Нюрбинском, Оленекском и Эвено-Бытантайском улусах отмечается наибольший прирост данного показателя с 2007 г. Уровень первичной инвалидности взрослого населения ниже 50,0 на 10 тыс. взрослого населения в 2016 г. наблюдался в таких улусах, как Амгинский, Верхневилюйский, Ленский, Мирнинский и Намский. При этом в Анабарском, Булунском, Горном и Мирнинском районах за все 10 лет наблюдения отмечается низкий уровень первичной инвалидности взрослого населения.

В структуре первичной инвалидности взрослого населения в 2016 г. попрежнему преобладали инвалиды III группы (рис. 4). Удельный вес инвалидов II группы снизился по сравнению с 2009-2011 гг., а III группы – увеличился.

В 2016 г. сложилась следующая структура первичной инвалидности взрослого населения по классам и основным подклассам болезней.

1-е ранговое место занимали болезни системы кровообращения – 13,8 на 10 тыс. взрослого населения. В сравнении с 2009 г. (22,1) отмечается значительное снижение уровня в 1,6 раза.

2-е ранговое место занимали злокачественные новообразования – 13,7, при этом обращает на себя внимание их прирост за весь рассматриваемый период. Так, в сравнении с 2009 г. отмечается рост на 28%, хотя в 2015 г. показатель был еще выше и равнялся 14,4 на 10 тыс. взрослого населения.

На 3-м ранговом месте – болезни костно-мышечной системы (КМС) – 4,3. Здесь также отмечается снижение показателя за последние годы. А в сравнении с 2009 г. снижение почти двукратное.

4-е–5-е ранговые места занимают болезни уха и глаза – по 3,4 на 10 тыс. соответствующего населения. В сравнении с 2009 г. отмечается снижение уровня первичной инвалидности по данным классам болезней (с 3,9 и 3,8 в 2009 г. соответственно).

6-е ранговое место в 2016 г. занимали внешние причины – 2,80/000.

По данным Главного бюро МСЭ, в начале 2017 г. на учете состояло 6004 инвалида в возрасте от 0 до 18 лет, в том числе с впервые установленной инвалидностью – 910 детей (2009 г. – 869). Показатель впервые выявленной инвалидности – 31,0 (2007 г. – 28,0). Эти данные выше, чем в среднем по Российской Федерации: уровень первичной инвалидности в Российской

Таблица 1

Уровень первичной инвалидности взрослого населения по районам (улусам) Республики Саха (Якутия) (на 10 тыс. соответствующего населения)

Улус/район РС (Я)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Абыйский	101,6	116,9	110,1	91,2	97,9	72,9	112,2	101,6	96,7	72,7
Алданский	56,2	65,2	85,8	72,6	59,5	67,6	66,4	68,3	69,3	60,0
Аллаиховский	64,9	119,4	108,6	124,4	87,6	103,5	45,3	141,2	58,3	96,7
Амгинский	56,4	62,4	97,3	67,5	74,3	66,7	62,8	67,9	59,5	49,9
Анабарский	53,7	77,4	52,6	45,9	58,5	54,0	82,6	36,7	45,8	58,3
Булунский	38,6	46,7	61,2	69,1	53,3	41,8	32,2	61,5	44,2	52,5
Верхневилюйский	50,5	65,5	57,7	71,9	65,4	74,9	66,2	51,6	44,9	47,1
Верхнеколымский	120,7	79,8	57,7	71,5	88,0	60,2	111,0	72,2	106,1	54,6
Верхоянский	53,8	67,0	79,4	60,9	40,6	61,1	79,4	53,8	59,5	65,8
Вилюйский	62,8	86,3	77,6	84,3	91,8	79,2	69,7	72,0	64,2	56,9
Горный	60,3	58,7	55,9	70,2	54,0	49,8	57,8	60,7	53,6	67,7
Жиганский	66,1	91,9	94,5	41,2	58,4	50,9	79,9	81,1	95,1	63,3
Кобяйский	70,9	68,3	65,1	81,3	94,5	69,8	103,0	76,5	48,4	63,5
Ленский	65,6	80,0	85,0	99,2	99,2	81,8	73,3	57,7	56,1	40,3
Мегино-Кангаласский	76,9	78,5	89,1	88,9	81,2	88,3	69,7	84,3	78,1	71,3
Мирнинский	37,4	44,3	45,9	47,8	45,0	45,6	42,7	45,9	46,1	45,5
Момский	63,8	98,2	61,6	87,0	69,6	106,9	100,2	149,7	95,4	91,2
Намский	67,7	63,4	57,1	62,5	65,8	61,7	60,0	62,3	50,9	49,0
Нерюнгринский	46,5	58,9	87,6	78,4	59,3	64,4	54,5	64,4	56,7	62,0
Нижнеколымский	69,9	87,0	73,7	96,0	104,0	80,8	101,6	86,9	64,6	59,1
Нюрбинский	61,3	58,2	75,7	75,8	72,1	73,5	73,4	91,0	67,9	81,5
Оймяконский	64,9	51,3	95,4	79,3	79,3	81,5	75,7	69,0	45,9	66,4
Олекминский	80,4	90,1	80,9	100,0	85,9	85,1	70,1	62,5	54,0	63,9
Оленекский	38,5	46,3	61,8	49,3	60,7	74,2	53,1	77,8	54,5	77,2
Среднеколымский	38,4	73,9	116,6	104,2	115,2	109,7	75,1	85,1	77,4	89,0
Сунтарский	47,6	56,6	87,4	62,4	71,9	64,2	84,5	63,1	51,7	65,3
Таттинский	71,2	74,3	96,6	76,1	90,0	72,2	92,3	72,1	69,6	60,6
Томпонский	54,9	96,6	72,1	72,3	77,0	61,5	53,5	62,9	78,1	50,3
Усть-Алданский	74,6	82,7	101,9	89,2	69,9	68,2	71,2	67,4	53,0	52,7
Усть-Майский	58,0	73,8	76,7	58,3	61,0	71,7	79,3	71,1	105,8	69,9
Усть-Янский	55,7	64,7	56,0	89,1	84,5	109,7	58,4	58,7	54,1	66,2
Хангаласский	69,5	71,3	75,7	76,8	62,6	68,3	59,6	63,9	63,0	62,9
Чурапчинский	70,8	62,1	77,8	72,0	65,2	61,1	66,0	70,1	57,7	51,1
Эвено-Бытантайский	37,3	69,0	105,5	119,7	72,8	82,2	63,6	75,0	58,6	128,3
г. Якутск	61,6	65,2	75,0	77,3	69,6	77,1	62,9	64,2	55,2	53,2
РС (Я)	**58,9**	**66,2**	**76,2**	**75,6**	**69,1**	**71,2**	**64,4**	**65,2**	**58,2**	**56,8**

Условные обозначения:

96,7	высокий уровень инвалидности
77,2	уровень ниже среднего
49,9	уровень выше среднего
40,3	низкий уровень инвалидности

Таблица 2

Первичная инвалидность детского населения в Республике Саха (Якутия) (на 10 тыс. соответствующего населения)

Улус	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Абыйский	58,9	42,1	25,2	69,6	26,1	31,5	39,2	24,2	40,7	33,1
Алданский	34,6	26,4	18,2	25,3	23,4	22,7	21,7	23,0	18,6	27,4
Аллаиховский	27,3	41,0	27,3	95,4	54,5	55,8	22,9	46,9	35,4	12,2
Амгинский	31,9	21,3	37,3	25,2	23,4	48,0	41,6	34,5	43,0	23,0
Анабарский	15,2	37,9	45,4	62,2	85,5	15,6	32,7	16,3	49,9	58,3
Булунский	33,7	16,9	29,5	37,2	49,6	32,7	16,6	12,9	21,8	17,6
Верхневилюйский	42,0	34,1	49,9	45,3	37,3	41,3	31,2	31,5	39,6	28,8
Верхнеколымский	45,0	54,0	36,0	55,8	18,6	28,7	19,8	50,5	20,2	70,7
Верхоянский	25,6	45,5	19,9	44,3	23,6	38,2	37,5	21,8	13,8	35,9
Вилюйский	29,5	42,4	36,0	40,0	58,1	34,1	34,3	44,3	56,3	45,9
Горный	52,5	26,3	23,6	47,4	29,0	48,8	36,9	26,0	38,0	14,8
Жиганский	35,6	17,8	80,0	17,6	44,0	66,7	42,5	21,3	21,3	21,2
Кобяйский	22,0	36,6	22,0	20,0	22,5	16,8	14,9	42,6	17,6	33,0
Ленский	18,0	14,0	22,0	32,7	37,8	31,2	21,0	27,4	14,9	17,1
Мегино-Кангаласский	27,3	30,2	48,8	21,7	31,5	23,6	31,0	30,8	35,4	34,5
Мирнинский	27,6	32,5	29,8	24,6	29,7	26,1	24,4	27,8	21,5	17,1
Момский	0,0	52,5	52,5	59,7	19,9	32,2	19,4	33,4	20,1	66,4
Намский	33,7	31,1	35,0	33,8	33,8	30,6	38,7	42,2	15,4	25,5
Нерюнгринский	20,3	21,4	18,1	24,6	23,0	16,2	20,3	24,0	17,8	22,6
Нижнеколымский	42,3	110,0	25,4	70,8	44,2	38,3	46,0	38,2	30,1	29,8
Нюрбинский	35,5	38,1	54,6	50,3	50,3	37,6	42,7	41,7	36,6	39,0
Оймяконский	29,7	39,6	64,4	31,7	31,7	36,6	28,1	19,2	34,1	14,3
Олекминский	38,4	39,8	35,7	37,9	35,1	42,1	30,5	17,7	23,7	23,8
Оленекский	27,8	55,6	27,8	50,4	57,6	97,7	35,4	50,3	21,4	14,4
Среднеколымский	8,5	16,9	25,4	30,4	43,4	51,6	20,0	60,4	36,6	32,2
Сунтарский	27,8	31,3	32,5	38,9	49,6	36,7	38,7	46,1	24,4	20,9
Таттинский	44,1	33,1	42,2	29,9	31,8	53,7	24,3	24,4	24,4	45,4
Томпонский	37,4	32,1	21,4	21,9	19,1	46,6	27,3	52,0	32,9	39,3
Усть-Алданский	27,4	28,8	37,5	36,2	34,7	32,1	27,3	36,9	24,1	22,6
Усть-Майский	46,5	41,3	31,0	27,7	27,7	30,1	15,3	15,4	10,2	10,4
Усть-Янский	37,8	16,2	5,4	57,0	39,9	28,2	19,1	14,4	9,7	42,8
Хангаласский	21,8	28,1	27,0	25,7	40,7	40,3	33,2	37,8	25,7	25,6
Чурапчинский	28,0	23,8	32,2	43,9	38,3	33,9	27,9	36,3	37,4	25,7
Эвено-Бытантайский	45,0	33,7	22,5	45,0	11,2	43,4	10,9	21,7	21,7	22,1
г.Якутск и п.н.п.	28,6	27,6	39,4	37,3	40,1	39,5	36,7	38,9	31,4	39,4
По РС (Я)	**29,4**	**29,8**	**34,0**	**34,6**	**36,0**	**35,0**	**31,0**	**34,1**	**28,2**	**31,0**

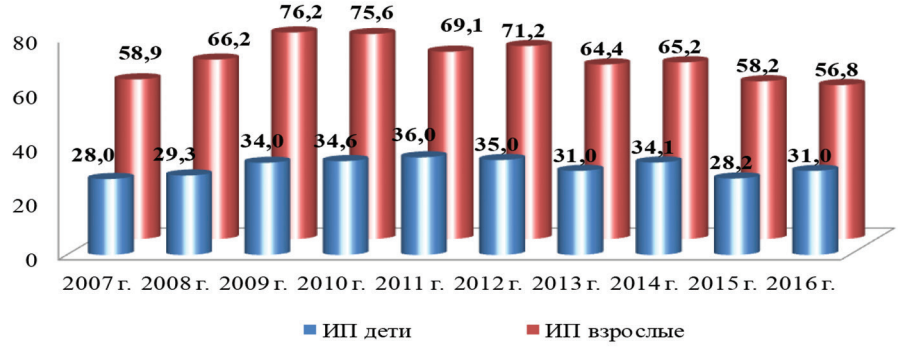


Рис.3. Уровень первичной инвалидности взрослого и детского населения в РС(Я) на 10 тыс. соответствующего населения

Федерации в 2016 г. составил 25,2 на 10 тыс. соответствующего населения (в 2006 г. – 26,0) (рис. 5). Самой многочисленной группой среди впервые выявленных детей инвалидов являются дети в возрасте до 3 лет (350 детей, 38,5%). В общем числе инвалидов продолжают преобладать мальчики.

По уровню первичной инвалидности детского населения наша республика в 2016 г. занимала 9-е ранговое место. По районам республики наиболее высокие уровни первичной инвалидности детского населения отмечались в 2016 г. в таких районах (улусах), как Анабарский, Верхнеколымский, Вилюйский и Момский (выше 45,8 на 10 тыс. детского населения) (табл. 2). Лучше обстоит дело (показатель ниже 14,4) в следующих улусах: Аллаиховский, Оймяконский, Оленекский и Усть-Майский. За рассматриваемый период (2007-2016 гг.) благополучная ситуация по детской инвалидности наблюдается в Алданском, Кобяйском, Ленском и Нерюнгринском районах. А менее благоприятная – в таких улусах, как Аллаиховский, Анабарский, Нижнеколымский и Нюрбинский.

В структуре причин инвалидности на первом месте находятся болезни нервной системы – 13,5 на 10 тыс. соответствующего населения, на втором месте – врожденные аномалии, которые составили 4,7‰, на третьем месте – психические расстройства и расстройства поведения – 3,8‰. В РФ структура несколько иная (2016 г.): на первом месте психические расстройства и расстройства поведения – 6,2 на 10 тыс. детского населения, на втором – болезни нервной системы – 5,0 и на третьем – врожденные аномалии – 4,5 соответственно.

Заключение. Таким образом, уровень первичной инвалидности взрослого населения за последние годы снижается. В структуре первичной инвалидности взрослого населения в 2016 г. по-прежнему преобладали инвалиды III группы. По районам республики наиболее высокие уровни первичной инвалидности отмечаются в 2016 г. в таких районах (улусах), как Аллаиховский, Момский, Среднеколымский и Эвено-Бытантайский. Первые ранговые места в структуре заболеваний, являющихся причиной первичной инвалидности, стабильно занимают болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, болезни костно-мышечной системы.

Тенденция роста первичной инвалидности среди детей от 0 до 18 лет за последние годы характеризует состояние здоровья детского населения Якутии как неудовлетворительное и поэтому требует продолжения программных мероприятий по снижению их уровня. Нельзя сказать, что органами и учреждениями здравоохранения не проводится достаточная работа по совершенствованию службы охраны

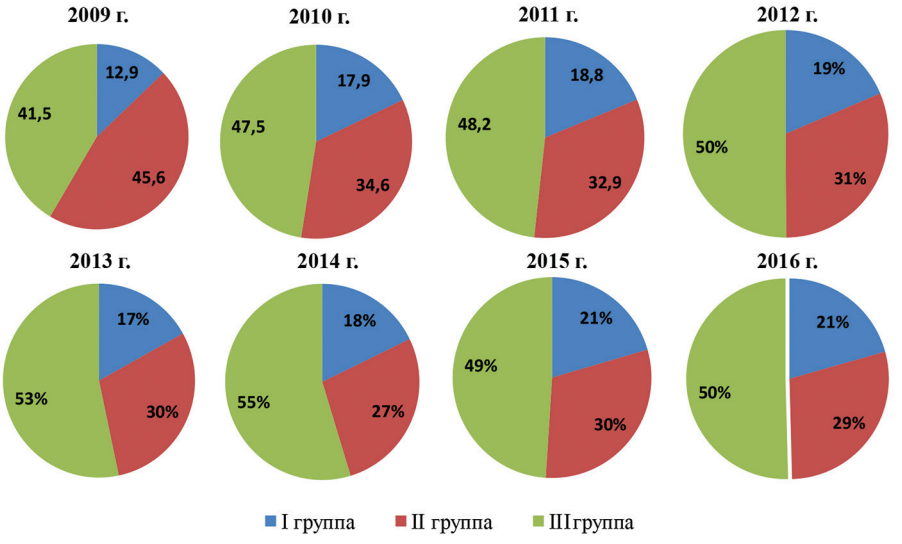


Рис.4. Удельный вес впервые признанных инвалидами с учетом групп инвалидности по РС(Я)

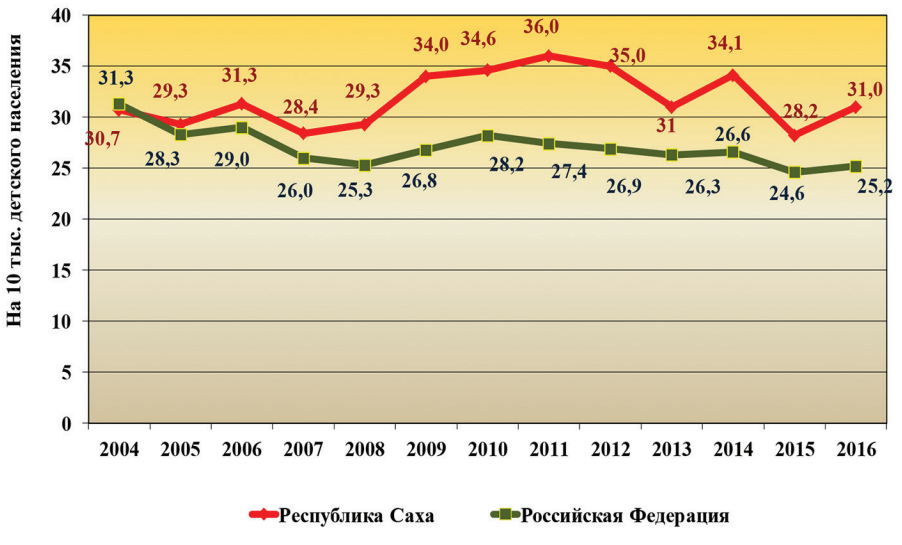


Рис. 5. Уровень первичной инвалидности детского населения по РС(Я) и РФ

материнства и детства. Как раз это направление является сегодня безусловно приоритетным, руководством республики и отраслевого министерства многое делается по строительству и улучшению МТБ перинатальных, детских и родовспомогательных учреждений, подготовке педиатрических кадров.

Вместе с тем, в целях сохранения и улучшения здоровья подрастающего поколения предстоит сделать еще больше, и здесь роль межсекторального сотрудничества руководителей и специалистов здравоохранения и социальной защиты населения, на наш взгляд, будет только возрастать.

Литература

1. Гришина Л.П. Анализ инвалидности в Российской Федерации за 1970-1999 гг. и ее прогноз до 2015 г. / Л.П. Гришина, Н.Д. Талалаева, Э.К. Амирова // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2001. – № 2. – С. 27-31.

Grishina L.P. The analysis of disability in the Russian Federation for 1970-1999 and its forecast until 2015 / L.P. Grishina, N.D. Talalayeva, E.K. Amirova // Med.-soc. examination and rehabilitation. - 2001. - № 2. - P. 27-31.

2. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник / Ю.П. Лисицын. – М.: ГЭОТАР -Медиа, 2009. – 512 с.

Lisitsyn Yu.P. Public health and health: textbook / Yu.P. Lisitsyn. – M.: GEOTAR-Media, 2009. - 512 p.

3. Щепин О.П. Здоровье населения – основа развития здравоохранения / О.П. Щепин, Р.В. Коротких, В.О. Щепин, В.А. Медик. – М.: Нац. НИИ общественного здоровья РА МН, 2009. – 376 с.

Schepin O.P. Health of the population is the basis of healthcare development / O.P. Shchepin, R.V. Korotkikh, V.O. Shchepin, V.A. Medic. - M.: Nat. Research Institute of public health, RAMS, 2009. - 376 p.

А.Н. Аргунова, А.Н. Хорунов, Р.Н. Яковлева

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ХОБЛ У НАСЕЛЕНИЯ г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.31
УДК 616.233-002(571. 56-25)

Были изучены факторы риска развития ХОБЛ у жителей г. Якутска, работающих во вредных условиях труда, имеющих в основном значительный стаж курения и респираторные жалобы. Было проведено анкетирование и исследование функции внешнего дыхания (спирометрия). Анкета, разработанная ФМБА РФ «НИИ пульмонологии» (г. Москва), содержала вопросы по выявлению факторов риска и респираторной симптоматики. Также применялся CAT-тест для оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья анкетируемого.

Ключевые слова: ХОБЛ, факторы риска, курение, профессиональные вредности, бронхит, спирометрия, качество жизни, одышка, кашель, мокрота.

АРГУНОВА Аграфена Николаевна – доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, agrafena888@mail.ru; **ХОРУНОВ Алексей Николаевич** – доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, aleksej.xorunov.61@mail.ru; **ЯКОВЛЕВА Римма Николаевна** – зам. гл. врача по лечебной работе ГБУ РС(Я) «Медицинский центр».

The risk factors for COPD development among residents of Yakutsk, working in harmful working conditions, with a significant experience of smoking and respiratory complaints, were studied. A questioning and examination of the function of external respiration (spirometry) was conducted. The questionnaire developed by the FMBA RF «Pulmonology Research Institute» (Moscow) contained questions on the identification of risk factors and respiratory symptoms. A SAT test was also used to assess the effect of COPD on the health of the questioned person.

Keywords: COPD, risk factors, smoking, occupational hazards, bronchitis, spirometry, quality of life, dyspnea, cough, sputum.

Введение. Наиболее частая причина (80-90% случаев) развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – повреждение дыхательных путей и легких вследствие курения табака. Приблизительно у 15% лиц, курящих продолжительное время, развивается клинически значимая обструктивная болезнь легких [1, 8, 11, 13]. Общая заболеваемость ХОБЛ (на 1000 населения) в 2011-2014 гг. составляет 6,8-8-8,6-8,2 по РС(Я), 3,7-4,2-4,7-4 по ДФО и 3,7-3,9-4,1-3,7 по РФ. Заболеваемость ХОБЛ в РС(Я) в динамике остается стабильно высокой в сравнении с ДФО и РФ несмотря на низкую плотность населения.

По данным ЯРМИАЦ, в 2014 г. всего болезни органов дыхания (БОД) составили 74 115 случаев; из них пневмония – 2 308; хронический бронхит – 19 438; ХОБЛ – 5 740; бронхиальная астма (БА) – 8 773. К 2014 г. наблюдаются снижение заболеваемости пневмонией на 334 пациента, рост заболеваемости ХОБЛ на 1354 пациента, наибольший рост заболеваемости БА – на 2542 чел., в сравнении с 2010 г.

Существующие сведения о распространенности ХОБЛ имеют значительные расхождения, что обусловлено различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных [1, 2, 4, 5, 7]. Самые низкие оценки распространенности обычно бывают получены из опросов пациентов о наличии у них установленного врачом диагноза ХОБЛ или эквивалентного состояния. Так, в большинстве стран выявлено, что менее 6% населения слышали от врача, что страдают ХОБЛ [1, 3, 6, 9, 10]. Это, вероятно, обусловлено повсеместным недопониманием и гиподиагностикой ХОБЛ [2, 7, 12]. Несмотря на перечисленные проблемы, появляющиеся данные позволяют сделать некоторые выводы о распространенности ХОБЛ, не в последнюю очередь из-за повышения контроля качества результатов.

Целью нашего исследования было изучение факторов риска развития ХОБЛ у жителей г. Якутска, работающих в условиях запыленного, загазованного воздуха, на химических предприятиях и имеющих такую вредную привычку, как курение.

Материалы и методы исследования. Нами проведено анкетирование и исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) у 70 чел., с респираторными жалобами, профессиональными вредностями, курильщиков со стажем, проживающих в г. Якутске.

Для изучения факторов риска развития ХОБЛ использовалась анкета для пациента, разработанная ФМБА РФ «НИИ пульмонологии» (г. Москва). Анкета содержит 22 вопроса по выявлению факторов риска и респираторной симптоматики. Также применялся CAT-тест совместно с другими диагностическими методами для оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья анкетируемого.

Результаты и обсуждение. Возраст анкетируемых составил 40 лет и старше. Мужчины составили 43 (61,5%), женщины – 27 (38,5%) чел.

По возрастной категории большую часть составили пациенты в возрасте от 40 до 50 лет (табл.1). Средний возраст мужчин – 47±1,2 лет. Средний возраст женщин – 44±2 лет.

По данным анализа росто-весовых показателей, наибольшее количество анкетированных имело рост 160-170 см, что составило 27 (38,5%) чел., вес анкетированных составил в среднем 80-90 кг (табл.2).

Наибольшее количество опрошенных имеют стаж курения от 10 до 30 лет и более (табл.3). Индекс пачка/лет вычисляется по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день×стаж курения в годах/20. По нашим данным, наибольшее количество опрошенных в день выкуривают от 15 до 20 штук сигарет. Из всех опрошенных в настоящее время курят 47 чел. (67,1%); бросили курить – 17 (24,3%); никогда не курили – 6(8,5%). При изучении социального положения анкетируемых работающий контингент составил 56 (80%), неработающие пенсионеры – 8 (11,4%), работающие пенсионеры – 6(8,6%) (табл.4).

Анализ профессиональной деятельности показал, что большинство респондентов (50 чел. – 71,4%) работают на промышленных предприятиях, это водители, механики, химики, операторы, машинисты паровых турбин, компрессорных установок, котлов, турбинного отделения, центрального теплового щита управления труб, кочегар котельной ЯТЭЦ ОАО АК «Якутскэнерго. Из них работают в условиях запыленного загазованного воздуха или на химических предприятиях 47(68,5%) чел. (табл.5).

На вопрос «Сколько раз посещаете поликлинику в год?» ответили «По любому поводу посещаю поликлинику 1 раз в год» 50 (71,4%) чел. (табл.6).

Наибольшее количество опрошенных – 47 чел. (67,1%) – страдают артериальной гипертонией, 23 (32,8%)

Таблица 1

Анализ возрастных показателей

Возраст, лет	Абс. число	%
40-50	38	54,3
50-60	16	22,9
60-70	13	18,6
70-80	3	4,3

Таблица 2

Анализ росто-весовых показателей анкетированных

		Абс. число	%
Рост	150-160	20	28,6
	160-170	27	38,5
	170-180	22	31,4
	<180	4	5,7
Вес	50-60	10	14,3
	60-70	15	21,4
	70-80	18	25,7
	80-90	20	28,6
	90-100	7	10%
	<100	2	2,8

Таблица 3

Анализ изучения стажа курения, лет

Стаж курения	Абс. число	%
5-10	8	11,4
10-20	21	30
20-30	19	27,1
30-40	8	11,4
40-50	8	11,4
Более 50	1	1,4

Таблица 4

Анализ расчета индекса пачка/лет у анкетируемых

Баллы	Абс. число	%
0-10	22	31,4
10-20	9	12,8
20-30	8	11,4
30-40	9	12,8
40-50	6	8,5
50-60	4	5,71
60 и больше	4	5,71

Таблица 5

Анализ изучения профессиональной деятельности

Сфера профессиональной деятельности	Абс. число	%
Работа в промышленном предприятии	50	71,4
Инженерно-техническая	2	2,8
Научная деятельность	2	2,8
Экономико-правовая	10	14,2
Культура и искусство	1	1,4
Медицина	5	7,1

Таблица 6

Анализ изучения посещаемости поликлиники

1 раз в год	Абс. число	%
0-1	50	71,4
2-3	11	15,7
4-5	2	2,8
<5	2	2,8

Таблица 7

Анализ изучения сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Абс. число	%
Артериальная гипертония	47	67,1
Сахарный диабет 2 типа	8	11,4
ИБС, стенокардия	23	32,8
Другие заболевания	7	10

– ИБС, стенокардией; 8 (11,4%) – сахарным диабетом 2 типа, другие заболевания (пиелонефрит, хронический гастрит, ЖКБ, остеопороз, артроз, атопический дерматит, гепатит) составили 7 случаев (10%) (табл.7).

При анализе САТ-теста результаты от 0 до 10 баллов составили 51 (73%) чел.; от 11 до 20 баллов – 16 (23%); от 21 до 30 баллов – 3(4%) опрошенных.

При изучении респираторной симптоматики выявлено, что 50 чел. (71,4%) беспокоит кашель; 37 (52,8%) – кашель с отхождением мокроты; 23 (32,8%) – ощущение сдавливания в грудной клетке; 53 (75,7%) – одышка при физической нагрузке; 37 (52,8%) – слабость.

При исследовании функции внешнего дыхания, по данным спирографии, у 40 обследованных, что составило 57%, наблюдалось легкое нарушение функции внешнего дыхания; у 25 (36%) – среднетяжелое, у 5 (7%) – тяжелое. Индекс Тиффно менее 70% от должных величин выявлен у 15(21%) обследованных.

Выводы:

1. Наиболее распространенными симптомами у больных ХОБЛ явились: кашель более 3 мес. – 71,4%, мокрота – 52,8, ощущение сдавления в грудной клетке – 32,8, одышка при физической нагрузке – 75,7, слабость – 52,8%.

2. Частыми причинами факторов риска являются: курение более 10-20 лет; профессиональная деятельность – работа на химических предприятиях, в условиях запыленного, загазованного воздуха.

3. При исследовании функции внешнего дыхания, по данным спирографии, легкое – 40 (57%); среднетяжелое – 25(36%); тяжелое – у 5(7%).

4. Анализ оценочного САТ-теста выявил незначительное влияние ХОБЛ на качество жизни пациента у 51 (73%) чел., умеренное – у 16 (23%) и сильное влияние – у 3(4%) опрошенных.

5. Все 100% обследованных имеют клинические проявления ХОБЛ и нарушение функции внешнего дыхания, соответствующее спирографической классификации ХОБЛ.

Литература

1. Антонов Н.С. Эпидемиология, факторы риска, профилактика / Н.С. Антонов, О.Ю. Стулова, О.Ю. Зайцева // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2000. – С. 66-82.

Antonov N.S. Epidemiology, risk factors, prevention / N.S. Antonov, O.Yu. Stulova, O.Yu. Zaitseva // Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M., 2000. – P. 66-82.

2. Бабак С.Л. Нарушения дыхания во время сна у пациентов ХОБЛ / С.Л. Бабак, Р.А. Григорьянц, А.Г. Чучалин // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – С. 216-34.

Babak S.L. Respiratory disorders during sleep in patients with COPD / S.L. Babak, R.A. Grigoriants, A.G. Chuchalin // Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M. – 2005. – P. 216-34.

3. Влияние окружающей среды на здоровье человека. – Женева: ВОЗ, 1994. – С. 215.

The impact of the environment on human health. – Geneva, WHO: 1994. – P. 215.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 80 с.

Global strategy for diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014) / A.S. Belevsky. -Russian respiratory society, 2014. – 80 p.

5. Долгополова Д.А. Новые подходы к оценке хронической обструктивной болезни легких на С евере: определение группы риска / Д.А Долгополова, И.И. Зайцева // Врач-аспирант. – 2014. – №4. – С.11-16.

Dolgopolova D.A. New approaches to the assessment of chronic obstructive pulmonary disease in the North: definition of a risk group / D.A. Dolgopolova, I.I. Zaitseva // Postgraduate physician. – 2014. – № 4. – P.11-16.

6. Малявин А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Малявин, В.А. Епифанов, И.И. Глазкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.

Malyavin A.G. Rehabilitation with respiratory diseases / A.G. Malyavin, V.A. Epifanov, I.I. Glazkova. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 352 p.

7. Овчинников А.А. Эндоскопическая диагностика и терапия хронического обструктивного бронхита / А.А. Овчинников // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1999. – С.423-436.

Ovchinnikov A.A. Endoscopic diagnosis and therapy of chronic obstructive bronchitis / Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M., 1999. – P.423-436.

8. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких / Н.Ю. Сенкевич// Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1999. – 437 с.

Senkevich N.Yu. Quality of life at chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M., 1999. – 437 p.

9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце / Т.А. Федорова // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2001. – С.192-216.

Fedorova T.A. Chronic pulmonary heart / T.A. Fedorova // Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M., 2001. – P.192-216.

10. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / Под ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2004. – 61 с.

Chronic obstructive pulmonary disease. The federal program / Ed. acad. RAMS, professor A. G. Chuchalin. – 2 nd ed., revised and addit. – M., 2004. – 61 p.

11. Хронические обструктивные болезни легких / Под ред А.Г. Чучалина. – М., 1999. – С.512.

Chronic obstructive pulmonary disease / Ed. A.G. Chuchalin. – M., 1999. – P.512.

12. Черняев А.Л. Патологическая анатомия хронических обструктивных болезней легких / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г Чучалина. – М., 2001. – С.366-40.

Chernyaev A.L. Pathological anatomy of chronic obstructive pulmonary diseases / A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova // Chronic obstructive pulmonary disease/ Ed. A.G. Chuchalin. – M., 2001. – P.366-40.

13. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, Ю.К. Новиков. – М., 2001. – 14 с.

Chuchalin A.G. Practical guide to the treatment of tobacco dependence / A.G. Chuchalin, G.M. Sakharova, Yu.K. Novikov. – M., 2001. – 14 p.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Т.К. Сунхалырова, В.В. Додохов, Н.А. Соловьева, Н.И. Павлова, Н.П. Филиппова, Л.М. Неустроева, М.А. Варламова, А.Т. Дьяконова, Х.А. Куртанов

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АУТОИММУННЫМ ТИРЕОПАТИЯМ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.32
УДК 575.162 (616.441-002)

В статье представлен обзор литературы о генетических факторах предрасположенности к аутоиммунным тиреопатиям, основными из которых являются диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит. Исследования последних лет позволили установить, что в развитии аутоиммунного процесса при аутоиммунной тиреопатии генетические факторы вносят весомый вклад.

Ключевые слова: заболевания эндокринной системы, аутоимунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, генетические факторы, предрасположенность.

The article presents a review of the literature about the genetic factors of predisposition to autoimmune to thyroid disorders, the main of which are diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. Studies of recent years have made it possible to establish that genetic factors make a significant contribution to the development of the autoimmune process at autoimmune thyroid disorders.

Keywords: endocrine system diseases, autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, genetic factors, predisposition.

В условиях Севера, в первую очередь, при воздействии холода в организме человека происходят существенные изменения функции эндокринной системы. Так, усиливается продукция тиреотропинстимулирующих гормонов и глюкокортикоидов, высокий уровень которых способствует повышению неспецифической резистентности организма к холоду.

Гормоны щитовидной железы повышают обмен веществ, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, а также активизируют биогенез митохондрий. Известно, что уровень тиреоидных гормонов в крови в физиологических условиях регулируется преимущественно внутренними (тепловыми) и наружными (холодовыми) терморецепторами [18].

Среди разнообразных эффектов гормонов щитовидной железы наибольшее внимание исследователей привлекает влияние этих соединений на энергетические процессы и основной обмен, так называемый «калоригенный эффект».

Введение тиреоидных гормонов животным существенно повышает термогенез и потребление кислорода организмом. Показано стимулирующее воздействие тироксина на образование бурого жира у крыс, что является одним из проявлений адаптации мелких животных к холоду.

Таким образом, щитовидная железа играет существенную роль в регуляции обмена тепла, а следовательно, и степени адаптации организма к воздействию низких температур на организм человека. От того, насколько правильно работает щитовидная железа, зависит работоспособность человека, его активность и жизнедеятельность.

Республика Саха (Якутия) относится к территориям с экстремальным температурным и световым режимом, резко выраженной сезонностью климата, что способствует высокой распространенности тиреоидной патологии как среди детского, так и взрослого населения [15].

В структуре заболеваний щитовидной железы ведущее место занимают аутоиммунные тиреопатии [3, 9, 43], основными из которых являются такие заболевания, как гипертиреоз (диффузный токсический зоб) и гипотиреоз – аутоиммунный тиреоидит (АИТ, тиреоидит Хашимото), сопровождающиеся патологическими состояниями.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой активизацию иммунной системы в щитовидной железе с явлениями лимфоцитарной инфильтрации (проникновение лимфоцитов в ткань), при которой в крови выявляются специфические тиреоидные антитела, что оценивается как признак воспаления. По данным разных авторов, распространенность тиреоидита в мире составляет от 1 до 12%, чаще данная патология встречается у лиц старшего возраста [14].

Для АИТ характерно появление антител к тиреопероксидазе (АТ – ТПО), тиреоглобулину (ТГ). При соединении антител (АТ) с Т-киллерами последние приобретают цитотоксичность и разрушают фолликулы ЩЖ. На их месте разрастается соединительная ткань.

Варианты течения АИТ:

1. В зависимости от размеров:

– гипертрофическая, может сочетаться с узлами;

– атрофическая.

2. В зависимости от функции ЩЖ:

– нормальная – эутиреоз;

– повышенная – гипертиреоз (фаза тиреотоксикоза, или Хашимото-токсикоза);

– пониженная – гипотиреоз (является закономерным исходом заболевания).

АИТ развивается медленно. При этом нет характерной клинической картины, как и при йоддефицитном зобе. Различают клинические проявления, связанные с увеличением ЩЖ и нарушением ее функции:

1. Синдром поражения ЩЖ. Жалобы у пациентов связаны с увеличением органа и не являются специфичными для данного заболевания. При пальпации чаще, чем при эндемическом зобе, можно обнаружить уплотнение ЩЖ; консистенция железы неравномерная, она подвижная, может быть ощущение узла (узлов). Данные признаки нацеливают врача на исключение у больного АИТ и должны обязательно быть дополнены совокупностью изменений по результатам УЗИ органа и наличием АТ к ТПО согласно принятому в 2002 г. Консенсусу.

2. Синдром функциональных нарушений: различают эутиреоз, гипертиреоз и гипотиреоз. На ранних стадиях

ЯНЦ КМП: **СУНХАЛЫРОВА Татьяна Константиновна** – м.н.с., **ДОДОХОВ Владимир Владимирович** – с.н.с., к.б.н., ст. преподаватель ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», dodoxv@mail.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., sonata608@yandex.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **ФИЛИППОВА Наталья Павловна** – к.б.н., доцент, н.с., inniah1970@list.ru, **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., Nlm31@mail.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., varlamova.m@yandex.ru, **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с., dyakonovaa@bk.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отд., hariton_kurtanov@mail.ru.

может быть диагностирован гипертиреоз, чаще имеет место эутиреоидное состояние, в дальнейшем переходящее в гипотиреоз.

В недавнем прошлом при получении клинически значимого титра тиреоидных антител диагноз АИТ считался верифицированным. В настоящее время принят Консенсус (2002 г., II Российский тиреодологический конгресс) по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита, согласно которому наличие антител к ткани щитовидной железы (антитела к тиреоидной пероксидазе или микросомальной фракции) и первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический) являются одними из «больших» диагностических признаков, при наличии только одного из них диагноз АИТ не может быть установлен [7].

Термин АИТ по классификации Davies и Amino, опубликованной в 1993 г. в журнале «Thyroid», подразумевает и тиреоидит Хашимото, и болезнь Грейвса, с подразделением на типы 1 и 2, которые, в свою очередь, подразделяются на подтипы A, B и C [23].

Известный иммунолог R. Volp (1999) указывает лишь, что лечение АИТ сводится к терапии гипотиреоза, если он уже развился, а специфические методы лечения пока отсутствуют. В работах J.E. Arbelle и A. Porath [20] произведен анализ и сравнение рекомендаций Американской ассоциации по клинической эндокринологии (AACE), Американского колледжа врачей (ACP), Королевского колледжа врачей Великобритании (RCP) и Американской тиреоидологической ассоциации (ATA), диагностика и лечение АИТ в фазе эутиреоза не обсуждается. В зарубежной научной литературе АИТ как самостоятельная клиническая проблема практически не рассматривается. В деталях обсуждается только наиболее важный исход АИТ – гипотиреоз. Вместе с тем, в отечественной литературе АИТ традиционно рассматривается как самостоятельная клиническая проблема [11].

По данным исследователей, в роли триггера при аутоиммунном тиреоидите основную роль играют факторы окружающей среды и инфекции, при этом данных об инфекциях в качестве триггеров аутоиммунного процесса недостаточно [19]. В 2012 г. Е.А. Земскова с соавт., используя метод масс-спектрометрии микробных маркеров для оценки пристеночной кишечной микробиоты [12], предположили, что фактором развития АИТ у детей может быть избыточный рост в пристеночной кишечной микрофлоре эубактерии (Eubacterium lentum) [5].

Впервые в 60-е гг. XX века возник термин тиреоидно-желудочный синдром, который обозначает одновременное присутствие аутоантител к щитовидной железе у больных с пернициозной анемией и атрофическим гастритом [4]. Доказано, что среди пациентов с атрофическим гастритом в 40% случаев диагностируется аутоиммунный тиреоидит [33].

Особенно актуален диагноз АИТ для людей, проживающих в экологически неблагоприятных зонах. Известно, что женщины болеют чаще (в 3-20 раз), чем мужчины.

В качестве этиологических факторов в настоящее время можно рассматривать:

1. Экологические факторы (радиация, химические факторы, гиперинсоляция);
2. Для детей – хронический тонзиллит, учитывая общее лимфоидное кольцо с ЩЖ;
3. Тяжелые инфекционные и соматические заболевания;
4. Избыток йода при терапии препаратами, его содержащими;
5. Сочетание с аутоиммунными заболеваниями эндокринного и не эндокринного генеза;
6. Вторая болезнь на фоне йододефицита;
7. Лекарственные препараты;
8. Стрессы.

Большую долю в развитии аутоиммунного процесса при аутоиммунной тиреопатии несет наследственность. По результатам исследования В.И. Кандрор в 2001 г. выявлены гены, которые участвуют в развитии этих заболеваний и локализованы в хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8(8q24), 12 (12q22) и 13 (13q32) [8].

Установлено, что аутоиммунный тиреоидит развивается у наследственно предрасположенных лиц и выявлена его связь с HLA-системой. Полагают, что антиген HLA-DRW5 участвует в механизме образования зоба, а HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов. В ряде работ показано, что атрофический тиреоидит ассоциирован с HLA-DR3, а гипертрофический – с HLA-DR5-антигенами [13].

Генетические факторы вносят свой весомый вклад. Под воздействием неблагоприятных факторов генетически обусловленные дефекты иммунных клеток (дефекты Т-супрессоров) ведут к срыву естественной толерантности и Т-хелперы получают возможность стимулировать В-лимфоциты и одновременно продуцируют цитокины. Все это приводит к изменению функции клеток-мишеней, которые экспрессируют антигены класса II, белки теплового шока и молекулы межклеточной адгезии и тем самым усиливают иммунную реакцию.

В работах О.В. Кочетовой с соавт. (2014) была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *DI02 (274A>G)* с повышенным уровнем антител к ТПО и гена *TPO (2173A>C)* с повышенным уровнем свободного Т4. Также в работах предложены в качестве маркеров предрасположенности к развитию узлового зоба генотип GG и аллель G гена *D102*(*274A>G*), генотипы CT и CC гена *CYP1A1*(*-3798T>C*), и генотипы TD и DD гена *CYPlA2* (*-2467delT*), ассоциированные с развитием аутоиммунного тиреоидита [10]. При исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* с развитием тиреоидной патологии у женщин, работающих на нефтехимических производствах, также были выявлены маркеры предрасположенности к узловому зобу (аллель CC гена *CYP1A1*) и гомозиготный вариант TT гена *CYP1A2*, который ассоциируется с тиреоидитом Хашимото у женщин[1].

Диффузно-токсический зоб (впервые было описано в 1825 г. К. Парри, в 1835 г. – Р.Грейвсом, а в 1840 г. – К. Базедовым), или так называемая болезнь Грейвса–Базедова, часто диагностируемое аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Распространённость диффузного токсического зоба достигает 0,5%, частота обнаружения во время беременности составляет 0,05–3%. Встречается преимущественно в возрасте 20–50 лет, у женщин в 7 раз чаще, чем у мужчин. Токсический зоб у 90% больных диффузный.

Распространённость узлового зоба в некоторых йоддефицтных регионах достигает 30% и является наиболее распространённым изменением со стороны желез внутренней секреции [40, 35].

Заболевание сказывается на функциональной работе различных органов человека. Особенно сильно оно нарушает работу центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Его характеризует диффузное увеличение щитовидной железы и стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов – тиреотоксикоз [16].

Причины развития узлов щитовидной железы до конца не известны. К факторам, способствующим развитию,

относятся как эндогенные, так и экзогенные факторы [29, 28].

Диффузно-токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью. Нарушения передаются по наследству от родителей к детям. Стойкое патологическое повышение продукции тиреоидных гормонов происходит из-за тиреоидстимулирующих антител, которые более активны, чем тиреоидные гормоны, и действуют дольше. По сути, антитела имитируют действие естественного тиреоидного гормона, они способны усиливать синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Антитела образуются в результате выработки организмом «неправильных» Т-лимфоцитов (супрессоров), которые вместо контроля адекватности иммунного ответа начинают разрушать щитовидную железу.

Данные антитела способствуют увеличению щитовидной железы, усиливают пролиферацию тиреоцитов и ингибируют апоптоз. Увеличение объемов щитовидной железы, усиление кровотока в железе и её лимфатической инфильтрации приводят к гипертрофии тиреоцитов и гиперплазии.

По мнению одних авторов, ДТЗ наследуется аутосомно-рецессивным, по мнению других, аутосомно-доминантным путем. Вероятнее всего, имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования. У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, аутоиммунный тиреоидит), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичника и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Однако генетический аппарат не является определяющей и единственной причиной развития диффузного токсического зоба. Считается, что болезнь Грейвса является заболеванием, при котором генетические особенности иммунитета реализуются на фоне факторов окружающей среды, таких как:

- стресс;
- вирусные инфекции;
- применение противовирусных препаратов;
- избыток в организме йода.

Синдром тиреотоксикоза является главным клиническим проявлением диффузно-токсического зоба. Тиреотоксикоз – синдром, который встречается при различных патологических состояниях организма человека. Частота тиреотоксикоза в странах Европы и России составляет 1,2% [17].

Синдром тиреотоксикоза подтверждается по содержанию в крови ТТГ (тиреотропного гормона) и свободных гормонов Т3 и Т4 (тиреоидных). Уровень ТТГ снижается, а Т3 и Т4 повышается при диффузно-токсическом зобе. При диагностировании диффузно-токсического зоба установлено, что уровень гормона Т4 в крови ниже, чем Т3, и гормон Т4 нормализуется намного быстрее, чем Т3.

Было сделано предположение, что возникновению токсических аденом щитовидной железы предшествуют мутации гена рТТГ [34] и Gs белков [27].

Другие исследования также выявили активирующие мутации гена рецептора ТТГ в автономно функционирующих узлах ЩЖ [2, 22, 24, 30, 32, 36, 38, 39, 42]. В йоддефицитных регионах мутации гена рецептора ТТГ встречаются чаще и выявляются примерно у 57–82% случаев, что делает их наиболее частыми генетическими аномалиями, обнаруживаемыми в автономных узлах щитовидной железы [21, 25, 26, 31, 37].

Изучение генетических нарушений в локусе GNAS-1, который кодирует Gs-белок (замена Asp 619 Gly), выявил точечную мутацию, а-субъединицы белка Gs (Asp 619 Gly), что приводит к стойкой активации рецептора. Однако мутации этого гена были обнаружены лишь в небольшом числе (2-10%) автономно функционирующих узлов [34, 37]. Активирующие мутации рецептора ТТГ обнаружены как в благополучных, так и в йоддефицитных регионах [41].

Установлено также тесное сцепление ряда антигенов большого комплекса гистосовместимости (DW3, CW4, B8, BO3, B27, A3, At A28) с болезнью Грейвса–Базедова. В большинстве случаев описывается наличие у больных диффузным токсическим зобом аллели HLA-B8 BW-35. Присутствие этого антигена повышает генетический риск в 2,02 раза, а гаплотипа A1-B8 – в 4,23 раза. У лиц с тиреотоксической офтальмопатией обнаружено сцепление с гаплотипом HLA B8-CW3. Доказана также связь заболевания с антигенами HLA DR. При этом сообщается о росте частоты встречаемости антигена HLA DW3 у лиц с рецидивами тиреотоксикоза. Антиген HLA B40 может служить прогностическим признаком тяжелого течения болезни.

На основании вышеперечисленных данных отечественных и зарубежных исследователей можно сделать **вывод** о том, что развитие АИТ и ДТЗ является результатом совместного действия генетических и средовых факторов. Якутия относится к территориям с экстремальным температурным и световым режимом, резко выраженной сезонностью климата, к самым неблагоприятным регионам РФ по дефициту йода, с высокой распространенностью тиреоидной патологии как среди детского, так и взрослого населения. В Якутии наиболее распространены такие эндокринологические заболевания, как СД 2 типа [6] и аутоиммунный тиреоидит. В связи с этим изучение генетических факторов риска развития аутоиммунной тиреопатии у жителей РС(Я) является актуальным.

Литература

1. Ассоциация полиморфных вариантов генов CYP1A1 и CYP1A2 с развитием репродуктивной и тиреоидной патологии у женщин-работниц нефтехимических производств / А.Р. Ирмякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №5. – С. 41-48.

Association of polymorphic variants of CYP1A1 and CYP1A2 genes with development of reproductive and thyroid pathology in women workers in petrochemical industry / A.R. Irmyakova [et al.] // Occupational medicine and industrial ecology. – 2012 – Vol. 5. – P. 41-48.

2. Балаболкин М.И. Эндокринология: Учебник / М.И. Балаболкин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.

Balabolkin M.I. Endocrinology: manual / M.I. Balabolkin. – 2 ed. – M.: Universum publishing, 1998. – P. 416.

3. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.

Dedov I.I. Endocrinology / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko, V.F. Fadeev. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – P. 432.

4. Земскова Е.А. К вопросу о взаимосвязи заболеваний желудка и щитовидной железы / Е.А. Земскова // Научный диалог: Вопросы медицины: матер. VIII междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 12-17

Zemskova E.A. To the question of the relationship of diseases of the stomach and thyroid gland / E.A. Zemskova // Nauchnyj dialog: Voprosy meditsiny: materialy VIII mezhdunarodnoj nauch.-prakt. konf., 2017. – P. 12-17.

5. Избыточный рост Eubacteriumlentum в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей / Е.А. Земскова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – №4 (4). – С. 73-77.

Excess growth of Eubacteriumlentum in the parietal intestinal microflora as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis in children / E.A. [Zemskova et al.] // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. – 2012 – Vol.4(4). – P. 73-77.

6. Исследование гена адипонутрина PNPLA3 у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2 типа / Х.А. Куртанов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 1 (61). – С. 11-14.

Study of the adiponuclear gene PNPLA3 in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia), suffering from type 2 diabetes mellitus / Kh.A. Kurtanov [et al.] // Yakutskij meditsinskij zhurnal. – 2018. – Vol. 1 (61). – P. 11-14.

7. К вопросу о диагностике АИТ / Е.М. Шимотюк, Е.А. Осипова, Г.С. Суржикова. Проблемы медицины и биологии : материалы межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященной 60-летию Кемеровской области. – Кемерово, 2003. – С. 61. – (Приложение к журналу «Медицина в Кузбассе» №1. – 2003).

On the diagnosis of autoimmune thyroiditis / E.M. Shimotyuk, E.A. Osipova, G.S. Surzhikova // Problemy meditsiny i biologii: materialy mezhregional'noj nauch.-prakt. Konf. molodykh uchenykh, posvyaschennoj 60-letiyu Kemerovskoj oblasti. – 2003. – P. 61.

8. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В.И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.

Kandror V.I. Molecular-genetic aspects of thyroid pathology / V.I. Kandror // Problemy endokrinologii. – 2001. – Vol. 5. – P. 3–10.

9. Килейников Д.В. Распространенность болезней щитовидной железы в Тверской области / Д.В. Килейников, А.Г. Иванов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 3. – С. 12–14.

Kilejnikov D.V. Prevalence of thyroid gland diseases in the Tver region / D.V. Kilejnikov, A.G. Ivanov // Problemy sotsial'noj gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. – 2012. – Vol. 3. – P. 12–14.

10. Кочетова О.В. Полиморфизм генов DIO2, TPO, CYP1A1 и CYP1A2 у женщин с заболеваниями щитовидной железы / О.В. Кочетова, М.К. Гайнуллина, Т.В Викторова // Гигиена и санитария. – 2014. – №3. – С.. 52-56.

Kochetova O.V. Polymorphism of the genes DIO2, TPO, CYP1A1 and CYP1A2 in women with thyroid diseas / O.V. Kochetova, M.K. Gajnullina, T.V. Viktorova // Gigiena i sanitariya. – 2014. – Vol. 3. – P. 52-56.

11. Мельниченко Г.А. Комментарии к клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита / Г.А. Мельниченко // Журнал Тиронет. – 2002. – №5-6.

Mel'nichenko G.A. Comments on the clinical recommendations for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis / G.A. Mel'nichenko G.A. // Zhurnal Tironet. – 2002. – Vol. 5-6.

12. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: учеб.-метод. пособие / под ред. Г.А. Осипова, В.П. Новиковой. – СПб., 2013. – 96 с.

The technique of mass spectrometry of microbial markers as a method for assessing the parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system : ucheb.-metod. / pod red. Osipov G.A., Novikova V.P. – SPb., 2013 – P.96 s.

13. Молоствов Г.С. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита / Г.С. Молоствов, Л.И. Данилова // Мед. новости. – 1997. – №4. – С. 3-10.

Molostvov G.S. Immunological aspects of the pathogenesis of autoimmune thyroiditis / G.S. Molostvov G.S., L.I. Danilova // Med. novosti. – 1997. – Vol. 4. – P. 3-10.

14. Психоэмоциональное состояние пациентов с заболеваниями щитовидной железы в ближайшем и отдаленном периодах / С.Н. Стяжкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 128.

Psychoemotional state of patients with thyroid diseases in the near and distant periods / Styazhkina S.N. [et al.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – Vol. 2. – P. 128.

15. Сивцева Т.П. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ щитовидной железы плодов и новорожденных в условиях зобной эндемии в Республике Саха (Якутия): дисс. … канд. мед. наук / Т.П. Сивцева. – Новосибирск, 2010. – 126 с.

Sivtseva T.P. Pathomorphological and immunohistochemical analysis of the thyroid gland of fetuses and newborns in conditions of goitre endemia in the Republic of Sakha (Yakutia): diss. … kand. med. nauk : spets. 140302. – Novosibirsk, 2010. – P. 126.

16. Смирнов В.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение / В.В. Смирнов, Н.В. Маказан // Лечащий врач. – 2010. – №5. – С. 71-79.

Smirnov V.V. Syndrome of thyrotoxicosis: causes, diagnosis, treatment / V.V. Smirnov, N.V. Makazan // Lechaschij vrach. – 2010. – Vol.5. – P.71-79.

17. Фадеев В. В. Диагностика и лечение токсического зоба / В.В. Фадеев // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №11 (155). – С. 513-516.

Fadeev V.V. Diagnosis and treatment of toxic goiter / V. V. Fadeev //Russkij meditsinskij zhurnal. – 2002. – Vol. 11 (155). – P. 513-516.

18. Шигеев В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова – М.: Новости, 2004. – 183 с.

Shigeev V.B. Cold death / V.B. Shigeev, S.V. Shigeev, E.M. Koludarova // M.: Novosti, 2004. – P. 83.

19. Ajjan R.A. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding / R.A. Ajjan, A.P. Weetman // HormMetab Res. – Vol. 47. – P. 702–710.

20. Arbelle J.E. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations / J.E. Arbelle, A. Porath // Clinical Endocrinology. – 1999. – Vol. 51. – P. 11-18.

21. Autonomously functioning thyroid nodules in a former iodine-deficient area commonly harbor gain-offunction mutations in the thyrotropin signaling pathway / N.A. Georgopoulos [et al] // Eur Journal Endocrinol. – 2003. – Vol.149. – P.287-292.

22. Constitutive activation of the TSH receptor by spontaneous mutations affecting the N-terminal extracellular domain / L. Duprez [et al.] // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 409. – P. 469-474.

23. Davies T.F. A new classification for human autoimmune thyroid disease / T.F. Davies, N. Amino // Thyroid. – 1993. – Vol. 3(4). – P.331-333.

24. Detection of thyroidstimulating hormone receptor and Gs alpha mutation in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis / B. Trulzsch [et al.] // Moled 2001; 78:684-691.

25. DGGE is more sensitive for the detection of somatic point mutations than direct sequencing / B. Trulzsch [et al.] // Biotechniques 1999. – Vol. 27. – P. 266-268.

26. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas / J. Parma [et al.] // ClinEndocrinolMetab 1997. – Vol. 82. – P. 2695-2701.

27. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours / C.A Landis. [et al.] // Nature. – 1989. – Vol. 340. – P. 692-696.

28. Hegedus L. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives / L. Hegedus, S. J. Bonnema, F. N. Bennedbaek // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 102–132.

29. Hot microscopic areas of iodine-deficient euthyroidgoitres contain constitutively activating TSH receptor mutations / K. Krohn [et al.] // Pathol. – 2000. – Vol. 192. – P. 37–42.

30. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma / M. Tonacchera [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1998. – Vol. 83. – P. 492-498.

31. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid / R. Paschke [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1994. – Vol.79. – P.1785-1789.

32. Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine needle aspiration biopsy / A. Porcellini [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1994. – Vol. 79. – P. 657-661.

33. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis / E. Lahner [et al.] // Am J Med. – 2008. – vol. 121. – P. 136–141.

34. Parma J. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas / J. Parma [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1997. – Vol.82. – P.2695-2701.

35. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees / C. Reiners [et al.] // Thyroid. – 2004. – Vol.14. – P.926–932.

36. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca2+ cascades / J. Parma [et al.] // Mol Endocrinol. – 1995. – Vol.9. – P.725-733.

37. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules / D. Fuhrer [et al.] // Clin Endocrinol Metab 1997. – Vol.82. – P.3885-3891.

38. Somatic mutations in the VI transmembrane segment of the thyrotropin receptor constitutively activate cAMP signaling in thyroid hyperfunctioning adenomas / A. Porcellini [et al.] // Oncogene. – 1995. – Vol. 1. – P. 1089-1093.

39. Sporadic congenital hyperthyroidism due to a spontaneous germline mutation in the thyrotropin receptor gene / H.P. Holzapfel [et al.] // Clin.Endocr Metab. – 1997. – Vol.82. – P.3879-3884.

40. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area / H. Volzke [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol.13. – P.803–810.

41. The thyrotropin receptor mutation database. Upd. 2003 / D. Fuhrer [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol. 13. – P. 1123–1126.

42. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas / D. Russo [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 1996. – Vol.81. – P.1548-1551.

43. Volp R. Autoimmune diseases of the endocrine system. – CRC/ Boca Raton, 19 c.99. – P. 51-100.

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.34
УДК 616.381-002=089-053.2

А.А. Слепцов, В.А. Саввина

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ

Обзор литературы основан на анализе источников, освещающих актуальность, этиологию, патогенез, классификацию и современные методы оперативного лечения аппендикулярного перитонита у детей. Рассматриваются вопросы для дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: аппендикулярный перитонит у детей, обзор литературы.

The literature review is based on the analysis of sources covering the relevance, etiology, pathogenesis, classification, and modern methods of surgical treatment of appendicular peritonitis in children. The issues for further study of this problem are considered.

Keywords: appendicular peritonitis in children, literature review.

Аппендикулярный перитонит является одним из наиболее часто встречаемых тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний у детей. Операции при остром аппендиците являются наиболее часто выполняемыми экстренными операциями на органах брюшной полости (70%) [10,14,17], а генерализованные формы перитонита при деструктивном аппендиците у детей встречаются в 2,5 раза чаще, чем местные [14,24].

Несмотря на успехи в диагностике [3,10,31] острого аппендицита, частота его деструктивных форм колеблется от 20 до 74% [11, 14, 20]. В связи с этим сохраняется высокая частота внутрибрюшных осложнений – от 4,5 до 5,1% [10,14, 15, 24]. Местные гнойно-воспалительные осложнения при остром аппендиците встречаются в 15,8% случаев [10, 11, 26]. Многократные оперативные вмешательства, тяжелые последствия перенесенного заболевания и неудовлетворительное качество жизни – нарушение физического, психологического, социального и школьного функционирования [18, 21] – заставляют детских хирургов считать проблему открытой и искать новые решения. Актуальность данной проблемы обусловливается и тем, что подавляющее большинство развившихся осложнений требует повторной операции, опасность и травматичность которой гораздо выше первичного вмешательства.

Внедрение в практику эндохирургического метода лечения [13,15] способствовало снижению послеоперационных осложнений и улучшению непосредственных результатов лечения. По литературным данным, летальность при аппендикулярном перитоните в 1972 г. составляла 0,48%, 1981 г. – 0,42%, по данным В.А. Попова (1985 г.), в 1974 г. у детей в возрасте до 3 лет – 1,2%, по данным Э.А. Степанова.

Отсутствие четких показаний для проведения эндоскопической санации при разлитом перитоните у детей, алгоритмов для проведения конверсии или программной санации диктует необходимость создания критериев, объективных показаний для выбора метода и способа лечения, а также разработки оптимальной схемы антибактериальной терапии.

Операции, проводимые по поводу разлитого перитонита у детей, носят острый социальный характер и проявляются снижением фертильной способности девочек, перенесших в детстве оперативное лечение по поводу перитонита [11]. При обследовании женщин, оперированных в детском возрасте, установили, что у 68,9 % имеются нарушения менструального цикла. В. В. Подкаменев (2002) подчеркивал, что бесплодие у женщин, имеющих в анамнезе аппендэктомию и воспалительные заболевания брюшной полости, составляет 13%. Велика частота спаечной болезни и разных форм кишечной непроходимости. Применение лапаротомии и лапаростомии позволяет решить основные задачи как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Прежде всего, это возможность проведения полноценной санации брюшной полости с ревизией внутренних органов. При этом создается хороший дренаж, что дает возможность уменьшить интоксикацию, снижается внутрибрюшное давление, а это решает проблему дыхательной недостаточности и позволяет избежать легочных осложнений, особенно у детей.

В литературе приводятся разные данные лечения детей с общим перитонитом, где эндоскопия используется в диагностических целях, а удаление гнойного очага осуществляется с помощью лапаротомии. Также описаны различные показания для перехода на лапаротомный доступ. Отсутствует единый индекс оценки тяжести течения перитонита.

В этиологии перитонита основная роль отводится бактериальному фактору, в большинстве случаев он является микрофлорой кишечника, в подавляющем числе – это грамотрицательная или смешанная флора. Характер и тяжесть изменений зависят от выраженности микробной агрессии и ассоциации [6]. Характер микрофлоры зачастую определяет прогноз заболевания, опасность развития сепсиса. Возбудителями перитонита чаще всего являются микроорганизмы желудочно-кишечного тракта. Микрофлора брюшной полости обычно представлена ассоциациями различных штаммов кишечной палочки с кокковой флорой, синегнойной палочкой или клебсиеллой, реже встречаются монокультуры энтеробактерий [6]. В последнее десятилетие отмечаются рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и повышение их вирулентности, что значительно затрудняет и требует коррекции антибактериальной терапии [5, 7, 28].

Успешное лечение больных с перитонитом возможно только при условии ориентации хирурга в патофизиологических процессах, протекающих в организме больного ребенка, иначе самый высокий уровень оперативно-технического мастерства не позволит избежать прогрессирования тяжелых общих нарушений, а на этом фоне и возникновения местных хирургических осложнений [11].

Условно выделяют четыре аспекта, которые тесно взаимосвязаны: механизмы отграничения патологического процесса в полости брюшины; имму-

СЛЕПЦОВ Александр Александрович – зав. отд. Педиатрического центра РБ №1-НЦМ, sashaogh@mail.ru; **САВВИНА Валентина Алексеевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, SavvinaVA@mail.ru.

ногенез при перитоните; патогенез нарушения висцеральных функций; эндотоксикоз при перитоните. Однократное попадание в брюшную полость инфицирующего агента, как правило, не приводит к развитию перитонита, нужен длительно действующий источник – неустраненное повреждение полого органа или очаг деструкции.

Впервые перитонит начали классифицировать Sprengel (1906) и В.Ф. Войно-Ясенецкий (1943), они различали местный и диффузный перитонит. Впервые временной фактор начал учитывать в своей классификации В.Я. Шлапоберский (1958) и выделял принцип стадийности развития процесса. На I съезде хирургов РСФСР 1958 г. Б.А. Петров, А.А. Беляев разделили течение заболевания на три стадии. Первая стадия – это стадия максимального проявления защитных механизмов, затем следует стадия подавления защитных механизмов и третья, терминальная, – истощения защитных сил.

В 1971 г. К.С. Симонян (1971) выдвинул классификацию, широко известную среди хирургов. В ее основе лежит принцип распространенности воспаления. При определении лечебной тактики оценка распространенности воспалительного процесса имеет важное значение. Так, автор делит перитонит на местный и распространенный. В свою очередь местный делится на неограниченный и ограниченный. Местный неограниченный перитонит – это воспаление брюшины, при котором экссудат скапливается не более чем в одной или 2 из 9 анатомических областей брюшной полости без демаркационного воспалительного барьера со стороны брюшины и органов. При местном ограниченном перитоните имеется внутрибрюшинное отграничение гнойного процесса биологической преградой, что рассматривается как абсцесс брюшной полости. При диффузном перитоните экссудат скапливается не менее чем в 2 и не более чем в 5 областях брюшной полости. При разлитом перитоните экссудат занимает более 5 анатомических областей брюшной полости. Характеризуя тяжесть клинического течения перитонита, К. С. Симонян (1971) выделяет 3 стадии течения заболевания, используя при этом следующие признаки: 1) реактивная стадия (первые 24 ч) —характеризуется проявлением местных реакций: резким болевым синдромом, напряжением мышц передней брюшной стенки, двигательным возбуждением больного; 2) токсическая стадия (24-72 ч) – доминирование общих проявлений заболевания над местными реакциями, что присуще выраженной интоксикации; 3) терминальная стадия (свыше 72 ч) — характеризуется резко выраженной интоксикацией на границе обратимости. Аналогичную картину зарубежные хирурги расценивают как «септический шок».

По мнению ученых, участников Всесоюзной конференции по перитониту, проходившей в 1979 г. на базе Института скорой помощи им. Н.В. Склифософского, разлитым перитонитом следует считать перитонит, занимающий более половины областей брюшной полости, т.е. 5 областей и более.

В детской хирургии Л.М. Рошаль, О.В. Карасева пропагандируют деление аппендикулярного перитонита на свободные, абсцедирующие, сочетанные формы и отдельно выделяет тотальный абсцедирующий перитонит.

В детской хирургии вопрос оперативного доступа связан с оснащенностью больницы и наличием сертифицированных кадров. С.Я. Долецкий предпочтительным считает лапаротомный доступ в правой подвздошной области, а срединная лапаротомия применена авторами лишь в 0,5 % случаев всех аппендэктомий. В эту группу С.Я. Долецкий включил детей с давностью заболевания более 5 дней заболевания, плотными фибринными наложениями с межпетлевыми абсцессами. Многие авторы (А.П. Третьяков и др.) убеждены, что при разлитом гнойном перитоните обязательным является срединный лапаротомный доступ. Эти ученые основываются на том, что из малого разреза не всегда можно выполнить адекватную ревизию брюшной полости и только срединный доступ дает хирургу возможность диагностировать степень поражения, провести в полном объеме ревизию и санацию брюшной полости [1, 4,8,19,20,23]. В детскую хирургию лапаротомию и лапаростомию активно рекомендует Я. Б. Юдин [27]. При использовании лапаростомии снизилась летальность с 1,7 до 0,2%.

Сама идея «открытого живота» при лечении перитонита принадлежит Н. Микуличу [30]. Первая лапаростомия была выполнена в 1949 г. советским хирургом Н.С. Макохой [19]. Лапаростомия известна в литературе под разными названиями: «открытый способ лечения перитонита», «открытый живот», «фенестрация брюшной полости», «управляемая перитонеостомия» и т.д. В основу метода положена многократная программированная тщательная санация брюшной полости [20].

Характер патологических изменений в брюшной полости, отсутствие свободного пространства за счет кишечной недостаточности и выраженного спаечного процесса, повышение патологического внутрибрюшного давления [5] технически не позволяют осуществить эндоскопическую операцию. При таких ситуациях эффективно может справляться только метод лапаростомии. Её основным преимуществом является возможность хирургического лечения при так называемых «поздних» перитонитах [22], позволяющего визуально контролировать эволюцию воспалительного процесса, провести качественную санацию брюшной полости и тем самым предотвратить прогрессирование заболевания и образование внутрибрюшных абсцессов. На данный момент многими авторами доказана эффективность лапаротомии и лапаростомии в лечении общего аппендикулярного перитонита у детей [9,26,27].

В настоящее время многие детские хирурги относятся к методу лапаростомии очень настороженно из-за отсутствия четких показаний к ней. По мнению специалистов, открытая брюшная полость приводит к глубоким нарушениям водно-электролитного и белкового баланса. Частые манипуляции с органами брюшной полости вызывают массивный спаечный процесс, а также приводят к образованию кишечных свищей [12]. По мнению Л.М. Рошаля, массивное промывание способствует поступлению прогрессивных субстанций на участки с повышенной резорбцией (диафрагмальная брюшина), что усиливает интоксикацию, повышает вероятность «проникновения» в сосудистое русло токсинов, способствует развитию ДВС синдрома, септического шока и полиорганной недостаточности [16]. Сравнительный анализ, проведенный Л.М. Рошалем и др., показал, что в клиниках, где не производили лаваж брюшной полости во время операции, получено меньшее число послеоперационных осложнений.

Применение лапароскопической санации брюшной полости до аппендэктомии при перитоните [10,15] позволяет осуществить направленное нетравматичное и полное удаление гноя из брюшной полости, что порой исключает необходимость травматичной лапаротомии и облегчает течение послеоперационного периода. Р.А. Белоус (2002) и др., располагая опытом лечения детей с аппендикулярным пе-

ритонитом, указывают на малую травматичность и высокую эффективность данного метода [13,16].

В 1968 г. Всесоюзная конференция хирургов рекомендовала дренировать брюшную полость у больных с острым аппендицитом при отграниченных абсцессах в брюшной полости, невозможности полностью устранить гнойно-некротический источник, ненадёжно остановленном кровотечении [14].

Показания к дренированию брюшной полости и способы дренирования имеют своих сторонников и противников. В детской хирургии широко применяется метод дренирования малого таза по Генералову [24,30]. Метод получил большое распространение практически во всех клиниках и является способом завершения операции как после лечебной лапароскопии, так и после лапаротомии [1]. По данным J.J. Clarк (2011), лапароскопический дренаж – безопасная и эффективная альтернатива лапаротомии при интраабдоминальных абсцессах [29].

Современный этап развития хирургии характеризуется существенным перераспределением оперативной активности в сторону более широкого использования эндоскопических методов лечения. Прогресс эндоскопической хирургии обеспечивается совершенствованием световолоконной и оптической техники, методов эндокоагуляции, появлением новых моделей специального инструментария. Результаты применения эндоскопических методов лечения перитонита показали ряд преимуществ перед лапаротомией. На основе большого клинического опыта многие авторы пришли к заключению, что видеолапароскопия является малотравматичным, высокоинформативным и высокоэффективным методом лечения перитонитов у детей. [25,13].

Если в зарубежной литературе последних лет не все поддерживают эндоскопическое лечение перитонитов, то в отечественной литературе практически все пишут о преимуществах эндоскопии при перитонитах у детей. В своей докторской работе В. И. Котлобовский (2002) писал: «Если сила повреждающего действующего фактора на организм не велика, то организм может сохранять удовлетворительную адаптацию. В случае значительного по силе и продолжительного по времени воздействия может возникать перенапряжение регуляторных систем, которое, в конечном счете, приводит к истощению защитных сил организма, снижению, или даже срыву, его функциональных возможностей. Воздействие значительной силы вызывает универсальную общую ответную реакцию организма в виде синдрома системного ответа. Тяжелая операционная травма, вызываемая традиционными хирургическими методами лечения перитонита, сама по себе может запускать механизмы системного ответа. Отрицательное действие хирургического стресса на организм происходит не только в момент операции, оно оказывает влияние на весь послеоперационный период, это в конечном итоге приносит затяжное течение перитонита». К преимуществам лапароскопической методики авторы относят выполнение диагностической лапароскопии, результат которого определяет дальнейшую тактику. Отсутствие обширной операционной раны после лапароскопической аппендэктомии практически исключает ее нагноение, расхождение швов, эвентрацию, кровотечение. Имеется возможность выполнить интраоперационную адекватную оценку тяжести течения, распространенности воспалительного процесса. Минимальная площадь повреждения (проколы) практически исключает образование спаек в области послеоперационной раны и обеспечивает хороший косметический эффект. Снижение интраоперационной нагрузки на организм ребенка способствует раннему восстановлению физической активности пациента и уменьшает применение анальгетиков до минимума, что приводит к сокращению сроков госпитализации [2].

В техническом аспекте выполнение эндовидеохирургического лечения при распространенных формах аппендикулярного перитонита различается. Часть авторов применяет лапароскопию как метод диагностики и санации брюшной полости, затем выполняет конверсию, она происходит в 0,9-20 % случаев лечения перитонита у детей [25]. Однако N. Vettoretto (2004) и др. высказываются в пользу такой тактики, указывая конверсию в лапаротомию в особых случаях тяжелого перитонита [17]. При сравнительном исследовании L. Planka (2009) сделал заключение, что оперативное лечение общего аппендикулярного перитонита с использованием лапароскопии не приводит к увеличению ранних и поздних послеоперационных осложнений по сравнению с классическими способами [19,28].

В детской хирургии на сегодняшний момент нет единой точки зрения в лечении распространенных форм аппендикулярного перитонита у детей [12,15,27]. Одной из причин является отсутствие единого критерия оценки тяжести перитонита, так как каждый хирург имеет собственное мнение и меру оценок. Мы считаем, что оценка тяжести течения перитонита с подсчетом баллов и ее использование в выборе и объеме оперативного вмешательства снизит послеоперационное осложнение, уменьшит количество необоснованных конверсий, а в необходимых случаях даст показания для лапаротомии и лапаростомии. Определение критериев оценки тяжести течения перитонита является эффективным методом в выборе оперативной тактики лечения перитонита, что позволяет свести к минимуму субъективизм хирурга, оптимизирует подход к лечебной тактике при аппендикулярном перитоните у детей.

Литература

1. Баиров Г.А. Гнойная хирургия детей: Руководство для врачей / Г.А. Баиров, Л.М. Рошаль. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.

Bairov G.A. Purulent surgery of children: a guide for doctors / G.A. Bairov, L.M. Roshal. – M.: Medicine, 1991, – 272 p.

2. Барская М.А. Комплексная программа диагностики и лечения гнойной хирургической инфекции у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.35 / М. А. Барская. – Уфа, 2000. – 29 с.

Barskaja M.A. Complex program of diagnosis and treatment of purulent surgical infection in children: The author's abstract of the dissertation of doctor of medical sciences: 14.00.35 / M.A. Barskaja. – Ufa, 2000, – 29 p.

3. Бочнюк Е.А. Современная диагностика и прогнозирование течения острого аппендицита у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. 14.00.35 / Е.А. Бочнюк. – Ростов-на-Дону: СтГМА, 2007.– 112 с.

Bochnjuk E.A. Modern diagnostics and prognosis of acute appendicitis in children: the author's abstract of the dissertation of candidate of medical sciences: 14.00.35 / E.A. Bochnjuk. – Rostov-on-Don: Stavropol State Medical University, 2007. – 112 p.

4. Войно-Ясенецкий В.Ф. (Архиепископ Лука) Очерки гнойной хирургии/ Войно-Ясенецкий В.Ф. (Архиепископ Лука). – М.-СПб.: Издательство БИНОМ, Невский Диалект, 2000. – 704 с.

Vojno-Jaseneckij V.F. (Archbishop Luka) Essays of purulent surgery / V.F. Vojno-Jaseneckij (Archbishop Luka). – M.-St. Petersburg: BINOM Publishing House, Nevsky Dialect, 2000. – 704 p.

5. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Русский медицинский журнал. – 1999. – 5/7. – 6 с.

Gelfand B.R. Abdominal sepsis / B.R. Gelfand, M.I. Filimonov, S.Z. Burnevich // Russian medical journal. – 1999. – №5/7. – 6 p.

6. Гисак С.Н. Современные причины поздней диагностики острого аппендицита у детей

/ С.Н. Гисак // Детская хирургия. – 2017. – Т.21, №4.

Gisak S.N. Modern causes of late diagnosis of acute appendicitis in children / S.N. Gisak // Pediatric surgery. – 2017. – V. 21. – №4.

7. Гостищев В.К. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии / В.К. Гостищев // Методические рекомендации. Изд. при поддержке Glaxo Wellcjme. – 2001. – 8 с.

Gostishhev V.K. Antibacterial prophylaxis of infectious complications in surgery / V.K. Gostishhev // Guidelines. Ed. with the support of Glaxo Wellcjme. – 2001. – 8 p.

8. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. Руководство для врачей / В.К. Гостищев. – М.: Медицина, 1996. – 416 с.

Gostishhev V.K. Operative purulent surgery. A guide for doctors / V.K. Gostishhev. – M.: Medicine, 1996. – 416 p.

9. Гринев М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринев, М.И. Громов, В.Е. Комраков. – СПб. – М.: Типография «Внешторгиздат», 2001. – 315 с.

Grinev M.V. Surgical sepsis / M.V. Grinev, M.I. Gromov, V.E. Komrakov // St. Petersburg – M.: Printing house «Vneshtorgizdat», 2001. – 315 p.

10. Диагностика и лечения острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей / К.Т. Турсунов, А.К. Ормантаев, Д.Б. Рузиддинов [и др.] // Российский вестник детской хирургии и анестезиологии. – 2014. – Т. 4, №2. – С. 37-40.

Diagnosis and treatment of acute appendicitis and appendicular peritonitis in children / K.T. Tursunov, A.K. Ormantaev, D.B. Ruziddinov [et al.] // Russian Journal of Pediatric Surgery and Anaesthesiology. – 2014. – V. 4, №2. – P. 37-40.

11. Долецкий С.Я. Осложненный аппендицит у детей / С.Я. Долецкий, В.Е. Щитинин А.В. Арапова. –М.: Медицина, 1982.

Doleckij S.Ja. Complicated appendicitis in children / S.Ja. Doleckij, V.E. Shhitinin, A.V. Arapova. – M.: Medicine, 1982.

12. Доржиев Б.Д. Послеоперационные осложнения при аппендикулярном перитоните и оптимизация его лечения: автореф. дис. … канд. мед. наук. 14.00.35./ Б.Д. Доржиев. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 97 с.

Dorzhiev B.D. Postoperative complications in appendicular peritonitis and optimization of its treatment: the author's abstract of the dissertation of candidate of medical sciences. 14.00.35 / B.D. Dorzhiev. – Irkutsk: Irkutsk State Medical University, 2005. – 97 p.

13. Дронов А.В. Лапароскопическая аппендэктомия у детей / А.В. Дронов, В.И. Котлобовский, И.В. Поддубный // Новые медицинские технологии. – 1996. – № 1. – 52 с.

Dronov A.B. Laparoscopic appendectomy in children / A.B. Dronov, V.I. Kotlobovskij, I.V. Poddubnyj // New medical technologies. – 1996. – № 1. – 52 p.

14. Исаков Ю.Ф. Острый аппендицит в детском возрасте / Ю.Ф. Исаков, Э.А. Степанов, А.Ф. Дронов. – М.: Медицина, 1980.

Isakov Ju. F. Acute appendicitis in childhood / Ju.F. Isakov, Je.A. Stepanov, A.F. Dronov. – M.: Medicine, 1980.

15. Лапароскопические операции при абсцедирующих формах аппендикулярного перитонита у детей / О.В. Карасева, В.А. Капустин, А.В. Брянцев // Детская хирургия. – 2005. – №3.– С.25-29.

Laparoscopic operations with abscessed forms of appendicular peritonitis in children / O.V. Karaseva, V.A. Kapustin, A.V. Brjancev // Pediatric surgery. – 2005. – №3. – P. 25–29.

16. Лапароскопические санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните / А.И. Лобаков, А.М. Фомин, В.Б. Грингауз [и др.] // Сб. тезисов IV Международ. конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2000. – С.163-164.

Laparoscopic sanation of the abdominal cavity with diffuse purulent peritonitis / A.I. Lobakov, A.M. Fomin, V.B. Gringauz // Proceedings of the IV International congress on endoscopic surgery. – M., 2000. – P. 163-164.

17. Либов С.Л. Ограниченные перитониты у детей / С.Л. Либов. – М.: Медицина, 1983. – 184 с.

Libov S.L. Limited peritonitis in children / S.L. Libov. – M.: Medicine, 1983. – 184 p.

18. Лукьянова Е.М. Оценка качества жизни в педиатрии / Е.М. Лукьянова // Качественная клиническая практика. – 2002. – №4. – С.14-16.

Lukjanova E.M. Assessment of quality of life in pediatrics / E.M. Lukjanova // Qualitative clinical practice. – 2002. – №4. – P. 14-16.

19. Макоха Н.С. Лечение тяжелых форм разлитого гнойного перитонита открытым способом / Н.С. Макоха // Лечение тяжелых форм разлитого гнойного перитонита открытым способом: Материалы X Пленума Науч. общ-ва хирургов УССР. – Киев, 1967. – С. 116-117.

Makoha N.S. Treatment of severe forms of diffuse purulent peritonitis by the open method / N.S. Makoha // Materials of the X Plenum Scientific Society of Surgeons of the Ukrainian SSR. – Kiev, 1967. – P. 116-117.

20. Макоха Н.С. Открытый метод лечения разлитого гнойного перитонита / Н.С. Макоха. – М.: Медицина, 1967.

Makoha N.S. Open method of treatment of diffuse purulent peritonitis / N.S. Makoha. – M.: Medicine, 1967.

21. Никитина Т.П. Исследование качества жизни в педиатрии: разработка русской версии опросника PedsQL 4,0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8-12 лет/ Т.П. Никитина, А.В. Киштович, Е.И. Моисеенко, А.В. Сабирова // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2003. – №1. –С.35-44.

Nikitina T.P. The study of the quality of life in pediatrics: the development of the Russian version of the questionnaire PedsQL 4.0 Generic Core Scales for assessing the quality of life of children 8-12 years / T.P. Nikitina, A.V. Kishtovich, E.I. Moiseenko, A.V. Sabirova // Bulletin of the Interethnic Center for the Study of the Quality of Life. – 2003. – №1. – P .35-44.

22. Оптимизация хирургического лечения острой спаечной кишечной непроходимости у детей / А.А. Слепцов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – Т.4, №60. – С.15-16.

Optimization of surgical treatment of acute adhesive intestinal obstruction in children / A.A. Sleptsov [et al.] // Yakut medical journal. – 2017. – V.4, №60. – P. 15-16.

23. Профилактика послеоперационных осложнений при деструктивном аппендиците и тифлите / А.А. Власов, Н.А. Окунев, В.В. Сараев, Ю.П. Степанов // Вестн. хирург. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, №5. – С. 60-64.

Prevention of postoperative complications in destructive appendicitis and typhoid / A.A. Vlasov, N.A. Okunev, V.V. Saraev, Ju.P. Stepanov // Herald of surgery named after I.I. Grekov. – 2004. – V. 163, № 5. – P. 60-64.

24. Тараканов В.А. Принципы комплексного лечения детей раннего возраста с гнойно-септическими заболеваниями / В.А. Тараканов, И.В. Нестерова, А.Н. Луняка // Детская хирургия. – 1998. – № 2. – С. 15-18.

Tarakanov V.A. Principles of complex treatment of children of early age with purulent-septic diseases / V.A. Tarakanov, I.V. Nesterova, A.N. Lunjaka // Pediatric surgery. – 1998. – №2. – P. 15-18.

25. Улучшение результатов лечения у детей с хирургической патологией / Ю.М. Вереютин, С.В. Минаев, Н.В. Минаева [и др.] // Здравоохранение Урала. – 2003. – № 6. – С. 22-24.

Improving the results of treatment in children with surgical pathology / Ju.M. Verejutin, C.B. Minaev, N.V. Minaeva [et al.] // Health care of the Urals. – 2003. – №6. – P. 22-24.

26. Этапная диагностика и лечебная тактика при хирургических заболеваниях детского возраста / В.Ф. Доронин, Ю.М. Вереютин, С.В. Минаев [и др.]: Учебно-методическое пособие. – Ставрополь: Изд.СтГМА, 2003. – 131 с.

Stage diagnostics and therapeutic tactics for surgical diseases of childhood: teaching aid / V.F. Doronin, Ju.M. Verejutin, C.B. Minaev [et al.]. – Stavropol: Stavropol State Medical University, 2003. – 131 p.

27. Юдин Я.Б. О методе открытого дренирования брюшной полости при общем перитоните у детей / Я.Б. Юдин, Ю.Д. Прокопенко, А.Ф. Саховский // Актуальные вопросы медицины Кузбасса. – Новокузнецк, 1984. – С. 126-129.

Judin Ja.B. About the method of open drainage of the abdominal cavity in general peritonitis in children / Ja.B. Judin, Ju.D. Prokopenko, A.F. Sahovskij // Actual issues of medicine of Kuzbass. – Novokuzneck, 1984. – P. 126-129.

28. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review, 2010 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee / S.L. Lee, S. Islam, L.D. Cassidy, F. Abdullah [et al]// J Pediatr Surg. 2010 Nov; 45 (11): 2181 – 5.

29. Clark J.J. Laparoscopic drainage of intraabdominal abscess after appendectomy: an alternative to laparotomy in cases not amenable to percutaneous drainage / J.J. Clark, S.M. Johnson // J. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 46. – P.1385-1389.

30. Mikulicz G. Uber die Anwenduhg der Antisepsis bie Laparotomien, mit besonderer Rucksicht auf die Drainage der Peritonealhöhle / G. Mikulicz // Arch.Klin.Chir. – 1881. – Bd.26.– №1. – S. I11-150.

31. Vainrib M. The impact of early sonographic evaluation on hospital admissions of children with suspected acute appendicitis/ M. Vainrib, G. Buklan, M. Gutermacher, L. Lazar [et al]// Pediatr Surg Int. – 2011. Sep; 27 (9): 981 – 4.

Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников, Е.А. Коновалов, Л.В. Айрапетова

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.35
УДК 617.3

По данным литературы, остеоартрозом страдает от 9 до 13% населения планеты. Неправильное или несвоевременное лечение может довольно быстро приводить к агрессивным хирургическим вмешательствам. В статье описаны современные подходы к инъекционной терапии повреждений и заболеваний коленного сустава.

Ключевые слова: гонартроз, консервативное лечение остеоартроза, гиалуроновая кислота, плазма, обогащенная тромбоцитами.

According to the literature, 9 to 13% of the world's population suffers from osteoarthritis. Incorrect or untimely treatment can quickly lead to aggressive surgical interventions. The article describes modern approaches to injectable therapy of the knees injuries and diseases.

Keywords: gonarthrosis, conservative treatment of osteoarthritis, hyaluronic acid, plate rich plasma.

Сегодня отмечается высокая значимость повреждений и заболеваний крупных суставов в экономическом и медико-социальном плане из-за высоких затрат на лечение и реабилитацию, а также в связи с длительным периодом нетрудоспособности или стойкой утратой трудоспособности [1].

Остеоартроз (ОА) – хроническое полиэтиологичное дегенеративно-дистрофическое заболевание, характеризующееся длительным прогрессирующим течением и развитием болевого синдрома [7]. При этом в процесс вовлечены синовиальная оболочка, суставной хрящ и другие околосуставные структуры.

Изучение результатов 31516 артроскопических вмешательств по поводу повреждений и заболеваний крупных суставов показало, что в 63 % случаев имела место патология хряща различной степени, которая требует лечебных мероприятий, в том числе интраартикулярных инъекций [9].

Более 50% обращений в поликлинику пациентов ортопедического профиля связаны с повреждениями и заболеваниями крупных суставов [2]. По литературным данным, остеоартрозом страдает от 9 до 13% населения планеты [8], некоторые говорят об уровне заболеваемости, достигающем 20% [16]. По данным российских авторов, частота артроза коленного сустава жителей Российской Федерации составляет 99,6 чел. на 10 тыс. населения [5]. По некоторым данным, у каждого третьего больного поражаются оба сустава.

Качество жизни пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов значительно ниже, чем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых и респираторных болезнях. Остеоартроз, как и некоторые другие заболевания, обусловливает продолжительное нарушение здоровья, оказывает негативное психологическое и экономическое воздействие на пациентов [3].

Консервативная терапия ОА дает положительный результат при 1-й и 2-й стадиях заболевания. В некоторых ситуациях к консервативному лечению прибегают и при 3-й ст. гонартроза. Основными принципами консервативного лечения являются: купирование болевого синдрома, устранение причин, способствующих прогрессированию заболевания, и восстановление утраченных функций [6].

Наиболее востребованными на сегодняшний день лекарственными средствами при консервативной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава являются препараты гиалуроновой кислоты, плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP) и кортикостероиды [42].

Многие современные исследования сообщают об отличных результатах внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты в виде снижения болевого синдрома и улучшения функции конечности [20, 25, 32].

Интерес представляет работа латиноамериканских коллег, которые изучали влияние внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и традиционного консервативного лечения остеоартроза у собак. В исследование были включены 16 собак, разделенных на 2 группы. Авторы пришли к выводу, что оба метода лечения позволяют снизить клинические проявления остеоартроза, однако в группе с интраартикулярным введением гиалуроновой кислоты результаты были значительно лучше [32].

Инъекции высокоочищенной гиалуроновой кислоты позволяют увеличить вязкость синовиальной жидкости и поглощение сжимающих сил, что является существенным в работе суставов [31].

Исследование химических свойств синовиальной жидкости после введения препарата гиалуроновой кислоты показало, что положительный эффект сохраняется более 6 мес. с максимальным с 5-й по 13-ю нед. Уменьшение болевого синдрома и улучшение функции в суставе в таком случае сопоставимы с приемом НПВС, однако отмечается лучший локальный эффект и отсутствие системного воздействия [15].

В одном из исследований применялись различные препараты гиалуроновой кислоты [26]. Количество инъекций составляло от 3 до 5 в нед. и максимум 11 в течение 23 нед., доза препарата варьировала от 15 до 60 мг. Болевой синдром оценивался по Визуальной аналоговой шкале (VAS) и Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Авторы сообщили, что препараты гиалуроновой кислоты оказывают безопасное и эффективное действие при лечении ОА.

Актуальным остается вопрос относительно внутрисуставного введения глюкокортикоидов. В ревматологии данная группа препаратов используется давно и успешно в лечении ревматоидного артрита [4]. Большинство ортопедов говорят, что в лечении го-

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ: **АЙРАПЕТОВ Георгий Александрович** – к.м.н., доцент, airapetovGA@yandex.ru, **ВОРОТНИКОВ Александр Анатольевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, vorotnikovaa@mail.ru, **КОНОВАЛОВ Евгений Александрович** – ассистент кафедры, Konovalov_Evg@mail.ru, **АЙРАПЕТОВА Лилит Вячеславовна** – клинический ординатор, Airapetovalv@mail.ru.

нартроза глюкокортикоиды возможно применять лишь при остеоартрозе 3-й ст. с выраженным синовитом [17,21].

Интересной представляется работа, в которой сравнивались результаты интраартикулярного введения препаратов гиалуроновой кислоты и кортикостероидов. Полученные результаты свидетельствуют, что в течение 4 нед. после инъекции кортикостероиды позволяют получить лучшие результаты, однако препараты гиалуроновой кислоты имеют более продолжительное и безопасное воздействие [13].

В крупном исследовании, включавшем в себя 606 пациентов с гонартрозом, сравнивали результаты интраартикулярного введения гиалуроновой кислоты, кортикостероидов и плацебо [14]. Максимальную эффективность показала группа с гиалуроновой кислотой на 8, 12 и 24-й нед. после лечения.

Некоторые авторы сообщают, что внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты достоверно понижает уровень ингибитора активации плазминогена в хрящевых и синовиальных культурах, что обеспечивает продолжительное воздействие препарата [23].

Остается открытым вопрос о влиянии возраста на результаты лечения ОА. Некоторые авторы считают, что возраст не влияет на результаты внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты, однако отмечают, что продолжительный результат сохраняется в большей мере у молодых пациентов [30]. Существует мнение, что положительный эффект кортикостероидов может быть пролонгирован повторным введением препарата каждые 3 мес. [28].

Наше мнение сопоставимо с результатами крупных исследований, в которых говорится о наибольшей эффективности введения препаратов гиалуроновой кислоты при 2-й ст. гонартроза, а в некоторых случаях и при 3-й ст.

Все чаще для лечения заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата используется плазма, обогащенная тромбоцитами. По литературным данным, она содержит в себе факторы роста, которые позволяют улучшить регенерацию тканей [10-12]. Остеоартроз является основным показанием к назначению PRP. Следовательно, и большинство исследований направлено на оценку результатов лечения именно гонартроза [22, 27, 29], однако есть небольшое количество статей по лечению коксартроза и артроза голеностопного сустава.

Во многих исследованиях подтвердилась полная безопасность и отсутствие каких-либо осложнений после введения PRP [18, 24]. В одной из крупных работ сравнивались результаты внутрисуставного введения PRP и гиалуроновой кислоты. Авторы сообщали, что плазма позволяет добиться более стойкого и продолжительного эффекта [18].

Несомненный интерес представляет работа, проведенная Д.А. Маланиным и соавт., в которой исследовался 81 пациент с гонартрозом 3-й ст. [4]. В одной из групп авторы трехкратно внутрисуставно вводили PRP, в другой группе методом лечения было оральное применение НПВС. Авторы сообщили об эффективности внутрисуставного введения PRP, которое в течение 9 нед. позволило снизить выраженность болевого синдрома, а также улучшить функцию коленного сустава у пациентов с 3-й ст. гонартроза в период подготовки их к хирургическому лечению.

Актуальным остается вопрос о совместном применении гиалуроновой кислоты и PRP. Нам удалось обнаружить лишь одно упоминание о совместном применении этих препаратов. По данным авторов, введение в полость сустава PRP и гиалуроновой кислоты позволяет суммировать их положительный эффект [19].

Мы считаем, что интраартикулярное введение препаратов при лечении остеоартроза себя полностью оправдывает при начальных стадиях заболевания. При 3-й ст. гонартроза, когда хирургическое лечение противопоказано или пациент отказывается от хирургии, препараты гиалуроновой кислоты или PRP наряду с НПВС также оказывают временный лечебный эффект. Выбор между этими двумя группами препаратов полностью остается за врачом, выполняющим данную манипуляцию.

Необходимо отметить, что только комплексное и индивидуальное лечение пациентов с повреждениями и заболеваниями коленного сустава позволяет добиться положительных результатов и отсрочить хирургическое лечение. Повсеместный рост данной проблематики по-прежнему диктует необходимость поиска эффективных методов терапии.

Литература

1. Багирова Г.Г. Избранные лекции по ревматологии: учеб. пособие / Г.Г. Багирова. – М.: Медицина, 2008. – С. 253.

Bagirova G.G. Selected lectures on rheumatology: manual / G.G. Bagirova. – M.: Meditsina, 2008. – P. 253.

2. Каледа М.И. Современный взгляд на внутрисуставное применение глюкокортикоидов в комплексной терапии ювенильных артритов / М.И. Каледа, И.П. Никишина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – № 95. – С. 55-64.

Kaleda M.I. Modern view of the intra-articular use of glucocorticoids in the complex therapy of juvenile arthritis / M.I. Kaleda, I.P. Nikishina // Pediatrics. Journal of G.N. Speranskiy. - 2016. – №95. – P. 55-64.

3. Мазуров В.И. Остеоартроз: учеб. / В.И. Мазуров, И.А. Онущенко. – СПб., 1999. – С.116.

Mazurov V.I. Osteoarthrosis: manual / V.I. Mazurov, I.A. Onuschenko. – SPb., 1999. – P.116.

4. Маланин Д.А. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д.А. Маланин, В.В. Новочадов, С.А. Демкин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – №3 (73). – С.52-59.

Malanin D.A. Platelet-enriched autologous plasma in the treatment of patients with stage III gonarthrosis / D.A. Malanin, V.V. Novochadov, S.A. Demkin [et al.] // Traumatology and orthopedics of Russia .– 2014. - №3 (73). – P. 52-59.

5. Насонова В.А. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Тер. архив. – 2009. – №81(6). – С. 5-10.

Nasonova V.A. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics / V.A. Nasonova, O.M. Folomeeva, Sh.F. Erdes // Ter. Archive. – 2009. – №81 (6). – P. 5-10.

6. Химич С.Д. Местное применение хондропротекторов в комплексном лечении гонартроза I–II степени / Химич С.Д. // Медицина транспорта Украины. – 2010. – 1. – С. 53–56.

Khimich S.D. Local application of chondroprotectors in complex treatment of gonarthrosis of the I-II degree / S.D. Khimich // Medicine of transport of Ukraine. – 2010. – №1. – P. 53-56.

7. Хитров Н.А. Полиморфизм болевого синдрома при остеоартрозе, обезболивающая и противовоспалительная терапия / Н.А. Хитров // Трудный пациент. – 2011. – №9(4). – С.49–53.

Khitrov N.A. Polymorphism of pain syndrome in osteoarthritis, analgesic and anti-inflammatory therapy / N.A. Khitrov // Difficult patient. – 2011. – №9 (4). – P. 49-53.

8. Чичасова Н.В. Клиническое обоснование применения различных форм препарата терафлекс при остеоартрозе / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2010. - №4. – С.59–64.

Chichasova N.V. Clinical substantiation of application of various forms of teraflex preparation in osteoarthritis / N.V. Chichasova // Modern rheumatology. – 2010. – №4. – P. 59-64.

9. Albert W. Tucker. The Evaluation of refrigerated and Frozen Osteochondral Allografts in the Knee / Albert W. Pearsall, Sudhakar G. Madanagopal, Joseph A. // Tucker Surgical Science. – 2011. – 2. – P. 232-241.

10. Andia I. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates /Andia I, Abate M. // Regen Med. – 2013. – 8(5). – P. 645-658.

11. Andia I. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? Expert / Andia I, Abate M. // Opin Biol Ther. – 2014. – 14(5). – P. 635-649.

12. Andia I. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol /Andia I, Maffulli N. // 2013. – 9(12). – P. 721-730.

13. Bannuru R.R. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis-meta-analysis / Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R. // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – 19(6). – P. 611-619.

14. Bannuru R.R. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – 61. – P. 1704-1711.

15. Bellamy N. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee / Bellamy N, Campbell J, Robinson V. // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – 2. – P. 118-124.

16. Bozic K.J. Medicare and the orthopaedic surgeon: challenges in Providing, Financing, and Accessing Muscoskeletal care for the elderly / Bozic K.J., Cramer B., Albert T.J. // Bone Joint surg [Am]. – 2010. – 92. – P. 1568-1574.

17. Castaneda S. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment / Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R. // Biochem Pharmacol. – 2012. – 83(3). – P. 315–23.

18. Chang K.V. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic re-view and meta-analysis / K.V. Chang, C.Y. Hung, F. Aliwarga [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2014. – 95(3). – P.562-575.

19. Chen W.H. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich The Conservative Management of Osteoarthritis — Hyaluronic Acid, Platelet Rich Plasma or the Combination// Chen W.H, Lo W.C, Hsu W.C [et al.] / Bioma-terials. – 2014. – 35(36). – P. 9599-9607.

20. Duymus T.M. «Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options» / Duymus T.M., S. Mutlu, B. Dernek // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. – 2016. – 2. – P. 122-128.

21. Goldring M.B. Osteoarthritis / Goldring M.B., Goldring S.R. // J. CellPhy-siol. – 2007. – 213 (3). – P. 626–34.

22. Guler O. Comparison of short-term results of intraarticular platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid treatments in early-stage gonarthrosis patients / O. Guler, S. Mutlu, M. Isyar // Eur. J. Orthop Surg Traumatol. – 2014. – 5. –P.84-89.

23. Hsieh Y.S. Effects of different molecular weight hyaluronan products on the expression of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases during the early stage of osteoarthritis / Hsieh Y.S., Yang S.F., Lue K.H. [et al.]// J. Orthop Res. – 2008. – 26. – P. 475-484.

24. Khoshbin A. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis/ Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D. [et al.] // Arthroscopy. – 2013. – 29(12). – P. 2037-2048.

25. Maheu E. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys / Maheu E., Rannou F. // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2016. – 45. – P. 28–33.

26. Miller L.E. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized, Saline-Controlled Trials / Miller L.E., Block J.E.// Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. – 2013. – 6. – P. 57-63.

27. Pourcho A.M. Intraarticular Platelet-Rich Plasma Injection in the Treatment of Knee Osteoarthritis: Review and Recommendations / Pourcho A.M., Smith J., Wisniewski S.J. // Am J Phys Med Rehabil. – 2014. – 4. – P. 54-58.

28. Raynauld J.P. Safety and effi-cacy of longterm intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Raynauld J.P., Buckland-Wright C., Ward R. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – 48. – P. 370-377.

29. Rodriguez-Merchan E.C. Intraarti-cular Injections of Platelet-rich Plasma (PRP) in the Management of Knee Osteoarthritis / Rodriguez-Merchan E.C. // Arch Bone Jt Surg. – 2013. – 1. – P. 5-8.

30. Sinusas K. Osteoarthritis: diagno-sis and treatment / Sinusas K. // Am Fam Physician. – 2012. – 85. – P. 49-56.

31. Strand V. A multicenter, randomi-zed controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee / Strand V., Baraf H.S., Lavin P.T. // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. – 20. – P.350-356.

32. Z´oboli A.A. Prospective randomized clinical trial single and weekly viscosupplementation / Z´oboli A.A., Rezende M.U., Campos G.C. // Acta Ortopedica Brasileira. – 2013. – 21(5). – P.271–275.

Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык, С.А. Евсеева

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.37
УДК 616.12-007.2-053.1-053.2

В статье представлен обзор основных социально-гигиенических и медико-биологических факторов риска развития врожденных пороков сердца (ВПС) у детей. Определение факторов риска имеет большое значение при оценке и прогнозировании частоты ВПС в популяции.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, фактор риска, дети, беременные.

The article presents an overview of the main socio-hygienic and medico-biological risk factors of congenital heart defects (CHD) in children. Determination of risk factors is essential in estimating and forecasting the frequency of CHD in the population.

Keywords: congenital heart defect, risk factor, children, pregnant women.

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют гетерогенную группу заболеваний, включающую изолированные, сочетанные и комбинированные аномалии мультифакториальной этиологии. В связи с этим изучение факторов риска развития ВПС является одним из ключевых моментов в организации первичной профилактики данной патологии. Общеизвестно, что большинство регистров нацелены на выявление возможных факторов, способствующих формированию мутационных процессов как на индивидуальном, так и популяционном уровнях [2, 4]. Ведущие факторы риска развития ВПС у детей можно условно разделить на три группы: социально-гигиенические, медико-биологические и внешнесредовые факторы. Около 90% ВПС являются мультифакториальными, зависящими от сочетанного воздействия наследственных факторов и факторов окружающей среды [9].

1. Социально-гигиенические факторы риска развития врожденных пороков сердца. По данным ряда исследований, к социальным факторам риска относят: возраст матери на момент родов старше 35 лет, рождение детей вне брака, наличие более 4 беременностей в анамнезе, уровень доходов в семье, характер питания матери, уровень образования матери и отца [13, 10].

В исследовании А.Р. Сафиуллиной (2012) показано, что диагностический коэффициент развития врожденных септальных пороков сердца в отношении признака «неполная семья» оказался максимальным – 9 баллов при пороговом значении 2 и более баллов; более четырех беременностей – 5 баллов; коэффициент признака «высшее образование матери и отца» имел отрицательное значение (-3 и -5 баллов соответственно). Учитывая, что специальности родителей со средним образованием и образованием ниже среднего зачастую

НЕЛУНОВА Туяра Ивановна – врач кардиолог ПЦ РБ№1-НЦМ, аспирант СПбГПМУ, nelunova-ti@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП, проф.-исследователь МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, bourtsevat@yandex.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии СПбГПМУ, chasnyk@gmail.com; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru.

были связаны с вредоносными воздействиями профессиональных факторов (контакт с горюче-смазочными материалами, дезинфицирующими растворами, строительными материалами и т.д.), становится понятным влияние уровня образования родителей на повышенный риск рождения детей с врожденными аномалиями системы кровообращения. Кроме того, можно предположить, что родители с высшим образованием более тщательно контролируют свое здоровье, планируют беременность и имеют лучший контакт с гинекологом, ведущим наблюдение за беременностью. Определенную роль в увеличении риска развития врожденных аномалий может играть и более часто встречающаяся алкогольная, никотиновая или наркотическая зависимость у беременных с низким уровнем образования. При этом не было обнаружено неблагоприятного влияния жилищно-бытовых условий проживания семьи на увеличение риска врожденных септальных пороков сердца [11].

Несколько другими оказались значимые социальные факторы риска в исследовании, проведенном в Приморском крае среди детей с врожденными аномалиями развития. Авторы отнесли к ним повышенную урбанизированность территорий (83%), возраст матери моложе 25 лет (48,5%), первую по счету беременность (42,4%) и отсутствие постоянной работы (33%) [12].

Эти данные находят свое подтверждение в исследовании Zhu Z. (2016), установившем в качестве факторов риска ВПС низкий образовательный уровень матери, возраст матери старше 35 лет, неправильный образ жизни. При их сочетании относительный риск ВПС возрастает до 12,25 [28]. Возраст отца на момент зачатия некоторые авторы также относят к факторам риска ВПС новорожденных [25].

Характер питания матери также может оказать влияние на вероятность рождения детей с ВПС. Так, ожирение матери, нерациональное питание во время беременности с недостаточным потреблением фолиевой кислоты, витаминов группы В и железа, ведущим к развитию анемии, а также белков признаны факторами риска ВПС у детей [24]. Эпидемиологическое исследование распространенности пороков развития в регионе Китая, характеризующемся дефицитом цинка и повышенным содержанием меди в продуктах питания, выявило у местного населения большую частоту пороков сердца, чем в областях с нормальным содержанием этих микроэлементов [17].

В китайской провинции Shanxi, характеризующейся низким потреблением зеленых овощей, фруктов, мяса, содержащих белки, ретинол, рибофлавин, витамин Е, селен (в среднем на 9-77% ниже рекомендуемых норм), отмечаются самые высокие уровни рождения детей с ВПС. Среднее значение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови женщин, родивших детей с ВПС, составляло 9,6 нмоль/л, что было значительно ниже уровня этого витамина в крови женщин, имеющих здоровых детей (14,03 нмоль/л) [16].

Метаанализ возможной ассоциации между социально-экономическим статусом матери и развитием ВПС показал отрицательную связь между уровнем образования, семейного дохода, профессиональной занятости матери и повышением риска ВПС: 11% (RR=1,11); 5% (RR=1,05) и 51% (RR=1,51) соответственно. Сделан вывод о том, что низкий уровень материнского социального и экономического положения имеет умеренную ассоциацию с увеличением риска развития врожденных аномалий системы кровообращения [23].

2. Медико-биологические факторы риска развития врожденных пороков сердца. К значимым факторам риска рождения детей с врожденными пороками развития относятся патологическое течение беременности, отягощенный акушерский анамнез, особенности течения настоящей беременности и родов.

Учитывая, что беременность сопровождается перестройкой иммунной и нейроэндокринной систем матери, некоторые авторы объясняют риск развития врожденных аномалий, в том числе ВПС, стимуляцией клеточного иммунитета с продукцией антител к антигенам отцовского происхождения, образованием прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), ингибирующего цитотоксические лимфоциты матери, что в дальнейшем ведет к повреждению трофобласта и усилению Th2-иммунного ответа. Установлено, что отклонения в соотношении Th1/Th2 приводят к нарушениям иммунологических взаимоотношений матери и плода, внутриутробного развития плода с формированием врожденных пороков и патологическим родам [19].

В некоторых исследованиях указывается на роль эндотоксина грамотрицательных бактерий кишечника матери, образующегося в повышенных количествах при гипоксии или кишечной патологии, в качестве фактора риска для нарушений внутриутробного развития плода и дисфункции его органов [21].

Гипоксические состояния, связанные с патологией системы кровообращения или анемическим синдромом, также способны приводить к изменениям энергообеспечения процессов развития плода, а также могут усиливать неблагоприятное действие других факторов риска, таких как курение, инфекционные процессы, наследственные факторы [5].

В исследовании С.В. Медведевой (2016) в группе матерей, родивших детей с ВПС, основными факторами риска служили предшествующие выкидыши и аборты (21,5%), бесплодие с соответствующим лечением (4%), злоупотребление алкоголем и курением во время беременности (5,7 и 20,8% соответственно), мертворождения в анамнезе (1,8%), соматическая патология, в первую очередь, анемия (48,8%), патология мочевыделительной системы (27,7%), кардиоваскулярная патология (вегето-сосудистая дистония, артериальная гипертония) – 17,4%, заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет (14,5%), патология органов пищеварения (7,1%), дыхательной системы (5,1%). К патологии беременных, способной оказать влияние на развитие ВПС, были отнесены хроническая фетоплацентарная недостаточность (38%), токсикоз (22,2%), угроза прерывания беременности (32,6%) [8].

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии связи между гипертонией беременных и врожденными пороками сердца у их потомков. Так, систематический анализ с метаанализом, включивший 16 клинических исследований, демонстрировал повышение относительных рисков ВПС как в случае гипертонии, подверженной лечению (RR=2,0), так и при нелеченой гипертонии (RR=1,8). Этот факт может быть объяснен возможным тератогенным влиянием антигипертензивных препаратов [22].

Систематический обзор, проведенный в 2015 г. на примере 12 исследований, свидетельствует о том, что прегестационный диабет является значимым фактором риска ВПС. При этом хороший гликемический контроль снижает этот риск [18].

Одной из причин развития ВПС некоторые авторы называют наличие персистирующей внутриклеточной инфекции, которая в дальнейшем приводит к стойкому снижению иммунного ответа [15]. Диагностика пороков развития в антенатальном периоде при этом значительно затруднена в связи

с тем, что внутриутробное инфицирование плода в подавляющем большинстве случаев протекает в субклинической форме или бессимптомно [1].

Подтверждением этих данных служат результаты исследования Н.П. Котлуковой, демонстрировавшие, что у более 97% новорожденных, имеющих врожденную кардиоваскулярную патологию, была установлена смешанная вирусная инфекция, тогда как у здоровых новорожденных этот показатель составил 27,0% [7]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, показавшем, что у новорожденных со сложными ВПС иммуноглобулины класса G к вирусу простого герпеса (HSV) и цитомегаловирусу (CMV) встречались в 96 и 38% соответственно [3].

Ретроспективное когортное исследование взаимосвязи между наличием вирусной инфекции (грипп, краснуха, корь, ветрянка, гепатит), а также приемом антибиотиков, токолитиков, противосудорожных препаратов, жаропонижающих средств и анальгетиков, противоопухолевых препаратов, фолиевой кислоты и контрацептивов и развитием ВПС на протяжении периода с 6 мес. до начала беременности и до момента пренатального обследования 5381 новорожденного показало статистически значимые различия в когорте детей с ВПС и когорте здоровых детей в отношении гриппозной инфекции, токолитических препаратов и контрацептивов в анамнезе матерей [27].

В исследовании Т.В. Осьмирко установлено, что относительный риск развития ВПС при наличии TORCH-синдрома (токсоплазмоз в сочетании с другими инфекциями, такими как микоплазмоз, хламидиоз, листериоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес) у новорожденных детей составляет 2,91 (0,64-12,26). При этом общая частота выявления лабораторно подтвержденных случаев TORCH-инфекций среди новорожденных с клиническими проявлениями, характерными для внутриутробной инфекции, составила 18,9% [6].

Доказанная тератогенная активность характерна для достаточно большого количества лекарственных препаратов, к которым, в первую очередь, относят цитостатики, некоторые антибиотики (аминогликозиды), соли ртути, некоторые противосудорожные средства, эстрогены, препараты вальпроевой кислоты, препараты для лечения псориаза.

Тератогенное действие противосудорожных препаратов вызвано дефицитом фолиевой кислоты, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот у плода. Так, исследование японских ученых показало, что прием вальпроевой кислоты во время беременности повышает риск развития ВПС у новорожденных в 7 раз в сравнении с другими противоэпилептическими препаратами [26]. Напротив, прием фолиевой кислоты беременными женщинами имел положительную ассоциацию со снижением относительного риска развития ВПС до 0,72 [23].

Известно, что до 75 % женщин страдает кандидозным вульвовагинитом хотя бы один раз в жизни, особенно в течение репродуктивного возраста. Поскольку около половины всех беременностей являются незапланированными, велик риск экспозиции флуконазолом во время беременности. При этом систематический обзор соответствующих исследований не показал значимого увеличения риска врожденных пороков развития в целом при использовании флуконазола в течение первого триместра беременности. Относительный риск развития ВПС при приеме препарата составил 1,29, что требует дальнейших исследований в этом направлении [14].

В литературе также имеются сведения о повышении риска ВПС при употреблении в первом триместре синтетических аналогов андрогенных стероидных гормонов. Таким же эффектом обладают и прогестероны (медроксипрогестерон) [20].

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что факторы риска имеют большое значение при оценке и прогнозировании частоты развития врожденных пороков сердца.

Литература

1. Башмакова М.А. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения / М.А. Башмакова, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. – №5. – С. 17-22.

Bashmakova M.A. Congenital and perinatal infections: problems and solutions / M.A. Bashmakova, A.M. Savicheva // Journal of obstetrics and women's diseases. – 2010. - №5. - P. 17-22.

2. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. - 2004. – № 3. - С. 56-66.

Volodin N.N. New technologies in solving problems of perinatal medicine / N.N. Volodin // Pediatrics. - 2004. - № 3. - P. 56-66.

3. Воробьева А.М. Исследование системы иммунитета при сложных врожденных пороках сердца у серопозитивных новорожденных к вирусам простого герпеса I и II типа, цитомегаловирусу, токсоплазме / А.М. Воробьева, Н.Н. Руденко, Е.Я. Беспалова // Вестник аритмологии. - 2002. - С. 54.

Vorob'eva A.M. Study of the immune system for complex congenital heart defects in newborns seropositive to the virus of herpes simplex type I and II, cytomegalovirus, toxoplasma / A.M. Vorob'eva, N.N. Rudenko, E.Y. Bespalova // Bulletin of Arrhythmology. - 2002. - P. 54.

4. Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в РФ / Н.С. Демикова, Б.А. Кобринский. – М: Пресс-Арт, 2011. – 236 с.

Demikova N.S. Epidemiological monitoring of congenital malformations in the Russian Federation / N.S. Demikova, B.A. Kobrin. - M: Press Art, 2011. - 236 p.

5. Иванов Д.О. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – №1. – С.61-68.

Ivanov D.O. Analysis of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of internal organs in children / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, O.O. Shemyakina // V.A. Almazov Bulletin of the Federal center of heart, blood and endocrinology. - 2012. - №1. - P. 61-68.

6. Клинико-эпидемиологическое обоснование и определение факторов риска рождения детей с TORCH-синдромом/ Т.В. Осьмирко, Л.В. Лялина, В.О. Атласов [и др.] // Медицинский альманах. - 2015. - Т. 40, № 5. - С. 75-79.

Clinical-epidemiological study and determination of risk factors of children birth with TORCH-syndrome / T.V. Osmirko, LV. Lyalina, V.O. Atlasov [et al.] // Medical almanac. - 2015. - Vol. 40, №5. - P. 75-79.

7. Котлукова Н.П. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова, Л.И. Жданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. – № 3. - С. 28-33.

Kotlukova N.P. Modern ideas about the mechanisms of development of cardiovascular disease in children of early age / N.P. Kotlukova, L.V. Simonova, L.I. Zhdanova // Russian bulletin of perinatology and pediatrics. - 2003. - № 3. - P.28-33.

8. Медведева С.В. Анализ факторов риска врожденных пороков сердца у детей и подростков Амурской области / С.В. Медведева, Т.В. Заболотских, Н.Б. Данилова // Амурский медицинский журнал. - 2016. – Т.14, №2. - С.44-47.

Medvedeva S.V. Analysis of risk factors of congenital heart defects in children and adolescents of Amur region / S.V. Medvedeva, T.V. Zabolotskikh, N.B. Danilova // Amur medical journal. - 2016. - Vol. 14. - № 2. - P. 44-47.

9. Медико-социальная значимость врожденных пороков развития / Г.И. Заборовский, Е.М. Тищенко, Н.В. Шетик [и др.] // Журнал ГрГМУ. - 2006. – № 3. - С. 35-36

Medical and social significance of congenital malformations / G.I. Zaborowski, E.M. Tishchenko, N.V. Shetic [et al.] // Journal of the GMU. - 2006. - № 3. - P. 35-36.

10. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков/ О.А. Мутафьян. - СПб., 2005. - С. 129–319.

Mutafian O.A. Defects and small anomalies of the heart in children and adolescents / O.A. Mutafian. - SPb., 2005. - P. 129-319.

11. Сафиуллина А.Р. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца / А.Р. Сафиуллина, Л.В. Яковлева // Современные проблемы науки и образования. - 2012, №4 (Электронный журнал) URL: www.science-education.ru/104-6678.

Safiullina A.R. Analysis of risk factors of congenital heart septal defects / A.R. Safiullina, L.V. Yakovleva // Modern problems of science and education. - 2012. - №4 (Electronic journal) URL: www. science-education.ru/104-6678.

12. Смирнова А.Ю. Пренатальная диагностика и факторы риска рождения ребенка с врожденными аномалиями в приморском крае/ А.Ю. Смирнова, М.Б. Хамошина, Л.Б. Заякина // Вестник РУДН, сер. Медицина. - 2009. – № 5. - С.54-63.

Smirnova A.Yu. Prenatal diagnosis and risk factors the birth of a child with congenital anomalies in the Primorye territory / A.Yu. Smirnova, M.B. Khamoshina, L.B. Sakina // Bulletin of RPFU, series Medicine. - 2009. - №5. - P. 54-63.

13. Турица А.А. Врожденные пороки сердца у детей (эпидемиология, принципы профилактики): дис. к.м.н. / А.А. Турица. - М., 2001. - 130 с.

Turitsa A.A. Congenital heart defects in children (epidemiology, prevention): thesis of cand. of med. scie / A.A. Turitsa. - M., 2001. - 130 p.

14. Alsaad A.M. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: A systematic review and meta-analysis / A.M. Alsaad, Y.C. Kaplan, G. Koren // Reprod Toxicol. - 2015. Vol. 52. - P.78-82.

15. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.W. Park, Y.S. Choi, K.S. Kim [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol.10, №9. - e 0138114.

16. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China / B.Y. Zhang, T. Zhang, L.M. Lin [et al.] // Biomed Environ Sci. - 2008. – Vol.21, №1. - P.37-44.

17. Correlation between congenital heart defects and maternal copper and zinc concentrations / H. Hu, Z. Liu, J. Li [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. - 2014. – Vol.100, №12. - P.965-972.

18. Diabetes and congenital heart defects: a systematic review, meta-analysis, and modeling project / R.M. Simeone, O.J. Devine, J.A. Marcinkevage [et al.] // Am J Prev Med. - 2015. – Vol.48, №2. - P.195-204.

19. Gestational immunology / S. Sarafana., R. Coelho., A. Neves [et al.] // Acta Med. Port. - 2007. – Vol. 20 (4), № 3. - P. 355–358.

20. Hook E.B. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of data reanalysis from a large prospective study / E.B. Hook /// Teratology. - 1994. – Vol. 49, №3. - P.162-166.

21. Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease / N. Pathan, M. Burmester, T. Adamovic [et al.]// Am J Respir Crit Care Med. - 2011. – Vol. 184, №11. – C.1261-1269.

22. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Ramakrishnan, L.J. Lee, L.E. Mitchell [et al.] // Pediatr Cardiol. - 2015. – Vol. 36, № 7. – P.1442-1451.

23. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies / D. Yu, Y. Feng, L. Yang [et al.] // PLoS One. - 2014. – Vol.10, №9. – e111056.

24. Preconception care: nutritional risks and interventions / S.V. Dean, Z.V. Lassi, A.M. Imam [et al.] // Reprod Health. - 2014. – Vol.11. – Suppl 3:S3.

25. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital / S. Abqari, A. Gupta, T. Shahab [et al.] // Ann Pediatr Cardiol. - 2016. – Vol. 9, №3. - P.216-221.

26. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis / M. Tanoshima, T. Kobayashi, R. Tanoshima [et al.] // Clin Pharmacol Ther. - 2015. – Vol. 98, №4. – P. 417-441.

27. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus / Q. Liang, W. Gong, D. Zheng [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. - 2016.

28. Who Should Be Targeted for the Prevention of Birth Defects? A Latent Class Analysis Based on a Large, Population-Based, Cross-Sectional Study in Shaanxi Province, Western China / Z. Zhu, Y. Cheng, W. Yang [et al.] // PLoS One. - 2016. – Vol.16, №11(5) . – e0155587.

О.Н. Иванова

КУРС «ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА В ПЕДИАТРИИ» В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА СВФУ им. М.К. АММОСОВА

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.38
УДК 616.01/-099

В статье освещен новый курс «Вакцинопрофилактика в педиатрии», разработанный и внедренный в образовательный процесс студентов Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова в 2016 г. в соответствии с новыми образовательными стандартами.

Ключевые слова: практические навыки, компетенции, образовательный стандарт, элективный курс, рабочая программа, самостоятельная работа студента, методические рекомендации, клинические дисциплины, неотложная помощь, ситуационные задачи.

The article highlights the new course «Vaccine prophylaxis in pediatrics», developed and implemented in the educational process of students of the medical institute in 2016 in accordance with the new educational standards.

Keywords: practical skills, competences, educational standard, elective course, work program, independent work of the student, methodical recommendations, clinical disciplines, emergency help, situational tasks.

Введение. С 2016 г. в медицинских вузах страны обучение студентов проходит по новым образовательным стандартам. До этого времени подготовка студентов в медицинских вузах не позволяла студентам старших курсов участвовать в оказании медицинской помощи, а выпускникам - работать врачами, так как в процессе обучения слишком мало внимания уделялось практике. Это приводило к проблемам с кадрами. Поэтому по новым стандартам в медицинских вузах, начиная с младших курсов, будет больше времени уделяться практическим занятиям.

С целью введения практических методов обучения в образовательный процесс подготовки студентов Медицинского института СВФУ в 2016 г. был разработан и внедрен новый курс «Вакцинопрофилактика в педиатрии».

Первый выпуск специалистов, подготовленных по новым стандартам, был в 2016–2017 гг. Таким образом, с 2017 г. отпала необходимость в интернатуре как в переходном этапе послевузовской подготовки (между получением диплома об окончании вуза и началом самостоятельной профессиональной деятельности). Вчерашние студенты сразу после окончания вуза смогут самостоятельно работать на должностях участкового терапевта, участкового педиатра в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Правда, чтобы получить право работать, им придется пройти аккредитацию. Она будет отличаться от действующей системы сертификации тем, что станет системой допуска к конкретным видам медицинской деятельности [1-5].

С **целью** введения практических методов обучения в образовательный процесс студентов Медицинского института был разработан и внедрен новый курс «Вакцинопрофилактика в педиатрии». Разработаны рабочая программа дисциплины и учебно-методический курс дисциплины с учетом выполнения всех необходимых компетенций.

Результаты внедрения. Важно подчеркнуть, что формируемый у студентов набор компетенций должен быть ориентирован на смысловую составляющую ведущих видов врачебной деятельности. Так, в образовательном процессе, построенном на основе компетентностного подхода,

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadoctor@list.ru.

устанавливается некая зависимость между знаниями и умениями, подчиненность приобретаемых знаний профессиональным умениям. Это, в свою очередь, способствует тому, что образование становится для студента личностно значимым [1-4].

Особое внимание в обучении дисциплины «Вакцинопрофилактика в педиатрии» уделяется вопросам поствакцинальных осложнений и поствакцинальным реакциям. Преподавателями разработаны лекции с подробным изложением учебного материала. В соответствии с этим были подготовлены и утверждены к публикации методические рекомендации и указания для студентов. Особое значение уделялось организации самостоятельной работы студентов, которая является одной из важнейших составляющих учебного процесса и условием развития компетентности студентов. Работая самостоятельно, студенты не только прочно и глубоко усваивают предметный учебный материал, но и развивают навыки исследовательской и профессиональной деятельности, умения работать с учебной и научной литературой, способность принимать ответственные и конструктивные решения в различных кризисных ситуациях.

В процессе обучения дисциплины огромное внимание уделяется календарю профилактических прививок. В конце обучения студенты должны свободно ориентироваться в сроках проведения прививок.

Организация самостоятельной работы студентов осуществляется с учетом дидактических принципов, отражающих специфику данного направления педагогической деятельности в вузе. К ним относятся следующие принципы: единства учебной (аудиторной) и самостоятельной (внеаудиторной) деятельности студентов; индивидуализации и дифференциации; профессиональной направленности, способствующей переводу учебно-познавательной деятельности студентов в профессионально-педагогическую; сознательности и творческой активности студентов; посильной трудности заданий для самостоятельной работы, учета времени на их выполнение; систематичности, последовательности и преемственности организации самостоятельной работы. Самостоятельная работа подразумевала использование в подготовке студентов к занятиям ситуационных задач и тестов, разработанных к каждому занятию.

Зачет по дисциплине включал контроль приобретенных практических навыков.

Выводы:

1. Изменение образовательного процесса – необходимое условие для формирования клинической компетентности студентов.

2. Внедрение новых клинических дисциплин способствует приобретению студентами профессиональных знаний и умений.

Литература

1. Болотов В.А. Компетентностная модель: от идеи к образовательной программе/ В.А. Болотов, В.В. Сериков // Педагогика. – 2003. – №3. – С. 8-15.

Bolotov V.A. Competence model: from idea to educational program / V.A. Bolotov, V.V. Serikov // Pedagogics. – 2003. – №3. – P. 8-15.

2. Бондаревская Е.В. Парадигмальный подход к разработке содержания ключевых педагогических компетенций / Е.В. Бондаревская, С.В. Кульневич // Педагогика. – 2004. – №10. – С. 23-31.

Bondarevskaya E.V. Paradigm approach to the development of the content of key pedagogical competencies / E.V. Bondarevskaya, S.V. Kulnevich // Pedagogics. – 2004. – №10. – P.23-31.

3. Лебедев О.Е. Компетентностный подход в образовании / О.Е. Лебедев // Школьные технологии. – 2004. – №5. – С. 3-7.

Lebedev O.E. Competence approach in education / O.E. Lebedev // School technologies. – 2004. – №5. – P. 3-7.

4. Медуницин Н.В. Вакцины будущего / Н.В. Медуницин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №6. – С. 4-8.

Medunitsyn N.V. Vaccines of the future / N.V. Medunitsyn // Epidemiology and infectious diseases. – 2008. – № 6. – P. 4-8.

5. Хуторской А.В. Ключевые компетенции как компонент личностно-ориентированной парадигмы образования / А.В. Хуторской // Народное образование. – 2003. – № 2. – С. 58-64.

Khutorskoy A.V. Key competences as a component of personality-oriented education paradigm / A.V. Khutorskoy // Public education. – №2. – 2003. – P. 58-64.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Х.А. Куртанов, Т.Н. Александрова, Н.И. Павлова, И.И. Мулина, И.Е. Соловьева, М.А. Варламова, Л.М. Неустроева, А.Т. Дьяконова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ДЕБЮТЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.39
УДК 616.411-033.972

В статье представлен клинический случай хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ) у мужчины 57 лет, первым проявлением которого явился острый Q-позитивный инфаркт миокарда. Пациенту успешно проведена реканализация, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием передней нисходящей коронарной артерии. На основании тромбоцитоза и данных миелограммы выставлен диагноз впервые выявленная эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного латентного течения ЭТ. Отсутствие ярко выраженной клинической картины и патогномоничных симптомов затрудняет своевременную диагностику ХМПЗ.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, тромбозы, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда.

This article presents a clinical case of chronic myeloproliferative disease (CPMD) in 57-years-old male, which first manifested with acute Q-positive myocardial infarction. The patient successfully underwent recanalization, transluminal balloon angioplasty with stenting of the anterior descending coronary artery. Based on thrombocytosis and bone marrow examination the patient was diagnosed with essential thrombocythemia. This case demonstrates the possible insidious onset of the disease. The absence of typical presentation further complicates the diagnosis of CMPD.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, thrombosis, cardiovascular complications, myocardial infarction.

ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с., руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Никоновна** – м.н.с., врач гематолог, alexandrova_tuyara@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., вед.н.с., solnishko_84@inbox.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., **НЕУСТРОЕВА Лена Михайловна** – м.н.с., **ДЬЯКОНОВА Александра Тимофеевна** – м.н.с.; **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внештат. гематолог МЗ РС(Я), зав. отд. КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ; **СОЛОВЬЕВА Ирина Еремеевна** – врач гематолог КДЦ ГАУ РС(Я) РБ№1-НЦМ.

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) являются клональными заболеваниями, возникающими на уровне стволовой кроветворной клетки. Пусковым механизмом развития данной группы заболеваний является точечная соматическая мутация в 14-м экзоне гена *JAK2*, приводящая к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 (*JAK2V617F*) полипептидной цепи. В результате мутации наблюдается гиперактивация продукта гена – *JAK2* тирозинкиназы, ключевого фермента JAK2/STAT-киназного пути, приводящая к бесконтрольной пролиферации клеток миелоидного ростка [1]. К настоящему времени частота выявления JAK2V617F мутации среди пациентов с истинной полицитемией (ИП) составляет 97%, эссенциальной тромбоцитопенией (ЭТ) – 55% и первичным миелофиброзом (ПМФ) – 65% [8].

Основной причиной, приводящей к инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов с ЭТ и ИП, является склонность к тромбозам [2]. При ЭТ артериальные тромбозы преобладают над венозными, которые более характерны для ИП. У больных ЭТ, как правило, отмечаются микроциркуляторные нарушения, обычно их сопровождают такие проявления, как эритромелалгия и транзиторные неврологические нарушения. Характерны также геморрагические осложнения, обусловленные снижением концентрации фактора Виллебранда в плазме в результате его связывания с рецепторами гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов [4].

ХМПЗ встречаются в основном среди лиц старшего возраста (средний возраст 55 лет), соматический статус которых значимо отягощен факторами сердечно-сосудистого риска. Такие коморбидные состояния, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, метаболические нарушения и образ жизни, в разы повышают риск сосудистых катастроф в данной когорте больных [5, 6]. Часто наблюдаются случаи латентного течения миелопролиферативного заболевания, когда клиническая картина заболевания представлена лишь тромбозами. На момент диагностики заболевания тромбозы различных локализаций встречаются у 31,2% больных ЭТ [11]. Полицитемия или тромбоцитоз могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей и затрудняет диагностику ХМПЗ. Несвоевременная диагностика данных заболеваний может привести к развитию фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульты, тромбозы вен портальной системы.

Цель работы: продемонстрировать клинический случай миелопролиферативного заболевания, дебютировавшего острым инфарктом миокарда.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской карты больного Б., наблюдающегося у гематолога г. Якутска с 2014 г.

Клинический случай

Больной Б., мужчина 57 лет, заболел остро в декабре 2013 г. – приступ ангинозных болей, не купирующихся приемом нитроглицерина. Экстренно был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии, где на основании ЭКГ, ЭХОКГ, динамики кардиоспецифических ферментов выставлен диагноз Q-позитивный передне-перегородочный инфаркт миокарда. При поступлении у больного в общем анализе крови отмечаются умеренный тромбоцитоз (421·10⁹/л), анемия легкой степени (эритроциты 3,49·10⁹/л, гемоглобин 107 г/л), СОЭ 13 мм/ч, лейкоцитарная формула без изменений; в биохимическом анализе крови – гипергликемия (сахар крови 6,1 ммоль/л), дислипидемия (общий холестерин 5,4 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 3,8 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) 1,2 ммоль/л). Ранее приступы стенокардии отрицает, курит более 20 лет по 5-7 сигарет в день. В анамнезе – артериальная гипертензия 3-й степени без медикаментозной терапии, варикозное расширение вен нижних конечностей, по поводу которого в 2011 г. была произведена флебэктомия слева. В стационаре экстренно выполнена селективная коронароангиография (СКАГ), где выявлен окклюзивный тромбоз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) левой коронарной артерии (ЛКА). Проведена реканализация, транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБКА) со стентированием ПНА и назначено медикаментозное лечение – антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы ангиотензин превращающих ферментов (иАПФ), бета-блокаторы, статины. В динамике за период стационарного лечения отмечается нарастание уровня тромбоцитов до 864·10⁹/л. Выписан из стационара на 15-е сут в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота 125 мг + клопидогрел 75 мг, метопролол 25мг, ивабрадин 5мг, розувастатин 10 мг).

К гематологу обратился в январе 2014 г. с жалобами на общую слабость. Объективно кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Индекс массы тела 26 кг/м². Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в мин. Тоны сердца ритмичные приглушены, ЧСС 66 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. При обследовании: в общем анализе крови – эритроциты 4,09·10⁹/л, лейкоциты 8,5·10⁹/л, гемоглобин 116 г/л, тромбоциты по мазку 1104,8·10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 61%, эозинофилы 5%, лимфоциты 24%, моноциты 7%, СОЭ 7 мм/ч. Биохимический анализ крови – альбумин 44,5 г/л, общий белок 76,9 г/л, билирубин общий 9,9 мкмоль/л, билирубин прямой 2,9 мкмоль/л, АЛТ 31,7 Ед/л, АСТ 26,1 Ед/л, мочевина 7,3 ммоль/л, креатинин 107,6 мкмоль/л, глюкоза 5,06 ммоль/л, общий холестерин 6,06 ммоль/л. По данным миелограммы найден 1 мегакариоцит со множеством мелких ядер, отмечаются большие скопления тромбоцитов и гигантские тромбоциты. На основании представленных данных выставлен клинический диагноз впервые выявленная эссенциальная тромбоцитемия и назначена антиагрегантная терапия.

Повторно к гематологу обратился в марте 2017 г., жалоб активно не предъявляет. В ходе обследования у пациента выявлены тромбоцитоз 682·10⁹/л, прогрессирование анемии (эритроциты 3,53, гемоглобин 85 г/л, гематокрит 29,5%), нормобластоз 2:100, гиперсегментация нейтрофилов и ускорение СОЭ до 29 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание высокий уровень ЛДГ 822,6 Ед/л, гиперурикемия 511,3 мкмоль/л, остальные показатели в пределах референсных значений. По данным УЗИ – умеренная спленомегалия (площадь селезенки 63,5 см²). Дополнительно проведены исследование на химерный транскрипт BCR-ABL – 0% и трепанобиопсия – в костномозговых полостях гиперклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы). Эритроидный росток представлен нормобластами. Гранулоцитарный росток представлен всеми формами дифференци-

ровки с преобладанием созревающих форм. Количество мегакариоцитов увеличено, они имеют гиперхромные гипо- и гиперлобулярные, а такжс облаковидные, дисморфные, единичные в виде оленьих рогов ядра, расположены большими группами, до 14 клеток, возле костных балок. При окраске по Ван-Гизону, Массону в строме разрастание коллагенового фиброза. Строма содержит лимфоциты, эозинофилы. Заключение: Гистологическая картина не исключает наличие хронического миелопролиферативного заболевания, первичного миелофиброза. Иммуногистохимическое исследование не проведено в связи с отсутствием реактивов. На основании представленных данных выставлен клинический диагноз хроническое миелопролиферативное заболевание: эссенциальная тромбоцитемия с исходом во вторичный миелофиброз. Назначены циторедуктивная терапия гидроксимочевиной 500 мг/сут и антиагреганты.

Обсуждение. Клиническая картина ЭТ характеризуется отсутствием патогномоничных симптомов и связана с различными этапами процесса и степенью агрессивности течения. Начало заболевания обычно бессимптомное, протекает медленно, на протяжении ряда лет. Причинами обращения к врачу обычно являются симптомы нарушения микроциркуляции – акроцианоз, эритромелалгии, головные боли, вторичный синдром Рейно. У значительной части пациентов изменения в анализах периферической крови обнаруживаются на профилактическом осмотре или при обследовании по поводу других сопутствующих патологий [2, 4]. Представленный выше клинический случай демонстрирует дебют заболевания с острого инфаркта миокарда. Длительность заболевания неизвестна, поскольку пациент за медицинской помощью ранее не обращался. Вероятно, имело место латентное течение заболевания, поскольку развитие посттромбоцитемического миелофиброза характерно при длительном течении ЭТ. Частота прогрессирования ЭТ во вторичный миелофиброз, согласно данным литературы,составляет 3–10% в течение первых 10 лет болезни и 6–30% – при продолжительности заболевания более 10 лет [4].

Сосудистые катастрофы на этапе первичной диагностики заболевания встречаются нередко: инфаркт миокарда – у 10,2% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращении – у 13,0% [11]. Международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis) включает возраст старше 60 лет, сахарный диабет, артериальную гипертензию, курение, тромбозы в анамнезе и наличие JAK2V617F-мутации [7]. Несмотря на высокое диагностическое и прогностическое значение определения мутационного статуса JAK2V617F, в рутинной клинической практике проведение молекулярно-генетического исследования не всегда возможно. Дополнительными факторами риска, ассоциированными с тромбогенным риском, являются лейкоцитоз и дислипидемия [1, 10].У данного пациента факторы риска представлены курением, артериальной гипертензией и дислипидемией.

При стратификации риска повторных тромботических осложнений следует учитывать, что пациенты с перенесенными тромбозами относятся к группе высокого риска и требуют комплексного подхода в лечении основного заболевания, а также вторичной профилактике. Для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза у лиц старшего возраста используется гидроксимочевина (Гидреа) [3, 6]. Профилактика тромботических осложнений включает мероприятия по коррекции образа жизни, артериальной гипертонии, отказ от курения и медикаментозную терапию [4]. Золотым стандартом длительной терапии после перенесенного инфаркта миокарда является двойная антитромбоцитарная терапия с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Назначение ацетилсалициловой кислоты не рекомендуется пациентам, принимающим анагрелид вследствие повышения риска кровотечений [9].

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного латентного течения ЭТ с дебютом в виде инфаркта миокарда. Отсутствие ярко выраженной клинической картины и патогномоничных симптомов затрудняет своевременную диагностику ХМПЗ. Высокий риск развития фатальных осложнений и прогрессии заболевания предопределяет необходимость проведения регулярных профилактических медицинских осмотров и внедрения в рутинную клиническую практику методов молекулярно-генетического исследования для выявления мутации JAK2V617F.

Литература

1. Меликян А.Л. Биология миелопролиферативных заболеваний /А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.4, №3. – С.314-325.

Melikyan A.L. Biology of myeloid malignancies / A.L. Melikyan, I.N. Subortseva // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.4, №3. – P.314-325.

2. Меликян А.Л. Миелопролиферативные заболевания: новые данные / А.Л. Меликян // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т.9, №2. – С.218-218.

Melikyan A.L. Myeloproliferative neoplasia: new data / A.L. Melikyan // Clinical oncohematology. – 2016. – Vol.9, №2. – P.218-218.

3. Первичный миелофиброз / Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Г. Ковалева [и др.] // Онкогематология. – 2011. – №4. – С.50-57.

Primary myelofibrosis / L.M. Meshcheryakova, O.V. Porotkova, L.G. Kovaleva [et al.] // Oncohematology. – 2011. – №4. – P.50-57.

4. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. – 2015.– Т.8, №3. – С.235-247.

Modern approaches to diagnosis and treatment of essential thrombocythemia: literature review and own experience / K.M. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich. –2015. – Vol.8, №3. – C.235-247.

5. Факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т.12, №2. – С.30-38.

Thrombotic and bleeding risk factors in essential thrombocythemia / A.A. Zhernyakova, I.S. Martynkevich, V.A. Shuvaev [et al.] // Oncohematology. – 2017. – Vol.12, №2. – P.30-38.

6. Acute coronary syndrome associated with essential thrombocytemia/N. Kumagai, R. Mitsutake, S. Miura // Journal of cardiology. – 2009. – Vol.54, №3. – P.485-489.

7. Development and Validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) / T. Barbui, G. Finazzi, A. Carobbio [et al.] // Blood. – 2012. – Vol.120, №26. – P.5128–5133.

8. New mutations and pathogenesis of myeloproliferativeneoplasms / W Vainchenker, F. Delhommeau, SN Constantinescu // Blood. – 2011. – Vol.118, №7. – P.1723–1735.

9. Therapeutic dilemmas in the treatment of acute coronary syndrome as manifestation of essential thrombocythaemia / I. Bosnjak, K. Selthofer-Relatic, V. Perisa [et al.] // Journal of cardiology cases. – 2013. – Vol.8, №.5. – P.168-171.

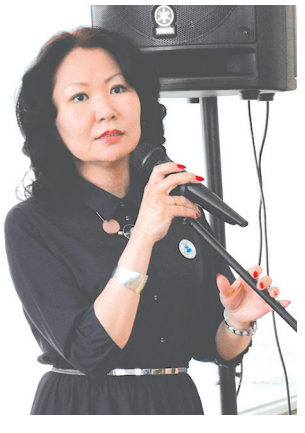
10. The importance of cardiovascular risk factors for thrombosis prediction in patients with essential thrombocythemia / D. Lekovic, M. Gotic, N. Milic [et al.] // Medical oncology. – 2014.. – Vol.31, №10. – P.231.

11. http://xn--80aajeesum3a.xn--p1ai/pdf/Shuvayev_VA_Fominykh_MS.pdf

ИЗ ХРОНИКИ СОБЫТИЙ

РАСШИРЕННОЕ ЗАСЕДАНИЕ УЧЕНОГО СОВЕТА ЯНЦ КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ С УЧАСТИЕМ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ И НАУЧНОЙ ОБЩЕСТВЕННОСТИ, ПОСВЯЩЕННОЕ 15-ЛЕТИЮ ПЕРВОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРИОДИЧЕСКОГО ИЗДАНИЯ «ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

18 апреля 2018 г. состоялось расширенное заседание ученого совета ЯНЦ комплексных медицинских проблем с участием представителей медицинской и научной общественности, посвященное 15-летию первого профессионального медицинского периодического издания «Якутский медицинский журнал».



Торжественное мероприятие началось с мультимедийной презентации 15-летнего пути «Якутского медицинского журнала» заместителем директора по научной работе, д.с-х.н. К.М. Степановым. В презентации была подчеркнута роль первого главного редактора журнала, д.м.н., профессора А.И. Иванова в его становлении, освещены основные вехи начала работы и развития издания: регистрация и выход первого номера (март, 2003 г.), вхождение в Перечень ВАК (2007 г.), вхождение в РИНЦ (2008 г.), регистрация в Международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's International Periodicals Directory» (2010 г.), издание англоязычной полнотекстовой электронной версии журнала на сайте ymj.ykt.ru (2010 г.) и т.д.

Главный редактор издания, директор ЯНЦ комплексных медицинских проблем, д.м.н. А.Н. Романова поздравила участников заседания со знаменательной датой в истории научного центра, медицинской печати, научной и образовательной сферы республики. Она, высоко оценив труд редакционной коллегии, вручила ее членам почетные грамоты ЯНЦ комплексных медицинских проблем и пожелала творческих успехов в дальнейшем развитии «Якутского медицинского журнала».

Заведующая кафедрой патологической физиологии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, академик АН РС (Я), профессор П.Г. Петрова в своем выступлении отметила, что «Якутский медицинский журнал» сыграл большую роль в расширении возможности публикации сотрудниками высшей медицинской школы результатов своих научных изысканий. Отметила, что Медицинский институт сотрудничает с журналом с первых лет его издания, и выразила надежду, что и впредь эти тесные связи будут развиваться.

От имени научной общественности республики выступили заместитель председателя президиума ЯНЦ СО РАН, д.э.н. А.А. Пахомов и ученый секретарь АН РС (Я), д.ф-м.н. С.В. Попов. Они подчеркнули заметный след «Якутского медицинского журнала» в научной жизни республики и России, как первого в республике медицинского периодического издания.

С.В. Попов вспомнил, что еще в семинарах, проводимых издательством «Эльзевир» (Голландия) в г. Якутске, его представители в РФ о «Якутском медицинском журнале» отзывались весьма позитивно. Он высказал пожелание о необходимости создания на общественных началах совета главных редакторов журналов, издаваемых в республике, что явилось бы хорошим подспорьем в их дальнейшем развитии с целью вхождения в международные базы данных.

Главный редактор научно-популярного журнала «Наука и техника в Якутии», д.г.-м. н. В.В. Шепелев поздравил

своих коллег по цеху с юбилейной датой, пожелал успехов в благородном деле распространения научных знаний среди медицинской общественности.

Один из активных авторов и пользователей «Якутского медицинского журнала», к.м.н. В.Ф. Чернявский поздравил юбиляров авторскими стихотворными строками. Следует отметить, что В.Ф. Чернявский является активным распространителем журнала среди работников и учреждений санитарно-эпидемиологической и санитарно-гигиенической службы республики. По его инициативе в «Якутском медицинском журнале» была создана рубрика «Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология», которую он сам плодотворно курирует. Более того, Виктор Федорович ведет постоянную работу по изысканию средств на финансовую поддержку издания журнала, за что администрация центра и редакционная коллегия «Якутского медицинского журнала» выражают сердечную благодарность.

С поздравлениями выступили руководитель Центра питания Института здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, главный внештатный нутрициолог Министерства здравоохранения РС (Я) У.М. Лебедева, заведующий кафедрой факультетской хирургии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, один из активных авторов «Якутского медицинского журнала», д.м.н., профессор М.М. Винокуров.

Большую помощь «Якутского медицинского журнала» начинающим исследователям, молодым ученым в публикации результатов своих работ отметил председатель Совета молодых ученых ЯНЦ комплексных медицинских проблем, к.б.н. Н.А. Барашков, который искренне поблагодарил за это и пожелал редколлегии журнала успехов в работе и доброго здоровья.

Юбилейное мероприятие, несомненно, украсил артист Театра эстрады Республики Саха (Якутия) Константин Степанов.

Внимание участников расширенного заседания ученого совета привлекла выставка номеров «Якутского медицинского журнала», изданий, сборников и монографий ЯНЦ комплексных медицинских проблем, развернутая в фойе конференц-зала.

Участникам и гостям была предложена дегустация продукции АО «Таба» и РСХПССК «Сахаагропродукт».

Редакционная коллегия «Якутского медицинского журнала», принимая поздравления с юбилеем, оглядываясь назад на пройденный путь, который был весьма успешным благодаря всемерной поддержке администрации ЯНЦ комплексных медицинских проблем, многочисленных авторов журнала и пользователей, вышла из зала заседания вдохновленная на работу по дальнейшему развитию журнала.

Зам. главного редактора «Якутского медицинского журнала»,
д.м.н. ***В.П. Николаев***

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

ПРОФЕССОРУ Р.З. АЛЕКСЕЕВУ 80 ЛЕТ

Алексеев Рево Захарович родился 11 мая 1938 г. в с. Намцы Верхневилюйского района Якутской АССР.

В 1957 г. окончил Вилюйское педагогическое училище им. Н.Г. Чернышевского. В 1957-1960 гг. служил в рядах военно-морских сил СССР.

В 1966 г. окончил Хабаровский государственный медицинский институт. С 1966 г. – ординатор, затем заведующий травматологическим отделением Якутской городской клинической больницы. С 1969 г. – ассистент по курсу «Травматология, ортопедия и ВПХ» на медико-лечебном факультете Якутского государственного университета. В 1978 г. ему присвоено звание доцента. С 2000 г. – профессор кафедры общей хирургии и травматологии.

Научным интересом Р.З. Алексеева стало изучение холодовой травмы в условиях Крайнего Севера, разработка методов лечения отморожений. В 1973 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клиника, лечение отморожений кисти в условиях Крайнего Севера» (г. Актюбинск), в 1999 г. - на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Комплексное лечение отморожений в дореактивном периоде» (г. Москва).

Является постоянным, незаменимым консультантом Якутского городского травматологического пункта, РБ№1-НЦМ. Как руководитель исследований холодовой травмы в ЯНЦ комплексных медицинских проблем руководит научной работой 4 соискателей ученых степеней, которые занимаются изучением патогенеза общего охлаждения и отморожения в дореактивный период, изменений антиоксидантной системы под действием холода, разрабатывают вопросы оживления отмороженных тканей и замерзших людей. Под руководством Р.З. Алексеева окончили клиническую ординатуру 26 врачей, из них 11 врачей стали травматологами высшей категории.

Профессор Р.З. Алексеев является членом-корреспондентом Российской академии медико-технических наук, академиком Российской академии естествознания. Соавтор международного виртуального центра по изучению холодовой травмы с участием Швеции, Норвегии, США, Канады.

Является автором 12 рацпредложений по лечению отморожений. Имеет 170 научных работ, в том числе 7 методических рекомендаций для врачей и студентов по лечению холодовой травмы – отморожения и общего охлаждения. Имеет патент на изобретение № 2152806 «Способ лечения отморожений в дореактивном периоде». В настоящее время подана заявка на изобретение.

Постоянно совершенствует свой профессиональный уровень, выезжая на российские, международные научно-практические конференции, семинары.

В настоящее время читает лекции по травматологии, ортопедии и проводит практические занятия со студентами 5 курса ЛД. Пользуется заслуженным авторитетом среди коллег и уважением студентов.

За вклад в практическое здравоохранение, медицинскую науку и образование Р.З. Алексеев награжден знаком «Отличник здравоохранения РС (Я)», Почетной грамотой МЗ РФ, Почетной грамотой Министерства образования РФ. Ему присвоены почетные звания «Заслуженный деятель науки РС (Я)», «Почетный работник ВПО РФ», «Заслуженный деятель науки и образования РАЕ». Награжден орденом Александра Великого «За научные победы и свершения», орденом Петра Великого «Небываемое бываетъ». Является ветераном труда, наставником студентов и молодых врачей.

Глубокоуважаемого Рево Захаровича Алексеева поздравляем со славным юбилеем! Желаем доброго здоровья, успехов в научной и педагогической деятельности, благополучия и счастья!

Коллективы ЯНЦ комплексных медицинских проблем, Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова

ВОСПОМИНАНИЕ О ПРОШЛОМ В СВЯЗИ С 50-ЛЕТИЕМ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ В ЯКУТИИ

1 декабря 2017 г. в актовом зале Педиатрического центра РБ №1-Национального центра медицины Республики Саха (Якутия) состоялась научно-практическая конференция, посвященная 50-летию детской хирургической службы республики.

Зал был полон. Здесь были убеленные сединой солидные врачи всех отраслей детской хирургии, медицинские сёстры, санитарки, молодые ординаторы разных национальностей.

К этой знаменательной дате приехали крупные специалисты по оказанию хирургической помощи детям из ведущих клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Кургана, Иркутска, Нижнего Новгорода и других городов России. Они совместно с якутскими коллегами провели показательные операции, мастер-классы, сделали интересные доклады о современных, высокотехнологичных методах оперативного лечения не только при тяжёлых заболеваниях и травмах, но и при разнообразных и множественных врождённых аномалиях развития, которых выявляется всё больше, как у нас в республике, так и по всей России.

Юбилейной конференцией руководили министр здравоохранения РС(Я), к.м.н. Михаил Егорович Охлопков и профессор, главный внештатный детский хирург республики, д.м.н. Валентина Алексеевна Саввина – опытные, известные хирурги, непосредственно сами участвовавшие в становлении и развитии детской хирургии. В своих комментариях к докладам участников

конференции министр особо подчеркнул правильность того, что хирурги открыто говорят не только о своих блестящих достижениях, но и о своих ошибках, осложнениях и летальных исходах. Действительно, это верный путь к дальнейшему развитию...

Сегодня, сравнивая прошлое и настоящее, поражаешься тому, как далеко шагнула и чего достигла детская хирургия за свои 50 лет.

Первым детским хирургом у нас был Иван Лаврентьевич Александров, замечательный человек и хирург «золотые руки». Иван Лаврентьевич стал первым ординатором хирургического отделения детской больницы. Но смерть ребёнка, которая произошла, надо сказать, после успешной операции из-за угрожающего ущемления паховой и пупочной грыж, на фоне тяжелой двухсторонней пневмонии, с жестоким кашлем, по поводу которой он лечился в терапевтическом отделении детской больницы, прервала дальнейшую карьеру и саму жизнь хирурга во цвете лет. И хотя прямой вины хирурга не было, что подтвердило патологоанатомическое вскрытие, произведённое высококвалифицированным патологоанатомом к.м.н. Буравлёвым Г.С. и опытным анатомом, гистологом Фарафоновым В.Б., вмешалась пресса, молодого хирурга сняли с работы. Заведующего хирургическим отделением, опытного хирурга срочно отправили на длительную стажировку в г. Новокузнецк.

В связи с этим меня, не предупреждая и не спрашивая согласия, 15 февраля 1968 г. срочно перевели на временную работу в хирургическое отделение Детской городской больницы №1, главным врачом которой был педиатр Мусатов Николай Александрович.

Какова же была база для оказания плановой, а главное, экстренной хирургической помощи детям города и республики?

Надо сказать, что в то время в больнице не было дежурного лаборанта, рентгенолога, анестезиолога, их вообще по городу было единицы. Что касается сердца хирургического отделения - операционной, то время от времени потолок протекал прямо над операционным столом, где висела бестеневая лампа. По этому поводу происходили постоянные конфликты с главным врачом. Своеобразным «буфером» в этих баталиях выступала незабвенная Ольга Викторовна Ерина, заместитель главврача по лечебной части, она нас понимала, но ничем помочь не могла.

После отстранения опытных хирургов в больнице остались два молоденьких ординатора. Для меня, привыкшей работать в основном со стариками, это были дети. Соболевский Виктор Феликсович, милый деликатный молодой человек со школьной скамьи, и Горбунов Борис Михайлович, ершистый, но весьма сообразительный и грамотный хирург. Почему-то начальство и даже некоторые коллеги не очень-то его жаловали, причиной, видимо, служили его критические замечания, невзирая на лица. Но мне он весьма импонировал своей искренностью, честностью и смелостью, которая, впрочем, «не превышала умелость» (не надо обижаться на критику, ведь мы все знаем, что вскрытие ошибок, как и вскрытие гнойника, исцеляет. Я думаю, он стал замечательным хирургом и организатором здравоохранения).

Старшую операционную сестру Зою Васильевну Пак я знала ещё по общей городской хирургии, где мы вместе работали. Это человек, беззаветно любящий своё дело и больных. Мы часто с ней дежурили ночами. Если «Скорая» не доставляла больных и пострадавших, казалось, что она страдала от скуки, то и дело заглядывала в ординаторскую, пока я заполняла историю болезни и операционный журнал. В её дежурство дверь приёмного покоя почти не закрывалась. Вот уж действительно, «на ловца и зверь бежит»…

Когда в городской хирургии появился Иван Лаврентьевич Александров, выпускник Московской ординатуры по детской хирургии, и стал оперировать детей, Зоя Васильевна сразу разглядела в нём единомышленника, умелого хирурга, увлечённого своим делом, и без размышлений пошла с ним в детскую хирургию. И.Л. Александров был ученик С.Я. Долецкого, он, буквально, боготворил своего учителя, не было дня, чтобы он не вспоминал о нём, то и дело цитировал его. Зоя Васильевна, как и Иван Лаврентьевич, любила детей всей душой; не только умело, чётко помогала на сложнейших операциях, по собственному желанию выхаживала безнадёжных больных в палатах, виртуозно выполняя все сестринские манипуляции. Тогда не было отделения реанимации. Невозможно забыть, как она охотно помогала на всех операциях, перевязках, безошибочно находила спавшиеся вены на голове, делала переливания жидкостей и плазмы ребёнку, доставленному из роддома по поводу гнойного артрита плечевого сустава с некрозом и лизисом головки плечевой кости, флегмоной мягких тканей на почве метаэпифизеолиза, осложнившихся острым множественным гематогенным остеомиелитом и сепсисом. Это был единственный сын пожилых родителей, родившийся путём кесарева сечения. Теперь он достойный ровесник детской хирургии республики.

Тем временем, несмотря на то, что у нас, в Детской больнице, не хватало ни того, ни другого для оказания экстренной хирургической помощи, к нам начали поступать плановые и тяжелобольные не только из города, но и со всей республики. Благо, тогда санитарная авиация работала бесперебойно в любую погоду и время суток. Это были самолёты ЯК и АН-2, ими управляли бывшие военные лётчики.

Так как в больнице не было своей лаборатории и дежурного лаборанта, анализы мы заказывали строго по показаниям. Главное в постановке диагноза, как нас учили в институте, была клиническая картина заболевания. Остальными методами исследования мы пользовались в основном для дифференциальной диагностики и уточнения диагноза. Только при крайней необходимости вызывали лаборантку из городской больницы, тем более в ночное время, зимой, в мороз. Это было при травмах с острым внутренним кровотечением или с подозрением на сепсис. Она забирала кровь, мочу, выделения, тут же делала посевы на чувствительность к антибиотикам. Заведующим лабораторией в то время был Якушков Николай Владимирович, весьма компетентный, очень внимательный, можно сказать, дотошный, бескомпромиссный в своей правоте. Он безотказно помогал нам, даже как цитолог, коих тогда ещё не было в Якутске.

Для того, чтобы выявить местонахождение проглоченного ещё днём инородного тела (булавки, иголки, гвоздика и т.д.) или кишечную непроходимость, нужно было ночью доставить рентген-лаборанта и искать самому под экраном рентген-аппарата…

Запомнился случай, когда меня вызвал ночной дежурант Белкин, работавший тогда председателем Республиканской ВТЭК. У маленькой девочки, доставленной в бессознательном состоянии, оказался разрыв селезёнки с массивным внутренним кровотечением. С большим трудом разыскали Роберта Ахмедовича Бергазова. Он не только дал наркоз, но и переливал кровь, излившуюся в брюшную полость, фильтруя её…! через марле-

вую салфетку. Помогала ему постовая сестра. Медсестёр анестезиолога, разумеется, у нас не было. Обычный эфирный наркоз давали сами. Впоследствии Белкин уехал в Америку, работал в Вашингтоне заведующим хирургическим отделением одной из поликлиник. В начале 70-х годов его супруга писала, что он всегда носил с собой сотовый телефон, по которому его в любое время могут вызвать на работу. У нас таких телефонов тогда ещё не было.

Конечно, для круглосуточной работы трёх врачей хирургов для отделения было мало. Поэтому я уговорила Матрёну Гаврильевну Борисову, с которой мы вместе некоторое время работали в общей городской хирургии, перейти к нам. Она была с опытом работы в сельской больнице, надёжным добросовестным человеком и превосходным хирургом. С большим трудом добилась её временного перевода в детскую хирургию. В ночные дежуранты пригласила Александру Константиновну Сидоренко – хирурга санитарной авиации, и вышеуказанного врача Белкина, с условием, что они в любой момент могут послать за мной машину «скорой помощи». Надо сказать, что служба «скорой помощи» работала безотказно, ведь мы оказывали помощь доставленным ею же больным и пострадавшим.

Большую помощь нам оказывала Станция переливания крови, главным врачом которой был хирург Анатолий Петрович Гаврильев. В любое время суток нам срочно доставляли кровь нужной группы и нативную плазму.

В те времена мы не устраивали консилиумов, зато, при необходимости, могли вызвать на консультацию главного хирурга МЗ ЯАССР, полковника медицинской службы Габышева Павла Петровича, прослужившего всю войну в госпиталях действующей Советской армии. Конечно, мы не злоупотребляли этим. Только однажды вызвали Льва Андреевича Югая, бывшего заведующего городским хирургическим отделением, при обширной флегмоне забрюшинного пространства у ребёнка, доставленного в крайне тяжёлом состоянии из заречного района.

Вскоре в хирургическом отделении появились дети с врождённой и приобретённой патологией опорно-двигательного аппарата, кривошеей и т.д., а с ними молодой и многообещающий ортопед, окончившая Ленинградскую ординатуру Альбина Александровна Николаева.

Затем стали поступать дети с осложнёнными заболеваниями носоглотки и, соответственно, появились врачи отоларингологи: Владимир Иванович Болчукей, Марта Михайловна Игнатьева, Марьяна Петровна Лазарева и Альбина Кузьминична Борисова. Кроме того, к нам стали посылать на практику старшекурсников медицинского факультета ЯГУ. Особенно мне запомнился Ерёменко Анатолий Павлович. Он оказался очень внимательным к больным детям. Он готов был целый день их носить на руках и ухаживать за ними. Даже сейчас у меня стоит перед глазами момент, как он, радостный, в белоснежном халате, выносит ребёнка из операционной и спешит в палату. Очень помогали нам, без устали трудились славная сестра–хозяйка Галина Бычкова и все санитарочки.

Большое счастье для хирурга, можно сказать, подарок судьбы, иметь таких здравомыслящих, любящих своё дело, честных помощников, которые абсолютно бескорыстно, беззаветно служат трудному, чрезвычайно ответственному и благородному делу. С благодарностью вспоминаю всех. Благодаря нашим общим усилиям, все операции и послеоперационное лечение закончились выздоровлением детишек…

Наше время «ссылки» пришло к концу. Меня давно приглашали на работу во вновь открывшееся хирургическое отделение онкологического диспансера, главным врачом которого работал всеми уважаемый доктор, замечательный человек и организатор здравоохранения Виталий Иннокентьевич Попов. Заведующим отделением была Валентина Ильинична Мокрова, штатный хирург в единственном числе. Мы с ней прежде работали вместе в городской хирургии. Теперь стали работать хирургами-онкологами. Матрёна Гаврильевна перешла на медицинский факультет ЯГУ и поступила в аспирантуру, стала к.м.н. и ассистентом кафедры факультетской хирургии. Нина Фёдоровна Некрасова после стажировки, с новыми силами и знаниями продолжила работу, передавая свой богатый опыт молодёжи. Со временем заведующим стал Юрий Николаевич Городов. Его я знала давно, за ним были годы работы в хирургическом отделении Республиканской больницы. Это был человек исключительной скромности, трудолюбия и эрудиции, обладавший великолепной техникой хирургических операций, успешно работавший с профессорами В.С. Семёновым и Б.И. Альперовичем, как в операционной, так и со студентами медицинского факультета ЯГУ. Кстати, он был племянником академика Шабанова Александра Николаевича, большого друга его отца, погибшего на фронте в ВОВ. По прошествии многих лет он с болью вспоминал о нём и беспокоился о Юрии Николаевиче, который уехал так далеко. Шабанов был заместителем министра здравоохранения СССР, проректором Университета им. Патриса Лумумбы, главным редактором БМЭ, заведующим кафедрой общей хирургии I Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова. Увидев на конференции молодого африканца, клинического ординатора кафедры детской хирургии, я вспомнила А.Н. Шабанова, своего учителя, у которого проходила клиническую ординатуру с 1961 по 1963 г. Вспомнила, как он отечески заботился о студенте из Университета Лумумбы, которого в тёплой палате хирургического отделения московской клинической больницы №26, что на Страстном бульваре, бил озноб от приступа малярии под пятью одеялами. Когда юноша поправился и окончил учёбу, попросил, чтобы ему присвоили фамилию Шабанов. Спустя годы в «Медицинской газете» я прочла заметку о том, как плодотворно трудится в Африке врач Шабанов. Это незабываемая радость от признания высокого качества советской школы медицины и социалистического образа жизни.

Да, молодым хирургам есть с кого брать пример, пример трудолюбия, скромности, доброжелательности и дружелюбия, кристальной честности и высокого профессионализма, заложенные первопроходцами детской хирургии, многие из которых, к глубокому сожалению, не дожили до сегодняшнего радостного дня. Вечная им память…

Правительства нашей страны и республики на всех этапах развития медицины придавали и придают большое значение здоровью подрастающего поколения. Например, глава нашей республики Егор Афанасьевич Борисов не оставляет без внимания не только достижения современной медицины, но и условия работы медиков и их отношение к пациентам. И даже, к нашему стыду, делает справедливые замечания по этике и деонтологии. При этом он признаёт, что здоровье человека зависит от политики, от политической стабильности, от уверенности в завтрашнем дне, от ведения здорового образа жизни, призывает к борьбе с табакокурением и алкоголизмом.

Кому, как не нам, хирургам, не знать о пагубных последствиях этих двух зол?..

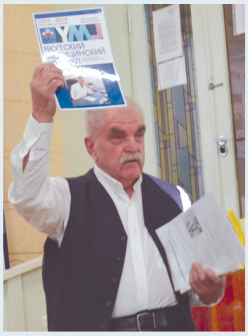
Борьба с таким социальным бедствием на протяжении столетий не привела к победе. Не помогают никакие угрожающие надписи и рисунки на коробках сигарет, а возможно, наоборот, у натур впечатлительных, с тонким чувством восприятия могут вызвать опасные ятрогенные заболевания. Многолетний опыт бесконечной «борьбы» с пьянством, пропаганда культурного пития, тем более какие-то «занавески» в магазинах, где продают алкоголь, не оставляют надежду на оздоровление общества. И, следуя заветам выдающегося отечественного хирурга-долгожителя, академика Фёдора Григорьевича Углова, не пора ли встать на защиту будущего детей, будущего республики и своего Отечества, осознанно противостоять алкоголизации народа, встав в ряды защитников сухого закона и приверженцев здорового образа жизни.

Врач хирург ***Попова Люция Саввична***

Выход в свет 29.06.2018. Формат 60x84 1/8. Печать офсетная. Физ. л. 16.
Тираж 200 экз. Заказ №

Отпечатано

15-летие
Якутского медицинского журнала



ЯКУТСКИЙ

15-летие