

ISSN-2220-7880

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с марта 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 3(51), 2016

© ФГБОУ ВО Кировская ГМА Минздрава России, 2016

Главный редактор  
Заместитель главного редактора  
Ответственный секретарь

профессор И.В. Шешунов  
доцент Н.К. Мазина  
доцент С.Б. Петров

**Редакционная коллегия:**

С.А. Дворянский, профессор, Кировская ГМА  
Я.Ю. Иллек, профессор, Кировская ГМА  
А.Г. Кисличко, профессор, Кировская ГМА  
В.А. Кудрявцев, доцент, Кировская ГМА  
С.А. Куковьякин, профессор, Кировская ГМА  
Б.Ф. Немцов, профессор, Кировская ГМА  
Н.А. Никитин, профессор, Кировская ГМА  
Б.А. Петров, профессор, Кировская ГМА  
П.И. Цапок, профессор, Кировская ГМА

**Редакционный совет:** Т. Г. Абдуллин, профессор, Кировская ГМА (Россия); В.П. Адашкевич, профессор, Витебский ГМУ (Белоруссия); Д. Бани, профессор, Флорентийский университет (Италия); А.Л. Бондаренко, профессор, Кировская ГМА (Россия); Г.А. Зайцева, профессор, Кировская ГМА (Россия); А.Е. Колосов, профессор, Кировская ГМА (Россия); С.В. Кошкин, профессор, Кировская ГМА (Россия); А.Е. Мальцев, профессор, Кировская ГМА (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, профессор, Белорусский ГМУ (Белоруссия); П. Романьоли, профессор, Флорентийский университет (Италия); Т. Ружичка, профессор, Мюнхенский университет (Германия); А.К. Шадманов, профессор, Андижанский ГМИ (Узбекистан).

**Редакция журнала:**

Заведующий редакцией: Е.И. Рыкова  
Переводчики: Т.Б. Агалакова, Н.В. Огородникова

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировская ГМА Минздрава России)

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579

Журнал включен в Перечень ведущих научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, доктора наук.

В журнале «Вятский медицинский вестник» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, результаты оригинальных исследований, отражающие достижения в современной медицинской науке. Материалы, публикуемые в журнале, предназначены для широкого круга читателей: преподавателей и студентов медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. Журнал рекомендован для читателей старше 16 лет.

**Адрес редакции:** 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса 112, каб. 715

**Тел. :** +7(8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49

**Факс:** +7(8332) 64-07-34

**Электронная почта:** [sbpetrov@mail.ru](mailto:sbpetrov@mail.ru), [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

**Интернет-страница издания:** [www.kirovgma.ru/science/publication/vmv](http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv)

**Объем данных:** 4.5 МБ

**Комплектация:** 1 CD

**Дата подписания к использованию:**

**Тираж:** 150

**Минимальные системные требования:**

- операционная система Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- процессор Intel Pentium 133 МГц и выше (или совместимый аналог)
- 64 МБ оперативной памяти
- CD-ROM - устройство
- Adobe Acrobat Reader 6.0 и выше

Авторы несут ответственность за достоверность публикуемых материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

© ФГБОУ ВО Кировская ГМА Минздрава России, 2016

Academic and research magazine

Editor-in-chief  
Deputy chief editor  
Executive editor

professor I.V. Sheshunov  
associate professor N.K. Mazina  
associate professor S.B. Petrov

**Editorial team:**

S.A. Dvoryanskiy, professor, Kirov SMA  
Ya.Yu. Illek, professor, Kirov SMA  
A.G. Kislichko, professor, Kirov SMA  
V.A. Kudryavtsev, associate professor, Kirov SMA  
S.A. Kukovyakin, professor, Kirov SMA  
B.F. Nemtsov, professor, Kirov SMA  
N.A. Nikitin, professor, Kirov SMA  
B.A. Petrov, professor, Kirov SMA  
P.I. Tsapok, professor, Kirov SMA

**Editorial board:** T.G. Abdullin, professor, Kirov SMA (Russia); V.P. Adaskevich, professor, Vitebsk SMU (Belarus); D. Bani, professor, Florentine university (Italy); A.L. Bondarenko, professor, Kirov SMA (Russia); G.A. Zaitseva, professor, Kirov SMA (Russia); A.E. Kolosov, professor, Kirov SMA (Russia); S.V. Koshkin, professor, Kirov SMA (Russia); A.E. Maltsev, professor, Kirov SMA (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, professor, Belarusian SMU (Belarus); P. Romagnoli, professor, Florentine university (Italy); T. Ruzichka, professor, Munich university (Germany); A.K. Shadmanov, professor, Andijan SMI (Uzbekistan).

**Newsletter staff:**

Managing editor: E.I. Rykova  
Translators: T.B. Agalakova, N.V. Ogorodnikova

**Founder:** Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kirov State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBI HPE «Kirov SMA» MOH Russia)

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media.  
Registry № III 77-12440 from 19.04.2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Publication index in unit catalogue "Russian Press": 70579

The newsletter is included to the list of the leading peer-reviewed Russian scientific journals and periodicals for publishing main scientific results of dissertations for Ph.D. degree.

**Editorial office address:** 610027, Kirov, 112, K. Marx Street, Room 715.

Tel.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34

**E-mail:** [sbpetrov@mail.ru](mailto:sbpetrov@mail.ru), [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

Web site of the newsletter: [www.kirovgma.ru/science/publication/vmv](http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv)

**System requirements:**

- Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- Intel Pentium 133 or above
- 64 Mb RAM
- CD-ROM drive
- Adobe Acrobat Reader 6.0 or above

Authors are responsible for the accuracy of the published materials. Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

## СОДЕРЖАНИЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. РОЛЬ ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ И, В ЧАСТНОСТИ, СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» .....	4
Новиков В.И., Власов А.А. ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ .....	8
Юцковская Я.А., Коган Е.А. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ТИПУ SPLIT- FACE ПО СРАВНЕНИЮ ВОЛЮМАЙЗЕРА НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ И ДЕРМАЛЬНОГО ФИЛЛЕРА НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ .....	15
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b>	
Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Симонова Ж.Г. ИЗУЧЕНИЕ ДЕГИДРАЦИОННОЙ СТРУКТУРИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА НА ТВЕРДОЙ ПОДЛОЖКЕ .....	22
Самсонова О.А., Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш. ПАРАМЕТРЫ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ .....	26
Спицин А.П., Кушкова Н.Е., Першина Т.А. ПОКАЗАТЕЛИ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У СТУДЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА .....	30
Тихонова Н.В., Гуляева С.Ф., Гуляев П.В., Колеватых Е.П. КЛИНИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОЦЕССЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СРЕДИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ.....	33
Циркин В.И., Хлыбова С.В., Сизова Е.Н. ЭНДОГЕННЫЕ МОДУЛЯТОРЫ БЕТА- И АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И Н <sub>2</sub> -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Часть 1. (обзор литературы) .....	39
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА</b>	
Дмитриева С.Л., Дмитриев В.В. СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ЕЁ ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ И ЗНАЧЕНИЕ.....	48
Жукова Е.А., Волкомуров Ю.А., Коротаева К.Н., Шитова О.В. ОСТРОТА ЗРЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ .....	52
Мазин П.В. ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: КОНТУРЫ ЕВРАЗИЙСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ .....	57
Погодина В.А., Бабенко А.И., Бабенко Е.А., Гусельникова Н.А. ДИНАМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КОНТИНГЕНТОВ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.....	62
Чаганова Е.В., Мухачева Е.А., Шипицына В.В. КАДРОВАЯ СИТУАЦИЯ НА РЫНКЕ ТРУДА СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В ОТДАЛЕННОМ ОТ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА РАЙОНЕ .....	67
Шипицына В.В., Мухачева Е.А., Чаганова Е.В. ИЗУЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ АПТЕКИ.....	69
<b>СТОМАТОЛОГИЯ</b>	
Садыкова О.М. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОЙ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИИМПЛАНТАТНОГО МУКОЗИТА .....	73
Хамадеева А.М., Синицына А.В., Турдыев Б.З., Леус П.А., Громова С.Н., Гаврилова Т.А. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В МЕСТНОСТЯХ С РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА ЗУБОВ .	78

## CONTENTS

### CLINICAL MEDICINE

- Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V.  
THE ROLE OF HYPOXIA IN OPHTHALMIC PATHOLOGY DEVELOPMENT IN GENERAL AND  
IN DRY EYE SYNDROME PARTICULARLY ..... 4
- Novikov V.I., Vlasov A. A.  
USE OF IMMUNOCORRECTION IN TREATMENT OF BREAST CANCER ..... 8
- Yutskovskaya Y.A., Kogan E.A.  
RANDOMIZED HISTOMORPHOLOGICAL SPLIT-FACE STUDY COMPARING  
FILLER BASED ON CALCIUM HYDROXYAPATITE AND DERMAL FILLERS BASED  
ON HYALURONIC ACID ..... 15

### EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

- Martusevich A.K., Kovaleva L.K., Simonova Zh.G.  
ESTIMATION OF HUMAN SALIVA STRUCTURIZATION AT DEHYDRATION  
ON THE HARD PAD ..... 22
- Samsonova O.A., Baev V.M., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh.  
PARAMETERS OF VENOUS BLOOD FLOW IN LOWER EXTREMITIES IN YOUNG WOMEN  
WITH LOW BLOOD PRESSURE ..... 26
- Spitsin A.P., Kushkova N.Ye., Pershina T.A.  
RHEOENCEPHALOGRAPHY INDICATIONS IN STUDENTS WITH A FAMILY HISTORY  
OF HYPERTENSION IN STRESSFUL CONDITIONS ..... 30
- Tikhonova N.V., Gulyaeva C.F., Gulyaev P.V., Kolevatykh E.P.  
CLINICAL MARKERS OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY EFFICIENCY IN YOUNG  
STUDENTS WITH ACID-RELATED DISEASES ..... 33
- Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Sizova E.N.  
ENDOGENOUS MODULATORS OF BETA- AND ALPHA-ADRENORECEPTORS AND  
H<sub>1</sub>-HISTAMINE RECEPTORS AS COMPONENTS OF HUMORAL LINKS  
FOR THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.  
Part 1 (review) ..... 39

### PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE

- Dmitrieva S.L., Dmitriev V.V.  
THE STRUCTURE OF MEDICAL ACTIVITIES, THEIR MAIN CHARACTERISTICS AND  
IMPORTANCE ..... 48
- Zhukova E.A., Volkomurov U.A., Korotaeva K.N., Shitova O.V.  
VISUAL ACUITY AND MENTAL PROCESSES IN YOUNGER SCHOOLCHILDREN HAVING  
OCULOMOTOR IMPAIRMENTS ..... 52
- Mazin P.V.  
OF EVIDENCE-BASED MEDICINE AND PHARMACOECONOMICS AS EURASIAN  
ALTERNATIVE ..... 57
- Pogodina V.A., Babenko A.I., Babenko E.A., Guseynikova H.A.  
DYNAMIC COMPARISON OF MORBIDITY IN DIFFERENT AGE POPULATION COHORTS  
IN NOVOSIBIRSK REGION ..... 62
- Chaganova E.V., Mukhacheva E.A., Shipitsina V.V.  
THE HUMAN RESOURCES SITUATION ON THE PARAMEDICAL PERSONNEL MARKET IN THE  
RURAL DISRICT ..... 67
- Shipitsina V.V., Mukhacheva E.A., Chaganova E.V.  
A PHARMACY COMPETITIVE ABILITY STUDY ..... 69

### DENTISTRY

- Sadykova O.M.  
COMPARATIVE EVALUATION OF THE MINOR BALNEOTHERAPY EFFECT IN TREATING  
FOR MUCOSITIS ..... 73
- Khamadeeva A.M., Sinitsyna A.V., Turdyev B.Z., Leus P.A., Gromova S.N., Gavrilova T.A.  
EVALUATION OF THE BEHAVIORAL RISK FACTORS ON THE ORAL HEALTH OF CHILDREN  
IN LOCALITIES WITH DIFFERENT DENTAL CARIES SEVERITY ..... 78

УДК 617.711-004.1

## РОЛЬ ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ И, В ЧАСТНОСТИ, СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В.

*ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: SvetLANa-43bk@mail.ru*

**В обзоре литературы проанализированы общие патогенетические механизмы развития некоторых заболеваний глазного яблока и слезного аппарата. В звеньях патогенеза многих заболеваний глаза и слезного аппарата присутствует гипоксия, ишемия, энергетический дефицит, нарушение трофики, активация процессов свободно-радикального окисления.**

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезная пленка, гипоксия, митохондрия.

## THE ROLE OF HYPOXIA IN OPHTHALMIC PATHOLOGY DEVELOPMENT IN GENERAL AND IN DRY EYE SYNDROME PARTICULARLY

Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V.

*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: Svetlana\_43bk@mail.ru*

**The article below presents a survey of the common pathogenic mechanisms of development of certain diseases of the eyeball and lacrimal apparatus. Pathogenesis of many diseases of the eye and lacrimal apparatus includes hypoxia, ischemia, energy failure, compromised epithelium trophism, activation of free radical oxidation.**

Key words: dry eye syndrome, tear film, office worker, hypoxia, mitochondria.

В звеньях патогенеза многих заболеваний глаза отчетливо прослеживаются нарушения трофики, нейрогуморальной регуляции, энергодефицит и гипоксия [10]. Развитию ишемии и гипоксии могут предшествовать нарушения кровоснабжения (системные и локальные) [18]. Острое сосудистое нарушение кровоснабжения зрительного нерва относится к наиболее тяжелой форме глазной патологии и приводит к инвалидизации, что составляет 41,6–50,5% от всех его заболеваний [18]. В связи с анатомической и физиологической сложностью строения и функционирования основных структур глаза (сетчатки, зрительного нерва, хрусталика, слезного аппарата) удаление продуктов патологического распада при гипоксии затруднено, что

способствует развитию энергодефицита и гибели клеток [6].

На рубеже XX века основной причиной всех болезней и старения человека ученые считают степень изнашиваемости организма, проявляющейся чрезмерной активацией процессов свободнорадикального окисления в клетках [17]. При биологическом окислении с участием кислорода в норме происходит высвобождение энергии и преобразование в аденозинтрифосфат (АТФ) [17]. При гипоксии и энергодефиците больше всего страдают органы с наиболее высокой потребностью в биологической энергии и кислороде, такие, как сердце, головной мозг, глаза, почки, печень [17]. Действие множества негативных внутренних и внешних факторов приводят к появлению в клетках частиц с несбалансированными электронами – свободных радикалов, которые, повреждая клеточные структуры и межклеточное вещество, искажают метаболические процессы и даже могут приводить к канцерогенезу [16]. В противовес этим процессам эволюционно возникла защитная реакция в виде системы ферментов и эндогенных веществ, защищающих от перекисного окисления – антиоксидантной системы с устойчивостью к свободным радикалам и способностью их разрушения [16].

Перекисному окислению липидов (ПОЛ) в развитии глазных заболеваний отводится одна из ключевых ролей. При воздействии неблагоприятных факторов среды на организм происходит образование свободных радикалов, повреждающих мембраны клеток [16]. Антиоксидантная система препятствует генерации свободных радикалов, инактивируя вторичные продукты окисления, способствуя предотвращению развития патологического состояния [21]. ПОЛ играет важную роль в развитии и прогрессировании таких заболеваний глаз, как миопия, ретинопатия различной этиологии, катаракта, глаукома, воспалительных, в том числе увеита, а также заболеваний слезопроизводящих органов [9]. При этом наблюдается повышение количества продуктов ПОЛ в клетках параллельно со снижением антиоксидантной защиты [5].

В настоящее время, учитывая роль ПОЛ, разрабатываются принципы нейропротекторной и антиоксидантной терапии заболеваний, в частности при глаукоме, включающие антиоксиданты, нейропептиды и биорегуляторы [9]. Нарушение баланса между протеазами и их ингибиторами, проявляющееся протеолизом, также играет важную роль в развитии патологии глаза, активации запрограммированной смерти клетки [52].

При синдроме «сухого глаза» (ССГ) наблюдается повышение уровня протеиназа с повышением осмолярности слезной жидкости, развитием энергодефицита и гипоксии эпителия роговицы и конъюнктивы [22]. Протеиназы, их ингибиторы и активные формы кислорода действуют сопряженно как при физиологических, так и при патологических процессах, связанных с повреждением собственных структур и тканей глаза. К таким патологическим процессам относят также буллезную кератопатию и другие дистрофические процессы роговицы и конъюнктивы [32, 38]. Поэтому перспективным направлением в лечении большинства заболеваний глаз, в том числе

и ССГ, является стремление к патогенетически обоснованной регуляции свободно-радикальных и про-теолитических процессов [30, 35, 44, 50].

Несмотря на многочисленные успехи в диагностике и лечении сосудистой патологии глаза, проявляющейся гипоксией и энергодефицитом, число больных продолжает возрастать. Рост обусловлен широким распространением гипертонической болезни, атеросклероза, сахарного диабета, нарушений общего системного кровотока, метаболических изменений [25]. Также немаловажным является увеличение числа современных повреждающих факторов: работа с компьютерными мониторами, работа с вредными производственными факторами (ультрафиолетовое облучение), использование в офисных помещениях и в автомобиле кондиционеров, внедрение и широкое распространение новых методов кераторефракционной хирургии, применение средств контактной коррекции зрения. По мнению большинства авторов, все вышеперечисленные факторы достаточно быстро приводят к развитию гипоксии тканей и клеток организма, в частности, к развитию ССГ с гипоксическими проявлениями [39, 41, 49].

В звеньях патогенеза большинства заболеваний глаз (катаракта, глаукома, ССГ, миопия) присутствуют нарушения нейрогуморальной регуляции и трофики, гипоксия и энергодефицит, активизация свободно-радикальных процессов [10].

Возрастная катаракта является одной из причин обратимого ухудшения зрения [14]. Среди естественных причин ее развития рассматривают действие ультрафиолетового излучения, приводящее к накоплению высокоактивных форм кислорода и образованию различных ковалентных связей в биологически активных субстанциях, ухудшающих качество оптических свойств хрусталика [14]. До 71% пациентов в возрасте 85 лет страдают этим заболеванием [45]. На данный момент известно, что процесс старения хрусталика сопровождается сложными физико-химическими процессами [2].

По мнению большинства авторов, при катарактогенезе наблюдается активация всех процессов ПОЛ и окисления белков [14]. В начале развития катаракты наблюдается дисбаланс ионов с увеличением содержания воды, диссоциация аминокислот, уменьшение количества водорастворимых белков и витаминов, активируются процессы ПОЛ, резко снижается синтез и утилизация АТФ и кислорода [2]. Основной причиной катарактогенеза ряд авторов считают избыточную активацию свободных радикалов. При этом свободные радикалы и вторичные продукты обмена вызывают разрушение клеточных мембран, приводя к гибели клетки [12].

По данным Кудрявцевой Ю.В., с возрастом увеличивается твердость хрусталика без динамики его плотности и массы [7]. Также отмечается, что содержание полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот незначительно уменьшается в тканях хрусталика к 60–70 годам жизни, а затем резко увеличивается [7]. Кроме этого, выявлено повышение в 2 раза малонового диальдегида, что соответствует развитию гипоксии в тканях [7]. При начальных изменениях структуры хрусталика наблюдается повышение окислительной дегградации и при дальнейшей динамике старения остается на высоком уровне [7]. В крови пациентов с возрастной катарактой также выявлены

сходные процессы окисления липидов и белков, но в более ранние сроки (примерно на 10 лет), чем в тканях хрусталика [7]. В связи с этим автор рекомендует пациентам прием антиоксидантов, начиная с 60-летнего возраста [7].

Во всем мире насчитывается около 80 миллионов больных глаукомой [33]. На развитие заболевания влияют общие факторы, такие как наследственность, нейроэндокринные, гемодинамические изменения и местные – изменения дренажной системы глаза [4]. Необратимая потеря зрения напрямую коррелирует с сосудистой недостаточностью в головке зрительного нерва [20].

В последнее десятилетие глаукому рассматривают как митохондриальную патологию, вследствие того, что наиболее ранние изменения происходят в митохондриях аксонов ганглиозных клеток сетчатки [1, 19]. Ряд авторов это связывают с тем, что метаболиты, образующиеся при повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, блокируют серотониновые рецепторы кровеносных сосудов в радужке и цилиарных отростках, создают условия для развития ишемии, гипоксии и апоптоза клеток и повышением внутриглазного давления [23].

Митохондрия представляет собой энергетическую станцию – органеллу, продуцирующую АТФ, с независимым от ядра геномом, передающимся по материнской линии и изначально отличной от ядерной митохондриальной ДНК. Но при воздействии различных неблагоприятных факторов на геном митохондрий развивается энергетическая дисфункция. Так вырабатывается большое количество вторичных продуктов – окислителей, приводящих к гипоксии, повреждению клетки и ее гибели [33, 34]. Наблюдается сдвиг процессов в сторону катаболизма по анаэробному пути с образованием молочной кислоты, с генерацией огромного количества активных форм кислорода (АФК) и развитием окислительного стресса. Запускается порочный круг с активацией ПОЛ и окислением тиоловых групп белков мембран, образование свободных радикалов. Последние повреждают геном митохондрии, что ведет к снижению продукции АТФ, нарушению гомеостаза кальция с развитием нейродегенерации. Такие митохондрии набухают, продуцируя активаторы каспазы (например, цитохром С), запускают процесс апоптоза [29, 47]. Соответственно нарушение биоэнергетики клетки приводит к ее гибели и прогрессированию глаукомы.

Заболевания слезных органов представляют довольно часто встречающееся страдание пациентов офтальмологического профиля. Изменение слезопродукции во многих случаях сопряжено с пожилым возрастом. Доля заболеваний слезной железы среди всех глазных болезней составляет 10% [3]. К ним относятся злокачественные и доброкачественные опухоли и изменения, вызванные воспалительными процессами [3].

В настоящее время не менее актуальна проблема заболеваний слезного аппарата, в частности синдрома «сухого глаза». Большинство авторов ССГ относят к полиэтиологическим, многофакторным заболеваниям, возникающим в результате действия нескольких причин: возрастные особенности пациента, контактирование с вредными производственными факторами, экология, климатические условия [36].

В современной литературе нет единого мнения относительно возрастной связи между развитием нарушений слезопродукции в виде ССГ и наличием у пациентов системных и регионарных гемодинамических нарушений [43], а также относительно способов их купирования [8]. Ряд авторов считают, что присутствуют спастические и застойные нарушения микроциркуляции, что приводит к ишемизации конъюнктивы и роговицы глаза с развитием гипоксических процессов и запуском патологического окислительного каскада [13].

ССГ – это полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит нарушение состояния так называемой слезной пленки (СП). Впервые термин СП был введен в 1954 году E. Wolff [51]. СП представляет собой трехслойную структуру, состоящую из слоя липидов, водного слоя и слоя муцина, осуществляющих защитную функцию [48]. СП поддерживает адекватные дыхание, метаболизм роговического и конъюнктивального эпителия [31]. Липидный (наружный) слой представлен в основном липидами, фосфолипидами, эфирами холестерина, совместно с поверхностно активными белками водного слоя участвует в натяжении СП. Фосфолипиды и холестерин обеспечивают проницаемость и пластичность мембран клетки посредством белков [15]. При развитии ССГ наблюдается нарушение состава липидного слоя с активацией ПОЛ и окислительного каскада, в результате чего испарение жидкости увеличивается с поверхности глаза в 4 раза [24].

Средний водный слой содержит неорганические соли, глюкозу, мочевины, протеины, гликопротеиды, около 11 белковых компонентов с молекулярной массой от 16.000 до 400 000 дальтон, лизоцим, лактоферрин, б-лизин и секреторный иммуноглобулин [28].

Глюкоза, растворенная в слезной пленке, является главным компонентом энергетического обмена роговицы [28]. Внутренний слой состоит из муцина, гликопротеинов, образующих на поверхности гликокаликс, которые также подвергаются окислительному стрессу при патологии [42].

Учитывая, что ССГ возникает чаще в молодом возрасте после кераторефракционных операций, следует отметить, что после оперативного лечения наблюдаются максимальные сдвиги в системе свободнорадикального окисления – антиоксидантная защита, синтез – распад белка, резкое повышение уровня малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы [11]. Такой послеоперационный ССГ называют транзиторным, возникающим на 3–4 сутки после оперативного вмешательства. Он купируется чаще всего через 3–4 месяца назначением слезозаместительной терапии [26]. Другие авторы считают, что полная коррекция такого дефекта возможна через 1 год [37, 40].

Таким образом, гипоксия, дезэнергизация, окислительный стресс и свободнорадикальные процессы являются ключевыми звеньями патогенеза офтальмопатологии вообще и, в частности, ССГ. Поэтому можно предположить, что применение фармакологических препаратов, обладающих полиорганным типом энергопротекции и корректирующим функции митохондрий, при офтальмопатологии, в частности при ССГ, будет стимулировать выработку натуральной слезы и способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

## Список литературы

1. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. [и др.] Значение митохондриальной патологии в медицине и в офтальмологии (обзор) // Российская глаукомная школа. Глаукома: теория и практика. // Сб. научн. трудов. СПб., 2011. С. 5–11.
2. Багиров Н.А. Проблемы катарактогенеза (обзор литературы) // Офтальмологический журнал. 2000. № 6. С. 98–102.
3. Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г. Оценка эффективности брахитерапии увеальной меланомы с использованием высокочастотного дуплексного сканирования // Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. 2006. Том 7, № 1. С. 1–7.
4. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Издательство: МИА, 2008. 352 с.
5. Голуб Л.А. Роль нарушений процессов липопероксидации и цитокинового статуса в патогенезе макулярной дегенерации и методы их коррекции : автореферат дис...канд. мед. наук. М., 2004. 21 с.
6. Дженгурова А.В. Инфракрасная спектрометрия слезной жидкости в диагностике острых нарушений кровообращения сосудов сетчатки и зрительного нерва: автореферат дис...канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
7. Кудрявцева Ю.В. Катарактогенез и старение хрусталика: коррекция нарушений: автореферат дис...доктора мед. наук. Новгород, 2015. 40 с.
8. Кудряшова Ю.И. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома «сухого глаза», ассоциированного с ревматическими заболеваниями // «Ерошевские чтения 2007». Самара, 2007. С. 619–622.
9. Курышева Н.И. Вторичная нейропротекция при глаукоме // Медицинский совет. 2008. Т. 3. № 4. С. 76–77.
10. Мазина Н.К., Абрамова Т.В., Вохмянина Т.Г. и др. Возможности фармакологической энергопротекции препаратом янтарной кислоты при офтальмопатологии // «Актуальные вопросы современной биохимии»: матер. Всероссийской науч.-практ. конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине. Киров, 2007. С.122–124.
11. Майчук Н.В. Разработка клинико-биохимической системы диагностики, прогнозирования и коррекции поражений роговицы, индуцированных кераторефракционными операциями: автореферат дис...канд. мед. наук. Москва, 2008. 24 с.
12. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Астропринт, Одесса. 2002. 448 с.
13. Матевосова Э.А., Луцевич Е.Э., Сафонова Т.Н. Современные методы лечения синдрома «сухого» глаза. // Вестник офтальмологии. 2009. Т. 125. № 3. С. 55–59.
14. Муранов К.О., Островский М.А. Молекулярная физиология и патология хрусталика глаза. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2013. 304 с.
15. Рыбальченко В.К., Курский М.Д. Молекулярная организация и ферментативная активность биологических мембран. Киев: Наукова думка, 1977. 211 с.
16. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 3. С. 4–10.
17. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.
18. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. Москва: «Медицина», 2003. 176 с.

19. Фролов М.А. Глаукома как митохондриальная патология // Офтальмология. 2011. № 4. С. 122–124.
20. Харлап С.И., Козлова И.В., Вашкулатова И.В. Диагностика нарушений кровообращения в зрительном нерве при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2. Новые технологии визуализации и оценки состояния системы кровообращения в головке зрительного нерва // Вестник офтальмологии. 2009. № 6. С. 59–64.
21. Antunes F., Han D., Cadenas E. Relative contributions of heart mitochondria glutathione peroxidase and catalase to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> detoxification in vivo conditions // Free Rad Biol Med. 2002. Vol. 33. N. 9. p. 1260–1267.
22. Corrales R. M., et al. Effects of Osmoprotectants on Hyperosmolar Stress in Cultured Human Corneal Epithelial Cells // Cornea. 2008. Vol. 27. P. 574–579.
23. Costagliola C., Parmeggiani F., Semeraro F., Sebastiani A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Review of its Effects on Intraocular Pressure // Cur. Neuropharmacol. 2008. Vol. 6, N. 4. P. 293–310.
24. Craig J.P., Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation // Optom Vis Sci. 1997. Vol. 74. N. 8. P. 13.
25. Cunha J.P., Oliveira P.G. A new and fast nonlinear method for association analyses of biosignals // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2000. Vol. 47. N. 6. P. 753–763.
26. Donnenfeld E. D., Ehrenhaus M., Solomon R. Effect of hinge width in corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis // J. Cataract Refract Surg. 2004. Vol. 30. N. 4. P. 790–797.
27. Holly F.J. Tear film physiology // Am.J.Optom. physiol.Opt. 1980. Vol. 57. N. 4. P. 252–257.
28. Holly F.J., Hong B.S. Biochemical and surface characteristics of human tear proteins // Amer.J.Optom. Physiol.Opt. 1982. Vol. 59. N. 1. P. 43–50.
29. Izzotti A., Sacca S.C., Longobardi M. et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma // Arch.Ophthalmol. 2010. Vol. 128. N. 6. P. 724–730.
30. Kim J.C., Park G.S., Kim J.K., Kim Y.M. The Role of Nitric Oxide in Ocular Surface Cells // Korean Med. Sci. 2002. N. 17. P. 389–394.
31. Lemp M.A. Diagnosis and treatment of tear deficiencies // Clinical Ophthalmology. Philadelphia etc., 1986. Vol.4. N. 14. P. 1–10.
32. Leonardi A., Brim P., Abatangelo G., Plebani M., Secchi A.G. Tear Levels and Activity of Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in Vernal Keratoconjunctivitis // Invest. Ophthalmol.V. S. 2003. Vol. 44. P. 3052–3058.
33. Mauro di S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 2656–2668.
34. McKenzie M., Liolitsa D., Hanna M.G. Mitochondrial disease: mutations and mechanisms // Neurochem. Res. 2004. Vol. 29. P. 589–600
35. Mulholland B., Tuft S.J., Khaw P.T. Matrix metalloproteinase distribution during early corneal wound healing // Eye. 2005. Vol.19. N. 5. P. 584–588.
36. Murube J., Benitez Del Castillo J.M., ChenZhuo L, Berta A., Rolando M.The Madrid Triple Classification of Dry Eye // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2003. Vol. 78. N. 11. P.587–594.
37. Nichols K.K., Nichols J.J., Mitchell G.L. The reliability and validity of Mc-Monnies Dry Eye Index// Cornea. 2004. V. 23. P. 365–71.
38. Ollivier F.J., Gilger B.C., Barrie K.P., Kallberg M.E., Plummer C.E., O'Reilly S., Gelatt K.N., Brooks D.E. Proteinases of the cornea and precorneal tear film // Vet Ophthalmol. 2007. Vol.10. N. 4. P. 199–206.
39. Opitz D.L., Tyler K.F. Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis// Clin Exp Optom. 2011. V. 94. P. 200–206.
40. Rao S.N. Reversibility of dry eye deceleration after topical cyclosporine 0.05% withdrawal // J Ocul Pharmacol Ther.2011. V. 27. P. 603–609.
41. Rosenfield M., Hue J.E., Huang R.R., Bababekova Y. The effects of induced oblique astigmatism on symptoms and reading performance while viewing a computer screen // Ophthalmic Physiol Opt. 2012 Mar. Vol. 32. N. 2. P. 142–864.
42. Selva O'Callaghan A., Bosch Gil J.A., Solans Laque R., Segura Garcia A., Armadans Gil L., Mijares Boeckh-Behrens T., Vilardell Tarres M. Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients // Med Clin (Barc). 2001. Vol. 116. N.19. P. 721–725.
43. Sendeca M., Baryluk A., Polz-Dacewicz M. et al. Prevalence and risk factors of the dry eye syndrome // Przegl. Epidemiol. 2004. Vol. 58. N. 1. P. 227–233.
44. Sousa G.A., Godoy L.M.F., Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors //Genome Biol. 2006. Vol. 7. N. 8. R.72.
45. Sparrow J.M. Cataract surgical rates: is there overprovision in certain areas?// Br. J. Ophthalmol. 2007. Vol. 7. N. 91. P.852–853.
46. Suzuki S., Goto E., Dogru M., Asano-Kato N. et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis // Cornea. 2006. Vol. 25. N. 3. P. 277–280.
47. Tanwar M., Dada R., Dada T., Sihota R. Mitochondrial DNA analysis in primary congenital glaucoma // Mol. Vis. 2010. Vol. 16. P. 518–533
48. Van Haeringen N.J. Clinical biochemistry of tears //Surv. Ophthalmol. 1981. Vol. 26. N. 2. P. 84–96.
49. Wang J., Nichols K.K., Nichols J.J. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease // Cornea. 2004. Vol. 23. N. 8. P. 762–770.
50. Weinberg J.B., Lang T., Wilkinson W.E., Pisetsky D.S., Clair E.W. St. Serum, urinary, and salivary nitric oxide in rheumatoid arthritis: complexities of interpreting nitric oxide measures// Arthritis res. Ther. 2006. Vol. 8. N. 5. R. 140.
51. Wolf E. The Anatomy of the eye and orbit. 4-th ed. New York: Blakinston Co, 1954. 491 p.
52. Yeganeh B., Xiao W., Eshraghi M. [et al.] Apoptosis and cancer: mutations within caspase gene // J Med Genet. 2009. Vol. 46. N. 8. p. 497–510.

## References

- Alekseev V. N., Martynova E. B., Malevannaya O.A. *Sbornik nauchnykh trudov «Rossiyskaya glaukonnaya shkola. Glaukoma: teoriya i praktika»* [Col. of sc. Proc. « Russian glaucoma school. Glaucoma: theory and practice»]. SPb., 2011, pp. 5–11.
- Bagirov N. A. *Oftal'mologicheskii zhurnal*, 2000, no. 6, pp. 54–57.
- Brovkina A.F., Amirian A.G., Lelyuk V.G. *Klinicheskaya oftal'mologiya. Biblioteka RMZh*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 1–7.

4. Volkov V.V. *Glaukoma otkrytougol'naya* [Open-Angle Glaucoma]. Moscow: MIA, 2002, 140 p.

5. Golub L.A. *Rol' narusheniy protsessov lipoperoksidatsii i tsitokinovogo statusa v patogeneze makulyarnoy degeneratsii i metody ikh korrektsii. Avtoreferat diss. kand.med.nauk* [Role of disorders of lipid peroxidation and cytokine status in the pathogenesis of macular degeneration and methods of their correction. The author's abstract Dis. Cand.med.Sciences]. Moscow, 2004, 21 p.

6. Dzhenгурова А.В. *Infrakrasnaya spektrometriya sleznoy zhidkosti v diagnostike ostrykh narusheniy krovoobrashcheniya sosudov setchatki i zritel'nogo nerva. Avtoreferat diss.kand.med.nauk* [Infrared spectrometry of lachrymal fluid in diagnosis of acute disorders of blood circulation vessels of the retina and optic nerve. Abstract of Diss. Cand.med.Sciences]. Moscow, 2007, 24 p.

7. Kudryavtseva Yu.V. *Kataraktogenez i starenie khrustalika: korrektsiya narusheniy. Avtoreferat diss. doktora med.nauk* [Cataractogenesis and aging lens: correction of violations. Abstract of Diss.Dr. med. Sciences]. N. Novgorod, 2015, 40 p.

8. Kudryashova Yu.I. *Eroshevskie chteniya : trudy Vserossiyskoy konferentsii, posvyashchennye 105-letiyu so dnya rozhdeniya Geroya Sotsialisticheskogo Truda, laureata Gosudarstvennoy premii SSSR, zaslužhennogo deyatelya nauki RSFSR, chlena-korrespondenta AMN SSSR, professora Tikhona Ivanovicha Eroshevskogo* [Eroshevsky reading : proceedings of all-Russian conference dedicated to the 105th anniversary of the birth of the Hero of Socialist Labor, laureate of USSR State prize, honored scientist of the RSFSR, corresponding member of AMS of USSR, Professor Tikhon Ivanovich Eroshevsky]. Samara, 2007, pp. 619–622.

9. Kuryshova N.I. *Meditinskiy sovet*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. 76–77.

10. Mazina N.K., Abramova T.V., Vokhmyanina T.G. *Aktual'nye voprosy sovremennoy biokhimii»: mater. Vserossiyskoy nauch.-prakt. konferentsii biokhimikov i spetsialistov po laboratornoy meditsine* [Topical issues of modern biochemistry: proceedings of all-Russian scientific-practical conference of biochemistry specialists and laboratory medicine]. Kirov, 2007, pp. 122–124.

11. Maychuk N.V. *Razrabotka kliniko-biokhimicheskoy sistemy diagnostiki, prognozirovaniya i korrektsii porazheniy rogovitsy, indutsirovannykh keratorefraktsionnymi operatsiyami. Avtoreferat diss.kand. med.nauk* [The development of clinical and biochemical diagnostics, prediction and correction of lesions of the cornea induced by keratorefractive operations. Abstract of Diss. Cand. of med.Sciences]. Moscow, 2008, 24 p.

12. Mal'tsev E.V., Pavlyuchenko K.P. *Biologicheskie osobennosti i zabolevaniya khrustalika* [Biological peculiarities and diseases of the lens]. Odessa: Astroprint, 2002, 448 p.

13. Matevosova E.A., Lutsevich E.E., Safonova T.N. *Vestnik oftal'mologii*, 2009, vol. 125, no. 3, pp. 55–59.

14. Muranov K.O., Ostrovskiy M.A. *Molekulyarnaya fiziologiya i patologiya khrustalika glaza* [Molecular physiology and pathology of the lens of the eye]. Moscow: TORUS PRESS Publ., 2013, 304 p.

15. Rybal'chenko V.K., Kurskiy M.D. *Molekulyarnaya organizatsiya i fermentativnaya aktivnost' biologicheskikh membrane* [Molecular

organization and enzymatic activity of biological membranes]. Kiev: Naukova Dumka Publ., 1977, 211 p.

16. Skulachev V.P. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*, 1996, no. 3, pp. 4–10.

17. Skulachev V.P. *Kislorod i yavleniya zaprogrammirovannoy smerti* [Oxygen and phenomena of programmed death]. Moscow, 2000, 48 p.

18. Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. *Glaznoy ishemicheskoy sindrom* [Ocular ischemic syndrome]. Moscow: Medicine, 2003, 176 p.

19. Frolov M. A. *Oftal'mologiya*, 2011, no. 4., pp. 122–124.

20. Kharlap S. I., Kozlova I.V., Vashkulatova I.V., *Vestnik oftal'mologii*, 2009, no. 6, pp. 59–64.

УДК 534-8:611.13; 615.7:616-006.44

## ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Новиков В.И., Власов А.А.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия (113534, г. Москва, Каширское шоссе, 24), e-mail : novikov@atvd-team.ru

Включение в комбинированную терапию больных с опухолями молочной железы в послеоперационном периоде патогенетической иммунокоррекции (после ухода от традиционной терапии с помощью химиопрепаратов или лучевой терапии, не приведших к положительным сдвигам в течение заболевания) приводит к позитивным результатам. Отмечалось удлинение срока ремиссии основного заболевания, практически не изменялся такой показатель, как «качество жизни», более того – в некоторых случаях отмечалась регрессия роста метастатических очагов в различных органах (легкие, печень). Основным показателем – выживаемость больных в течение 5-летнего периода – по результатам наших наблюдений в течение 5 лет составил в среднем 60–70%, что существенно превышает показатели, которые в настоящее время отражены в публикуемой научной прессе. Считаем целесообразным применение индивидуальной патогенетической иммунокоррекции в комплексном лечении опухолей молочных желез.

Проведение мониторинга показателей иммунитета, в соответствии с которыми разрабатывались конкретные схемы коррекции выявленных нарушений у каждой конкретной пациентки, убедительно показали, что иммунная система играет немаловажную роль в патогенезе заболеваний данного типа и, что особенно важно, – нормально функционирующая иммунная система способна обеспечить адекватную защиту против эскалации опухолевого роста.

Ключевые слова: опухоль молочной железы, иммунотерапия, иммунный статус, интерфероновый статус, качество жизни, выживаемость.

## USE OF IMMUNOCORRECTION IN TREATMENT OF BREAST CANCER

Novikov V.I., Vlasov A. A.

*National Research Center «The Institute of Immunology», Moscow, Russia (113534, Moscow, Kashirskoe Highway, 24), e-mail: novikov@atvd-team.ru*

**Inclusion of postoperative pathogenic immune correction in the combination treatment of patients with breast cancer (after traditional treatment methods such as chemotherapy or radiation therapy have not shown positive results) leads to a positive outcome. The regression of the underlying disease appeared to last longer. «Quality of life» index has changed very little. More than that, in some cases there was regression of metastatic lesions in various organs (lungs, liver). The research shows that on the average 60-70 % of cancer patients survive and live for 5 years after the surgery. It is significantly more than the current scientific publications present. We consider individual pathogenetic immune correction as part of complex treatment of mammary tumors reasonable. Monitoring of immune parameters in patients with breast cancer convincingly demonstrated that the immune system plays an important role in cancer pathogenesis and if your immune system functions properly it is able to provide adequate protection against tumor growth.**

Key words: breast tumor immunotherapy, immune status, interferon status, quality of life, survival.

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное злокачественное новообразование у женщин как на европейском (включая Россию), так и американском континентах. РМЖ одно из наиболее социально значимых заболеваний из-за высокой частоты и серьезности поражения. Исследования по данной проблеме занимают одно из ведущих мест в онкологической науке [2, 4, 6, 14]. Несмотря на достижения в лечении РМЖ, рост заболеваемости и смертности пациенток остается на значительном уровне.

При лечении рака молочной железы применяются все современные методы онкологии: хирургический, лучевой, цитостатический, гормональный [7]. Общепринятые методы лечения злокачественных опухолей молочной железы эффективны далеко не во всех случаях, к тому же их применение часто сопровождается существенными отрицательными побочными эффектами. Проблема метастазирования и рецидивирования недостаточно эффективно решается традиционными методами [16].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что опухоли молочной железы развиваются на основе выраженных нарушений иммунной системы [3, 4, 7, 19]. На определенном этапе эволюции многоклеточные организмы могли возникнуть и функционировать при условии наличия у них специальной системы распознавания и элиминации соматических мутаций. Исходя из этого постулата основной задачей иммунной системы является защита организма не только от инфекций и других внешних факторов, но и обеспечение многоклеточ-

ности и постоянства внутренней среды, контролируя элиминацию спонтанных мутаций [1]. Одним из важных факторов появления и дальнейшей прогрессии опухоли является ускользание опухолевых клеток от надзора иммунной системы. Из доказанных механизмов «ускользания» [18] известны следующие:

1. утрата опухолевыми клетками некоторых типов молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) 1-го класса, необходимых для распознавания антигенных пептидов опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;

2. отсутствие экспрессии на опухолевых клетках кофакторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), которые распознаются корецептором CD28. Без сигнала, поступающего с корецептора, вместо активации развивается анергия Т-лимфоцитов;

3. индукция опухолевым антигеном образования антител, «защищающих» злокачественные клетки от действия цитотоксических Т-лимфоцитов;

4. выделение опухолевыми клетками растворимых форм мембранных антигенов или синтез секреторных вариантов антигенов, «перехватывающих» эффекторы иммунной системы;

5. отбор тех вариантов мутаций, на которые факторы специфической защиты не реагируют. В целом выделяют следующие отклонения в системе иммунологического надзора [2]: недостаточность распознавания ассоциированных с опухолью специфических антигенов:

1. иммунологическая толерантность;
2. ускользание опухоли от иммунного ответа;
3. иммунологический дефицит хозяина;
4. неправильное функционирование эффекторных механизмов иммунного ответа.

Важным моментом является определение выраженности элиминационного дефицита иммунной системы, который может быть относительным (количество мутированных клеток превышает элиминационные возможности иммунной системы) или абсолютным, когда нарушается функционирование самой иммунной системы. Уровень нарушений иммунитета определяется генерализацией опухолевого процесса, и в то же время может усугубляться в результате проведения лечебных мероприятий.

Проведенные при раке молочной железы иммуногистохимические исследования показали, что злокачественные клетки не менее чем в 50% случаев утрачивают молекулы главного комплекса гистосовместимости. Это, в свою очередь, приводит к нарушениям в процессах иммунного распознавания и элиминации опухолевых клеток и проявляется снижением инфильтрации опухоли субпопуляциями лимфоцитов, а для некоторых групп пациенток – и ухудшением выживаемости после радикального лечения.

Отсутствие реакции на терапевтические воздействия в значительной степени обусловлено нарушением работы иммунологических механизмов организма. В настоящее время иммунный статус исследуется с помощью панели моноклональных антител (МКА) к дифференцировочным антигенам иммунокомпетентных клеток и ряда тестов, определяющих их функциональную активность. Оцениваются нарушения в изменении количественного состава иммунорегуляторных клеток, нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов, изменение их активности и уменьшение количества и снижение

функциональной активности естественных киллеров. Особый интерес в качестве показателей прогноза представляют антигены CD50 (ICAM-3) и CD95 (Fas/APO-1). Кроме того, наличие опухолевого роста значительно увеличивает число минорных супрессорных популяций и снижает потенциал цитотоксических лимфоцитов [6, 7].

*Задачами иммунотерапии в онкологии являются:*

1. «Базисная» иммунотерапия опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта.

2. Снижение побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии: лечение миелосупрессии, иммуносупрессии, коррекция общетоксического действия, антиоксидантный эффект.

3. Профилактика рецидивов опухоли.

4. Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных осложнений.

*К современным методам биотерапии, используемым в онкологии, относятся [3, 4]:*

1. Активная иммунотерапия с применением клеточных (аутологических и аллогенных) и не клеточных (ганглиозиды, белки теплового шока, ДНК, рекомбинантные пептиды) вакцин.

2. Пассивная иммунотерапия: клеточная (LAK, TL, терапия сенсibilизированными лимфоцитами, дендритными и стволовыми клетками, миело-мини-трансплантация), цитокинотерапия (IL-2, 4, 10, 12; TNF).

3. Химиоиммунотерапия.

4. Генотерапия, то есть введение в клетку различных генов (апоптоза, интерлейкинов, костимулирующих молекул B7, молекул HLA) или применение антисенсорных олигонуклеотидов.

5. Блокада иммуносупрессивных факторов (блокаторы VEGF, антитела к IL6).

По своей направленности Р.М. Хаитов и Б.В. Пинегин [8] различают следующие виды воздействия на иммунную систему иммунотропных лекарственных средств (ИТЛС):

1. Иммуномодулирующее, при котором уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья, как при различных иммунодефицитах вторичного характера, так и при гиперэргических иммунопатологических состояниях, возвращаются к нормальному уровню функционирования.

2. Иммунодепрессивное – угнетающее активность различных звеньев иммунной системы.

3. Иммуностимулирующее – повышающее активность как поврежденных (депрессивных), так и неповрежденных звеньев иммунной системы.

Необходимость применения в онкологии иммуномодуляторов (ИМ), которые в определенных дозах восстанавливают функции иммунной системы, т.е. приводят измененные показатели к норме, связана не только с патогенетическими особенностями заболеваний, но и с методами их лечения: химио- и лучевая терапия [2, 3, 7, 16, 17]. Также любые оперативные вмешательства индуцируют или усугубляют вторичную иммунную недостаточность.

Иммунологические исследования показали, что в связи с особой сложностью функционирования иммунной системы при опухолевом росте большое значение имеет оценка исходного состояния иммунного статуса и его постоянный мониторинг в процессе ле-

чения, а также необходимость максимально полного учета иммунологических параметров [3, 4, 7].

Наиболее целесообразно назначать ИМ при вторичных иммунодефицитах, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой локализации. Наличие таких процессов говорит о существовании в иммунной системе того или иного дефекта и, следовательно, служит основанием для назначения ИМ, которые, как правило, назначаются в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми средствами. Оправданным является раннее применение ИМ, с первого дня назначения этиотропных химиотерапевтических средств.

В настоящее время свыше четырех десятков препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, разрешены к применению в России; это, в основном, цитокины, препараты тимуса и синтетические препараты. Широко внедрены в клиническую практику а, b, и g-интерфероны – низкомолекулярные белки глобулиновой природы, обладающие противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим (по типу цитокинов) действием [3, 10, 11, 12, 13].

## Материал и методы

### *Описание метода иммунокоррекции*

Оценку эффективности действия иммуномодуляторов определяли с помощью мониторинга иммунологических показателей (количественные показатели содержания в венозной крови различных субпопуляций лимфоцитов – CD3, CD4, CD8, ИРИ, CD16, CD56, CD25, HLA-DR, оценивали пролиферативную активность лимфоцитов, как спонтанную, так и индуцированную, фагоцитоза (фагоцитарного индекса) и функциональной активности клеток – способности к продукции альфа- и гамма- интерферонов (интерфероновый статус). (CD3-зрелые Т-лимфоциты, CD4-субпопуляция Т-лимфоцитов, в том числе хелперов; CD8-субпопуляция Т-лимфоцитов-супрессоров, субпопуляция NK-клеток; CD16, CD56-субпопуляции NK-клеток; HLA-Dr-активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты; CD25-активированные Т-лимфоциты, регуляторные клетки).

Содержание субпопуляций лимфоцитов и относительное количество моноцитов определяли методом проточной цитофлюорометрии, используя соответствующие моноклональные антитела («Сорбент»). Мононуклеарные клетки выделяли и культивировали по стандартным условиям. Проллиферативную активность тестировали по включению Н-тимидина.

Параллельно эффект оценивается с помощью инструментальных методов – маммографии, ультразвукового (УЗИ) и компьютерного (КТ) обследований. При этом используются общепринятые для соответствующих медицинских учреждений и подразделений оборудование и реактивы.

Предлагаемый метод иммунокоррекции (цитокинотерапии), проявивший довольно высокую эффективность в терапии злокачественных новообразований, заключается в том, что курс иммунокоррекции проводят в отдаленный период после оперативного вмешательства на фоне проведения множественных малоэффективных курсов химиотерапии, лучевой терапии, в некоторых случаях гормонотерапии.

Введение ИЛ-2 (ронколейкин) проводилось различными способами: с помощью кожных аппликаций с 10% раствором димексида, и с помощью небулайзера – компрессионного ингаляционного прибора. Для этого используется следующий режим введения. Курсовая доза иммуномодулятора составляет 10–20 мг (зависит от степени поражения клеточного звена иммунитета и сопутствующих заболеваний). ИЛ-2 вводится также в дозе 0,5–1 мг через день подкожно, в виде аппликации или ингаляционно. При этом эффективность действия оценивается: 1) иммунологическими показателями, 2) инструментальными методами исследования – УЗИ и КТ.

Ингарон – (гамма интерферон) вводится п/к или в/м по 500 000 МЕ. Суммарная доза от 10 до 20 млн. МЕ.

Реальдирон – (альфа-интерферон) по 3 млн.МЕ. Суммарная доза до 60 млн. МЕ.

Виферон – свечи альфа интерферона по 3 млн. МЕ, курс по показаниям в течение года, с перерывами до месяца.

Миелопид – инъекционная форма по 3 мкг до 10 инъекций на курс.

Имунофан – по 50 мкг / флакон до 10 инъекций на курс, также в виде свечей.

Полиоксидоний – инъекции, таблетированная форма, свечи № 10 по 6–12 мг.

Фитомикс-40 – курс 1–1,5 месяца по инструкции.

#### *Показания к применению иммунокоррекции иммуномодуляторами*

На основании проведенных исследований определены следующие показания к цитокинотерапии:

1. Злокачественные новообразования молочной железы различной этиологии и генеза, относящиеся по международной классификации к Т3-4 N0-2 M1-2.

2. Формирование глубокой иммунодепрессии, выражающейся в снижении количественных показателей клеточного звена иммунитета:

- снижение общего числа лейкоцитов (лимфоцитов) – лейко- и лимфопения;

- уменьшение числа CD3, CD4, CD8-субпопуляций;

- снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) менее 1,0;

- снижение показателей фагоцитоза и фагоцитарного индекса;

- снижение продукции альфа- и гамма-интерферонов.

3. В случае бесперспективности и опасности использования традиционных способов лечения злокачественного процесса ( радио-, химио- или антибиотикотерапии).

Препаратами, обеспечивающими восстановление нарушенных показателей клеточного иммунитета (CD 4, CD8, ИРИ, CD16, CD25, CD56) являлись ронколейкин или имунофан – в зависимости от степени нарушения. Фагоцитоз восстанавливали с помощью имунофана, миелопида, полиоксидония и ингарона. Интерфероновый статус: при нарушении продукции альфа-интерферона применяли реальдирон, виферон, фитомикс-40, также в зависимости от глубины повреждения, продукцию гамма-интерферона восстанавливали введением ингарона.

#### *Противопоказания к применению иммунокоррекции*

1. Терминальное состояние больного с явлениями выраженной декомпенсации жизненно важных органов и систем (4 стадия полиорганной недостаточности по шкале SOFA).

2. Некупированный инфекционно-токсический шок.

3. Аллергические реакции на компоненты препарата (примеси дрожжевых антигенов).

4. Индивидуальная непереносимость препарата

5. Отсутствие позитивной динамики после проведения первого курса терапии иммунокоррекции.

Важно отметить, что позитивным эффектом можно считать факт отсутствия роста уже имеющихся опухолевых очагов, оцениваемых по КТ (стабилизация процесса). В данных случаях требуется проведение повторных курсов иммунокоррекции иммуномодуляторами для эскалации положительного эффекта.

#### *Методология клинических испытаний*

Оценку эффективности действия цитокинотерапии в комплексном лечении проводили в трех группах больных РМЖ.

Группа I – пациентки были прооперированы с последующим проведением курсов радио- и/или полихимиотерапии различными препаратами (дакарбазин, паликсател, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, цисплатин и т.д.). Цитокинотерапия в данный период времени не проводилась. Всего в группе 5-летнего наблюдения было 48 пациенток. 5-летняя выживаемость составила 15–16%.

Группа II – пациентки оперированы, получали полихимиотерапию и/или лучевое воздействие. После признания неэффективности традиционных методов лечения (радио- и/или химиотерапии) проводилась цитокинотерапия индивидуальными курсами. Группа была представлена 43 пациентками. 5-летняя выживаемость составила 76–78%.

Группа III – неоперабельные пациентки, проведение которым дальнейшего традиционного лечения (радио- или химиотерапии) было признано нецелесообразным. Проводилась цитокинотерапия индивидуальными курсами. Всего в группе было 36 женщин. 5-летняя выживаемость составила 58–60%.

Основным критерием эффективности действия иммуномодуляторов являлось торможение (остановка, уменьшение размеров) роста очагов или диффузного распространения поражений, оцениваемое по маммографии, УЗИ и КТ. Дополнительными критериями эффективности служила коррекция иммунных дисфункций и восстановление нарушенных показателей клеточного иммунитета.

Курс лечения включал в себя ежедневное введение 0,5–1,0 мг ИЛ-2 (ронколейкина) в течение 20 дней. Подкожное введение в силу своей болезненности проводилось не менее чем в 4 точки в области плеча и бедер в соответствии с принятой инструкцией (приказ МЗ РФ № 249 от 31.08.1995).

Для ингаляционного введения иммуномодулятора использовали компрессионный прибор (небулайзер). Препарат в дозе 0,5–1,0 мг разводили стерильной дистиллированной водой до объема 7–8 мл и процедуру ингаляции проводили в течение 15–20 минут. Ингаляции или подкожное введение заменяли иногда ежедневной аппликацией ИЛ-2 в 10% димексиде в той же дозе. Следует отметить, что подкожное введение часто бывает для пациентов болезненным,

для этого производители и рекомендуют дробное введение – в несколько точек.

Параллельно этим больным проводили заместительную терапию одним из альфа-интерферонов (реальдироном) в курсовой дозе 60 млн. ед. (по 3 млн. ед. ежедневно, внутримышечно) (или вифероном в той же курсовой дозе) и миелопидом (в курсовой дозе 30 мг – по 3 мг через день, внутримышечно), в некоторых случаях применялся препарат рекомбинантного гамма-интерферона в курсовой дозе 7,5 млн. МЕ, по 500 000 ед. внутримышечно через день.

У одной из пациенток в курс иммунокоррекции вводили полиоксидоний в дозировке 12 мг на одно в/м введение ежедневно в течение 20 дней.

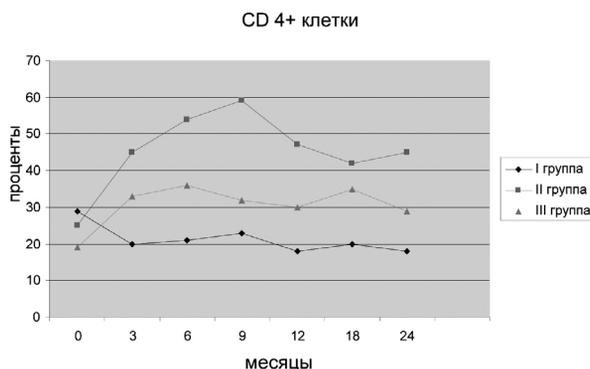
Кроме того в исследованиях использовали фитопрепарат фитомикс-40 (препарат из 40 растительных компонентов), обладающий антиоксидантным, противометастатическим, активирующим продукцию альфа-интерферонов действием.

### Результаты исследований

Основным препаратом, который использовался нами в различных вариантах, был ронколейкин, который вводили пациенткам либо подкожно, либо аппликационным способом, либо с помощью небулайзера. Различные варианты введения у разных пациенток использовали в зависимости от расположения опухолевого очага. Суммарно, чередуя эти способы введения даже у одной пациентки, не выявили существенных различий в конечной эффективности, они в каждом конкретном случае были действенны в плане восстановления клеточных показателей иммунитета.

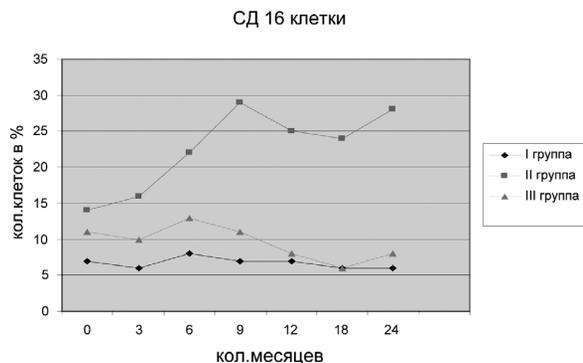
Таким образом, в зависимости от морфологического расположения опухоли рекомендуется применение того или иного способа: при подкожном расположении, например, целесообразен аппликационный путь введения, при метастатических поражениях легких – ингаляционный. В некоторых случаях даже необходимо было чередование нескольких способов введения препарата.

В процессе наблюдений за основными параметрами клеточного иммунитета, проведенных нами в течение 24 мес., нами были выявлены следующие закономерности – они отражены в расположенных ниже рисунках 1, 2, 3, 4, 5.



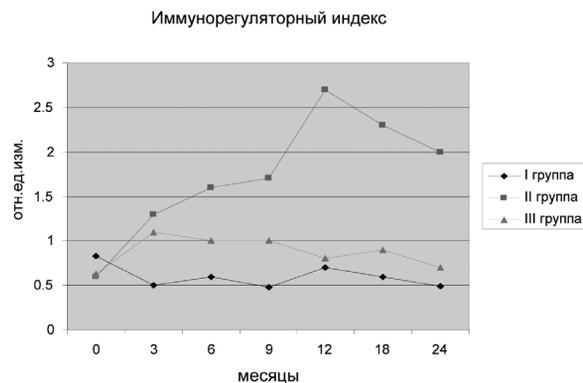
По оси ординат – относительное количество CD4+ лимфоцитов. По оси абсцисс – время оценки параметра в месяцах после курсового применения иммуномодуляторов

Рис.1 Изменение динамики количества CD4+ лимфоцитов в периферической крови больных РМЖ в процессе проведения иммунотерапии



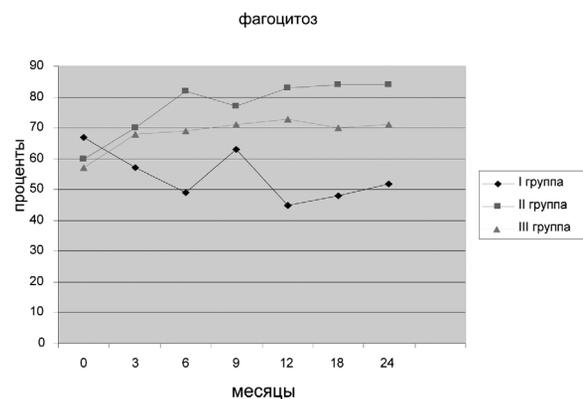
По оси ординат – относительное количество CD 16+ лимфоцитов. По оси абсцисс – время оценки параметра в месяцах после курсового применения иммуномодуляторов

Рис. 2. Изменение динамики количества CD16+ лимфоцитов в периферической крови больных РМЖ в процессе проведения иммунотерапии



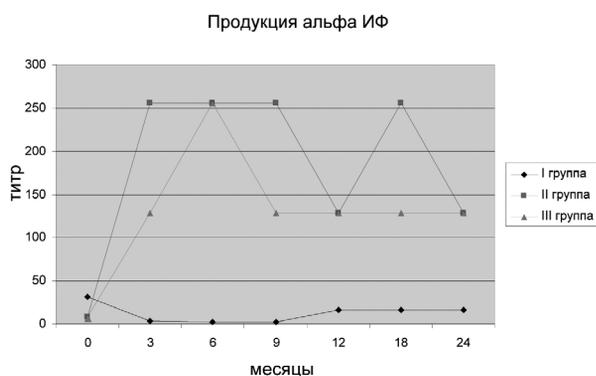
По оси ординат – иммунорегуляторный индекс (отн.ед.) – соотношение CD4:CD8. По оси абсцисс – время оценки параметра в месяцах после курсового применения иммуномодуляторов

Рис. 3. Изменения динамики иммунорегуляторного индекса в процессе проведения иммунотерапии



По оси ординат – показатель фагоцитарной активности (в %). По оси абсцисс – время оценки параметра в месяцах после курсового применения иммуномодуляторов

Рис. 4. Изменение динамики показателей фагоцитарной активности в процессе иммунотерапии



По оси ординат – продукция альфа-интерферонов (титры). По оси абсцисс – время оценки параметра в месяцах после курсового применения иммуномодуляторов

Рис. 5. Изменения продукции альфа-интерферонов в процессе иммунокоррекции

Как видно из рисунков 1–5, иммунокоррекция с помощью известных препаратов интерлейкина-2 альфа- и гамма-интерферонов, других иммуномодуляторов оказывала свое положительное действие на восстановление иммунных показателей. Так, количество клеток, несущих рецепторы CD4, CD16 у пациенток 2 и 3 групп (см. Материал и методы) восстанавливалось до контрольных величин и оставалось на этом уровне в течение 24 мес. наблюдений. ИРИ (иммунорегуляторный индекс), показатели фагоцитоза и продукция альфа-интерферонов (рис. 3, 4, 5) также восстанавливались в процессе иммунокоррекции практически до контрольных значений.

Однако для поддержания их на уровне контрольных показателей у разных больных требовалось проведение разного числа курсов – одним пациенткам было достаточно проведения 1–2 курсов иммунокоррекционных мероприятий, другим – 3–5 курсов. Необходимость проведения дополнительных курсов иммунокоррекции основывалась на показателях иммунитета, выявленных в каждом конкретном случае индивидуально.

После проведенных многолетних наблюдений, статистической обработки полученных экспериментальных данных и, учитывая индивидуальный подход в формировании схем иммунокоррекции, удалось выявить основную группу препаратов, которые можно рекомендовать как основные иммуномодуляторы, и ряд препаратов вспомогательного характера, назначаемых больным в случае наличия у них соответствующих нарушений.

## Обсуждение результатов

*Рекомендуемые схемы иммунокоррекции при комплексной терапии опухолей молочных желез*

С учетом вышеперечисленных факторов нами были составлены и рекомендованы следующие схемы использования иммуностропных лекарственных средств для послеоперационной иммунокоррекции при опухолях молочных желез. Одним из основных, как уже говорилось ранее, препаратом иммунокоррекции являлся ронколейкин при различных способах его применения.

### Схема 1.

Ронколейкин – курсовая доза 5–10 мг. Вводится ежедневно подкожно дробно (в несколько точек) в дозе 0,5 мг в область предплечья. Курс 10–20 дней.

Реальдирон (альфарон, интераль, виферон – свечи рект.) – курсовая доза 60 млн. ед. Вводится ежедневно внутримышечно по 3 млн. ед. Курс – 20 дней.

Ингарон – курсовая доза 7,5–10 млн. ед. Вводится через день внутримышечно по 0,5 млн. ед. Курс 30–40 дней.

Вспомогательные препараты:

Миелопид – курсовая доза 30 мг. Вводится внутримышечно по 3 мг через день, курс 20 дней.

Имунофан – курсовая доза 10 ампул (50 мкг вещества/ампулу). Вводится внутримышечно по 1 ампуле через день. Курс 20 дней.

*Схема 2. (Целесообразно использовать при наличии метастатических очагов в легких)*

Ронколейкин – курсовая доза 7,5–10 мг. Вводится с помощью небулайзера (компрессионного ингалятора) по 0,5–1 мг/процедуру в течение 15–20 мин однократно в день, через день. Курс 30–40 дней.

Реальдирон (интераль, виферон – свечи рект.) – курсовая доза 60 млн. ед. Вводится внутримышечно по 3 млн. ед. ежедневно. Курс 20 дней.

Ингарон – курсовая доза 5–7,5 млн. ед. Вводится ежедневно внутримышечно в дозе 0,5 млн. ед в течение 5 дней, оставшаяся доза вводится через день в той же дозе. Курс 10–20 дней.

Вспомогательные препараты:

Миелопид – курсовая доза 30 мг. Вводится внутримышечно по 3 мг через день, курс 20 дней.

Имунофан – курсовая доза 10 ампул (50 мкг вещества/ампулу). Вводится внутримышечно по 1 ампуле через день. Курс 20 дней.

*Схема 3. (Целесообразно использовать при наличии поверхностного, подкожного расположения опухолевого очага).*

Ронколейкин – курсовая доза 10–20 мг. Вводится с помощью аппликаций препарата в 10% димексиде ежедневно в дозе 1–2 мг в область операционной раны или на месте подкожно расположенной опухоли, операция по удалению которой еще не произведена. Курс 10–20 дней.

Реальдирон (альфарон, интераль, виферон – свечи рект.) – курсовая доза 60 млн. ед. Вводится ежедневно внутримышечно по 3 млн. ед. Курс 20 дней.

Ингарон – курсовая доза 7,5–10 млн. ед. Вводится через день внутримышечно по 0,5 млн. ед. Курс 30–40 дней.

Вспомогательные препараты:

Миелопид – курсовая доза 30 мг. Вводится внутримышечно по 3 мг через день, курс 20 дней.

Имунофан – курсовая доза 10 ампул (50 мкг вещества/ампулу). Вводится внутримышечно по 1 ампуле через день. Курс 20 дней.

Полиоксидоний – курсовая доза 54 мг. Вводится внутримышечно в виде 9 инъекций по 6 мг ежедневно.

Конечно, эти схемы можно считать весьма условными, так как в каждом индивидуальном случае для каждой пациентки подбирались препараты, соответствующие изменению именно ее показателей иммунитета в данный конкретный период. От этого же зависела и кратность курсов проводимой иммунокоррекции.

Более того, применение ронколейкина даже у одной конкретной пациентки могло носить комбинированный характер – подкожное введение (оно болезненно, несмотря на дробность введения) чередовалось с ингаляционным введением препарата с помощью небулайзера. А у пациенток с подкожным расположением опухоли (4 человека) эффективным оказался аппликационный путь введения данного препарата в комбинации с ингаляционным методом.

Кроме того, выбор дозы и длительности введения альфа-интерферона для каждой пациентки зависел от результатов анализа чувствительности к препаратам этого ряда и глубины нарушения этого показателя.

## Выводы

1. У больных с опухолями молочной железы, как до, так и после оперативного вмешательства, вследствие последующей радио- и химиотерапии отмечается существенное нарушение показателей клеточного иммунитета, проявляющееся в снижении общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, количества Т-клеток и иммунорегуляторного индекса, а также способности к продукции альфа- и гамма-интерферонов.

2. Индивидуальная коррекция иммунитета с помощью иммуностропных препаратов способствовала восстановлению нарушенных показателей иммунитета у больных с опухолями молочной железы после операции и проведения нескольких курсов радио- или химиотерапии, что способствовало удлинению ремиссии и улучшению качества жизни пациенток.

3. Индивидуальная иммунокоррекция нарушенных показателей неоперабельных пациенток в случае полной неэффективности и отмены химиотерапевтических препаратов способствовала восстановлению нарушенных показателей иммунитета, что также сопровождалось удлинением ремиссии и улучшением качества жизни пациенток.

4. Разработанный нами подход в комплексном лечении опухолей молочной железы в послеоперационном периоде с помощью комбинированного использования лекарственных препаратов (направленной иммунокоррекции) способствует не только восстановлению нарушенных показателей, но и коррелирует с улучшением качества жизни, увеличением безрецидивного периода основного заболевания и выживаемостью. Считаем целесообразным применение индивидуальной патогенетической иммунокоррекции в комплексном лечении опухолей молочных желез.

## Список литературы

1. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987.
2. Савкина О.И., Барышников А.Ю. Липосомы в направленной доставке противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2008; 7 (4): 80–5.
3. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2001. № 5. С. 12–15.
4. Барышников А.Ю. Биотерапия опухолей: не-удачи и перспективы // Маммология. 2007; 1: 13–6.
5. Артамонова Е.В., Короткова О.В., Заботина Т.Н. с соавт. Результаты применения полиоксидония у больных раком молочной железы. // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4, № 1. С. 96–97.
6. Летягин В.П., Тупицын Н.Н., Артамонова

Е.В. Варианты иммунофенотипа рака молочной железы и их значение для прогноза // VII Российский онкологический конгресс, 25–27 ноября 2003 г. Материалы конгресса. С. 18–21.

7. Короткова О.В., Заботина Т.Н., Скотаренко Л.В., Воронников И.К., Кадагидзе З.Г. Субпопуляции лимфоцитов в периферической крови больных раком молочной железы. // Российский биотерапевтический журнал. 2011-3, С. 95–98.

8. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. 1996. № 8. С. 7–12.

9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. 2005. Т. 26, № 4. С. 197.

10. Применение иммуномодулятора полиоксидония в онкологии: Сборник статей. М., 2005. 56 с.

11. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. 1999. № 1. С. 25–30.

12. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. с соавт. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3, № 3. С. 87–92.

13. Шардаков В.И. Применение дерината в лечении онкологических больных // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5, № 1. С. 7.

14. Семиглазов В.Ф. Современные стандарты лечения рака молочной железы (по материалам X конференции по раку молочной железы в Сан-Галлене, 2007,) XI Росс. онколог. конгресс. 20–22 нояб. 2007 г. Москва. С.16–20.

15. Хайленко В.А., Гарькавцева Р.Ф., Комов Д.В., Керимов Р.А., Кирсанов В.Ю., Любченкр Л.Н., Легков А.А., Пинхосевич Е.Г., Бурдина Л.М., Кныров Г.Г., Касаткина Л.И. Возможности снижения смертности от рака молочной железы», «Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. Москва, 2003 / под ред. проф. В.В. Брюзгина, С. 158–159.

16. Новиков В.И., Власов А.А., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Препараты, методы и схемы иммунотерапии опухолей. М.: «Медицина», 2006. 150 с.

17. Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных новообразований. СПб. Изд-во С-Петербур. ун-та, 2001. 85 с.

18. Яршин А.А. Иммунология. М.:ГЭОТАР-МЕДИА, 2010.

19. Rosenberg S.A. Principle and application of biological therapy in cancer : principle and practice of oncology. V.T. De Vitta et. al. (eds). 1993, ch.17, pp.570–575.

## References

1. Petrov R.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: Medicine, 1987.
2. Savkina O.I., Baryshnikov A.Yu. Liposomes in the targeted delivery of anticancer drugs. *Russian Journal of biotherapeutic*, 2008; 7 (4): 80-5.
3. Kadagidze Z.G. Current approaches to cancer immunotherapy. *News of Applied Immunology and Allergology*, 2001, no. 5, pp. 12–15.
4. Baryshnikov A.Yu. Biotherapy of tumors: failures and prospects. *Mammology*, 2007; 1: 13-6.
5. Artamonova E.V., Korotkov O.V. Zabotina T.N. et al. Results polyoxidonium application in patients

with breast cancer. *Russian Journal of biotherapeutic*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 96–97.

6. Letyagin V.P., Tupitsin N.N., Artamonov E.V. *Varianty immunofenotipa raka molochnoy zhelezy i ikh znachenie dlya prognoza // VII Rossiyskiy onkologicheskiy kongress, 25–27 noyabrya 2003 g. Materialy kongressa. S. 18–21* [Options immunophenotype breast cancer and their significance for the prediction. VII Russian Cancer Congress, 25–27 November 2003. Proc. of the Congress], pp. 18–21.

7. Korotkova O.V., Zabolina T.N., Skotarenko L.V., Vorotnikov I.K., Kadagidze Z.G. Subpopulations in peripheral blood lymphocytes of patients with breast cancer. *Russian Journal of biotherapeutic*, 2011-3, pp. 95–98.

8. Pinegin B.V., Khaitov R.M. Immunomodulators and some aspects of their clinical application. *Clinical medicine*, 1996, no. 8, pp. 7–12.

9. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern views on the mechanism of action polyoxidonium. *Immunology*, 2005, vol. 26, no. 4, p.197.

10. *Primenenie immunomodulyatora polioksidoniya v onkologii: Sbornik statey* [The use of immunomodulator polyoxidonium in oncology: Coll. articles]. Moscow, 2005, 56 p.

11. Lebedev V.V. Imunofan — a synthetic peptide preparation of new generation: immunological and pathogenetic aspects of clinical application. *Immunology*. 1999, no.1, pp. 25–30.

12. Korobkova L.I., Velsher L.Z., Germany A.B. et al. Role galavit immunomodulator in oncologic and surgical practice. *Russian Journal of biotherapeutic*, 2004, vol. 3, no. 3, pp. 87–92.

13. Shardakov V.I. Application derinata in the treatment of cancer patients. *Russian Journal of biotherapeutic*, 2006, vol. 5, no. 1, p.7.

14. Semiglazov V.F. *Sovremennye standarty lecheniya raka molochnoy zhelezy, (po materialam Kh konferentsii po raku molochnoy zhelezy v San-Gallene, 2007) Kh1 Ross. Onkolog. Kongress. 20-22 noyab.2007.g. Moskva. S.16–20.* [Modern treatment of breast cancer standards» (based on the X Conference on Breast Cancer in San Gallen, 2007) X1 Ross.Onkolog. Kongress. 20-22 noyab. 2007. g.Moscow, pp. 16–20].

15. Khailenko V.A., Garkavtseva R.F., Komov D.V., Kerimov R.A., Kirsanov V.Y., Lyubchenko L.N., Legkov A.A., Pinhosevich E.G., Burdina L.M., Knyrov G.G., Kasatkina L.I. *Vozmozhnosti snizheniya smertnosti ot raka molochnoy zhelezy, Vozmozhnosti sovremennoy onkologii v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh zabolovaniy* [Opportunities to reduce mortality from breast cancer, possibilities of modern oncology in the diagnosis and treatment of malignant diseases]. Ed. V.V. Bryuzgin. Moscow, 2003, pp.158–159.

16. Novikov V.I., Vlasov A.A., Karandashov V.I., Sidorovich I.G. *Preparaty, metody i skhemy immunoterapii opukholey* [Drugs, methods and schemes of cancer immunotherapy]. Moscow: Medicine, 2006, p. 150.

17. Molchanov O.E., Popova I.A., Kozlov V.K., Karelina M.I. *Sovremennye tendentsii immunoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy* [Modern trends in immunotherapy of cancer]. Saint Petersburg, edition of the Saint Petersburg University, 2001, 85 p.

18. Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: GEOTAR MEDIA, 2010.

19. Rosenberg S.A. Principle and application of biological therapy in cancer: principle and practice of oncology / V.T. De Vitta et. al.(eds), 1993, ch. 17, p. 570–575.

УДК 616.5-076

## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ТИПУ SPLIT-FACE ПО СРАВНЕНИЮ ВОЛЮМАЙЗЕРА НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ И ДЕРМАЛЬНОГО ФИЛЛЕРА НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>Юцковская Я.А., <sup>2</sup>Коган Е.А.

<sup>1</sup>ООО «Клиника профессора Юцковской», Москва, Россия (105118, г. Москва, пр-т Буденного, 26 к.1),  
<sup>2</sup>ООО «Профессорская клиника Юцковских» (690001, г. Владивосток, ул. Металлистов, 3), e-mail: yutsk@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия (119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2 ст.4)

Контурная пластика с применением филлеров является эстетической процедурой, направленной на восстановление возрастной потери объема тканей. Цель: Сравнить процессы неокollaгенеза и продукции эластина под воздействием препарата Радиесс® (гидроксиапатит кальция, СаНА, Мерц Фармасьютикалз ГмбХ) и филлера на основе гиалуроновой кислоты (ГК; Ювидерм® ВОЛЮМА®).

В этом сравнительном исследовании по типу split-face приняли участие двадцать четыре женщины в возрасте от 34 до 45 лет. Прицельная биопсия с помощью биопсийных щипцов производилась через 4 и 9 месяцев после супрапериостального инъекционного введения каждого из филлеров в ипсилатеральную или контралатеральную постаурикулярную область. Производился анализ содержания коллагена I и III типов, эластина, белка Ki-67 и маркеров воспаления и ангиогенеза.

Через 4 месяца содержание коллагена III типа у пациенток, получавших СаНА, было выше, чем при применении ГК (P = 0,0052). К девятому месяцу выраженность окрашивания коллагена I типа была выше при применении СаНА, чем при использовании ГК (P = 0,0135), тогда как выраженность окрашивания коллагена III типа при применении СаНА была ниже, чем при использовании ГК (P = 0,0019). Выявлена выраженность окрашивания эластина, Ki-67 и интенсивность ангиогенеза в обе временные точки являлись более значительными при применении СаНА. Уровень маркеров воспаления являлся более высоким на фоне проведения терапии ГК.

По сравнению с терапией ГК терапия СаНА приводила к более активному физиологическому ремоделированию внеклеточного матрикса путем стимуляции двухэтапного процесса, в ходе которого коллаген I типа постепенно замещал коллаген III типа. Повышение содержания эластина под воздействием СаНА также указывает на активное ремоделирование. Результаты исследования показывают, что СаНА обладает более необходимыми для дермального филлера характеристиками, чем ГК, в течение 9 месяцев после лечения преобразуя

тканевой гомеостаз и не индуцируя процесс воспаления.

Ключевые слова: гидроксиапатит кальция, гиалуроновая кислота, неоколлагенез, гистоморфологическое исследование.

## RANDOMIZED HISTOMORPHOLOGICAL SPLIT-FACE STUDY COMPARING FILLER BASED ON CALCIUM HYDROXYAPATITE AND DERMAL FILLERS BASED ON HYALURONIC ACID

<sup>1</sup>Yutskovskaya Y.A., <sup>2</sup>Kogan E.A.

<sup>1</sup>«Clinic of professor Yutskovskaya» (105118, Moscow, Budennyi Prospect, 26 building 1), «Professorial Clinic of Yutskovskih» (690001, Vladivostok, Metallistov Street, 3), e-mail: yutsk@mail.ru

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119435, Moscow, Bolshaya Pokrovskaya Street, 2 Article 4)

**Contour with the use of fillers is an aesthetic procedure aimed at restoring age volume of tissue loss.**

**Objective: To compare the processes neocollagenesis and elastin production under the influence of the drug Radiess® (calcium hydroxyapatite, CaHA, Merz Pharmaceuticals GmbH) and filler based on hyaluronic acid (HA; Yuviderm® VOLYUMA®).**

**In this comparative study, the type of split-face was attended by twenty-four women aged 34 to 45 years old. Biopsy using biopsy forceps was performed at 4 and 9 months after supraperiosteal injecting each of the fillers in the ipsilateral or contralateral BTE region. Produces analysis of the content of collagen types I and III, elastin, Ki-67 protein and markers of inflammation and angiogenesis.**

**After 4 months the content of collagen type III patients receiving CaHA, was higher than with CC (P = 0,0052). By the ninth month of the severity of collagen type I staining was higher with CaHA than with CC (P = 0,0135), while the severity of collagen type III staining when applied CaHA was lower than with CC (P = 0,0019). Intensity of staining of elastin, Ki-67, and the intensity of angiogenesis in both time points were more significant in the application of CaHA. The level of inflammation markers was higher against the background of GC therapy.**

**Compared to HA therapy, CaHA therapy resulted in a greater physiological remodeling of the extracellular matrix by stimulating two-step process in which type I collagen is gradually substituted for collagen type III. Increasing the content of elastin under the influence CaHA also indicates the active remodeling. Results of the study show that CaHA has increasingly necessary for dermal filler performance than CC, within 9 months after treatment transforming tissue homeostasis and inducing inflammation process.**

Key words: calcium hydroxyapatite, hyaluronic acid, neocollagenesis, histomorphological study.

## Введение

Согласно мировым статистическим данным, число применения дермальных филлеров постоянно растет [1]. Поскольку продолжает расти потребность в проведении неинвазивных и минимально инвазивных косметических процедур. Статистический отчет Американского общества пластической хирургии (ASPS) от 2015 года показал, что за 5 лет число проводимых малоинвазивных процедур увеличилось до 44% [2].

Научные исследования показали, что дермальные филлеры на ГК являются эффективными и хорошо переносимыми средствами для восстановления объема лицевых тканей [3, 4].

Подобным же образом СаНа обладает высоким уровнем переносимости и применяется в реконструктивной и ортопедической хирургии и стоматологии уже на протяжении 20 лет [9]. СаНа предназначен для незамедлительного увеличения объема и, следовательно, для стимуляции продукции фибробластами собственного коллагена [5]. После инъекции гелевый носитель поглощается, а частицы СаНа сохраняются, создавая матрицу для развития новой ткани. Фибробласты начинают расти непосредственно на поверхности частиц СаНа, формируя новую ткань, которая их фиксирует и препятствует дальнейшей миграции. С течением времени СаНа постепенно метаболизируется на ионы кальция и фосфат-ионы [3, 4].

Исследования СаНа *in vitro* и *in vivo* доказали его биосовместимость и невысокую антигенную активность, низкий риск развития реакций отторжения или формирования гигантоклеточных гранул при минимальных проявлениях местного воспаления. *In vivo*, стабильность гидроксиапатита кальция может варьировать в зависимости от зоны инъекции и таких факторов, как возраст и относительная скорость метаболизма. Длительность эстетического эффекта на лице колеблется от 9 до 18 месяцев, в среднем результаты коррекции и увеличения объема сохраняются в течение 1 года [9]. На сегодняшний день имеются результаты многочисленных клинических исследований, свидетельствующих о безопасности применения СаНа [10–13]. Волюмайзер на основе гидроксиапатита кальция содержит биоматериал с хорошо известными и предсказуемыми характеристиками безопасности и эффективности [4].

СаНа, являясь подкожным имплантом, применяется в пластической и реконструктивной хирургии области лица, в том числе для коррекции лицевых морщин и складок средней и тяжелой степени выраженности, таких как носогубные складки (НГС) [6, 20–21].

В ходе одного из прямых сравнительных исследований применения гелевой матрицы СаНа и другого геля на основе ГК (Ювидерм® 24; Гк 24; 24 мл/мл ГК; Аллерган Инк.) для снижения выраженности НГС гелевая матрица СаНа продемонстрировала большую эффективность и продолжительность действия, чем ГК [14].

Также было показано, что гелевая матрица СаНа стимулирует повышение продукции коллагена в области, где была произведена инъекция [15]. Коллаген и эластин являются компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), обеспечивающего важные биомеханические свойства кожи [15–16]. Дермальный коллаген в коже взрослого человека состоит из коллагена I и III типов, которые, как известно, участвуют в процессе ремоделирования ВКМ. 16–18. Изучение способности СаНа стимулировать неоколлагенез является одной из основных тем современных научных исследований.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнении гель-матрицы СаНА и геля на основе ГК по показателям их способности стимулировать неоколлагенез после введения разовой дозы на основании данных качественного и количественного гистоморфологического/иммуногистохимического анализа через 4 и 9 месяцев после лечения. Дополнительная цель состояла в изучении эффектов обоих филлеров в отношении уровня дермального эластина, степени лимфогистиоцитарной инфильтрации (показатель воспалительной ответной реакции на инъецированном участке) и уровня Ki-67. Согласно имеющейся у авторов информации, это первое прямое сравнительное исследование гистоморфологических эффектов двух дермальных филлеров в отношении неоколлагенеза и продукции эластина на участке введения импланта, которое также является первым исследованием с расширенной фазой последующего наблюдения, составляющей до 9 месяцев.

## Материал и методы

### *Дизайн исследования*

Это рандомизированное, сравнительное, клиническое и иммуногистохимическое исследование по типу split-face с участием здоровых женщин-добровольцев в возрасте от 35 до 45 лет. Набор участников производился на базе одного исследовательского центра в Москве с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. Было получено письменное информированное согласие всех участников и одобрение этического комитета. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, обозначенными Хельсинкской декларацией.

### *Участники*

У участников исследования в качестве индикатора лицевой симметрии должны были присутствовать симметричные НГС; по утвержденной 5-балльной шкале Мерц выраженность НГС в состоянии покоя должна была составлять 3–4 балла [22]. Исключались участники, находящиеся в состоянии беременности или грудного вскармливания, имеющие значительную асимметрию лица, применявшие любые резорбируемые и перманентные филлеры, препараты ГК или ботулинический токсин типа А в области лица на протяжении последних 12 месяцев (любое предшествующее применение перманентных материалов в области нижней трети лица, включая полимолочную кислоту, полиметилметакрилат и силикон), или страдавшие парезом лицевого нерва по данным анамнеза.

### *Исследуемый препарат*

Участники получали инъекции гель-матрицы СаНА и геля на основе ГК. Инъекции гель-матрицы СаНА производились с применением разовой дозы (максимум 0,1 мл) путем супрапериостального введения препарата в постаурикулярную область слева. Инъекций геля на основе ГК также производились с применением разовой дозы (максимум 0,1 мл) с введением препарата в ту же самую область справа.

### *Визиты и оценка*

Процедура производилась в ходе 1-го визита (день 1). Дважды, через 4 ( $\pm$  2 недели) и 9 ( $\pm$  2 недели) месяцев после лечения, пациенты являлись на

последующие оценочные визиты. В ходе обоих визитов была проведена прицельная биопсия постаурикулярной области (диаметром 3–4 мм) с помощью биопсийных щипцов для гистоморфологического и иммуногистохимического анализа коллагена I и III типов, эластина, а также Ki-67 и выраженности ангиогенеза (данные морфометрии: для волокон –  $\%/мм^2$ ; для клеток – количество положительных клеток/ $мм^2$ ). Микрофотографирование производилось при помощи микроскопа «Olympus BX41» (Олимпус Америка Инк., Мелвилл, Нью-Йорк). Ультразвуковое сканирование проводилось при частоте 45 МГц при помощи сканера «Skinscanner DUB 22-75 MHz» (taberna pro medicum GmbH, Люнебург, Германия).

Пункционные биоптаты (96 биоптатов от 24 участников) были фиксированы в 10% нейтральном формалине и погружены в парафин в соответствии со стандартным протоколом. Были подготовлены последовательные срезы парафина (4  $\mu$ m), которые затем окрашивались гематоксилином-эозином (H&E). Образцы тканей, полученные путем пункционной биопсии через 4 и 9 месяцев после проведения процедуры, подвергались качественному и количественному анализу для определения коллагена I и III типов и экспрессии эластина. Кроме того, в указанные временные точки производился качественный и количественный анализ содержания Ki-67, степени лимфогистиоцитарной инфильтрации и выраженности ангиогенеза.

Для иммуногистохимического анализа срезы подвергались окраске после демаскировки антигена в демаскирующем растворе, согласно стандартному протоколу. Использовались моноклональные антитела к коллагену I типа (Sigma-Aldrich Corporation, Сент-Луис, Миссури; использовался в разведении 1:4000), коллагену III типа (Sigma Aldrich Corporation; использовался в разведении 1:8000), эластину (Novacastra Leica Biosystems, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания; использовался в разведении 1:200) и Ki-67 (RTU DaKo, Глоструп, Дания; использовался в разведении 1:100).

Для анализа иммуногистохимических показателей применялся полуколичественный метод с изучением 10 полей зрения при большом увеличении ( $\times$  400) в двух срезах, согласно стандартной шкале. Интенсивность окрашивания определялась как слабая (2 балла), умеренная (4 балла), высокая (6 баллов) или гиперэкспрессия (8 баллов). Эпидермальная экспрессия Ki-67 оценивалась как среднее процентное количество положительно окрашенных клеточных ядер в образце, включающем 300 эпителиальных клеток. Выраженность ангиогенеза оценивалась по количеству сосудов капиллярного типа на 10 полей зрения в окрашенных гематоксилином-эозином срезах дермальной ткани, видимых при большом увеличении ( $\times$  400). Знаковый ранговый критерий Уилкоксона использовался для сравнений показателей содержания коллагена I типа, коллагена III типа и Ki-67 в гель-матрице СаНА и геле на основе ГК, а также данных о содержании эластина согласно этому парному дизайну.

### *Безопасность*

Безопасность и переносимость лечения оценивались на протяжении всего исследования, а также в течение еще одного месяца после его завершения. Информация по безопасности собиралась на основании опросников, выданных участникам, а также личных

бесед с пациентами до начала лечения. В ходе каждого из визитов производился опрос пациентов на предмет наличия нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ; фиксировались данные о сопутствующем лечении.

## Результаты

### Демографические данные участников

В общей сложности в данном исследовании приняли участие 24 здоровые женщины (возрастной диапазон 35–45 лет).

### Анализ экспрессии коллагена через 4 месяца

Через 4 месяца интенсивность образования коллагена I типа была выше на фоне применения СаНА (средняя интенсивность окрашивания:  $4,0 \pm 1,44$ ), чем при применении геля на основе ГК (средняя интенсивность окрашивания:  $3,65 \pm 1,65$ ), что приближается к уровню статистической значимости ( $P = 0,0679$ ). В эту точку времени средняя интенсивность окрашивания коллагена III типа была значительно выше при применении гель-матрицы СаНА, чем при применении геля ГК ( $5,2 \pm 1,67$  в сравнении с  $4,2 \pm 1,44$ , соответственно;  $P = 0,0052$ ).

### Анализ экспрессии коллагена через 9 месяцев

Через 9 месяцев средняя интенсивность окрашивания коллагена I типа являлась значительно более высокой после проведения лечения гель-матрицей СаНА, чем после применения геля на основе ГК –  $6,58 \pm 1,1$  в сравнении с  $4,8 \pm 1,86$ , соответственно;  $P = 0,0135$  (рис. 1). Эти различия в интенсивности окрашивания также были продемонстрированы на примере более распространенного окрашивания в коричневый цвет (указывающего на экспрессию коллагена I типа), наблюдаемого при применении гель-матрицы СаНА, в отличие от геля на основе ГК (рис. 2). Интенсивность окрашивания коллагена III типа через 9 месяцев после лечения являлась значительно более низкой при применении гель-матрицы СаНА по сравнению с гелем на основе ГК ( $3,7 \pm 1,09$  в сравнении с  $6,02 \pm 0,82$ , соответственно;  $P = 0,0019$ ). Эти различия в интенсивности окрашивания также подкреплялись менее интенсивным коричневым окрашиванием (указывающим на экспрессию коллагена III типа), наблюдаемым при применении гель-матрицы СаНА по сравнению с гелем на основе ГК через 9 месяцев.

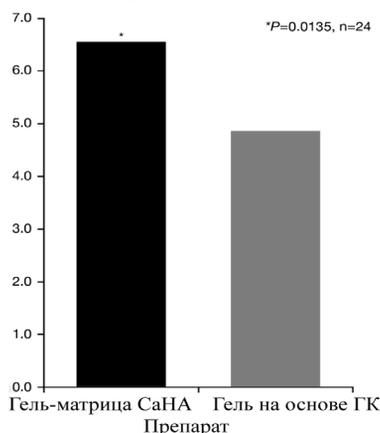


Рис. 1. Средние показатели интенсивности окрашивания коллагена I типа (индекс окрашивания; слабый = 2, гиперэкспрессия = 8) через 9 месяцев после лечения гель-матрицей СаНА или гелем на основе ГК.

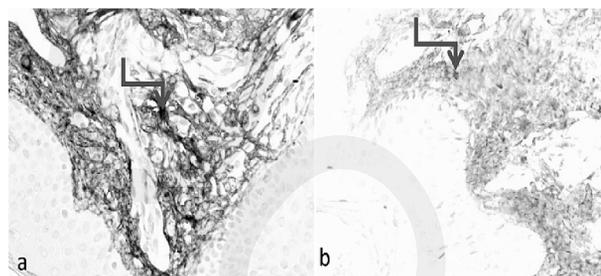


Рис. 2. На микрофотографиях продемонстрирована экспрессия коллагена I типа, на которую указывает коричневое окрашивание, через 9 месяцев после лечения а) гель-матрицей СаНА и б) гелем на основе ГК. Отложения коллагена I типа указаны красными стрелками. Увеличение  $\times 600$ .

### Анализ экспрессии эластина, окрашивания Ki-67, выраженности ангиогенеза, лимфоцитарной инфильтрации и слизистого отёка

Интенсивность окрашивания эластина являлась значительно более высокой после лечения гель-матрицей СаНА, чем при применении геля на основе ГК, как через 4 месяца ( $2,8 \pm 2,3$  в сравнении с  $1,0 \pm 1,15$  соответственно;  $P = 0,0004$ ), так и через 9 месяцев ( $5,2 \pm 1,22$  в сравнении с  $4,33 \pm 1,27$ ;  $P = 0,0186$ ) (рис. 3). Паттерны окрашивания эластина при применении гель-матрицы СаНА и геля на основе ГК также значительно различались; сохранные периваскулярные волокна эластина обнаруживались через 9 месяцев после лечения первым из препаратов, однако после лечения гелем на основе ГК в ту же временную точку наблюдалась фрагментация волокон эластина (рис. 3). Выраженность окрашивания Ki-67 при применении гель-матрицы СаНА и геля на основе ГК через 4 месяца являлась схожей ( $3,4\% \pm 2,08\%$  в сравнении с  $3,3\% \pm 2,4\%$  соответственно;  $P = 0,2013$ ), однако через 9 месяцев после лечения она являлась значительно более высокой при применении геля СаНА по сравнению с гелем ГК ( $6,2\% \pm 2,2\%$  в сравнении с  $4,5\% \pm 1,79\%$  соответственно;  $P = 0,0011$ ). Через 4 и 9 месяцев после лечения гель-матрицей СаНА в срезах дермы, окрашенных гематоксилином-эозином, наблюдались значительно более выраженные признаки ангиогенеза, чем при применении геля на основе ГК ( $P < 0,0002$  и  $P < 0,0001$  соответственно (рис. 4). Через 4 и 9 месяцев после лечения степень лимфоцитарной инфильтрации являлась значительно более низкой после применения гель-матрицы СаНА по сравнению с гелем на основе ГК ( $P = 0,0108$  и  $P < 0,0001$  соответственно). Степень выраженности слизистого отека через 4 месяца после применения гель-матрицы СаНА также являлась значительно более низкой, чем при применении геля на основе ГК ( $P < 0,0001$ ). К девятому месяцу степень его выраженности являлась незначительной после обоих видов лечения (рис. 4).

### Влияние на эпидермальные и дермальные структуры

Ультразвуковое сканирование (рутинный метод оценки структуры дермы в косметологической практике) показало, что перед лечением гель-матрицей СаНА структура эпидермиса не являлась ни гомогенной, ни четко отделенной от дермы. Дерма не имела единообразной структуры; волокна в поверхностном слое были расположены плотно и линейно, тогда как

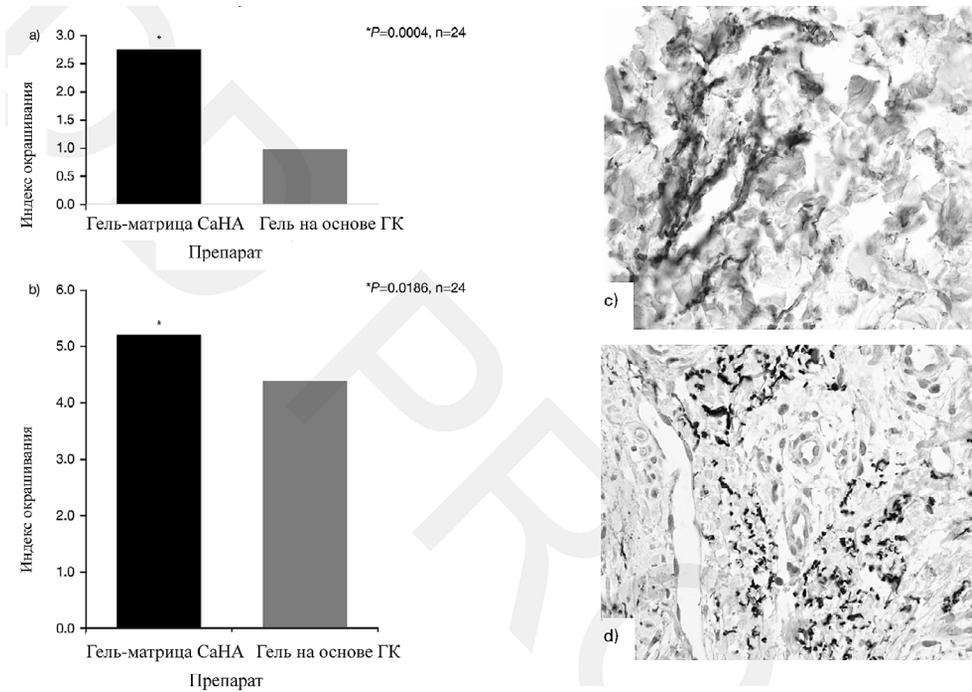


Рис. 3. Средние показатели интенсивности окрашивания эластина (индекс окрашивания; слабый = 2, гиперэкспрессия = 8) через а) 4 месяца и б) 9 месяцев после лечения гель-матрицей СаНА и гелем на основе ГК; с) экспрессия эластина, выделенная коричневым окрашиванием, через 9 месяцев после инъекционного введения гель-матрицы СаНА указывает на сохраненные волокна эластина в дермальной ткани и д) экспрессия эластина через 9 месяцев после инъекционного введения геля на основе ГК указывает на фрагментацию волокон эластина в дермальной ткани. Увеличение  $\times 600$ .

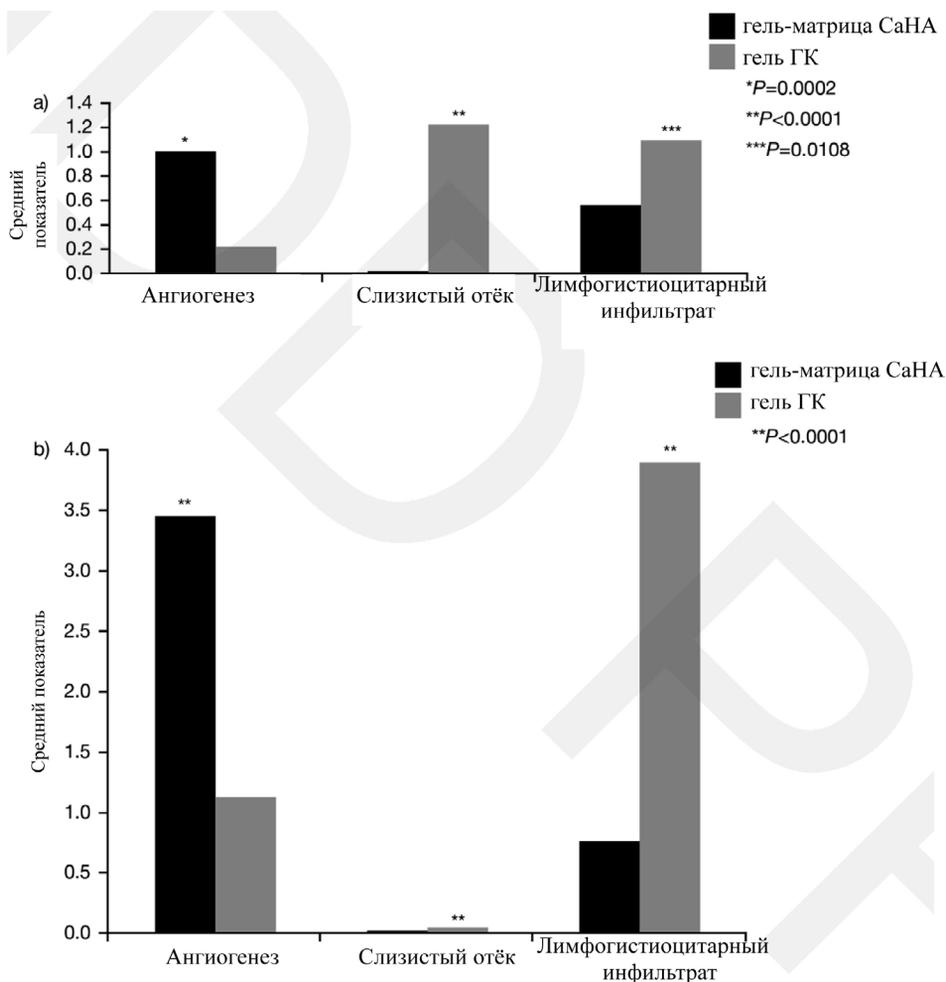


Рис. 4. Гистоморфологические характеристики через а) 4 месяца и б) 9 месяцев после лечения гель-матрицей СаНА и гелем на основе ГК.

более глубокие слои были организованы линейно, однако волокна располагались редко. После лечения гель-матрицей СаНА эпидермальна структура приобрела более гомогенный характер, с четким отделением от дермы. Также появилась большая единообразность дермальной структуры, с более линейным и плотным расположением поверхностных и глубоких волокон. Через 4 месяца после инъекционного введения геля на основе ГК филлер визуализировался в дерме с участком гиперэхогенности и отёком сосочкового слоя дермы, несмотря на то, что эпидермис и гиподермис оставались неизменными. Через 9 месяцев признаки отёка в дерме отсутствовали, наблюдалось расширение дермальных сосудов, а коллагеновые волокна в дерме имели линейный, не компактный характер расположения.

#### *Безопасность*

О развитии НЯ в ходе исследования не сообщалось.

#### **Обсуждение**

В ходе данного исследования оценивалась продукция коллагена после разового введения гель-матрицы СаНА и дермального филлера на основе ГК. Результаты показывают, что при проведении оценки в обозначенные здесь временные точки СаНА стимулирует данный процесс более согласующимся с двухэтапным механизмом физиологического неоколлагенеза путем, чем ГК, т.е. стимулирует продукцию коллагена III типа, а затем коллагена I типа, который замещает предыдущий. Это было продемонстрировано изменением дифференциальных уровней окрашивания двух типов коллагена в указанные здесь временные точки.

Коллаген I и III типов играет разную роль в процессе неоколлагенеза, связанном с ремоделированием ВКМ после повреждения тканей. В физиологических условиях процесс неоколлагенеза зависит от коллагена I типа, постепенно замещающего коллаген III типа, который формируется как часть ранней ответной реакции на повреждение тканей [17]. Этот процесс протекает в тканях с высокой степенью растяжимости [17]. Наши результаты показывают, что гель-матрица СаНА может индуцировать ремоделирование ВКМ путем, более согласующимся с этим двухэтапным механизмом, чем гель ГК, при котором происходит постепенное замещение коллагена III типа коллагеном I типа. При первичной оценке (4 месяца) окрашивание коллагена III типа являлось значительно более выраженным после применения гель-матрицы СаНА, чем после применения геля ГК. К девятому месяцу окрашивание коллагена I типа являлось более выраженным после лечения гель-матрицей СаНА, чем после лечения гелем ГК, тогда как степень окрашивания коллагена III типа после применения гель-матрицы СаНА в эту временную точку существенно уступала степени его окрашивания после лечения гелем на основе ГК. Наши данные соответствуют результатам более раннего исследования, которое показало, что через 6 месяцев после лечения гель-матрицей СаНА отмечалась стимуляция инфильтрации и отложения коллагена I типа [15]. Однако в предыдущем исследовании (Берлин и соавт.) использовалась только одна временная точка (6 месяцев), и, таким образом, не наблюдались изменения паттерна инфильтрации, показанные здесь.

Преобладание коллагена III типа в более позднюю указанную здесь временную точку, через 9 месяцев после введения геля на основе ГК, может являться поводом для беспокойства, связанной с вовлечением коллагена III типа в процесс фиброгенеза; было показано, что рубцовая ткань, которая может возникать после заживления ран, содержит более высокие концентрации коллагена III типа, чем нормальная дермальная ткань взрослого человека. Тем не менее, было бы интересно проанализировать, замедляется ли процесс ремоделирования ВКМ после лечения гелем на основе ГК по сравнению с лечением СаНА, и являются ли уровни коллагена более сопоставимыми в более поздние временные точки после применения двух препаратов.

Кроме того, гель-матрица СаНА более выражено, чем гель ГК, стимулировала пролиферацию клеток, на что указывало относительное повышение степени окрашивания Ki-67 через 9 месяцев после применения первого из препаратов. Этот факт может согласовываться с наблюдаемым повышением продукции коллагена путем стимуляции пролиферации коллаген-продуцирующих клеток. Эти данные соответствуют результатам более ранней работы, продемонстрировавшей присутствие фибробластов и макрофагов через 6 месяцев после инъекционного введения гель-матрицы СаНА [5, 15]. Лечение гель-матрицей СаНА также стимулировало неоангиогенез как через 4, так и через 9 месяцев после процедуры, что свидетельствует о том, что гель-матрица СаНА в отличие от геля ГК улучшала кровоток, а следовательно, и доставку питательных веществ к коже. Кроме того, усиление ангиогенеза коррелирует с ранним синтезом коллагена III типа, которым он может сопровождаться [19, 20].

Данное исследование явилось первым известным анализом влияния дермальных филлеров на уровни эластина. Оно показало, что гель-матрица СаНА также стимулирует ремоделирование ВКМ, повышая уровни эластина в значительно более высокой степени, чем гель на основе ГК. Эластин придает коже способность восстанавливать прежнюю форму после воздействия деформирующих факторов. Таким образом, в отличие от геля на основе ГК гель-матрица СаНА, по-видимому, обладает потенциалом не только улучшать структурную прочность кожи путем ремоделирования коллагена, но и повышать её эластичность. Как известно, в стареющей коже, наряду с потерей коллагеновых и эластиновых волокон, наблюдается снижение и этих свойств.

Лимфогистиоцитарная инфильтрация указывает на наличие воспалительных изменений в ткани. Наблюдения, производимые в каждую из временных точек, показали, что введение ГК сопровождается значительно более выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, что указывает на наличие у ГК более заметного эффекта в отношении воспалительного процесса, чем у гель-матрицы СаНА. Кроме того, лимфогистиоцитарная инфильтрация может приводить к лизису и фрагментации эластина; возможно, именно этим объясняется значительное снижение уровней эластина после инъекционного введения геля на основе ГК по сравнению с гель-матрицей СаНА.

Данное исследование характеризовалось рядом ограничений, заслуживающих обсуждения. Во-первых, исследование проводилось с участием относительно небольшого числа пациентов. Несмотря на то, что для

проведения процедуры был выбран такой участок, как постаурикулярная область, а не НГС, для лечения которых в типичных случаях производится введение дермальных филлеров, складывалось ощущение того, что данная пробная точка является подходящей, учитывая сходство между кожей постаурикулярной области и участками, на которых обычно производятся инъекции дермальных филлеров. Более того, благодаря проведению процедур в постаурикулярной области можно было с легкостью скрывать любые временные внешние дефекты, связанные с биопсией. В ходе данного исследования оценка результатов лечения производилась лишь в двух временных точках, поскольку такой дизайн был признан целесообразным для того, чтобы продемонстрировать стимуляцию процесса неокollaгенеза. Однако, как указывалось ранее, мы не можем исключить наличие дальнейших изменений, касающихся выработки окрашивания коллагена или эластина под воздействием любого из препаратов по истечении 9-месячного периода наблюдения, в связи с чем предметом дальнейших исследований должен стать более длительный мониторинг данных процессов.

### Заключение

Введение гель-матрицы СаНА приводило к незамедлительному увеличению объема, однако сопровождалось более длительным реконструктивным процессом, вызванным неогенезом коллагена. В указанные здесь временные точки лечение гель-матрицей СаНА сопровождалось процессами, указывающими на более активное физиологическое ремоделирование ВКМ по сравнению с применением геля на основе ГК. Гель-матрица СаНА стимулировала продукцию коллагена III и I типов посредством двухэтапного механизма, когда коллаген I типа постепенно замещает коллаген III типа, что соответствует процессу ремоделирования и продукции коллагена в физиологических условиях. Увеличение количества эластиновых волокон под воздействием гель-матрицы СаНА также указывает на активное ремоделирование; в действительности наблюдается восстановление тканевого гомеостаза без индукции воспаления. В своей совокупности эти результаты показывают, что гель-матрица СаНА является инициатором процесса, соответствующего физиологическому ремоделированию ВКМ, и, таким образом, демонстрирует наличие благоприятных для дермального филлера характеристик.

### Список литературы

1. Carruthers J, Cohen SR, Joseph JH, et al. The science and art of dermal fillers for soft-tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:335–50.
2. ASAPS. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery Statistics 2013. Available at: <http://www.surgery.org/media/statistics>.
3. Bogdan Allemann I, Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging.* 2008;3:629–34.
4. Carruthers A, Liebeskind B, Carruthers J, Forster BB. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2008;34 Supp 1:S78–84.
5. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *J Cosmet Laser Ther.* 2004;6:223–6.
6. Jacovella PF Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation. *Clin Interv Aging.* 2008;3:161–74.
7. Callan P, Goodman GJ, Carlisle I, et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:81–9.
8. Pavicic T. Calcium hydroxylapatite filler: an overview of safety and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:996–1002.
9. Berlin A, Cohen JL, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25:132–37.
10. Smith S, Busso M, McClaren M, Bass LS. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33:S112–21.
11. Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: long-term safety and efficacy results. *Aesthet Surg J.* 2010;30:235–8.
12. Graivier MH, Bass LS, Busso M, et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:55S–66S.
13. Silvers SL, Eviatar JA, Echavez MI, Pappas AL. Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy: one-year durability. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:34S–45S.
14. Moers-Carpi M, Vogt S, Santos BM, et al. A multicenter, randomized trial comparing calcium hydroxylapatite to two hyaluronic acids for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2007;33:S144–51.
15. Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatol Surg.* 2008;34:S64–7.
16. Hussain SH, Limthongkul B, Humphreys TR. The biomechanical properties of the skin. *Dermatol Surg.* 2013;39:193–203.
17. Williamson D, Harding K. Wound healing. *Medicine.* 2004;32:4–7.
18. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol.* 2008;144:666–72.
19. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol.* 1990;122 Suppl 35:61–70.
20. Friedman O. Changes associated with the aging face. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005;13:371–80.
21. Quan T, Wang F, Shao Y, et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2013;133:658–67.
22. Narins RS, Carruthers J, Flynn TC, et al. Validated assessment scales for the lower face. *Dermatol Surg.* 2012;38:333–42.
23. de Rigal J, Escoffier C, Querleux B, et al. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 1989;93:621–5.
24. Bailey AJ, Bazin S, Sims TJ, et al. Characterization of the collagen of human hypertrophic and normal scars. *Biochim Biophys Acta.* 1975;405:412–21.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 577.1: 612.015.347

## ИЗУЧЕНИЕ ДЕГИДРАТАЦИОННОЙ СТРУКТУРИЗАЦИИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЧЕЛОВЕКА НА ТВЕРДОЙ ПОДЛОЖКЕ

<sup>1,2</sup>Мартусевич А.К., <sup>2</sup>Ковалева Л.К., <sup>2</sup>Симонова Ж.Г.

<sup>1</sup>ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18), e-mail: [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [kf8@kirovgma.ru](mailto:kf8@kirovgma.ru)

**Цель работы – уточнение возможностей биофизических методов в оценке характеристик дегидратационной структуризации ротовой жидкости (слюны) человека. Производили получение ротовой жидкости у 95 практически здоровых взрослых (возраст 24–27 лет). Изучали особенности собственной и инициированной различными соединениями структуризации слюны при дегидратации на твердой подложке (стекле) с применением специальной системы морфометрических параметров и спектрометрии. Для спектрометрических образцов использовали длины волн 300, 350 и 400 нм. Оценивали влияние pH и осмолярности биологической жидкости на результат структуризации. Показано, что дегидратационная структуризация слюны – динамический процесс удаления жидкой части биосреды, детерминированный ее составом. При этом на особенности структуризации слюны оказывают существенное влияние факторы макро- и микроокружения (в том числе pH и осмолярность среды, температурный режим).**

Ключевые слова: слюна, структуризация, дегидратация, биокристалломика.

## ESTIMATION OF HUMAN SALIVA STRUCTURIZATION AT DEHYDRATION ON THE HARD PAD

<sup>1,2</sup>Martusevich A.K., <sup>2</sup>Kovaleva L.K., <sup>2</sup>Simonova Zh.G.

<sup>1</sup>Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Russia, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhszkaya emb., 18), e-mail: [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru)

<sup>2</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: [kf8@kirovgma.ru](mailto:kf8@kirovgma.ru)

**The aim of this work is specification of biophysical techniques in estimating dehydrating structurization features of the human saliva. We studied saliva specimens taken from 95 relatively healthy adults (24–27 y. o.). Peculiarities of natural and initiated saliva structurization were estimated on a hard pad (glass) while dehydration took place. A specific system of morphometric parameters and spectrometry was**

**involved in the investigation. We used 3 wave lengths (300, 350 and 400 nm) for spectrometry of dehydrated specimens. Influence of saliva pH and osmolarity on the structurization process was evaluated. It was stated that saliva dehydrating structurization is a dynamic process when its liquid component is eliminated from the biological material predetermined by its composition. Micro- and macroenvironmental factors (temperature, pH, osmolarity) have an essential influence on saliva dehydrating stucturization features.**

Key words: saliva, structurization, dehydration, biocrystallomics.

Саливадиагностика – сравнительно новая область медицинской науки, базирующаяся на информативности использования слюны (ротовой жидкости) в целях оценки состояния организма в целом и/или его отдельных органов и систем [1, 2]. Многими исследователями показано, что изучение содержания компонентов данной биосреды (гормонов, ферментов, метаболитов, ионов и т.д.), а также широкого спектра ее физико-химических свойств имеет большое теоретическое и практическое значение для различных направлений медицины (гастроэнтерологии, гепатологии, эндокринологии, неврологии, медицинской энзимологии и т.д.) [1–4].

В последнее время возрастает интерес научной общественности к ротовой жидкости как материалу для исследования его способности к специфической дегидратационной структуризации [1, 5–7]. В последние десятилетия ее изучение рассматривается в качестве интегрального теста, дающего обобщенную информацию о составе и свойствах данной биожидкости, а, следовательно, о состоянии организма пациента [5–9]. С физико-химических позиций данный комплекс методов представляет собой исследование особенностей структурообразования сложного многокомпонентного раствора биологического происхождения при дегидратации на твердой подложке (чаще – предметном стекле или кварце) [9, 10]. Важно, что имеющийся методический аппарат позволяет оценивать не только результат структуризации (фацию) [5–8], но и динамику данного процесса [9, 11]. Следует подчеркнуть, что подобному анализу сейчас подвергаются различные биологические среды (сыворотка и плазма крови, моча, желчь и др. [8, 9]). Однако необходимо заметить, что большинство посвященных этому направлению работ базируются только на качественном анализе и визуальном сравнении высушенных образцов [6–8], тогда как количественные критерии оценки результатов дегидратации биологической жидкости, в том числе применение компьютерной обработки изображений фаций, и способы физико-химической верификации (в частности, с применением рентгеноструктурного анализа образцов) получаемых результатов используются лишь небольшим числом исследователей [5, 9].

Поэтому целью данной работы явилось уточнение возможностей биофизических методов в оценке характеристик дегидратационной структуризации ротовой жидкости (слюны) человека.

**Материал и методы**

Производили получение ротовой жидкости (РЖ) у 95 практически здоровых взрослых людей без стоматологической патологии (возраст 24–27 лет). Забор ротовой жидкости проводили в утренние часы (9–10 час. утра) в хорошо освещенном помещении. В течение 3 часов перед исследованием испытуемые не выполняли значительных физических нагрузок и не находились в состоянии психоэмоционального напряжения. Перед сбором биосреды обследуемые в течение 5 минут тщательно прополаскивали рот бидистиллированной водой в количестве 100 мл. Затем собирали ротовую жидкость (количество – 1 мл) методом сплевывания в чистые сухие пробирки.

Далее приготавливали микропрепараты по методу тезиокристаллоскопии, сочетающему исследование особенностей собственной дегидратационной структуризации РЖ (кристаллоскопия) и ее инициирующих свойств по отношению к одному базисному веществу (тезиграфия) [9]. В качестве последнего в данной работе применялся 0,9% раствор хлорида натрия.

Также проводили оценку влияния различных факторов на характер структуризации слюны при ее высыхании, для чего применяли метод дифференциальной тезиграфии [9, 12].

В спектр изученных параметров вошли:

1. температура, в которой осуществлялась дегидратация;
2. осмотичность среды (гипо-, изо- и гиперосмоляльность);
3. рН биосистемы (с предварительной рН-метрией биологической жидкости);

Оценку результатов собственной и инициированной структуризации РЖ теста осуществляли критерияльно, с использованием специализированной системы параметров [9, 12]. Она позволяет оценить способность биологической жидкости к структуризации (инициаторный потенциал – в отношении тезиграфии) биосубстрата, выраженность отдельных зон фации, степень деструкции структурных элементов, равномерность их распределения по текстуре образца и др.

Данные визуальной морфометрии микропрепаратов высушенной РЖ дополнялись спектрометрическим исследованием фаций, выполняемым на микро-спектрофотометре PowerWave XS (США) при длинах волн 300, 350 и 400 нм [9]. Для нивелирования влияния характеристик стекла на результаты спектрометрического исследования высушенных образцов РЖ введена поправка на оптическую плотность самого материала (для собственной структуризации биологической жидкости) или контрольного образца базисного вещества, нанесенного на то же стекло (для тезиграфического теста).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2007, а также программы Primer of Biostatistics 4.03.

**Результаты и обсуждение**

Анализ массива данных, полученных при визуальной морфометрии фаций, а также их спектрометрического исследования позволил установить количественные тезиокристаллоскопические «паттерны» дегидратации образцов РЖ по новой системе оценочных критериев.

Таблица 1

**Критериальная характеристика собственной структуризации ротовой жидкости практически здоровых взрослых людей**

Параметр	Значение (M±m)
Индекс структурности (ИС)	2,31±0,24
Кристаллизуемость (Кр)	2,16±0,18
Тип взаимодействия кристаллических и аморфных структур (ТВ)	Налипание
Степень деструкции фации (СДФ)	0,39±0,16
Равномерность распределения (R)	4,05±0,36
Выраженность ячеистости (С)	1,27±0,14
Выраженность краевой зоны (Кз)	2,17±0,31
Четкость отдельных зон фации (Z)	1,78±0,24
Отчетливость текстуры образца (Т)	2,17±0,18

В соответствии с этим алгоритмом производилось последовательное изучение характеристик собственной структуризации высушенного микропрепарата биосреды (табл. 1). Так, основным параметром, указывающим на количественную составляющую процесса, является кристаллизуемость (Кр), трактуемая нами как средняя плотность структурных образований в расчете на одно поле зрения. В норме уровень рассматриваемого показателя обнаруживается на высоких цифрах, т.к. РЖ является биосубстратом с высокой активностью структурообразования [4, 5–8].

Интегральным отображением качественных особенностей собственного структурообразования РЖ, с наших позиций, является степень деструкции фации [12]. Отражая органо-минеральный баланс биосреды, он обратно пропорционален степени нормализации последнего, в связи с чем у практически здоровых взрослых добровольцев уровень данного параметра выявлен на низких цифрах, приближающихся к нулю. Остальные оценочные показатели уточняют характеристику структурообразования РЖ при ее дегидратации. Среди них важно выделить критерий «выраженность краевой зоны», связанный с содержанием белка в изучаемой биосреде [8, 9].

Таблица 2

**Тезиграфический «паттерн» ротовой жидкости практически здоровых взрослых людей**

Параметр	Значение (M±m)
Основной тезиграфический коэффициент (Q)	1,87±0,21
Коэффициент поясности (P)	2,24±0,28
Кристалличность (К)	2,16±0,30
Степень деструкции фации (СДФ)	0,64±0,19
Равномерность распределения элементов в препарате (R)	3,96±0,41
Выраженность ячеистости (С)	1,58±0,24
Выраженность краевой зоны (Кз)	2,20±0,25
Четкость отдельных зон фации (Z)	1,86±0,21
Отчетливость текстуры образца (Т)	2,09±0,17

*Примечание.* Базисное вещество – 0,9% раствор хлорида натрия

Изучение инициаторного потенциала РЖ практически здоровых людей позволило установить его

умеренную выраженность (по количественному параметру – основному тизиграфическому коэффициенту Q) (табл. 2). На это указывает повышенная (в 1,87 раза;  $p < 0,01$ ) плотность структур в образце, представляющем собой смесь РЖ и базисного вещества (1:1) по сравнению с контрольным образцом базисного соединения. Баланс «органические / минеральные вещества» в биосубстрате практически здоровых лиц был умеренно смещен в сторону компонентов органического строения, на что указывает значение коэффициента поясности (P), рассчитываемого как отношение диаметров максимального и минимального поясов кристаллизации [9, 12]. В пользу оптимальности рассматриваемого баланса свидетельствует также достаточно низкая степень деструкции фаций слюны у обследуемых взрослых людей.

Таблица 3  
Оптическая плотность высушенных образцов ротовой жидкости практически здоровых взрослых

Длина волны, нм	Значение оптической плотности, усл. ед. (M±m)	
	Кристаллоскопическая фация	Тезиграфическая фация
300	0,595±0,102	0,381±0,054*
350	0,084±0,014	0,117±0,012*
400	0,049±0,011	0,048±0,009

Примечание. Базисное вещество в тизиграфическом тесте – 0,9% раствор хлорида натрия; статистическая значимость различий оптической плотности фаций  $p < 0,05$

Вторым этапом анализа кристаллоскопических и тизиграфических фаций являлось их спектрометрическое исследование (табл. 3). При изучении оптической плотности образцов на длинах волн 300 и 350 нм обнаружены статистически значимые различия для фаций РЖ, полученных при собственной и инициированной структуризации биологической жидкости ( $p < 0,05$ ). Исследование уровня оптической плотности препаратов в близком к видимому диапазону спектра (400 нм) позволило обнаружить его приближение к нулю как в отношении собственной, так и инициированной структуризации слюны и нивелирование различий между ними ( $p > 0,05$ ).

В целом полученные на достаточном материале количественные сведения о собственной кристаллогенной и иницирующей способности РЖ у практически здоровых взрослых людей можно использовать как референтные интервалы для широкого круга задач саливадиагностики [1, 5].

В целях изучения влияния различных факторов на результат структурообразования высушиваемого образца биологического субстрата было произведено исследование осмотичности и pH среды на примере фаций, приготовленных по методике дифференциальной тизиграфии с применением 5 базисных веществ (0,1%; 0,9% и 10% растворов хлорида натрия; 0,1N раствора соляной кислоты и 0,01N раствора гидроксида калия). В качестве наиболее значимо оцениваемых показателей микропрепарата были взяты основной тизиграфический коэффициент Q, отражающий инициаторный потенциал биоматериала, и коэффициент поясности P, указывающий на гетерогенность состава жидкости. С помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) установлено, что оба рассматриваемых фактора (осмотичность и pH) оказывают влияние на изуча-

Таблица 4  
Влияние осмоляльности среды на дегидратационную структуризацию слюны практически здорового человека

Параметр	Осмотичность среды		
	Гипотонический раствор	Изотонический раствор	Гипертонический раствор
Q	1,72±0,21*	2,12±0,23	2,67±0,24*
P	1,80±0,12	1,86±0,20	1,92±0,19
R	1,76±0,16*	2,50±0,18	2,81±0,24*
I	2,47±0,22*	1,75±0,16	2,55±0,21*
СДФ	2,28±0,19	2,09±0,17	1,34±0,11*
Кз	2,09±0,20	2,06±0,18	2,13±0,23

Примечание: «\*» – уровень достоверности различий с изотоническим раствором  $p < 0,05$

Таблица 5  
Уровень тизиграфических показателей слюны практически здоровых лиц в зависимости от pH среды

Параметр	pH		
	Кислая (<7)	Нейтральная (≈7)	Щелочная (>7)
Q	1,73±0,16*	2,22±0,24	3,15±0,28*
P	1,84±0,19	1,86±0,17	2,26±0,20*
R	1,94±0,15*	2,50±0,19	3,09±0,22*
I	2,19±0,14	2,31±0,16	2,44±0,21
СДФ	1,84±0,16	1,91±0,20	1,78±0,15
Кз	1,44±0,13*	2,06±0,18	1,22±0,10*

Примечание: «\*» – уровень достоверности различий с изотоническим раствором  $p < 0,05$

емые параметры тизиграфии. Для коэффициентов Q и R уровень достоверности по сочетанию факторов составил  $p=0,023$  и  $p=0,048$  соответственно. Параллельно был произведен морфометрический анализ тизиграфический фаций с расчетом вышеописанных показателей (табл. 4 и 5). Эти сведения дополняют и подтверждают результаты дисперсионного анализа. Так, нарастание осмоляльности биосреды сопровождается повышением инициаторной способности биосубстрата (по основному тизиграфическому коэффициенту Q) и равномерности распределения элементов фации (параметр R). Минимальный уровень фрагментированности образца (по выраженности ячеистости I) отмечается только при оптимальной осмоляльности среды, тогда как любые сдвиги этого показателя усиливают нарушения целостности фации, что визуализируется по уровню изучаемого параметра ( $p<0,05$ ).

Эти тенденции находят подтверждение и в отношении действия кислотности среды. В частности, повышение pH обуславливает достоверный рост ( $p<0,05$ ) инициаторного потенциала слюны (Q) и равномерности распределения структур (R). В связи с тем, что pH оказывает влияние на состояние белкового компонента слюны, отклонение от нейтрального уровня вызывает сокращение диаметра краевой зоны (по параметру  $K_3 - p<0,05$ ).

Производилось также исследование вариаций тизиграфической фации с учетом температурного режима кристаллизации. Обнаружено, что достоверные различия ( $p<0,01$ ) имеют место только между образцами, высушенными путем нагревания (температура  $+60 - +650C$ ) и охлаждения ( $0 - +40C$ ), тогда как между дегидратацией при обычных условиях ( $+20 - +250C$ ) и в потоке теплого воздуха ( $+40 - +450C$ ) достоверных различий не найдено ( $p>0,05$ ).

На основании вышеприведенных данных можно заключить, что имеют место существенные вариации проявления инициаторной способности слюны практически здоровых людей в зависимости от микроокружения формирующихся дегидратационных структур. Этот факт дает возможность произвести мультипараметрический анализ инициаторного потенциала биожидкости путем использования в качестве базисного вещества для тизиграфического теста нескольких соединений, моделирующих различное микроокружение для биосреды.

## Выводы

1. Дегидратационная структуризация слюны – динамический процесс удаления жидкой части биосреды, детерминированный ее составом и особенностями микро- и макроокружения для формирующихся органо-минеральных агрегатов.

2. Оценка дегидратационной структуризации ротовой жидкости в целях медицинской диагностики может быть произведена с применением визуальной морфометрии и спектрометрии высушенных образцов данной биологической среды.

3. На особенности структуризации слюны оказывают существенное влияние факторы макро- и микроокружения (в том числе – pH и осмоляльность среды, температурный режим).

4. Количественное изучение характеристик структурообразования слюны при высыхании на твердой подложке (предметном стекле) имеет широкие исследовательские и клинико-диагностические

перспективы в дисциплинах медико-биологического профиля.

## Список литературы

1. *Коротько Г.Ф.* Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М., 2006, 192 с.
2. *Tabak L.A.* A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics // J. Dental Ed. 2001. Vol. 65. № 12. P. 1335–1395.
3. *Артишевский А.А., Гайфуллина В., Мальковец О.Г.* Кристаллизация агрегатов слюны в разные фазы овариально-менструального цикла // Современная стоматология. 2006. № 4. С. 74–77.
4. *Гаврилова О.А.* Количественная характеристика физико-химических свойств ротовой жидкости у дошкольников // Стоматология. 2004. Т. 83. № 2. С. 54–56.
5. *Денисов А.Б., Пушкарь Д.Ю., Денисов С.А.* Использование кристаллогенных свойств слюны для ранней диагностики рака предстательной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 8. С. 208–211.
6. *Антропова И.П., Габинский Я.Л.* Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. № 8. С. 36–38.
7. *Разумова С.Н., Шатохина С.Н., Шабалин В.В.* и др. Значение исследования суточной динамики морфологической картины ротовой жидкости у пациента с «природной санацией» // Российский стоматологический журнал. 2008. № 5. С. 46–47.
8. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001. 304 с.
9. *Воробьев А.В., Мартусевич А.К., Перетягин С.П.* Кристаллогенез биологических жидкостей и субстратов в оценке состояния организма. Нижний Новгород, 2008. 384 с.
10. *Дерябина Н.И., Залеский М.Г.* Содержание белковых компонентов в капле сыворотки крови при ее высыхании // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. XII. №1. С. 85–87.
11. *Яхно Т.А., Казаков В.В., Санина О.А. и др.* Капли биологических жидкостей, высыхающие на твердой подложке: динамика морфологии, массы, температуры и механических свойств // Журнал технической физики. 2010. № 7. С. 17–23.
12. *Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф.* Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143, № 3. С. 358–360.

## References

1. *Korot'ko G.F.* Sekretyiya slyunnykh zhelez i elementy salivadiagnostiki. [Salivary glands secretion and elements of salivadiagnostics]. Moscow, 2006. 192 p.
2. *Tabak L.A.* J. Dental Ed., 2001, vol. 65, no. 12, pp. 1335–1395.
3. *Artishevskiy A.A., Gayfullina V., Mal'kovets O.G.,* Sovremennaya stomatologiya, 2006, no. 4, pp. 74–77.
4. *Gavrilova O.A.* Stomatologiya, 2004, vol. 83, no. 2, pp. 54–56.
5. *Denisov A.B., Pushkar D. Yu., Denisov S.A.* Bulletin of experimental biology and medicine, 2006, vol. 142, no. 8, pp. 205–208.

6. Antropova I.P., Gabinskiy Ya.L. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, 1997, no. 8, pp. 36–38.

7. Razumova S.N., Shatohina S.N., Shabalin V.V. et al. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal, 2008, no. 5, pp. 46–47.

8. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka, [Morphology of human biological fluids]. Moscow, Khrizopraz, 2001, 304 p.

9. Vorob'ev A.V., Martusevich A.K., Peretyagin S.P. Kristallogenez biologicheskikh zhidkostey i substratov v otsenke sostoyaniya organizma. [Crystallogenesis of biological fluids and substrates in estimation of organism state] Nizhniy Novgorod, 2008, 384 p.

10. Deryabina N.I., Zaleskiy M.G. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy, 2005, vol. 12, no. 1, pp. 85–87.

11. Jahno T.A., Kazakov V.V., Sanina O.A. et al. Zhurnal tehnicheckoy fiziki, 2010, no. 7, p. 17–23.

12. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 143, no. 3, pp. 385–388.

Samsonova O.A., Baev V.M., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh.

E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya Street, 26), e-mail: vmbaev@hotmail.com

**The results of the ultrasound scan of the same femoral veins in two groups of women aged 18–33 years were compared and analyzed. The experiment group included 72 people with idiopathic arterial hypotension (SBP 61–98 mm Hg); the control group included 37 people with normal blood pressure (SBP 120–129 mm Hg). 1–4% of young women with hypotension have impaired venous blood flow; 35% – 45% have venous reflux, with 78–83% being pathological and lasting more than 0.5 seconds. The women patients with hypotension appear to have veins smaller in diameter and lumen, short reflux duration and slow speed rate than those with normal blood pressure.**

Key words: young women, chronic diseases of the veins, idiopathic arterial hypotension.

УДК 616.12-008.331.4-06:616.16-007.64-053.7-055.2

## ПАРАМЕТРЫ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Самсонова О.А., Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петровпавловская, 26), e-mail: vmbaev@hotmail.com

**Проведен сравнительный анализ результатов ультразвукового сканирования общих бедренных вен между двумя группами женщин в возрасте 18–33 лет. Тестовая группа – 72 человека с идиопатической артериальной гипотензией (САД 61–98 мм рт. ст.) и контрольная группа – 37 человек с нормальным артериальным давлением (САД 120–129 мм рт. ст.). Кровоток вен у молодых женщин с гипотензией характеризуется нарушением венозной проходимости в 1–4% случаев, наличием венозных рефлюксов в 35%–45% случаев, 78–83% рефлюксов – патологические, продолжительностью более 0,5 сек. При гипотензии зарегистрирован меньший диаметр и площадь просвета вен, меньшая продолжительность и скорость рефлюксов, чем при нормальном артериальном давлении.**

Ключевые слова: молодые женщины, хронические заболевания вен, идиопатическая артериальная гипотензия.

## PARAMETERS OF VENOUS BLOOD FLOW IN LOWER EXTREMITIES IN YOUNG WOMEN WITH LOW BLOOD PRESSURE

### Актуальность

Низкое артериальное давление регистрируют в популяции людей до 56%, особенно у женщин [14]. 70% молодых женщин с низким артериальным давлением предъявляют многочисленные жалобы на проблемы здоровья, среди которых чаще отмечают слабость и утомляемость по утрам, апатию, снижение концентрации внимания, диспепсию [11]. У 42% женщин с артериальной гипотензией зарегистрированы признаки нарушения периферического кровообращения – повышенная чувствительность к холоду (холодные руки и / или ноги в первую очередь), отеки голеней и стоп к вечеру – у 13%. Указанные клинические проявления низкого артериального давления обусловлены вегетативным дисбалансом, гипотрофией сердца, гипоперфузией артериального и венозного русла, гипоксией органов и тканей [2, 6, 10]. Но изучению венозного кровотока, особенно нижних конечностей, при низком артериальном давлении посвящены единичные исследования [12]. Игнорирование медицинских проблем у молодых женщин с низким артериальным давлением сопровождается снижением трудоспособности и качества жизни, способствует социальному одиночеству [5, 7]. Цель работы – исследование венозного кровотока нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

### Материал и методы

Объект исследования – женщины с ИАГ. Предмет исследования – структурные и функциональные параметры вен нижних конечностей. Объем исследования – 72 человека. Критерии включения: добровольцы женского пола с ИАГ, возраст – от 18 до 33 лет.

Критерии исключения: наличие дисплазии соединительной ткани, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность на любом сроке. Протокол проведения экспериментов

соответствовал Хельсинкской декларации 1975 года, её пересмотренному варианту 1983 года (Сеул, Корея). Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 3 от 25 марта 2015 г.). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование. Исследование выполнено в рамках диспансерного медицинского осмотра, проводимого поликлиникой ПГМУ. Тип исследования – поперечный, нерандомизированный. Период исследования – сентябрь-декабрь 2015 г.

В исследовании приняли участие две группы: тестовая группа (с ИАГ) включала 72 человека и контрольная группа (с нормальным артериальным давлением) – 37 человек. Различий по возрасту, росту и частоте сердечных сокращений не было (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристики тестовой и контрольной групп**

Параметр	Тестовая группа n=72	Контрольная группа n=37	P
	Медиана (25%-75%)		
Возраст, лет	19(18-21)	20(18-22)	0,65
Рост, см	159(157-164)	161(156-168)	0,79
Вес, кг	50(48-52)	55(51-58)	0,03
САД, мм рт.ст.	97(94-98)	122(120-123)	0,00
ДАД, мм рт.ст.	64(61-71)	79(70-80)	0,00
ЧСС, в мин	77(68-85)	74(69-78)	0,62

Примечание: p – достоверность различия

Низким САД считали уровень в диапазоне 61–98 мм рт. ст. [11, 15]. Нормальное САД определяли как 120–129 мм рт. ст., нормальное ДАД как 80–84 мм рт. ст. [13]. Ультразвуковое исследование выполняли на правой и левой общей бедренной вене (ОБВ) с помощью цветного ультразвукового сканера SonoScapeS6

(SONOSCAPE Co., Ltd. Китай, 2015 г.). Использовали линейный датчик с частотой 7–12 МГц. Исследование проводили в покое, лежа на спине, через 15 мин после отдыха [1].

Оценивали качественные параметры венозного кровообращения: частоту отсутствия усиления скорости кровотока при пробе с дистальной компрессией, появления ретроградного кровотока при пробе с проксимальной компрессией, наличия рефлюксов (ретроградного кровотока) при пробе Вальсальва любой продолжительности и частоту рефлюксов продолжительностью более 0,5 сек [8], частоту встречаемости тромботических масс, неравномерного расширения и извитость вены.

Исследовали количественные параметры: диаметр вены (мм); площадь просвета вены (мм<sup>2</sup>); толщину венозной стенки (мм); пиковую скорость венозного кровотока (мм/сек); продолжительность ретроградного рефлюкса (сек); скорость рефлюкса (мм/сек).

Статистический анализ выполняли в программе «Statistica 6.1» (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009). Различие вариационных рядов изучаемых групп оценивали по критерию Манна-Уитни, различие долей по критерию X<sup>2</sup>, достоверность учитывали при p<0,05.

**Результаты исследования**

Проба с дистальной компрессией выявила отсутствие усиления скорости кровотока у 1–4% женщин тестовой группы, что указывает на признаки венозной окклюзии. Наличие ретроградного кровотока при проксимальной компрессии зафиксировано у каждой 4–5 женщины тестовой группы. Рефлюкс при пробе Вальсальва отмечали у 35%–45% женщин тестовой группы. Подавляющая их часть, а это 78–83% случаев – патологические рефлюксы с продолжительностью более 0,5 сек. Однако достоверных различий в частоте нарушений кровотока, частоты встречаемости рефлюкса между изучаемыми группами не было. В тестовой и контрольной группе не было зафиксиро-

Таблица 2

**Результаты сравнительного анализа количественных параметров структурно-функциональных свойств правой ОБВ у пациентов тестовой и контрольной групп**

Параметр	Тестовая группа n=72	Контрольная группа n=37	P
	Абс (%)		
Отсутствие усиления скорости кровотока при дистальной компрессии	1(1%)	2(5%)	0,52
Рефлюкс при проксимальной компрессии	15(21%)	8 (22%)	0,90
Рефлюкс при пробе Вальсальва	25(35%)	8 (22%)	0,19
Рефлюкс более 0,5 сек.	21(29%)	7(19%)	0,66
Тромботические массы	0(0%)	0(0%)	-
Неравномерное расширение и извитость	0(0%)	0(0%)	-
	M (25%-75%)		
Диаметр, мм	7,6(6,7-8,9)	7,6(6,4-9,4)	0,59
Площадь просвета, мм <sup>2</sup>	49,9(38,9-71,6)	60,7(39,1-71,9)	0,049
Толщина стенки, мм	0,3(0,2-0,3)	0,3(0,2-0,4)	0,249
Скорость кровотока, мм/с	26,2(20,3-38,4)	27,9(22,4-39,0)	0,09
Рефлюкс, сек.	1,0(0,6-1,6)	1,6(0,9-2,5)	0,000
Рефлюкс, мм/сек.	19,5(12,8-25,7)	23,4(18,0-35,3)	0,003

Примечание: P – достоверность различий

**Результаты сравнительного анализа количественных параметров структурно-функциональных свойств левой ОБВ у пациентов тестовой и контрольной групп**

Параметр	Тестовая группа n=72	Контрольная группа n=37	P
	Абс (%)		
Отсутствие усиления скорости кровотока при дистальной компрессии	3(4%)	0(0%)	0,52
Рефлюкс при проксимальной компрессии	18(25%)	14 (38%)	0,24
Рефлюкс при пробе Вальсальва	31(45%)	16 (43%)	0,99
Рефлюкс более 0,5 сек.	25(35%)	15(41%)	0,67
Тромботические массы	0(0%)	0(0%)	-
Неравномерное расширение и извитость	0(0%)	0(0%)	-
	М (25%-75%)		
Диаметр, мм	7,5(6,4-8,7)	8,3(7,1-9,0)	0,000
Площадь просвета, мм <sup>2</sup>	45,0(33,5-61,4)	53,0(41,1-67,8)	0,002
Толщина стенки, мм	0,3(0,2-0,3)	0,3(0,2-0,3)	0,13
Скорость кровотока, мм/с	21,1(12,6-30,2)	24,6(17,2-31,1)	0,000
Рефлюкс, сек.	0,7(0,6-1,4)	1,0(0,8-1,5)	0,59
Рефлюкс, мм/сек.	13,1(9,9-21,1)	22,1(11,5-36,0)	0,46

*Примечание: p – достоверность различий*

вано неравномерного расширения, извитости вены и тромботических масс (табл. 2 и 3).

Анализ количественных параметров кровотока ОБВ у женщин тестовой группы зарегистрировал достоверно меньший диаметр и площадь просвета вены, а также достоверно меньшую продолжительность рефлюкса и его скорость, чем в группе контроля.

### Обсуждение

Меньшие параметры ОБВ у женщин с гипотензией, вероятно, связаны со снижением объема и нагрузки кровообращения, гипотрофией сердца, которые обусловлены более низкой массой тела молодых женщин, чем у сверстниц с нормальным артериальным давлением [9, 10]. Можно предположить, что зафиксированный нами при гипотензии меньший диаметр, площадь просвета и толщина стенки ОБВ, сниженная скорость кровотока, время и скорость рефлюкса является отличительной клинической особенностью.

Высокую частоту венозной недостаточности у женщин при низком артериальном давлении выявил Goeschen K. С соавторами [12]. В нашем исследовании у пациенток тестовой группы частота венозных рефлюксов, в том числе и патологических, соответствовала частоте контрольной группы. То есть нельзя утверждать, что наличие ИАГ у молодых женщин способствует нарушению венозного кровотока нижних конечностей. Частота рефлюксов как в тестовой, так и в контрольной группе оказалась высокой – до 50%, что соответствует частоте начальных проявлений ХЗВ по данным международной программы VEIN CONSULT [4].

Наблюдаемое врачами омоложение ХЗВ характеризуется уже в ранних стадиях доминанцией специфических жалоб над патоморфологическими изменениями венозного русла [3]. Ранее выполненное исследование молодых женщин с ИАГ при начальных проявлениях ХЗВ нижних конечностей показало, что качество жизни и работоспособность уже были достоверно ниже, чем у женщин с нормальным давлением [7]. Вполне вероятно, что нарушения веноз-

ного кровотока нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией увеличивают риск раннего появления субъективных симптомов ХЗВ в отличие от женщин с нормальным артериальным давлением.

### Выводы

1. Кровоток в ОБВ у молодых женщин при ИАГ характеризуется нарушением венозной проходимости в 1–4% случаев, наличием венозных рефлюксов в 35%–45% случаев. 78–83% рефлюксов – патологические, продолжительностью более 0,5 сек.

2. При гипотензии зарегистрирован меньший диаметр и площадь просвета ОБВ, меньшая продолжительность и скорость рефлюксов, чем при нормальным артериальным давлением. Меньшие параметры ОБВ при гипотензии связаны со снижением объема и нагрузки кровообращения, гипотрофией сердца, которые обусловлены более низкой массой тела молодых женщин, чем у сверстниц с нормальным артериальным давлением.

### Список литературы

1. Атьков О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Изд-во «Эксмо», 2015. 456 с.
2. Баев В.М., Кудрявцева Е.Н. Адаптация к физической нагрузке и состояние вегетативной нервной системы у молодых женщин с низким артериальным давлением // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. № 4. С. 97–100.
3. Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен как проблема пациентов молодого возраста // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 62–66.
4. Голованова О.В., Кузнецов А.Н. Начальные формы хронических заболеваний вен. Что делать? // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2016. № 1–2. С. 44–49.
5. Кудрявцева Е.Н. Низкое артериальное давление у молодых женщин снижает психосоциальную адаптацию и качество жизни // Здоровье семьи 21 век. 2014. № 3. С. 77–87.

6. Мансур Т.И., Мансур Н., Русанова Е.И., Алексеев Г.И. Артериальная гипотензия у лиц молодого возраста // Технологии живых систем. 2013. Т. 10. № 5. С. 55–58.

7. Самсонова О.А., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш. Качество жизни и работоспособность студенток с низким артериальным давлением и патологией вен нижних конечностей // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение». Пермь: Перм. гос. гуманитар.-пед. ун-т. 2016. С. 105–109.

8. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Николайчук А.И. Рефлюкс по большой подкожной вене у пациенток с симптомами флебопатии и его медикаментозная коррекция // Флебология. 2015. Т. 9. № 4. С. 22–26.

9. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Kotelevets S.M., Kashkina N.V., Koltyrina E.N., Ronzin S.A. Pathogenic Role of the Age and Height in the Development of Low Blood Pressure in Young Women // *Biology and Medicine*. 2015. 7:2. URL:[http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7\\_2\\_2015/BM-082-15\\_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf](http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7_2_2015/BM-082-15_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf) (дата обращения: 22.05.2016).

10. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Gulyaeva I.L., Kozlov D.B. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure // *Biology and Medicine (Aligarh)*. 6(1). 20014. 1–6. URL:[http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol6\\_1\\_2014/BM-005-14\\_Baev\\_et\\_al.pdf](http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol6_1_2014/BM-005-14_Baev_et_al.pdf) (дата обращения: 22.05.2016).

11. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Koltyrina E.N., Golubina I.N., Danshina A.S., Luchnikova N.P. Low Blood Pressure in Young Women: Poor Concentration, Apathy, Acute Morning Weakness and Dyspeptic Symptoms // *Middle East Journal of Scientific Research*. 2013; 14(4). DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.14.4.2116.

12. Goeschen K., Schmoldt V., Pluta M., Saling E. The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1985. Vol. 45. № 8. P. 525–533.

13. Mancia G.I., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // *J Hypertens*. 2013. № 7. P. 1281–1357.

14. Owens P.E., Lyons S.P., O'Brien E.T. Arterial hypotension: prevalence low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring // *Journal of Human Hypertension*. 2000. № 14. P. 243–247.

15. Owens P.E., O'Brien E.T. Hypotension – a forgotten illness? // *Blood Pressure Monitoring*. 1996. № 2. P. 3–14.

## References

1. At'kov O.Yu. *Ul'trazvukovoe issledovanie serdtsa i sosudov* [Ultrasound examination of the heart and blood vessels]. Moscow: Eksmo, 2015, 456 p.

2. Baev V.M., Kudryavtseva E.N. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya – Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2015, no. 4, pp. 97–100.

3. Bogachev V.Yu. *Meditsinskiy sovet – Medical advice*, 2015, no. 4, pp. 62–66.

4. Golovanova O.V., Kuznetsov A.N. *Statsionarozameshchayushchietekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*, 2016, no. 1–2, pp. 44–49.

5. Kudryavtseva E.N. *Zdorov'e sem'i 21 vek – Family Health 21st Century*, 2014, no. 3, pp. 77–87.

6. Mansur T.I., Mansur N., Rusanova E.I., Alekseev G.I. *Tekhnologii zhivyykh system – Technologies of living systems*, 2013, vol.10, no. 5, pp. 55–58.

7. Samsonova O.A., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh. *Materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. «Fizicheskaya kul'tura, sport, turizm: nauchno-metodicheskoe soprovozhdenie* (Proc. conf. “Physical education, sport and tourism: scientific and methodological support”). Perm, 2016. pp. 105–109.

8. Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Nikolaychuk A.I. *Flebologiya – Phlebology*, 2015, vol.9, no. 4, pp. 22–26.

9. Baev V. M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Kotelevets S.M., Kashkina N.V., Koltyrina E.N., Ronzin S.A. Pathogenic Role of the Age and Height in the Development of Low Blood Pressure in Young Women. *Biology and Medicine*, 2015, 7:2. Available at: URL:[http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7\\_2\\_2015/BM-082-15\\_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf](http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol7_2_2015/BM-082-15_Pathogenic-role-of-the-age-and-height-in-the-development-of-low-blood-pressure-in-young-women.pdf) (accessed 22.05.2016).

10. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Gulyaeva I.L., Kozlov D.B. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)*, 6(1). 20014. 1-6. Available at: URL:[http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol6\\_1\\_2014/BM-005-14\\_Baev\\_et\\_al.pdf](http://www.biolmedonline.com/Articles/Vol6_1_2014/BM-005-14_Baev_et_al.pdf) (accessed 22.05.2016).

11. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Koltyrina E.N., Golubina I.N., Danshina A.S., Luchnikova N.P. Low Blood Pressure in Young Women: Poor Concentration, Apathy, Acute Morning Weakness and Dyspeptic Symptoms. *Middle East Journal of Scientific Research*, 2013; 14(4). DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.14.4.2116.

12. Goeschen K., Schmoldt V., Pluta M., Saling E. The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 1985, vol. 45, no 8. pp. 525–533.

13. Mancia G.I., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.*, 2013, no 7, pp. 1281–1357.

14. Owens P.E., Lyons S.P., O'Brien E.T. Arterial hypotension: prevalence low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension*, 2000, no. 14, pp. 243–247.

15. Owens P.E., O'Brien E.T. Hypotension – a forgotten illness? *Blood Pressure Monitoring*, 1996, no. 2, pp. 3–14.

## ПОКАЗАТЕЛИ РЕОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У СТУДЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

Спицин А.П., Кушкова Н.Е., Першина Т.А.

*ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская» академия Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru*

Для определения особенностей церебральной гемодинамики у лиц молодого возраста (студенты) использовали реоэнцефалографию. Выявлены различия церебральной гемодинамики с разным исходным вегетативным тонусом в состоянии покоя. Показаны отличия показателей реоэнцефалограммы у лиц с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии. Установлены два вида реакции церебральной гемодинамики на дозируемый стресс как у здоровых, так и у лиц с семейной отягощенностью.

Ключевые слова: реоэнцефалография, исходный вегетативный тонус, стресс.

## RHEOENCEPHALOGRAPHY INDICATIONS IN STUDENTS WITH A FAMILY HISTORY OF HYPERTENSION IN STRESSFUL CONDITIONS

Spitsin A.P., Kushkova N.Ye., Pershina T.A.

*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx Street, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru*

Rheoencephalography was used to determine cerebral hemodynamics characteristics in young students. Changes in cerebral hemodynamics with different initial vegetative tonus at rest have been revealed. Differences in rheoencephalography indications in people with a family history of hypertension have been analyzed. Two kinds of reaction of cerebral hemodynamics to stress have been determined both in healthy people and in those with a family history of hypertension.

Key words: rheoencephalography, initial vegetative tonus, stress.

Сосудистая патология нервной системы по праву считается проблемой номер один в клинической неврологии. В последнее время большое внимание уделяется артериальной гипертензии (АГ) как одному из факторов риска развития нарушений кровоснабжения головного мозга, особенно в сочетании с патологией магистральных сосудов. За последние десятилетия отмечается значительное увеличение сочетания начальных форм цереброваскулярных заболеваний с повышением цифр артериального давления (АД) уже в молодом возрасте.

Цель исследования: выявить особенности церебральной гемодинамики у студентов с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии в зависимости от исходного вегетативного тонуса.

### Материал и методы

В исследование включены практически здоровые студенты, не предъявлявшие жалоб на момент исследования, без соматической патологии, с нормальным уровнем АД, без патологических изменений ЭКГ, с нормальной массой тела. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено информированное согласие на него. Оценку семейного анамнеза осуществляли на основе опроса студентов с помощью стандартной анкеты ВОЗ «Семейный анамнез». Регистрировали у родственников 1 степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) случаи смерти от инфаркта миокарда (ИМ) или острых нарушений мозгового кровообращения, перенесенные ИМ или АГ. Исследовали реакцию церебральной гемодинамики у студентов (n=56, контрольная группа – 27 человек, 29 человек – студенты с семейной отягощенностью по АГ) старших курсов на дозированную стрессовую нагрузку с помощью реоэнцефалографии (РЭГ) с контролем ЭКГ.

При регистрации РЭГ использовали фронто-мастоидальное [FM] отведение, позволяющее судить о бассейне внутренних сонных артерий, и окципито-мастоидальное [OM] отведение электродов, которое дает информацию о вертебро-базиллярном бассейне. Вычисляли следующие показатели: реографический индекс (РИ) – отношение амплитуды реографической волны к величине калибровочного сигнала, у.е; АЧП, у.е. – амплитудно-частотный показатель, характеризующий артериальный приток в изученных отделах головного мозга; V<sub>макс</sub>, Ом/сек – максимальная скорость быстрого наполнения, несет важную информацию о тоне крупных артерий; V<sub>ср</sub>, Ом/сек – отражает тонус средних и мелких артерий; ДИК, % – дикротический индекс – отношение амплитуды волны на уровне инцизуры к максимальной амплитуде (в %), характеризует тонус сосудов малого калибра; ДИА, % – диастолический индекс – отношение амплитуды волны на уровне диастолической волны к максимальной амплитуде волны, отражает состояние оттока крови из артерий в вены; ПВО, % – показатель состояния оттока крови из полости черепа в сердце. Вегетативный индекс Кердо [ВИК], отражающий преобладание влияния симпатической или парасимпатической регуляции, рассчитывали по формуле:  $VIK = [1 - АДД/ЧСС] \times 100$ , где АДд – величина диастолического артериального давления, в мм рт. ст.; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту.

Модели стресса: в качестве модели психоэмоционального стресса использовали компьютерное задание выбора, которое позволяет воспроизвести состояние эмоционального напряжения. Задание состояло в том, чтобы максимально быстро погасить появляющееся на экране монитора изображение квадрата зеленого цвета путем нажатия определенной клавиши. Компьютерная программа автоматически выводила на экран квадрат заданных размеров зеленого и красного цвета в случайной последовательности, в различных (случайных) позициях экрана. Скорость предъявления квадратов увеличивалась с каждым этапом теста, которые следовали друг за дру-

гом без перерыва, причем продолжительность этапов была одинакова (2 мин) а количество предъявлений увеличивалось от 70 (на 1-м этапе) до 120 (на 5-м этапе). Общее время работы составляло 10 минут.

Результаты обрабатывали при помощи пакета программ «STATISTICA 6». Осуществляли определение средней ( $M$ ) и ошибки средней ( $m$ ). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова ( $p > 30$ ). При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя независимыми группами использовали непарный  $t$ -критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерий Манна-Уитни. Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали методы корреляционного анализа для параметрических и непараметрических видов распределения – критерии Пирсона и Спирмена соответственно. Достоверными считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Студенты с семейной отягощенностью и студенты без отягощенности по АГ в целом не различались достоверно по показателям церебральной гемодинамики. Это, по-видимому, объясняется тем, что мозговой кровотока характеризуется относительной стабильностью, поскольку его основная задача – минимизировать отклонения циркуляторного гомеостаза головного мозга при различных функциональных состояниях организма [3, 9]. В бассейне ВСА основные показатели РИ, АЧП, максимальная скорость периода быстрого наполнения, средняя скорость медленного наполнения, ДИК, ДИА, и ПВО были в пределах возрастной нормы, как в основной, так и в контрольной группе. В вертебро-базилярном бассейне также не выявлено достоверных различий по данным показателям.

Раздельная оценка показателей церебральной гемодинамики у студентов с семейной отягощенностью показала достоверные различия между полушариями только в значениях ПВО в бассейне ВСА ( $12,11 \pm 2,34$  во фронто-мастоидальном отведении слева против  $21,72 \pm 3,63$  справа,  $p = 0,026$ ) в исходном состоянии. Асимметрии кровенаполнения в вертебро-базилярном бассейне не выявлено. В контрольной группе различий в кровенаполнении в бассейне ВСА справа и слева не выявлено. Также не было достоверных различий в кровенаполнении и в позвоночных артериях справа и слева.

Анализ показателей церебральной гемодинамики с учетом исходного вегетативного тонуса показал следующее. Достоверных различий между ваготониками и нормотониками слева во фронто-мастоидальном отведении не выявлено. Определенные различия выявлены во фронто-мастоидальном отведении с другой стороны (справа). Так, ДИК у ваготоников составил  $69,06 \pm 7,27\%$ , а у нормотоников  $57,48 \pm 3,16\%$ ,  $p = 0,057$ , ДИА соответственно  $70,82 \pm 4,34\%$  против  $59,8 \pm 4,9\%$ ,  $p = 0,067$ . Не выявлено значимых различий между ваготониками и нормотониками в бассейне позвоночной артерии слева и справа. Достоверных различий между симпатониками и нормотониками как во фронто-мастоидальном, так и вертебро-базилярном отведениях справа и слева не обнаружено. Различия выявлены между симпатониками и ваготониками во фронто-мастоидальном отведении слева. Так, АЧП у ваготоников составил  $1,33 \pm 0,17$  у.е. против  $2,35 \pm 0,27$

у.е. у симпатоников,  $p = 0,019$ , а ДИК соответственно  $69,06 \pm 7,27$  против  $46,3 \pm 7,1$ ,  $p = 0,038$ . ДИА также был достоверно больше у ваготоников ( $70,82 \pm 4,34\%$  против  $58,36 \pm 2,17$ ,  $p = 0,027$ ). В вертебро-базилярном бассейне слева определенные различия были только в значении ДИА ( $74,25 \pm 3,8$  против  $58,68 \pm 2,3$  у симпатоников,  $p = 0,062$ ). Достоверные различия между симпатониками и ваготониками во фронто-мастоидальном отведении выявлены и справа. Так АЧП у ваготоников составил  $1,46 \pm 0,19$  у.е. против  $2,44 \pm 0,31$  у.е. у симпатоников,  $p = 0,015$ , а ДИК соответственно  $75,18 \pm 8,87$  против  $47,43 \pm 7,3$ ,  $p = 0,019$ . ДИА также был достоверно больше у ваготоников ( $74,2 \pm 3,86\%$  против  $58,68 \pm 2,30\%$ ,  $p = 0,013$ ). Известно, что повышение тонуса мозговых сосудов у детей и подростков коррелирует с развитием синдрома минимальной мозговой дисфункции [4, 5].

В контрольной группе достоверных различий в показателях РЭГ между ваготониками и нормотониками во фронто-мастоидальном отведении слева и справа не обнаружено. Однако выявлены различия между данными группами в вертебро-базилярном бассейне слева. Так, АЧП был существенно больше у нормотоников ( $1,6 \pm 0,1$  у.е. против  $1,15 \pm 0,1$  у.е. у ваготоников,  $p = 0,04$ ). Максимальная и средняя скорость кровотока также были больше у лиц с нормотоническим типом регуляции ( $2,03 \pm 0,12$  и  $1,02 \pm 0,12$  против  $1,66 \pm 0,15$  и  $0,86 \pm 0,08$  соответственно,  $p = 0,021$  и  $p = 0,089$ ). Аналогичные различия в этом бассейне выявлены и справа по АЧП,  $p = 0,022$ ; максимальной скорости,  $p = 0,017$ ; и средней скорости,  $p = 0,065$ . Сравнение показателей РЭГ между нормотониками и симпатониками выявило определенные различия только по величине АЧП во фронто-мастоидальном отведении слева. Последний был больше у лиц с доминированием симпатического отдела ВНС ( $p = 0,076$ ) справа в том же отведении. В вертебро-базилярном бассейне выявлены достоверные различия в только по величине ПВО справа ( $14,9 \pm 4,22\%$  у нормотоников против  $33,14 \pm 5,81\%$  у симпатотоников,  $p = 0,006$ ).

При сравнении РЭГ у студентов контрольной группы с группой лиц с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии с доминированием симпатического отдела ВНС достоверных различий во фронто-мастоидальном и в вертебро-базилярном бассейнах справа и слева не выявлено. Достоверных различий у студентов с нормотоническим типом ВНС в фронто-мастоидальном отведении также не выявлено, однако определенные различия были обнаружены в вертебро-базилярном отведении. РИ был меньше у студентов с семейной отягощенностью по АГ ( $1,3 \pm 0,13$  против  $1,0 \pm 0,11$ ,  $p = 0,061$ ) и АЧП также был больше в контрольной группе ( $1,6 \pm 0,16$  у.е. против  $1,15 \pm 0,13$  у.е.,  $p = 0,02$ ).

При сравнении РЭГ студентов контрольной группы с группой лиц с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии с доминированием парасимпатического отдела ВНС достоверных различий во фронто-мастоидальном и в вертебро-базилярном бассейнах справа и слева не выявлено.

В качестве объективных методов используют реакцию отдельных параметров гемодинамики и вариабельность сердечного ритма [2, 7].

Изучение реакции церебральной гемодинамики на дозированную эмоциональную нагрузку в контрольной группе показало следующее. У симпатотоников контрольной группы дозированная стресс-

совая нагрузка не выявила достоверных изменений церебральной гемодинамики ни в бассейне ВСА, ни в бассейне позвоночных артерий. По-видимому, это объясняется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока в широких пределах [8]. У нормотоников достоверные изменения выявлены только в величине ДИК (с  $45,58 \pm 7,40\%$  в покое до  $69,65\%$  после нагрузки,  $p=0,048$ ) и определенных сдвиги ДИА (с  $56,98 \pm 7,40\%$  в покое до  $72,11 \pm 6,03\%$  после нагрузки,  $p=0,098$ ) в фронтально-мастоидальном отведении. Эти же показатели изменялись и в вертебро-базиллярном отведении. ДИК увеличился с  $57,64 \pm 6,90\%$  в покое до  $82,38 \pm 5,43\%$  после нагрузки,  $p=0,032$ , а ДИА с  $65,93 \pm 5,61\%$  до  $83,82 \pm 4,82\%$ ,  $p=0,026$  соответственно. У лиц с ваготоническим типом регуляции в фронтально-мастоидальном и вертебро-базиллярном отведении достоверных изменений показателей гемодинамики не выявлено.

Изучение реакции церебральной гемодинамики на дозированную эмоциональную нагрузку у лиц с семейной отягощенностью показало следующее. У симпатотоников основной группы дозированная стрессовая нагрузка не привела к достоверным изменениям ни в бассейне сонных артерий, ни в бассейне позвоночных артерий. У нормотоников дозированная стрессовая нагрузка также не привела к достоверным изменениям ни в бассейне сонных артерий, ни в бассейне позвоночных артерий. У лиц с ваготоническим типом регуляции во фронтально-мастоидальном отведении достоверных изменений показателей гемодинамики не выявлено, однако наблюдался определенное снижение АЧВ (с  $1,12 \pm 0,14$  усл. е. в покое до  $0,92 \pm 0,12$  усл. е. после нагрузки,  $p=0,081$ ) в вертебро-базиллярном бассейне. Наличие предпосылок к изменению кровоснабжения мозга у лиц с семейной отягощенностью можно рассматривать как один из механизмов начального этапа развития недостаточности мозгового кровообращения [6].

Анализ изменений РЭГ при выполнении стрессовой нагрузки выявил два варианта реакции церебральной гемодинамики. В одном случае стрессовая нагрузка приводит к увеличению такого важного показателя как РИ, в другом, наоборот – к снижению. При анализе изменений во фронтальных областях (отведение FM) в контрольной группе выявлено увеличение РИ (с  $1,73 \pm 0,26$  до  $2,21 \pm 0,021$ ,  $p=0,006$ ), уровня объемного кровенаполнения (с  $2,08 \pm 0,35$  до  $2,59 \pm 0,26$ ,  $p=0,026$ ), максимальной скорости кровотока (с  $2,77 \pm 0,44$  до  $3,34 \pm 0,39$ ,  $p=0,014$ ) и средней скорости кровотока (с  $1,46 \pm 0,24$  до  $1,86 \pm 0,17$ ,  $p=0,02$ ). Другие показатели изменились не значимо. В окципито-мастоидальном отведении значимых изменений гемодинамики не выявлено.

В другой подгруппе, где РИ снижался, изменения гемодинамики были следующими. Уровень объемного кровенаполнения (АЧП) во фронтальных областях (отведение FM) снижался с  $2,20 \pm 0,19$  до  $1,84 \pm 0,22$ ,  $p=0,002$ . Другие показатели РЭГ значимо не изменились. В окципито-мастоидальном отведении выявлены значимые изменения РИ, АЧП, максимальной и средней скоростей кровенаполнения, ДИК, а также ДИА. Только значения ПВО не изменились. РИ снизился с  $1,2 \pm 0,08$  до  $0,94 \pm 0,072$ ,  $p=0,02$ , АЧП – с  $1,46 \pm 0,12$  до  $1,10 \pm 0,042$ ,  $p=0,01$ ; показатель максимальной скорости – с  $1,77 \pm 0,14$  до  $1,46 \pm 0,07$ ,  $p=0,03$ ; показатель средней скорости – с  $0,87 \pm 0,072$

до  $0,71 \pm 0,04$ ,  $p=0,026$ . В то же время происходит увеличение ДИК (с  $67,57 \pm 4,14\%$  до  $78,46 \pm 5,57$ ,  $p=0,075$ ) и ДИА (с  $69,5 \pm 3,67\%$  до  $80,3 \pm 4,8\%$ ,  $p=0,048$ ).

В группе с семейной отягощенностью по АГ изменения РЭГ были следующими. В подгруппе, где после стрессовой нагрузки РИ уменьшается, происходит следующее. Во фронтальных областях (отведение FM) не выявлено значимых изменений церебральной гемодинамики, только наблюдается снижение средней скорости кровенаполнения (с  $1,76 \pm 0,17$  до  $1,57 \pm 0,17$ ,  $p=0,09$ ). В окципито-мастоидальном отведении также выявлены снижение средней скорости кровенаполнения (с  $1,12 \pm 0,14$  до  $0,97 \pm 0,12$ ,  $p=0,073$ ).

В подгруппе, где после стрессовой нагрузки РИ увеличивается, происходит следующее. Во фронтально-мастоидальном отведении слева выявлены значимые изменения РИ, АЧП, максимальной и средней скоростей кровенаполнения. ДИК, ДИА и ПВО не изменились. АЧП увеличивается (с  $1,51 \pm 0,18$  до  $1,71 \pm 0,20$ ,  $p=0,077$ ), максимальная скорость увеличивается с  $2,37 \pm 0,34$  до  $2,81 \pm 0,27$ ,  $p=0,043$ , а средняя скорость с  $1,26 \pm 0,15$  до  $1,47 \pm 0,15$ ,  $p=0,046$ . В окципито-мастоидальном отведении слева выявлено снижение РИ с  $1,03$  до  $0,11$  усл. е. до  $0,99 \pm 0,08$  усл. е. Максимальная и средняя скорости практически не изменились. ДИК увеличивался с  $67,7 \pm 4,61\%$  до  $86,4 \pm 10,9\%$ , а ДИА с  $76,1 \pm 4,7\%$  до  $88,6 \pm 7,86\%$ ,  $p=0,06$ . ПВО снижался с  $17,2 \pm 3,01\%$  до  $14,8 \pm 4,12\%$ .

Во фронтально-мастоидальном отведении справа выявлены значимые изменения только максимальной и средней скорости ( $p=0,066$  и  $p=0,036$  соответственно). РИ и АЧП также увеличивались, но не значимо. В окципито-мастоидальном отведении справа достоверных изменений показателей РЭГ не выявлено. Однако следует отметить, что максимальная и средняя скорости увеличивались. Также наблюдалось увеличение ДИК и ДИА, а ПВО практически не изменялось.

Подобную реакцию церебральной гемодинамики здоровых студентов при умственной нагрузке выявили [10]. По мнению авторов, изменения церебральной гемодинамики свидетельствуют о том, что высокая умственная нагрузка вызывает уменьшение кровенаполнения мозговых сосудов. Такая реакция является отражением переутомления и указывает на напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции мозговой гемодинамики у студентов в процессе обучения.

Выявленные особенности в состоянии мозговой гемодинамики у студентов в зависимости от доминирования отдела ВНС можно объяснить исходя из концепции Н.П. Бехтерева [1] о наличии в структурно-функциональных системах обеспечения мозговой деятельности не только постоянных «жестких», но и переменных «гибких» звеньев. Согласно концепции этого автора, система имеет жесткие звенья, обязательные для данной деятельности мозга, которая работает независимо от изменений внешней среды, а гибкие звенья функционируют в определенных условиях среды. Именно такое сочетание, по мнению автора, может обеспечить экономичность и надежность функционирования мозга. Однако полученные нами данные свидетельствуют об отличиях мозговой гемодинамики у студентов с семейной отягощенностью по сравнению со здоровыми лицами без семейной отягощенности по артериальной гипертензии.

**Заключение**

Уровень объемного кровенаполнения мозга у студентов с семейной отягощенностью в покое и при стрессовых нагрузках оказался ниже, чем у здоровых. Показатели церебральной гемодинамики (что следует из снижения РИ, АЧП и повышения ДИК, ДИА) меньше у студентов с семейной отягощенностью при доминировании парасимпатического отдела ВНС по сравнению с нормотониками и симпатотониками. У здоровых студентов типологические различия церебральной гемодинамики не выявлены.

**Список литературы**

1. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. – Л.: Медицина. 1971. 120 с.
2. Геворкян Э.С., Минасян С.М., Адамян Ц.И., Даян А.В., Ксаджикян Н.Н. Динамика интегральных характеристик variability сердечного ритма и психофизиологических показателей студентов в режиме однодневной и недельной учебной нагрузки // Физиология человека. 2006. Том 32, № 4. С. 57–63.
3. Герман И. Физика организма человека. Долгopудный: Издательский дом «Интеллект». 2011. 992 с.
4. Животова В.А. Сравнительный анализ реоэнцефалографических показателей детей в норме и при минимальных мозговых дисфункциях: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону. 2011. 23 с.
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium Medicum Ukraina. 2008. № 2. Т. 2. С. 30–32.
6. Литовченко Т.А., Зинченко Е.К. Артериальная гипотония – начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения) // Международный неврологический интернет-журнал. 2011. № 6 (44). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22793>. (дата обращения 03.06.16)
7. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы // Физиология человека. 2001. Том 27. № 6. С. 95–101.
8. Свистов Д.В., Семенютин В.Б. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. Т. 2. № 4 (8). С. 20–27.
9. Тихомирова И.А., Тихомирова С.Г., Михайлова И.А., Лыченко С.В., Ослякова А.О. Оценка состояния микроциркуляции при нарушениях мозгового кровообращения по данным лазерной доплеровской флоуметрии и гемореологическим показателям // Физиология человека. 2012. Том 38. № 2. С. 69–76.
10. Федоров В.Н., Гоненко С.В. Variability мозгового кровообращения у студентов в процессе обучения в университете // Международная научно-практическая конференция «Лихановские чтения-18». Кокчетай. 2014. Т. 1. С. 364–368.

**References**

1. Bekhtereva N.P. *Neurofiziologicheskie aspekty psikhicheskoy deyatel'nosti cheloveka* [Neurophysiological aspects of human mental activity]. Leningrad: Medicine. 1971, 120 p.
2. Gevorkyan E.S., Minasyan S.M., Adamyan Ts.I., Dayan A.V., Ksadhikyan N.N. Dinamika

integral'nykh kharakteristik variabel'nosti serdechnogo ritma i psikhofiziologicheskikh pokazateley studentov v rezhime odnodnevnoy i nedel'noy uchebnoy nagruzki. *Fiziologiya cheloveka*, 2006, vol. 32, no. 4, pp. 57–63.

3. German I. *Fizika organizma cheloveka*. [Physics of the human body]. Dolgoprudny: Intellect, 2011, 992 p.

4. Zhivotova V.A. *Sravnitel'nyy analiz reoentsefalograficheskikh pokazateley detey v norme i pri minimal'nykh mozgovykh disfunktsiyakh*: [Comparative analysis reoentsefalografii indicators of children in norm and at a minimal brain dysfunctions] (PhD Thesis), Rostov-na-Donu, 2011, 23 p.

5. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Profilaktika povtornogo ishemicheskogo insul'ta. *Consilium Medicum Ukraina*, 2008, no. 2, vol. 2, pp. 30–32.

6. Litovchenko T.A., Zinchenko E.K. Arterial'naya gipotoniya – nachal'nyy etap formirovaniya khronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya (osobennosti lecheniya). [Arterial hypotension – initial stage of chronic cerebrovascular insufficiency (treatment)]. *International neurological online magazine*, 2011, no. 6 (44), available at: URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22793>. (accessed 03.06.16)

7. Nozdrachev A.D., Shcherbatykh Yu.V. Sovremennyye sposoby otsenki funktsional'nogo sostoyaniya avtonomnoy (vegetativnoy) nervnoy sistemy. *Fiziologiya cheloveka*, 2001, vol. 27, no. 6, pp. 95–101.

8. Svistov D.V., Semenyutin V.B. Regulyatsiya mozgovogo krovoobrashcheniya i metody ee otsenki metodom transkranal'noy dopplerografii. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2003, vol. 2, no. 4(8), pp. 20–27.

9. Tikhomirova I.A., Tikhomirova S.G., Mikhaylova I.A., Lychenko S.V., Oslaykova A.O. Otsenka sostoyaniya mikrotsirkulyatsii pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya po dannym lazernoy dopplerovskoy floumetrii i gemoreologicheskimi pokazatelyam. *Fiziologiya cheloveka*, 2012, vol. 38, no. 2, pp. 69–76.

10. Fedorov V.N., Gonenko S.V. *Variabel'nost' mozgovogo krovoobrashcheniya u studentov v protsesse obucheniya v universitete // Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Likhonovskie chteniya-18»*. [Variability of brain circulation of students in the learning process in University. International scientific-practical conference «Likhonov's readings-18»]. Kokchetay, 2014, vol.1, pp. 364–368.

УДК 616.33-002

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОЦЕССЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СРЕДИ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЁЖИ

<sup>1</sup>Тихонова Н.В., <sup>1</sup>Гуляева С.Ф., <sup>2</sup>Гуляев П.В., <sup>1</sup>Колеватых Е.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия

(610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: nati.viktorovna@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия (119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/ ст.4)

В работе приведены материалы исследования по изучению клинических индикаторов эффективности антихеликобактерной терапии в процессе диспансеризации больных кислото-зависимыми заболеваниями (КЗЗ) среди студенческой молодёжи. Исследование проводилось на базе офиса врача общей практики клиники Кировской ГМА. Обследовано 100 пациентов с КЗЗ, ассоциированными с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которые были распределены методом рандомизации на группу наблюдения – 50 человек и группу сравнения – 50 человек. Проведено клинико-эндоскопическое исследование с определением степени обсемененности *H. pylori*. Методология построения программы оптимизации амбулаторной помощи в группе наблюдения включала в себя соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению в соответствии со стандартами IV Маастрихтских соглашений (2010 г.) и 5-х Московских соглашений (12.03.2013 г.). Успешная антихеликобактерная терапия (АХТ) у лиц молодого возраста с КЗЗ сопровождалась регрессией активного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и предупреждала прогрессирование атрофических изменений слизистой. Ликвидация *H. pylori* инфекции под влиянием антибактериальной терапии сопровождалась уменьшением, а к концу года исчезновением специфического воспаления.

Ключевые слова: кислото-зависимые заболевания, диспансеризация, студенческая молодёжь.

## CLINICAL MARKERS OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY EFFICIENCY IN YOUNG STUDENTS WITH ACID-RELATED DISEASES

<sup>1</sup>Tikhonova N.V., <sup>1</sup>Gulyaeva C.F., <sup>2</sup>Gulyaev P.V., <sup>1</sup>Kolevatykh E.P.

<sup>1</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: nati.viktorovna@mail.ru

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119435, Moscow, Bolshaya Pokrovskaya Street, 2/ Article 4)

The article below presents the results of the study of effectiveness markers of treatment for *H. Pylori* infection in the course of clinical examination of young students with acid-related diseases. The survey was held in GP's office of Kirov State Medical Academy clinic. 100 patients with ARDs, associated with *H. pylori*, randomized in groups of 50 (observation and comparative groups) were examined. The endoscopy was performed to determine the amount of *H. pylori*. The in-patient treatment programme for the observation group was based on the standards for *H. pylori* infection diagnostics and treatment. The anti-HP therapy was successful and prevented further inflammatory processes and atrophy of the gastric

*mucosa*. Antibacterial therapy for HP-infection appeared to decrease specific inflammation, which completely disappeared by the end of the year.

Key words: acid-related diseases, health survey, young students.

### Введение

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости среди лиц молодого возраста занимает заболевание органов пищеварения [4,7,9]. Наиболее агрессивным фактором риска, который в 70–80% случаев приводит к развитию осложненного течения кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ), является *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [12]. *H. pylori* присутствует на слизистых всего пищеварительного тракта: соскобе эпителия щёк, пищевода, желудка, в тонком и толстом кишечнике [17]. *H. pylori*-инфекция носит персистентный характер. У лиц молодого возраста чаще встречаются атипичные формы клинических проявлений хеликобактериоза, зависящие от факторов резистентности организма. Особую роль представляют некультивированные формы хеликобактериоза, в частности кокковидные формы *H. pylori*, которые затрудняют своевременную диагностику патологического процесса, с трудом поддаются эрадикационной терапии и способствуют рецидивированию заболевания [3, 4, 9]. Колонизация *H. pylori* ротовой полости и желудка зависит от возраста человека [3]. По данным литературы, адаптивное состояние слизистой гастродуоденальной зоны у лиц молодого возраста изучено недостаточно, в частности вопросы взаимосвязи особенностей клинического течения, выраженности активности воспалительного процесса и степени обсемененности *H. pylori* [4]. Взгляды на целесообразность проведения эрадикации *H. pylori* при КЗЗ у лиц молодого возраста весьма противоречивы. Согласно IV Маастрихтских соглашениям (2010 г.) и 5-м Московским соглашениям (12.03.2013 г.) эрадикация *H. pylori* при КЗЗ необходима, в то же время многие авторы считают проведение её нецелесообразным, потому что инфекция *H. pylori* носит защитный характер [14, 15]. Мнения авторов противоречивы с одной стороны *H. pylori*-инфекция вызывает хронический воспалительный процесс в слизистой гастродуоденальной зоны, с другой же стороны оказывает протективный эффект в гастроэзофагеальной болезни и, как следствие, препятствует возникновению метаплазии [1]. Вместе с тем информация об изменении свойств различных штаммов *H. pylori* в зависимости от факторов риска – социально-бытовых, эпидемиологических – изучена недостаточно и фрагментарно [4, 5]. В связи с этим вопросы изучения клинического течения КЗЗ, адаптивного состояния слизистых желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста требуют дальнейшего изучения, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: оценить особенности клинического течения, активности воспалительного процесса и эффективность антихеликобактерной терапии КЗЗ, ассоциированных с *H. pylori*, среди студенческой молодёжи в процессе диспансеризации.

### Материал и методы

Было обследовано 100 пациентов с КЗЗ, ассоциированными с *H. pylori*. Исследование проводилось на базе офиса врача общей практики клиники Кировской ГМА.

## Общие характеристики группы наблюдения и группы сравнения

№	Диагноз	Всего абс.	Пол, абс.		Возраст, лет
			муж	жен	
Больные КЗЗ, ассоциированными с Нр, группа наблюдения					
1	Хронический гастрит	18	8	10	19,87±0,27
2	Функциональная диспепсия	22	6	16	20,5±0,52
3	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	5	1	4	20,2±0,43
4	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК)	5	2	3	19,6±0,43
Больные КЗЗ, ассоциированными с Нр, группа сравнения					
1	Хронический гастрит	20	8	12	19,6±0,54
2	Функциональная диспепсия	23	7	16	19,4±0,52
3	ГЭРБ	7	2	5	20,3±0,37
4	ЯБДПК	-	-	-	-

Пациенты были распределены методом рандомизации на группу наблюдения – 50 человек и группу сравнения – 50 человек. Пациенты были сопоставлены по возрасту, полу и клинико-anamnestическим характеристикам.

Общая характеристика группы наблюдения и группы сравнения представлена соответственно в таблице № 1.

В группе наблюдения методология построения программы включала в себя соблюдение рекомендаций по лечению в соответствии со стандартами IV Маастрихтских соглашений (2010 г.) и 5-х Московских соглашений (12.03.2013 г). Группы препаратов, дозирование и продолжительность лечения в используемых линиях антихеликобактерной терапии (АХТ) были проведены в соответствии с данными рекомендациями. Пациенты получали лечение согласно терапии первой линии: омез 20 мг по 1 таблетке 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Продолжительность лечения 10 дней. Проводился курс пробиотиков (бифиформ по 2 капсулы в день) в течение 1 месяца. Данные пациенты находились под диспансерным наблюдением, проводилась коррекция неблагоприятных поведенческих факторов риска и занятия по образовательной программе: «Интегрированная программа по формированию здорового образа жизни и улучшению здоровья студентов через образовательные дисциплины на 2011–2016 годы», утвержденной Кировской ГМА в 2011 году. Период наблюдения составил 12 месяцев. В группу сравнения вошли пациенты, не давшие согласие на проведение эрадикационной терапии. Пациенты получали лечение: омез 20 мг по 1 таблетке 2 раза в день – 10 дней.

#### Характеристика клинико-эндоскопического и патоморфологического метода исследования

Все пациенты были тщательно обследованы, включая сбор анамнеза, объективный осмотр, подробный анализ клинических, инструментальных, лабораторных данных. По данным жалоб пациента до и после лечения оценивалось наличие таких симптомов, как боль (постоянная, не связанная с приемом пищи, и периодическая, возникающая через 1–1,5 часа после еды), изжога, тошнота, неприятный запах и тяжесть в эпигастральной области. При объективном осмотре обращалось особое внимание на наличие пальпаторной болезненности в эпигастральной области.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проводилась в первый день и спустя 12 месяцев после лечения на аппарате видеогастродуоденоскоп EG2990i PENTAX, Япония. По данным эндоскопического исследования выделялись три степени активности воспаления слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны. Активность I степени (умеренно выраженная) характеризовалась неравномерной отечностью слизистой оболочки с участками гиперемии в виде пятен (пятнистая гиперемия), покрытых слизью. Активность II степени (выраженное воспаление) слизистая оболочка значительно и диффузно отечна, резко гиперемирована, с участками подслизистых геморрагий, местами покрытых белой клейкой слизью. Активности III степени (резко выраженное воспаление) наряду со значительно выраженными диффузным отеком и гиперемией, подслизистыми геморрагиями на поверхности слизистой оболочки обнаруживались очаговые дефекты (эрозии), нередко множественные. Гастробиптаты из антрального отдела желудка оценивались в соответствии с визуальной аналоговой шкалой Сиднейской системы (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998) с учетом модификаций Хьюстонской классификации хронического гастрита (1996 г). Препараты из слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, луковицы ДПК окрашивались по методике Гимзы. Полуколичественно по Л.И. Аруину и качественно в них оценивалось наличие и выраженность таких показателей, как воспаление и активность.

#### Метод выявления Н. р.-инфекции

У всех больных КЗЗ до лечения и спустя 12 месяцев после лечения проводилось исследование Н.руlogi-статуса по данным морфологического исследования биоптатов СО, полученных при ФГДС из слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, луковицы ДПК. Гистологическое исследование (окраска по Гимзе) оценивалось с помощью критериев, предложенных Л.И. Аруином В зависимости от степени обсемененности СО присваивались баллы: «Н.р+++» – 3 балла, «Н.р++» – 2 балла, «Н.р» + –1 балл, «отсутствие Н.р в биоптате» – 0 баллов. Между группами сравнивалось среднее арифметическое значение интегральной суммы баллов.

#### Характеристика анкетирования

Анализ поведенческих факторов риска проводился с использованием анкеты ГНИЦ ПМ Минздрава РФ факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

*Статистическая обработка информации*

Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью пакета статистических программ Portable Statistica 8. Статистическая значимость различий между группами оценивалась при помощи критерия Стьюдента (количественные признаки), критерия Х-квадрат (качественные признаки), критерия Фишера. Степень обсеменения слизистой оболочки желудка Н. рурогі оценивалась полуколичественным методом по Л.И. Аруину. Между группами сравнивалось среднее арифметическое значение интегральной суммы баллов. За уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

Анализ клинической картины заболевания в группе наблюдения и группе сравнения показал наличие большого перечня клинических симптомов желудочно-кишечной диспепсии у обследуемых, что свидетельствовало о выраженном поражении органов пищеварения у больных КЗЗ до начала лечения. Данные представлены в таблице № 2.

Установлено, что болевой абдоминальный синдром отмечался в группе наблюдения в 76% случаев, в группе сравнения в 72% ( $p > 0,05$ ). Частота появления диспептических симптомов составила в группе наблюдения 54%, в группе сравнения 50% ( $p > 0,05$ ). В исходном состоянии в сравниваемых группах не было выявлено достоверных различий в клинических проявлениях КЗЗ. По данным литературы, у лиц молодого возраста симптомы КЗЗ весьма вариабельны, что подтверждается таблицей № 2 [10, 13].

В ходе исследования было изучено функциональное состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Данные представлены в таблице № 3.

Проводя анализ полученных данных таблицы № 3, можно сделать вывод, что у лиц молодого возраста в исходном состоянии воспалительные изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны были отмечены во всех отделах: фундальном, антральном отделе желудка и луковице ДПК. Данные изменения выражались явлениями отека и гиперемии. При этом наиболее часто были отмечены в антральном отделе желудка, а именно – в группе на-

Таблица № 2

**Характеристика клинических симптомов у лиц в группе наблюдения и группе сравнения до лечения**

Исследуемые показатели	Группы				Х-квадрат	Р
	наблюдения (n=50)		сравнения (n=50)			
	до лечения		до лечения			
	N	%	N	%		
1. Боли в эпигастральной области	38	76	36	72	0,21	>0,05
1.1 постоянные	18	36	14	28	0,74	>0,05
1.2 периодические	20	40	22	44	0,16	>0,05
2. Диспептические расстройства	27	54	25	50	0,16	>0,05
2.1 изжога	9	18	8	16	0,07	>0,05
2.2 тошнота	8	16	6	12	0,33	>0,05
2.3 неприятный привкус	7	14	6	12	0,09	>0,05
2.4 тяжесть в эпигастрии	27	54	25	50	0,16	>0,05
3. Пальпаторная болезненность в эпигастрии	14	28	15	30	0,05	>0,05

Таблица № 3

**Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны по данным эндоскопического исследования больных кислото-зависимыми заболеваниями до лечения в группе наблюдения и группе сравнения (M±m)**

Анализируемые показатели	Группы				Х-квадрат	Р
	Наблюдения, n=50		Сравнения, n=50			
	N	%	N	%		
<b>Тело желудка</b>						
Отек	12	24	9	18	0,54	>0,05
Гиперемия	15	30	19	38	0,71	>0,05
<b>Антральный отдел желудка</b>						
Отек	20	40	26	52	1,45	>0,05
Гиперемия	44	88	42	84	0,33	>0,05
<b>Луковица ДПК</b>						
Отек	8	16	6	12	0,33	>0,05
Гиперемия	7	14	6	12	0,09	>0,05
<b>Активность процесса</b>						
	N	Баллы	N	Баллы		Р
Тело желудка	15	1,13±0,29	19	1,11±0,27		>0,05
Антральный отдел желудка	50	1,92±0,22	50	1,88±0,22		>0,05
Луковица ДПК	5	1,2±0,43	3	1,67±0,59		>0,05

Таблица № 4

**Степень обсемененности Нр СО желудка у больных кислото-зависимыми заболеваниями в группах наблюдения и сравнения до лечения (M±m)**

Анализируемые показатели	Группы				Х-квадрат	Р
	Наблюдения, n=50		Сравнения, n=50			
<b>Топография обсемененности Нр СО, %</b>						
	N	%	N	%	Х-квадрат	Р
Фундальный отдел желудка	15	30	19	38	0,71	>0,05
Антральный отдел желудка	44	88	43	86	0,09	>0,05
Луковица ДПК	12	24	9	18	0,54	>0,05
<b>Степень обсемененности, в баллах</b>						
	N	Баллы	N	Баллы		Р
Фундальный отдел желудка	15	1,93±0,58	19	2,0±0,54		>0,05
Антральный отдел желудка	50	2,88±0,22	50	2,9±0,22		>0,05
Луковица ДПК	5	1,2±0,43	3	1,67±0,59		>0,05

Таблица № 5

**Характеристика клиничко-эндоскопических показателей у лиц в группе наблюдения и группе сравнения через 12 месяцев после окончания эрадикационной терапии**

исследуемые показатели	Группы				Х-квадрат	Р
	Наблюдения, n=50		Сравнения, n=50			
	N	%	N	%		
<b>Клинические показатели</b>						
Обострение заболевания	6	12	36	72	36,95	<0,05
Жалобы:	6	12	38	76	41,56	<0,05
Болевой синдром	6	12	35	70	34,77	<0,05
Диспептический синдром	6	12	17	34	6,83	<0,05
Пальпаторная болезненность в эпигастрии	6	12	16	32	5,83	<0,05
<b>Эндоскопические показатели</b>						
Воспаление СО, всего больных	6	12	36	72	36,95	<0,05
<b>Активность воспалительного процесса, баллы</b>						
	N	Баллы	N	Баллы		Р
Фундальный отдел желудка, балл	2	1,0±0	9	1,0±0		<0,05
Антральный отдел желудка, балл	5	1,0±0	30	1,87±0,24		<0,05
Луковица ДПК, баллы	0	0±0	1	1,0±0		<0,05
<b>Обсемененность СО Нр</b>						
	N	Баллы	N	Баллы		Р
Фундальный отдел желудка	1	1,0±0	9	1,87±0,34		<0,05
Антральный отдел желудка	4	1,0±0	38	2,95±0,23		<0,05
Луковица ДПК	0	0±0	2	2,0±0		<0,05

блюдения в 88% случаев, в группе сравнения в 84% случаев (p>0,05). Полученные данные соответствуют данным большинства исследований [10, 13]. Таким образом, наши данные подтверждают позицию о том, что обострение КЗЗ у лиц молодого возраста протекает на фоне высокой активности воспалительного процесса слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [10,13].

Степень обсемененности Нр-инфекции слизистой оболочки желудка у больных кислото-зависимыми заболеваниями представлена в таблице № 4.

Как видно из представленной таблицы № 4, Н. ruoги заселяет преимущественно антральный отдел, в теле желудка и луковице ДПК степень колонизации небольшая или отсутствует. Наиболее выраженная степень обсеменности отмечена в антральном отделе желудка, которая составила в группе наблюдения 2,88±0,22 балла, в группе сравнения 2,9±0,22 балла

(p>0,05). Таким образом по топографии и степени обсеменности группа наблюдения и группа сравнения достоверно не отличались.

Для оценки отдаленных результатов эрадикационной терапии было проведено комплексное исследование через 12 месяцев после окончания лечения. Данные представлены в таблице № 5.

Анализ результатов АХТ показал, что на фоне эрадикационной терапии в группе наблюдения отмечается уменьшение клинических симптомов заболевания, а именно наличие болевого синдрома в группе наблюдения отмечено у 6 человек (12%), тогда, как в группе сравнения у 35 человек (70%), ремиссия в течение года была достигнута в группе наблюдения у 44 человек (88%), в группе сравнения у 14 человек (28%) (p<0,05).

В группе наблюдения после проведения эрадикационной терапии наблюдалась статистически зна-

## Анализ поведенческих факторов риска в группе наблюдения до и после диспансерного наблюдения

№	Поведенческий фактор риска	Результаты опроса		Х-квадрат	Р
		до Д-наблюдения	после Д-наблюдения		
1	Характер питания				
1.1	Употребление ежедневно около 400 граммов фруктов и овощей	9(18%)	35(70%)	27,44	<0,05
1.2	Избыточное потребление соли	24(48%)	8(16%)	11,76	<0,05
1.3	Избыточное потребление простых углеводов	27(34%)	7(14%)	17,83	<0,05
1.4	Соблюдение щадящей диеты	13(26%)	42(84%)	33,98	<0,05
1.5	Частота питания				
1.5.1	1–2 раза в день	43(86%)	8(16%)	49,02	<0,05
1.5.2	3–4 раза в день	7(14%)	42(84%)	49,02	<0,05
2	Ходьба в умеренном или быстром темпе				
2.1	до 30 минут в день	9(18%)	7(14%)	0,30	>0,05
2.2	более 30 минут в день	43(86%)	47(94%)	1,78	>0,05
3	Отношение к курению				
3.1	Никогда не курил	40(80%)	42(84%)	0,27	>0,05
3.2	Курили, но бросили	8(16%)	7(14%)	0,08	>0,05
4	Санация полости рта				
4.1	Полость рта санирована	30(60%)	48(96%)	18,88	<0,05
4.2	Наличие кариозных зубов	12(24%)	6(12%)	2,44	>0,05
4.3	Кровоточивость дёсен	21(42%)	7(14%)	9,72	<0,05
4.4	Ангулярный стоматит	14(28%)	6(12%)	4,0	<0,05
5	Информированность пациентов				
5.1	Знание путей передачи <i>H. pylori</i> -инфекции	12(24%)	34(68%)	19,48	<0,05
5.2	Знание стандартов диагностики <i>H. pylori</i> -инфекции	10(20%)	43(86%)	43,72	<0,05
5.3	Знание стандартов лечения кислото-зависимых заболеваний	32(74%)	44(88%)	7,89	<0,05
5.4	Знание методов профилактики и соблюдение санитарно-гигиенических мер	38(76%)	49(98%)	10,7	<0,05
6	Мотивация к участию в интегрированной программе по формированию здорового образа жизни и улучшению здоровья студентов через образовательные дисциплины				
6.1	Знают о программе	21(42%)	44(88%)	23,25	<0,05
6.1.1	Принимают участие	15(30%)	34(68%)	14,45	<0,05
6.1.2	Не принимают участие	6(12%)	10(20%)	1,19	>0,05
6.2	Не знают о программе	29(58%)	6(12%)	23,25	<0,05

териальным субстратом эффективности проводимого лечения.

В процессе диспансерного наблюдения необходимо обращать внимание на поведенческие факторы риска и проводить их коррекцию.

## Список литературы

1. Аксенов О.С., Молчанов В.В., Хибин Л.С. Эрадикационная терапия *H. pylori* при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. М.: 2000. Т. 10 № 3. С. 17–19.
2. Арутюнов С.Д. Особенности состояния тканей пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* // Пародонтология. 2005. № 3. С. 30–33.
3. Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Критическая проблема клинической патогенности

*Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. № 10(1). С. 96–102.

4. Вавилов А.М., Вавилова В.П., Ильина Н.А., Нечаева И.А. Распространенность *Helicobacter pylori*-инфекции у подростков и возможности повышения эффективности ее лечения // Вопросы современной педиатрии. 2007. С.53–56.

5. Вишняков Н.И. Профилактика и диспансеризация студентов в современных условиях. Общественное здоровье, управление здравоохранением и подготовка кадров // Материалы всероссийской научной конференции. М., 2007. С. 142–144.

6. Григорьев П.Я., Яковенко О.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. М.: МИА, 1997. 476 с.

7. Горбач Н.А. Перспективы использования метода оценки качества жизни в формировании здоровья студентов вузов // Здравоохранение Российской Федерации. 2007. № 2. С. 43–46.

8. Гуляев П.В. Оптимизация организации внебольничной медицинской помощи больным кислото-зависимыми заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // Гастроэнтерология. Санкт-Петербург. 2006. № 102. С.40.

9. Гуляев П.В. Характеристика кислото-зависимых заболеваний среди молодёжи по данным обращаемости и скрининга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 1 (25). Приложение (ч.1). С. 343.

10. Исаков В.А. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М. 2003. 412 с.

11. Кононов А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? // Лечащий врач. 2007. № 11.

12. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л., Хомерики С.Г., Машиарова А.А., Бордин Д.С., Касьяненко В.И., Дубцова Е.А. *Helicobacter pylori*: распространённость, диагностика и лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 3–7.

13. Решетников О.В., Курилович С.В., Кротов С.А. Связь штаммов *Helicobacter pylori*, продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией // Терапевт. архив. 2005. № 2. С. 25–28.

14. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E., Kotiloglu E., Keskin S., Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38 (2):46-51.

15. Das B.K. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children // *J. Trop. Pediatr.* 2003. Vol. 49, N 4. P. 250–252.

16. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? / P. Mastromarino [et al.] // *J. Hosp. Infect.* 2005. Vol. 60, N3. P. 261–268.

17. Oshowo A., Gillam D., Botha A. *Helicobacter pylori*: the mouth, the stomach, and gut axis // *Ann Periodontol.* 1998 № 3 (1). P. 276–280.

## References

1. Aksenov O.S., Molchanov V. V., Khibin L.S. Eradikatsionnaya terapiya *H. pylori* pri yazvennoy bolezni i ee vliyaniye na strukturnoye sostoyaniye slizistoy obolochki zheludka. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, Moscow, 2000, vol. 10, no. 3, pp. 17–19.

2. Arutyunov S.D. Osobennosti sostoyaniya tkaney parodonta u bol'nykh yazvennoy boleznyu dvenadtsatiperstnoy kishki, assotsirovannoy s infektsiyey *Helicobacter pylori*. *Parodontologiya*, 2005, no. 3, pp. 30–33.

3. Belova O.L., Bogoslovskaya S.I., Belova I.M. Kriticheskaya problema klinicheskoy patogennosti *Helicobacter pylori* v gastroenterologii (obzor). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2014, no. 10 (1), pp. 96–102.

4. Vavilov A.M., Vavilova V.P., Il'ina N.A., Nechaeva I.A. Rasprostranennost' *Helicobacter pylori*-infektsii u podrostkov i vozmozhnosti povysheniya effektivnosti ee lecheniya. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2007, pp. 53–56.

5. Vishnyakov N.I. *Profilaktika i dispanserizatsiya studentov v sovremennykh usloviyakh. Obshchestvennoye zdorov'e, upravleniye zdavoookhraneniem i podgotovka kadrov. Materialy vserossiyskoy nauchnoy konferentsii.*

[Prevention and medical examination of students in modern conditions. Public health, health management and training]. Moscow, 2007, pp. 142–144.

6. Grigor'ev P.Ya., Yakovenko O.V. *Spravochnoye rukovodstvo po gastroenterologii*. [Reference gastroenterology]. Moscow: MIA, 1997. 476 p.

7. Gorbach N.A. Perspektivy ispol'zovaniya metoda otsenki kachestva zhizni v formirovaniye zdorov'ya studentov vuzov. *Zdravoookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2007, no. 2, pp. 43–46.

8. Gulyaev P.V. Optimizatsiya organizatsii vnebol'nichnoy meditsinskoy pomoshchi bol'nyim kislotozavisimymi zabolovaniyami, assotsirovannymi s *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologiya*, St. Peterburg, 2006, no. 102, p. 40.

9. Gulyaev P.V. Kharakteristika kislotozavisimyykh zabolovaniy sredi molodezhi po dannym obrashchaemosti i skrininga. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*, 2009, no. 1(25), Prilozheniye (ch.1), p. 343.

10. Isakov V.A. *Khelikobakterioz*. [Helicobacter pylori infection]. Moscow: Medpraktika-M, 2003, 412 p.

11. Kononov A.V., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Gastrit posle eradikatsii *Helicobacter pylori* – prostye sledy ili ser'eznye posledstviya? *Lechashchiy vrach*, 2007, no. 11.

12. Lazebnik L.B., Vasil'ev Yu.V., Shcherbakov P.L., Khomeriki S.G., Masharova A.A., Bordin D.S., Kas'yanenko V.I., Dubtsova E.A. *Helicobacter pylori*: rasprostranennost', diagnostika i lecheniye. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2010, no. 2, pp. 3–7.

13. Reshetnikov O.V. Svyaz' shtammov *Helicobacter pylori*, produksiruyushchikh CagA, s zheludochno-kishechnoy patologiyey. *Terapevtich. arkhiv*, 2005, no. 2, pp. 25–28.

14. Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E., Kotiloglu E., Keskin S., Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2004, no 38(2), pp. 46–51.

15. Das B.K. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in children. *J. Trop. Pediatr*, 2003, vol. 49, no. 4, pp. 250–252.

16. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? P. Mastromarino [et al.]. *J. Hosp. Infect.*, 2005, vol. 60, no. 3, pp. 261–268.

17. Oshowo A., Gillam D., Botha A. *Helicobacter pylori*: the mouth, the stomach, and gut axis. *Ann Periodontal.*, 1998, no. 3 (1), pp. 276–280.

УДК 612.89+612.45+612.63+612.17

## ЭНДОГЕННЫЕ МОДУЛЯТОРЫ БЕТА- И АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И Н-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЧАСТЬ 1. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Циркин В.И., <sup>2</sup>Хлыбова С.В., <sup>3</sup>Сизова Е.Н.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: tsirkin@list.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: svekhlybova@yandex.ru

<sup>3</sup>Вятский социально-экономический институт, Киров, Россия (610002, г. Киров, ул. Казанская, 91), e-mail: cizovahelena@mail.ru

Сокращения: АНС – автономная нервная система; АР – адренорецепторы, бета-АРИМ – бета-адренорецепторный ингибирующий механизм; БА – бронхиальная астма; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; М-ХР – М-холинорецепторы; ОРК – озонированный раствор Кребса; ПП РМНК – продольные полоски рога матки небеременных крыс; СА – сократительная активность; СДМ – сократительная деятельность матки; СРД – слабость родовой деятельности; УПР – угроза преждевременных родов; ЭББАР – эндогенный блокатор бета-АР; ЭБААР – эндогенный блокатор альфа-АР; ЭСААР – эндогенный сенсibilизатор альфа-АР; ЭСБАР – эндогенный сенсibilизатор бета-АР; ЭСН<sub>1</sub>ГР – эндогенный сенсibilизатор Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов; ЭСМХР – эндогенный сенсibilизатор М-ХР; ЭБМХР – эндогенный блокатор М-ХР.

Сообщается о наличии в сыворотке крови человека эндогенных блокаторов бета-адренорецепторов (ЭББАР) и альфа-АР (ЭБААР) и эндогенных сенсibilизаторов альфа-АР (ЭСААР) и Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>ГР). Наряду с эндогенными сенсibilизаторами бета-АР (ЭСБАР) и М-холинорецепторов (ЭСМХР) и эндогенным блокатором М-ХР (ЭБМХР) они рассматриваются как компоненты гуморального звена автономной нервной системы, так как определяют эффективность воздействия этой системы на внутренние органы. Природа этих факторов не установлена. В основе доказательства наличия эндогенных модуляторов лежит оценка влияния отдельных разведений сыворотки крови (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:104) на ответ соответствующих тест-объектов на БАР. В части 1 обзора основное внимание уделено ЭББАР. Сообщается, что сыворотка крови проявляет ЭББАР-активность только при 10- и, в меньшей степени, при 50-кратных разведениях, либо при больших ее разведениях. Это говорит о наличии свободного и связанного ЭББАР. Его компонентом, вероятно, является дофамин, либо антитела к бета-АР. ЭББАР-активность сыворотки крови проявляется в отношении гладких мышц матки крыс, трахеи коровы и миокарда лягушки, крысы и человека. Относительное содержание ЭББАР, которое выше у мужчин, повышается с возрастом, при ишемической болезни сердца, бронхиальной астме и длительном течении гипертонической болезни.

Ключевые слова: бета-адренорецепторы, матка, трахея, сосуды, миокард, сыворотка крови, беременность, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь

## ENDOGENOUS MODULATORS OF BETA- AND ALPHA-ADRENORECEPTORS AND H<sub>1</sub>-HISTAMINE RECEPTORS AS COMPONENTS OF HUMORAL LINKS FOR THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM. PART 1 (REVIEW).

<sup>1</sup>Tsirkin V.I., <sup>2</sup>Khlybova S.V., <sup>3</sup>Sizova E.N.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Boutlerov Street, 49), e-mail: tsirkin@list.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: svekhlybova@yandex.ru

<sup>3</sup>Vyatsky Social Sciences and Economics Institute, Kirov, Russia (610002, Kirov, Kazanskaya Street, 91), e-mail: cizovahelena@mail.ru

It is reported that the human blood serum contains endogenous blockers of beta-adrenergic receptors (EBBAR) and alpha-AR (EBAAR) and endogenous sensitizers of alpha-AR (ESAAR) and H<sub>1</sub>-histamine receptors (ESH<sub>1</sub>R). In addition to the endogenous sensitizers of beta-AR (ESBAR) and of M-cholinergic receptors (ESMChR) and endogenous blockers M-ChR (EBMChR) they are regarded as humoral links of the components for the autonomic nervous system as they determine effect of this system on the internal organs. The nature of these factors hasn't been established yet. In part 1 of this review focuses on EBBAR. The proof for the presence of endogenous modulators is based on the assessment of the impact of certain serum dilutions (1:10, 1:50, 1: 100, 1: 500, 1: 10<sup>4</sup>) on the responses of the corresponding test objects at BAS. It is reported that the blood serum reveals EBBAR-activity only at 10- and, to a less extent at 50-fold dilutions or at even higher dilution factors. This fact indicates the presence of both free and bound of EBBAR. One of its components is probably either dophamine or antibodies to beta-AP. EBBAR activity of the blood serum releases towards the smooth muscles of rat uterus, the bovine trachea, and the myocardium in the frog, rat and human. The relative content of EBBAR which is higher in men and increases with age, coronary heart disease, bronchial asthma and prolonged duration of arterial hypertension.

Key words: beta-adrenoreceptors, uterus, trachea, blood vessels, myocardium, blood serum, pregnancy, coronary heart disease, bronchial asthma, hypertension.

### Введение

Почти 20 лет назад в нашей лаборатории было установлено наличие в сыворотке крови человека эндогенного сенсibilизатора бета-АР (ЭСБАР) и эндогенного блокатора М-ХР (ЭБМХР) [1–4]. ЭСБАР повышал эффективность активации бета-АР гладких мышц матки, сосудов, трахеи и миокарда [1–4], а ЭБМХР снижал эффективность активации М-холинорецепторов (М-ХР) у этих объектов [1, 2]. Одновременно были получены данные, косвенно указывающие на наличие в крови эндогенного блокатора

бета-АР (ЭББАР) [1–4], эндогенного сенсибилизатора альфа-АР (ЭСААР), а также эндогенного сенсибилизатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>ГР) [1–4]. Все они рассматриваются нами как компоненты гуморального звена автономной нервной системы (АНС) [2]. Подводя итоги 20-летней деятельности лаборатории физиологии мышц и биологически активных веществ, мы считали возможным представить три обзорные работы. Одна из них посвящена ЭСБАР, так как по этому фактору получено много данных, требующих тщательного рассмотрения, вторая – ЭБМХР и ЭСМХР, а третья статья, представленная в данном журнале, касается ЭББАР, ЭБААР, ЭСААР и ЭСН<sub>1</sub>ГР, сведения о которых пока не так многочисленны. В ее части 1 речь идет в отношении ЭББАР.

**1. Эндогенный блокатор бета-адренорецепторов (ЭББАР).** В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс (ПП РМНК), которые из всех АР преимущественно содержат бета<sub>2</sub>-АР [1, 2], было показано [1–4], что адреналин, как правило, дозозависимо ингибирует их спонтанную или вызванную сократительную активность (СА), а сыворотка крови человека при небольших разведениях (1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>4</sup>), чаще всего, повышает ингибирующий эффект адреналина. Это объясняется наличием в сыворотке крови ЭСБАР [1–4]. Однако в ряде случаев под влиянием 10-, 50- и даже 100-кратных разведений сыворотки крови ингибирующий эффект адреналина не возрастает, а уменьшается, что говорит о снижении эффективности активации бета-АР. Удаление сыворотки и адреналина сопровождалось восстановлением исходной бета-адренореактивности. Этот феномен объясняется нами наличием в крови эндогенного блокатора бета-АР (ЭББАР). Впервые мы описали его в 1997 году [4] в статье «Эндогенный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов». В данном разделе статьи приводятся сведения, доказывающие, что в сыворотке крови наряду с ЭСБАР, действительно, содержится ЭББАР, который, подобно ЭСБАР, может играть важную роль в регуляции эффективности адренергических воздействий на висцеральные органы в условиях нормы, а его избыток может быть причастен к формированию соматической патологии. В многочисленных экспериментах с ПП РМНК, основная цель которых состояла в изучении ЭСБАР-активности сыворотки крови и других жидких сред организма, было показано, что содержание ЭББАР зависит от вида биожидкости. При этом в отношении сыворотки крови установлено, что содержание ЭББАР зависит от возраста человека, пола и наличия соматической патологии, у женщин – от этапа репродуктивного процесса, а у беременных женщин – от наличия акушерских осложнений. Рассмотрим эти результаты подробнее.

**1.1. Зависимость проявления ЭББАР-активности сыворотки крови от кратности ее разведения.** Показано [1, 2, 4], что сыворотка крови человека, как правило, проявляет ЭББАР-активность только при 10- и (реже и слабее) при 50-кратных разведениях. Например, сыворотка крови мужчин проявляет ЭББАР-активность в разведениях 1:10 и 1:50 соответственно в 67,0% и 10,0% опытов, а выраженность этой активности, судя по изменению суммарной СА тест-объекта, статистически значимо характерна лишь для 10-кратного ее разведения. Так, в опытах с ПП РМНК суммарная СА под влиянием адреналина (10<sup>-9</sup> г/мл), т.е. при 1-м тестировании, снижалась до

68% от исходного уровня; при 2-м тестировании, т.е. при действии адреналина на фоне 10-кратного разведения сыворотки крови мужчин она составила 188%, т.е. вместо угнетения адреналин повышал СА, а при 3-м тестировании, т.е. после удаления 10-кратного разведения, суммарная СА при действии адреналина составила 113% от фонового уровня. В целом эти данные свидетельствуют о том, что ЭББАР находится в сыворотке крови в свободном состоянии, а его эффект проявляется относительно быстро и обратимо.

Судя по изменению суммарной СА, статистически значимое наличие ЭББАР-активности выявлено для сыворотки крови 6–9-летних мальчиков (разведение 1:10), мужчин (1:10), 17–22-летних девушек (1:50) [2]. В то же время для венозной крови беременных (I, II и III триместры), юных беременных (III триместр, беременных накануне срочных родов, рожениц (1 период) и юных родильниц, а также для ретроплацентарной крови и пуповинной крови новорожденных ЭББАР-активность статистически значимо не выявлена даже для 10-кратных разведений.

Однако другие наши исследования, проведенные с ПП РМНК, показывают [4, 5], что вероятность наблюдения ЭББАР-активности возрастает по мере разведения сыворотки крови. Это говорит о том, что ЭББАР может находиться в крови не только в свободном состоянии, но и в связанном. Так, установлено [5], что сыворотка крови здоровых беременных женщин в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляла ЭББАР-активность соответственно в 5%, 5%, 5% и 27% опытов.

**1.2. Возраст.** Показано [2], что содержание ЭББАР в сыворотке крови у 6–9-летних мальчиков и 18–22-летних мужчин ниже, чем у 40–55-летних мужчин. В частности, об этом свидетельствует различие в проценте опытов, при которых наблюдается ЭББАР-активность сыворотки крови в разведении 1:50 (соответственно в 13%, 10% и 55% опытов). Аналогично, содержание ЭББАР в сыворотке крови у 18–22-летних женщин ниже, чем у 40–55-летних женщин [2] – в опытах с ПП РМНК ЭББАР-активность сыворотки крови в разведении 1:50 отмечена соответственно в 10% и 62% опытов. Таким образом, с возрастом у мужчин и женщин вероятность обнаружения ЭББАР-активности сыворотки крови возрастает. Причиной тому может быть либо повышение содержания ЭББАР (в частности, антител к бета-АР), либо снижение содержания ЭСБАР, либо оба этих события одновременно.

**1.3. Пол.** Содержание ЭББАР в сыворотке крови у женщин ниже, чем у мужчин [2]. Так, при исследовании 10-кратного разведения сыворотки крови у 18–22-летних женщин ЭББАР-активность отмечена в 22% опытов, а у их ровесников-мужчин – в 67% опытов; при этом статистически значимо эта активность у женщин не наблюдалась для 10-кратного или другого разведения, а у мужчин она отмечена для разведения 1:10. При исследовании 40–55-летних мужчин и женщин показано, что ЭББАР-активность 50-кратного разведения сыворотки крови у мужчин была такой же, как и у женщин – она отмечена в 55% опытов у мужчин и в 62% опытов у женщин. Не исключено, что половое различие для лиц молодого возраста связано с тем, что у женщин в этом период по сравнению с их ровесниками-мужчинами выше содержание ЭСБАР [1–3], в связи с чем у них ниже вероятность обнаружения ЭББАР-активности биометодом, а ни-

велирование полового различия связано с уменьшением продукции ЭСБАР у женщин по завершению репродуктивного возраста.

**1.4. Этапы репродукции.** У женщин содержание ЭББАР в сыворотке крови зависит от этапа репродукции – у беременных и рожениц оно статистически значимо ниже, чем у небеременных женщин [2, 3, 4]. Так, в опытах с ПП РМНК при исследовании 50-кратного разведения сыворотки крови ЭББАР-активность у беременных (4–11 недель) не наблюдалась, хотя у небеременных женщин она отмечена в 82,0% опытов. Статистически значимое наличие ЭББАР-активности в сыворотке крови беременных не выявлено при исследовании всех ее разведений, а у небеременных женщин оно отмечено для разведения 1:50. Сыворотка крови беременных со сроком гестации 4–11 недель (I триместр) и 27–33 недель (II триместр) не проявляла ЭББАР-активности или проявляла ее относительно редко (не более, чем в 30% опытов), что отмечено для женщин перед родами, т.е. у беременных на сроках 38–40 недель. В 1-м периоде физиологически протекающих родов содержание ЭББАР сыворотки крови сохраняется на том же уровне, как в конце III триместра, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между группами женщин по проценту опытов, в которых наблюдается ЭББАР-активность при исследовании разведений 1:10 (62% у рожениц против 71% у беременных) и 1:50 (0,0% против 30%). Статистически значимо ЭББАР-активность не выявлена при исследовании крови, полученной в 1-м периоде родов. Во 2-м и 3-м периодах родов содержание ЭББАР сохраняется таким же низким, как и в 1-м периоде. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимых различий в проявлении ЭББАР-активности сыворотки крови рожениц во 2-м и 1-м периодах родов для разведения 1:50 (соответственно 14% против 0,0% опытов). Аналогично, не выявлено различий между сывороткой ретроплацентарной крови и сывороткой венозной крови рожениц в 1-м периоде родов, в частности для разведения 1:50 (соответственно 5% против 0,0%) и при отсутствии, судя по суммарной СА, статистически значимого проявления ЭББАР-активности между ними. Содержание ЭББАР в сыворотке крови в первый день после родов сохраняется таким же низким, как и у женщин в 1-м периоде родов – ЭББАР-активность разведения 1:50 отмечена лишь в 17,0% опытов, а в 1-м периоде – она не наблюдалась (0,0% опытов). Судя по изменению суммарной СА, в этот период (как и в родах) ЭББАР-активность достоверно не проявляется.

Таким образом, при беременности, в родах и в послеродовом периоде уровень ЭББАР в крови у женщин значительно ниже, чем вне беременности. Не исключено, что это обусловлено повышенным содержанием ЭСБАР при беременности, а также снижением продукции антител к бета<sub>2</sub>-АР вследствие иммунотолерантности матери по отношению к полуаллогенному плоду.

**1.5. ЭББАР-активность мочи, ликвора, околоплодных вод и слюны.** В опытах с ПП РМНК показано, что ЭББАР-активность проявляет не только сыворотка крови, но и в моча [2, 6], и околоплодные воды [2, 3]. При этом содержание ЭББАР в околоплодных водах, судя по титрам разведений, было ниже, чем в сыворотке крови и в моче [2, 3]. Так, при исследовании 10-кратных разведений сыворотки

крови, мочи и околоплодных вод беременных (38–40 недель) женщин ЭББАР-активность выявлена соответственно в 71 %, 60,0% и 9% опытов [2,3,6] В то же время ликвор и слюна не проявляют ЭББАР-активность [2,3], что указывает на отсутствие ЭББАР в этих средах. Так, при исследовании 50-кратных разведений ликвора и сыворотки небеременных женщин ЭББАР-активность отмечена соответственно в 10% и 82% опытов; при этом статистически значимо эту активность, судя по изменению суммарной СА, проявляла лишь сыворотка крови (1:50), но не ликвор.

**1.6. Проявление ЭББАР-активности сыворотки крови на других объектах.** ЭББАР-активность сыворотки крови проявляется в отношении гладких мышц трахеи коровы [2,7,8], желудка крысы [9,10], а также миокарда лягушки [5,11-14], крысы [14,17,18] и человека [20, 21].

**Трахея коровы.** В опытах на циркулярных полосках трахеи коровы при исследовании сыворотки венозной крови 30-35-летних небеременных женщин показано [2], что на фоне тонуса, вызванного гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором Кребса их 50-, 100-, 500- и 103- кратные разведения сами по себе не влияли на этот тонус, но уменьшали способность адреналина (10-7 г/мл), активирующего бета2-АР, снижать его (в отсутствии сыворотки адреналин снижал тонус до 56,4-75,6% от его исходного уровня). Бета-адреноблокирующее действие указанных разведений в этих условиях отмечено соответственно в 27%, 18%, 36% и 18% опытов, т.е. относительно редко. Однако 50-, 100-, 500- и 103-кратные разведения сыворотки крови женщин, страдающих бронхиальной астмой (БА), проявляли ЭББАР-активность в аналогичных условиях значительно чаще - соответственно в 75%, 41%, 58% и 75% опытов [7,8]. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о способности ЭББАР проявлять свое действие в отношении миоцитов трахеи, а с другой - говорят о повышении содержания ЭББАР при БА. Это согласуется с данными, полученными в опытах с ПП РМНК, о чем сказано ниже.

**Желудок крысы.** В опытах с циркулярными полосками фундуса желудка, тонус которых предварительно был повышен гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором Кребса, показано [9], что на фоне ницерголина (10-6 г/мл), т.е. при блокаде альфа-АР, адреналин (10-6 г/мл) снижал этот тонус. Это объясняется наличием в миоцитах желудка бета-АР. В этих опытах сыворотка пуповинной крови новорожденных в разведениях 1:50 и 1:100 блокировала релаксирующий эффект адреналина, что объясняется наличием в ней ЭББАР, либо наличием в ней эндогенного сенсibilизатора альфа-АР (ЭСААР), который восстанавливает эффективность активации альфа-АР, заблокированных ницерголином. Последнее предположение основано на том, что, по нашим данным, активация адреналином (10-6 г/мл) альфа-АР на фоне блокады бета-АР пропранололом 10-6 г/мл, в том числе на фоне гиперкалиевого (60 мМ КСl) раствора Кребса дополнительно повышает тонус полосок фундуса желудка крысы, т.е. не вызывает релаксацию, как отмечено другими авторами [10]. Наличие ЭББАР в сыворотке крови пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудка было выявлено нами в опытах с циркулярными полосками желудка, тонус которых был искусственно повышен под влиянием 103-, 500-, 100- и 50 –кратных разведений этой сыворотки [9]. На этом фоне в присутствии ницерголина (10-6 г/

мл), т.е. при блокаде альфа-АР, адреналин ( $10^{-6}$  г/мл), активируя незаблокированные бета-АР, снижал вызванный сывороткой тонус полосок. Оказалось, что степень снижения тонуса под влиянием адреналина была выше в тех опытах, в которых тонус полосок повышался под влиянием разведений 1:500 и 1:10<sup>3</sup> (соответственно до 23% и 47% от исходного уровня), чем в опытах, в которых тонус повышался под влиянием разведений 1:100 и 1:50 (в этих случаях адреналин снижал тонус соответственно лишь до 56% и 56% от исходного уровня). Эта разница объясняется наличием ЭББАР в разведениях 1:50 и 1:10 и его отсутствием в разведениях 1:500 и 1:10<sup>3</sup> [9]. Таким образом, опыты с циркулярными полосками желудка крысы позволили выявить наличие ЭББАР в сыворотке крови мужчин и женщин (в частности, для разведений 1:50 и 1:100), в том числе у пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями желудка.

**Сердце лягушки.** В экспериментах с изолированным миокардом желудочка сердца лягушки показано [5], что в отдельных опытах 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови снижало способность адреналина, используемого в концентрациях  $5 \times 10^{-7}$  и  $5 \times 10^{-6}$  г/мл, оказывать положительный инотропный эффект (это отмечено соответственно в 8% и 27% опытов). В опытах с изолированным желудочком сердца лягушки сыворотка крови беременных женщин в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляла ЭББАР-активность соответственно в 0%, 5%, 14% и 36% опытов. В другой аналогичной серии опытов показано [11, 12, 13], что сыворотка крови здоровых мужчин и женщин, а также пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II и III степени в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> не проявляла ЭББАР-активность, хотя в опытах с ПП РМНК сыворотка крови пациентов с ГБ III степени в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> проявляет ЭББАР-активность. В других наших опытах с изолированным желудочком сердца лягушки при исследовании сыворотки крови небеременных женщин в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> было показано [14], что ЭББАР-активность статистически значительно проявляют разведения 1:10 и 1:50 – на фоне этих разведений амплитуда сокращений миокарда под влиянием адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) составила соответственно 71% и 73% от исходного уровня. Остальные разведения либо не влияли на эффект адреналина (разведения 1:100, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>), либо усиливали его (1:500). Таким образом, можно заключить, что содержащийся в сыворотке крови ЭББАР способен снижать эффективность активации бета-АР кардиомиоцитов лягушки, т.е. уменьшать эффективность активации этих рецепторов, наличие которых в миокарде лягушки показано в ряде работ [15, 16] и при активации которых повышается сила сокращений.

**Миокард крысы.** Известно, что кардиомиоциты правого желудочка сердца крысы содержат бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР, активация которых повышает силу сердечных сокращений [17, 18]. Нами в опытах с миокардом правого желудочка крысы при исследовании сыворотки крови небеременных женщин в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> установлено [14], что ЭББАР-активность статистически значительно проявляет разведение 1:10 – на фоне этого разведения сила сокращений миокарда под влиянием адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) составила 85% от исходного уровня, а после удаления сыворотки – 64%. Осталь-

ные разведения либо не влияли на эффект адреналина, (1:50, 1:100, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>), либо усиливали его (1:500). Таким образом, можно заключить, что содержащийся в сыворотке крови ЭББАР может снижать эффективность активации бета-АР кардиомиоцитов правого желудочка крысы.

**Миокард человека.** В литературе отмечено [19], что в ушке правого предсердия человека содержится бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР, причем доминирующей является популяция бета<sub>2</sub>-АР. Нами в опытах на биоптатах ушка правого предсердия пациентов, у которых проводили аорто-коронарное шунтирование, при исследовании 10-, 50-, 100-, 500-, 10<sup>3</sup>- и 10<sup>4</sup>-кратных разведений сыворотки крови небеременных женщин показано [20, 21], что положительный инотропный эффект адреналина в концентрации  $10^{-6}$  г/мл статистически значимо снижается под влиянием разведения 1:500, т.е. это разведение проявляло ЭББАР-активность, в то время как 10-кратное разведение проявляло ЭСБАР-активность, а остальные разведения (1:50, 1:100, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>) не влияли на проявление положительного инотропного эффекта адреналина. При использовании адреналина в более низких концентрациях ( $10^{-8}$  г/мл), которые сами по себе не повышали силу сокращений, показано, что ни одно из разведений не проявляло ЭББАР-активность, в то время как разведения 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> проявляли ЭСБАР-активность, т.е. повышали способность адреналина оказывать положительный инотропный эффект. Эти данные демонстрируют, что одно и то же разведение сыворотки крови небеременных женщин может одновременно проявлять ЭСБАР-активность, если воздействует совместно с подпороговой концентрацией адреналина ( $10^{-8}$  г/мл), либо проявлять ЭББАР-активность, если воздействует совместно с адреналином в надпороговой концентрации ( $10^{-6}$  г/мл).

**1.7. Акушерские осложнения и содержание ЭББАР.** Исследование сыворотки крови беременных женщин и рожениц, а также пуповинной крови новорожденных позволило оценить содержание ЭББАР при наличии у женщин ряда акушерских осложнений. Как правило, все эти исследования проводились на ПП РМНК.

**Угроза преждевременных родов (УПР).** В опытах с ПП РМНК показано [22], что содержание ЭББАР в сыворотке крови женщин с УПР значительно ниже, чем у женщин без УПР. Действительно, разведения 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> у женщин с УПР на сроке 25–28 недель проявляли ЭББАР-активность соответственно в 6%, 5%, 9%, 9%, 4% и 13% опытов, в то время как у женщин с этим же сроком гестации, но без УПР, соответственно в 50%, 11%, 11%, 0%, 0%; 4% и 13%. Аналогично, у женщин на сроке 29–35 недель беременности при наличии УПР ЭББАР-активность наблюдалась соответственно в 0%, 18%, 11%, 11%, 7% и 39% опытов, а у женщин без УПР – соответственно в 71%, 15%, 10%, 5%, 10% и 15% опытов. Таким образом, вопреки ожиданию, при УПР содержание ЭББАР не повышено, а даже снижено. Это можно расценивать как проявление компенсации, направленной на повышение эффективности функционирования бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ) за счет повышения уровня ЭСБАР.

**Гипертоническая болезнь (ГБ) беременных и вегето-сосудистая дистония (ВСД) по гиперто-**

ническому типу. В опытах с ПП РМНК показано [5], что сыворотка крови в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляет ЭББАР-активность у здоровых соответственно в 5%, 5%, 5% и 27% опытов, при ГБ – соответственно в 20%, 0%, 20% и 30% опытов, а при ВСД – соответственно в 5%, 0%, 21% и 26% опытов, т.е. существенных изменений при ГБ и ВСД в содержании ЭББАР не выявлено. В аналогичных опытах с изолированным желудочком сердца лягушки показано [5], что сыворотка крови в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> у здоровых беременных проявляет ЭББАР-активность соответственно в 0%, 5%, 14% и 36% опытов, при ГБ – соответственно в 0%, 10%, 0% и 50% опытов, а при ВСД – в 0%, 11%, 11% и 11% опытов, т.е. существенных изменений в содержании ЭББАР при ГБ и ВСД не выявлено. Таким образом, параллельно на двух тест-объектах показано отсутствие различий в содержании ЭББАР при ГБ и ВСД. Это означает, что ЭББАР не имеет отношения к формированию этих двух форм акушерских осложнений.

**Другие акушерские осложнения.** В опытах с ПП РМНК при исследовании пуповинной крови новорожденных в разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500 показано [22], что у женщин с физиологическим течением беременности и родов ЭББАР-активность отмечена соответственно в 0%, 15%, 8% и 0% опытов, при слабости родовой деятельности (СРД) – соответственно в 0%, 20%, 20% и 0% опытов; при преэклампсии – соответственно в 0%, 20%, 20% и 0% опытов; при анемии – соответственно в 0%, 30%, 10% и 0% опытов, а при плацентарной недостаточности – соответственно в 0%, 0%, 20% и 0% опытов, т.е. содержание ЭББАР такое же, как в контрольной группе. Это означает, что ЭББАР не имеет отношения к формированию указанных акушерских осложнений.

**1.8. Соматическая патология.** Были исследованы пациенты с ишемической болезнью сердца [23, 24], гипертонической болезнью (ГБ), [11, 12, 13] и бронхиальной астмой [7, 8, 26]. Эти исследования выявили повышенное содержание ЭББАР при данных видах патологии, что косвенно указывает на роль избытка ЭББАР в их формировании. Рассмотрим эти данные.

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС).** В опытах с ПП РМНК показано [23, 24], что в острой стадии (первые сутки после развития инфаркта миокарда) ЭББАР-активность сыворотки крови в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> наблюдалась соответственно в 50%, 30%, 0%, 20% и 10% опытов (в контрольной группе, т.е. в группе здоровых пожилых людей – соответственно в 10%, 10%, 10%, 0% и 0% опытов). Спустя 1,5–2,0 месяца после инфаркта (подострая стадия) содержание ЭББАР оставалось повышенным – ЭББАР-активность отмечена соответственно в 50%, 40%, 0%, 10% и 0% опытов. Через 6 месяцев после инфаркта (рубцовая стадия) также сохранялось повышенное содержание ЭББАР – ЭББАР-активность выявлялась соответственно в 60%, 40%, 10%, 0% и 0% опытов. Однако, если реабилитация происходила с использованием систематических физических тренировок, то содержание ЭББАР снижалось – в этом случае ЭББАР-активность наблюдалась соответственно в 40%, 10%, 0%, 10% и 20% опытов. Таким образом, очевидно, что при ИБС, которая привела к инфаркту миокарда, уровень ЭББАР повышен, и это повышенное содержание сохра-

няется даже через полгода после инфаркта. Однако систематические физические тренировки на этапе реабилитации, т.е. на этапе посткондиционирования, снижают содержания ЭББАР. Очевидно, что высокое содержание ЭББАР (как следствие повышения содержания антител к бета-АР?) уменьшает эффективность активации бета-АР, что имеет прямое отношение к формированию ИБС, а снижение уровня ЭББАР повышает эффективность активации бета-АР миокарда и коронарных сосудов и тем самым улучшает коронарное кровообращение и сократимость миокарда.

**Гипертоническая болезнь (ГБ).** В опытах с ПП РМНК показано [11, 12, 13], что сыворотка крови здоровых людей и пациентов ГБ II степени не проявляет ЭББАР-активность, а сыворотка крови пациентов с ГБ III степени (мужчин и женщины) статистически значимо проявляет ЭББАР-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>. Это указывает на снижение эффективности активации бета-АР при прогрессировании ГБ и подтверждает представление о том, что гипертоническая болезнь является следствием недостаточной эффективности активации бета-АР миокарда.

**Бронхиальная астма (БА).** В опытах с ПП РМНК показано [7, 8, 26], что ЭББАР-активность сыворотки крови у 7-9-летних детей с БА, судя по проценту опытов, в которых отмечена эта активность, была выше, чем у их сверстников без БА. Действительно, разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> при БА проявляют ЭББАР-активность в 50%, 40%, 40%, 30% и 30% опытов, а у здоровых детей – соответственно в 11%, 11%, 11%, 33% и 22% опытов. Статистически значимо проявление ЭББАР-активности у детей с БА установлено для разведений 1:10<sup>3</sup>, а для здоровых детей – ни одно из разведений не вызвало статистически значимого проявления ЭББАР-активности. Все это говорит о более высоком содержании ЭББАР при БА у детей, что может быть одной из причин развития БА. В аналогичных опытах с ПП РМНК показано [7, 8, 26], что при БА у взрослых (40–55-летних) пациентов ЭББАР-активность сыворотки крови выше, чем у их сверстников без БА – у первых разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляют ЭББАР – активность соответственно в 50%, 57%, 57%, 50% и 50% опытов, а у вторых – соответственно в 20%, 20%, 13%, 27% и 27% опытов. Статистически значимо проявление ЭББАР-активности у взрослых при БА характерно для разведения 1:100, а у здоровых – ни для одного из исследованных разведений. Это означает, что у взрослых, как и у детей, при БА содержание ЭББАР повышено, и это повышение может рассматриваться как одна из причин развития БА [7, 8, 26]. Это положение подтвердили и опыты с полосками трахеи коровы [7, 8, 26]. В этих опытах тонус полосок трахеи, повышенный гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором Кребса, уменьшался под влиянием адреналина (10–7 г/мл). Сыворотка крови пациентов с БА в разведениях 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup> проявляли ЭББАР-активность, т.е. снижали релаксирующий эффект адреналина соответственно в 75%, 42%, 58% и 75% опытов, в то время как сыворотка крови здоровых проявляла эту активность соответственно в 27%, 18%, 36% и 18% опытов (различия для разведений 1:50 и 1:10<sup>3</sup> были статистически значимы). Таким образом, результаты опытов с ПП РМНК (сыворотка крови детей и взрослых) и с полосками трахеи коровы (сыворотка крови взрослых)

указывают на то, что при БА повышено содержание ЭББАР. Это может быть одной из причин развития БА. В роли ЭББАР могут выступать антитела к бета<sub>2</sub>-АР, так как отмечено [27], что при БА 67% больных со сниженной или с извращенной реакцией на симпатомиметики имеют аутоантитела против β<sub>2</sub>-АР.

Таким образом, избыточное содержание ЭББАР в крови, которое может приводить к снижению эффективности активации бета-АР миокарда, а также гладких мышц коронарных артерий и воздухоносных путей, может быть одной из причин развития ИБС, ГБ и БА.

\*\*\*

В части 2 обзора сообщается об аналогах ЭББАР, в том числе о дофамине, антителах к бета-АР и свободных радикалах кислорода. Здесь же представлены сведения, полученные в опытах с гладкими мышцами различных сосудов, которые косвенно указывают на наличие в сыворотке крови эндогенного сенсibilизатора альфа-АР (ЭСААР) и эндогенного блокатора альфа-АР (ЭБААР), соответственно повышающего или снижающего эффективность альфа-АР. Сообщается о содержании ЭСААР в сыворотке крови при физиологическом течении беременности и при таких ее осложнениях как угроза преждевременных родов и преэклампсия, а также о поисках аналогов ЭСААР и ЭБААР, о наличии в крови эндогенного сенсibilизатора гистаминовых (H<sub>1</sub>-) рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>Р) и о существовании гуморального звена автономной нервной системы, в которое по нашему мнению, входят различные эндогенные модуляторы.

### Список литературы

1. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
2. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.
3. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Братухина С.В., Морозова М.А., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Туманова Т.В., Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Доклады академии наук. 1997. Т. 352, № 1. С. 124–126.
4. Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В., Неганова М.А., Сизова Е.Н., Шушканова Е.Г., Осокина А.А., Туманова Т.В., Березина Г.П., Видякина Г.Я. Эндогенный блокатор β-адренорецепторов // Бюлл. экп. биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 3. С. 248–252.
5. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Макарова И.А. Влияние сыворотки крови беременных женщин на сократимость и хемореактивность миометрии крысы и миокарда лягушки. // Вятский медицинский вестник. 2003. № 4. С.85–92.
6. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергеня С.Л., Братухина С.В., Неганова М.А., Сизова Е.Н., Видякина Г.Я. β-адреномиметические и β-адреномодулирующие свойства мочи человека // Физиология человека. 1997. Т.23, № 5. С. 85–92.
7. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. О возможной роли эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 5. С. 46–50.
8. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. Изменение β-адрено- и М-холинномодулирующей активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 137–140.
9. Куншин А.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Трухина С.И., Дворянский С.А., Помаскина Т.В., Гуляева С.Ф., Костяев А.Н. Влияние сыворотки крови человека на М-холино- и альфа- и бета-адренореактивность гладких мышц желудка крысы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология) 2007, № 3 С. 40–53.
10. Fülöp K, Zádori Z, Rónai A, Gyires K. Characterisation of alpha2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. // Eur J Pharmacol. 2005. V. 528, № 1–3. P. 150–157.
11. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю., Пенкина Ю.А. Содержание в сыворотке крови человека эндогенных модуляторов β- и β-адрено и М-холинореактивности при артериальной гипертензии // Вятский медицинский вестник. 2008. № 1. С. 33–42.
12. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. Альфа и бета-адрено-, М-холинномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Хлыбова С.В., Демина Н.Л. Содержание в сыворотке крови эндогенных модуляторов адренореактивности и эндогенного активатора сократимости миоцитов как отражение их участия в регуляции артериального давления // Вестник Санкт-Петербургского университета, серия 3 (Биология). 2008. Выпуск 2. С. 69–82.
14. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилохолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (Биология). 2008. Выпуск 1. С. 55–68.
15. Skeberdis V, Jurevicius J, Fischmeister A. Beta<sub>2</sub>-adrenergic activation of L-type Ca<sup>++</sup> current in cardiac myocytes.// J Pharmacol Exp Ther. 1997. V. 283, № 2. P. 452–461.
16. Шемарова И.В., Кузнецов С.В., Демина Н., Нестеров В.П. Особенности Ca<sup>2+</sup> регуляции функциональной активности миокарда лягушки *Rana temporaria* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2008. Т. 44, № 1. С. 39–50.
17. Revelli J, Pescini R, Muzzin P, Seydoux J, Fitzgerald M, Fraser C, Giacobino J. Changes in beta<sub>1</sub>- and beta<sub>2</sub>-adrenergic receptor mRNA levels in brown adipose tissue and heart of hypothyroid rats // Biochem. J. 1991. V. 277, Pt 3. P. 625–629.
18. Piao L, Fang Y, Parikh K, Ryan J, D'Souza K, Theccanat T, Toth P, Pogoriler J, Paul J, Blaxall B, Akhter S, Archer S. GRK2-mediated inhibition of adrenergic and dopaminergic signaling in right ventricular hypertrophy: therapeutic implications in pulmonary hypertension.// Circulation. 2012. V. 126, № 24. P. 2859–2869.
19. Buxton B, Jones C, Molenaar P, Summers R. Characterization and autoradiographic localization of beta-adrenoceptor subtypes in human cardiac tissues.// Br J Pharmacol. 1987. V. 92, № 2. P. 299–310.

20. Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние сыворотки крови человека на сократимость и  $\beta$ -адренореактивность изолированного миокарда человека // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 2. С. 1–9.

21. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Вязников В.А., Циркин В.И. Влияние тирозина, гистидина, триптофана, милдроната и сыворотки крови человека на амплитуду вызванных сокращений кардиомиоцитов человека и инотропный эффект адреналина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 2. С. 45–57.

22. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С.А., Ежов А.В., Роман В.В., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Сазанова М.Л., Трухин А.Н., Макарова И.А.  $\beta$ -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана, тирозина и других свободных аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течением беременности и родового процесса. // Вятский медицинский вестник. 2007. № 2–3. С. 112–121.

23. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А. Изменение  $\beta$ -адреносенсибилизирующей и М-холиноблокирующей активности сыворотки крови у пожилых людей при остром коронарном инциденте и под влиянием физических тренировок // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т. 2, № 6. С. 36–43.

24. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Мальчикова С.В., Гуляева С.Ф. Изменение содержания в крови эндогенных модуляторов  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивности под влиянием физических тренировок у лиц, перенесших инфаркт миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 136, № 7. С. 18–22.

25. Пенкина Ю.А., Демина Н.Л., Кашин А.Ю., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Костяев А.А., Проказова Н.В. Роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии // Уральский медицинский журнал. 2007. № 7 (35). С. 88–94.

26. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С., Костяев А.А., Кунишин А.А., Пенкина Ю.А.  $\beta$ -адрено- и М-холинотропная активность сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Вятский медицинский вестник. 2006. № 1. С. 53–65.

27. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Медицинское информационное общество, 1995. 336 с.

## References

1. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. *Uterine activity (regulatory mechanisms)*. Kirov. 1997, 270 p.
2. Sizova E.N., Tsirkin V.I. *The physiological characteristics of the endogenous modulators of  $\beta$ -adrenergic and M cholinergic reactivity*. Kirov: VSEI. 2006, 183 p.
3. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Nozdrachev A.D., Bratuhina S.V., Morozova M.A., Sizova E.N., Osokina A.A., Tumanova T.V., Hushkanova E.G., Vidyakina G.Ya. *Adrenergic modulating effects of blood, cerebrospinal fluid, urine, saliva and human amniotic fluid*. *Doklady akademii nauk*. 1997, vol. 352, no 1, pp. 124–126.
4. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Bratuhina S.V., Neganova M.A., Sizova E.N., Shushkanova E.G.,

Osokina A.A., Tumanova T.V., Berezina G.P., Vidyakina G.Ya. *Endogenous blocker of  $\beta$ -adrenoceptor*. *Byull. ehksp. biologii i medicin*. 1997, vol. 123, no 3, pp. 248–252.

5. Tsirkin V.I., Trukhin A.N., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A., Makarova I.A. Effect of blood serum of pregnant women on contractility and activity of the rat myometrium and frog myocardium. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, no 4, pp.85–92.

6. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Dzhergeniya S.L., Bratuhina S.V., Neganova M.A., Sizova E.N., Vidyakina G.Ya.  $\beta$ -Adrenomimetic and  $\beta$ -adrenomodulate properties of human urine. *Fiziologiya cheloveka*, 1997, vol. 23, no 5, pp. 85–92.

7. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S. The possible role of endogenous modulators of  $\beta$ -adrenere.  $\beta$ -Адреномиметические и  $\beta$ -адреномодулирующие свойства мочи человека гич and M-choline reactivity in the pathogenesis of bronchial asthma. *Pul'monologiya*, 2007, no 5, pp. 46–50.

8. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S. Changing the  $\beta$ -adrenergic and M choline-modulate activity of blood serum and urine of patients with bronchial asthma. *Fiziologiya cheloveka*, 2008, vol. 34, no 3, pp. 137–140.

9. Kunshin A.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Truhina S.I., Dvoryanskiy S.A., Pomaskina T.V., Gulyaeva S.F., Kostyaev A.N. *Effect of human serum on M-choline and alpha and beta-adrenoreactivity of the rat stomach smooth muscle*. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo univetsiteta. Ser. 3 (biologiya)*, 2007, Issue 3, pp. 40–53.

10. Fülöp K, Zádori Z, Rónai A, Gyires K. Characterisation of  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. *Eur J Pharmacol.*, 2005, vol. 528, no 1–3, pp. 150–157.

11. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R. YU., Penkina YU.A. The content of endogenous modulators  $\beta$ - and  $\beta$ -adrenergic and M-cholinergic reactivity in human serum of patient with arterial hypertension. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2008, no 1, pp. 33–42.

12. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu. Alpha and beta-adreno-, M-choline modulate activity of serum of patient with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2008, no 2, pp.16–22.

13. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., khlybova S.V., Demina N.L. The content of endogenous modulators adrenoactivity and endogenous activator of myocyte contractility in the blood serum as a reflection of their participation in the regulation of blood pressure. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, seriya 3 (Biologiya)*, 2008, Issue 2, pp. 69–82.

14. Penkina YU.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Effect of human serum, histidine, tryptophan, tyrosine, mildronat and lysophosphatidylcholine on inotropic effect of adrenaline in the experiments with the frog and rat myocardium. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (Biologiya)*, 2008, Issue 1, pp. 55–68.

15. Skeberdis V., Jurevicius J., Fischmeister A. Beta2- adrenergic activation of L-type  $Ca^{++}$  current in cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1997, vol. 283, no 2, pp. 452–461.

16. Shemarova I.V., Kuznetsov S.V., Demina N., Nesterov V.P. Features of  $Ca^{2+}$  regulation of the functional

activity of the frog *Rana temporaria* myocardium. *Zhurnal ehvolyuc. Biohim. i fiziologii*, 2008, vol. 44, no 1, pp. 39–50.

17. Revelli J., Pescini R., Muzzin P., Seydoux J., Fitzgerald M., Fraser C., Giacobino J. Changes in beta 1- and beta 2-adrenergic receptor mRNA levels in brown adipose tissue and heart of hypothyroid rats. *Biochem. J.*, 1991, vol. 277, no 3, pp. 625–629.

18. Piao L., Fang Y., Parikh K., Ryan J., D'Souza K., Theccanat T., Toth P., Pogoriler J., Paul J., Blaxall B., Akhter S., Archer S. GRK2-mediated inhibition of adrenergic and dopaminergic signaling in right ventricular hypertrophy: therapeutic implications in pulmonary hypertension. *Circulation*, 2012; vol. 126, no 24, pp. 2859–2869.

19. Buxton B., Jones C., Molenaar P., Summers R. Characterization and autoradiographic localization of beta-adrenoceptor subtypes in human cardiac tissues. *Br J Pharmacol.*, 1987, vol. 92, no 2, pp. 299–310.

20. Korotaeva K.N., Vyaznikov V.A., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Effect of human serum on contractility and  $\beta$ -adrenoreactivity of isolated human myocardium. *Fiziologiya cheloveka*, 2011, vol. 37, no 2, pp. 1–9.

21. Korotaeva K.N., Nozdrachev A.D., Vyaznikov V.A., Tsirkin V.I. Effect of tyrosine, histidine, tryptophan, mildronat and human serum on the amplitude of caused contractions of human cardiomyocytes and inotropic effect of adrenaline. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (biologiya)*, 2011, Issue 2, pp.45–57.

22. Khlybova S. V., Tsirkin V. I., Dvoryanskij S.A., Ezhov A.V., Roman V.V., Sizova E.N., Osokina A.A., Sazanova M.L., Trukhin A.N., Makarova I.A.  $\beta$ -Adrenosensibilizatory activity of blood serum and the

contents of cysteine, tryptophan, tyrosine, and other free amino acids in in serum of women with physiological and complicated pregnancy and labor. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2007, no 2–3, pp. 112–121.

23. Mal'chikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Gulyaeva S.F., Trukhin A.N., Vedernikov V.A. Changing of the the  $\beta$ -adrenosensitizing and M-cholinoblocker activity of blood serum in older adults with acute coronary event, and under the influence of physical training. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2003, vol. 2, no 6, pp. 36–43.

24. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Mal'chikova S.V., Gulyaeva S.F. Changes in the blood levels of endogenous modulators of  $\beta$ -adrenergic and M-cholinergic reactivity under the influence of physical training in patients with myocardial infarction. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*, 2003, vol. 136, no 7, pp. 18–22.

25. Penkina Yu.A., Demina N.L. Kashin A.Yu., Tsirkin V.I. Tarlovskaya E.I., Kostyaev A.A., Prokazova N.V. The role of endogenous modulators of adrenoreactivity in the pathogenesis of arterial hypertension. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*, 2007, no 7 (35), pp.88–94.

26. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S., Kostyaev A.A., Kunshin A.A., Penkina Yu.A.  $\beta$ -Adreno- and M cholino-modulatory activity of blood serum and urine of patients with bronchial asthma. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2006, no 1, pp 53–65.

27. Fedoseev G.B. Mechanisms of obronhial bstruction. SPb.: *Medical information society*, 1995. 336 p.

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 614.2

## СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ЕЁ ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ И ЗНАЧЕНИЕ

<sup>1,2</sup>Дмитриева С.Л., <sup>3,4</sup>Дмитриев В.В.

<sup>1</sup>КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия (610048, г. Киров, ул. Московская, 163), e-mail: swdmtr09@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

<sup>3</sup>КОГБУЗ «Северная клиническая больница скорой медицинской помощи», Киров, Россия, (610011, г. Киров, ул. Свердлова, 4)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, 36)

Социально-экономические изменения, произошедшие за последнее время в России, утвердили положение, в соответствии с которым профессиональная медицинская деятельность должна особо четко регламентироваться действующим законодательством. Несмотря на некоторые положительные моменты проводимых преобразований, в целом для правоотношений, складывающихся в системе здравоохранения по поводу обеспечения и защиты прав граждан, характерны низкий уровень правовой культуры общества, недостаточное нормативно-правовое обеспечение обозначенной проблемы, недооценка влияния на формирующиеся гражданско-правовые отношения исторически сложившихся в отечественном здравоохранении методов административного управления.

Ключевые слова: медицинская деятельность, здоровье, право, медицинский работник.

## THE STRUCTURE OF MEDICAL ACTIVITIES, THEIR MAIN CHARACTERISTICS AND IMPORTANCE

<sup>1,2</sup>Dmitrieva S.L., <sup>3,4</sup>Dmitriev V.V.

<sup>1</sup>Kirov Region Clinical Prenatal Center, Kirov, Russia (610048, Moskovskaya Street, 163), e-mail: swdmtr09@yandex.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112)

<sup>3</sup>Northern Emergency Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov region, Kirov, Sverdlov Street, 4)

<sup>4</sup>Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya Street, 36)

The recent social and economic changes which have taken place in Russia highlighted the fact that professional medical activity has to be accurately regulated by the adequate legislation. Despite a few

positive effects of the current reforms, in general, social mechanisms within the health care system invented to promote and protect the rights of citizens are often not working. The society is characterized by a low level of social rights awareness, insufficient legal supervision in the mentioned issues, underestimation of the impact on the developing civil relations that have been accumulating historically in the national health care administrative management.

Key words: medical activity, health, civil and social rights, health care worker.

В соответствии со ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [7], медицинская деятельность – это профессиональная деятельность по оказанию медицинской помощи, проведению медицинских экспертиз, медицинских осмотров и медицинских освидетельствований, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и профессиональная деятельность, связанная с трансплантацией (пересадкой) органов и (или) тканей, обращением донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях.

Социально-экономические изменения, произошедшие за последнее время в России, утвердили положение, в соответствии с которым профессиональная медицинская деятельность должна особо четко регламентироваться действующим законодательством [1, 2, 3].

Девяностые годы XX века были ознаменованы появлением большого массива законодательных актов, направленных на регламентацию общественных отношений в сфере охраны здоровья граждан и медицинской помощи. Стала формироваться одноименная отрасль законодательства. На повестку дня был поставлен вопрос о новой отрасли российского права – медицинского права [5].

Согласно ст. 1 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» [7], охрана здоровья граждан представляет собой совокупность мер политического, экономического, правового, социального, культурного, научного, медицинского, санитарно-гигиенического и противоэпидемического характера, направленных на сохранение и укрепление физического и психического здоровья каждого человека, поддержание его долголетней активной жизни, предоставление ему медико-социальной помощи в случае утраты здоровья.

Государство гарантирует охрану здоровья каждого человека в соответствии с Конституцией Российской Федерации и иными законодательными актами Российской Федерации, Конституциями и иными законодательными актами республик в составе Российской Федерации, общепризнанными принципами и нормами международного права и международными договорами Российской Федерации.

Основными правовыми принципами охраны здоровья граждан являются:

– соблюдение прав человека и гражданина в области охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий;

- приоритет профилактических мер в области охраны здоровья граждан;
- доступность медико-социальной помощи;
- социальная защищенность граждан в случае утраты здоровья;

- ответственность органов государственной власти и управления, предприятий, учреждений и организаций независимо от формы собственности, должностных лиц за обеспечение прав граждан в области охраны здоровья.

Задачами законодательства Российской Федерации по охране здоровья граждан являются:

- определение ответственности и компетенции Российской Федерации, республик в составе РФ, краев, областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга, автономных областей, округов в вопросах охраны здоровья граждан в соответствии с Федеративным договором, а также определение ответственности и компетенции в этих вопросах органов местного самоуправления;

- правовое регулирование деятельности предприятий, учреждений и организаций независимо от формы собственности, а также государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения;

- определение прав граждан, отдельных групп населения в области охраны здоровья и установление гарантий их соблюдения;

- определение профессиональных прав, обязанностей и ответственности медицинских и фармацевтических работников, установление гарантий их социальной защиты.

Следовательно, речь идет о сложной системе, которая в свою очередь состоит из подсистем, блоков, вместе обеспечивающих должный уровень общественного здоровья.

Понятие «здравоохранение» означает деятельность по сохранению, улучшению, обеспечению и укреплению здоровья различных групп населения.

Основными законодательными актами закреплено право человека на охрану и укрепление здоровья. Оптимизация системы здравоохранения является важнейшей частью социально-экономической политики государства. Здравоохранение рассматривается как государственная система с единством целей, взаимодействия и преемственностью служб (лечебных и профилактических), всеобщей доступностью квалифицированной медицинской помощи, реальной гуманистической направленностью.

Приоритетным структурным элементом системы здравоохранения является профилактическая деятельность медицинских работников, развитие медико-социальной активности и установок на здоровый образ жизни среди различных групп населения.

Главное направление в развитии и совершенствовании здравоохранения на современном этапе – охрана материнства и детства, создание оптимальных социально-экономических, правовых и медико-социальных условий для укрепления здоровья женщин и детей, планирование семьи, решение медико-демографических проблем.

Государственный характер здравоохранения обеспечивает финансирование, подготовку и усовершенствование кадров. Деятельность органов и учреждений осуществляется на основе государственного законодательства и нормативно-правовых документов. Принцип единства медицинской науки и практики реализуется в виде совместной деятельно-

сти и внедрения научных разработок в учреждениях здравоохранения.

К числу важнейших теоретических проблем здравоохранения относятся: социальная обусловленность общественного здоровья, болезнь как биосоциальный феномен, основные категории здравоохранения (общественное здоровье, материально-экономическая база, кадры), формы и пути развития здравоохранения при различных социально-экономических условиях.

Всемирной организацией здравоохранения определены 4 категории обобщенных показателей, которые характеризуют состояние здравоохранения в стране: 1) показатели, относящиеся к политике в области здравоохранения; 2) социальные и экономические показатели; 3) показатели обеспеченности медико-социальной помощью; 4) показатели состояния здоровья населения.

Таким образом, здоровье человека рассматривается как показатель эффективности медико-профилактической деятельности.

Здоровье – это такое состояние, которое обеспечивает оптимальное взаимоотношение организма с окружающей средой и способствует активизации всех видов жизнедеятельности человека (трудовой, хозяйственной, бытовой, рекреационной, социализаторской, планирования семьи, медико-социальной). Всемирная организация здравоохранения определяет здоровье как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов».

Законодательство об охране здоровья граждан и его основной массив представляет собой совокупность нормативных актов различной юридической силы.

Состав законодательства об охране здоровья граждан представлен: рядом положений Конституции РФ, которые регламентируют медицинскую деятельность, деятельность государства по вопросам охраны здоровья граждан; федеральными законами, содержащими нормы, регулирующие рассматриваемую сферу, которые, в свою очередь, можно разделить на специальные и общие; региональными законами; подзаконными актами (нормативными актами органов исполнительной власти РФ, субъектов РФ, муниципальных образований в пределах их компетенции).

Согласно ст. 2 Конституции РФ [4], человек, его права и свободы являются высшей ценностью. Признание, соблюдение и защита прав и свобод человека и гражданина – обязанность государства. В части 2 данной статьи данное положение получает развитие: «В Российской Федерации охраняются труд и здоровье людей, устанавливается гарантированный минимальный размер оплаты труда, обеспечивается государственная поддержка семьи, материнства, отцовства и детства, инвалидов и пожилых граждан, развивается система социальных служб, устанавливаются государственные пенсии, пособия и иные гарантии социальной защиты».

Глава 2 Конституции РФ «Права и свободы человека и гражданина» содержит целый ряд статей, непосредственно определяющих правовой режим личных неимущественных благ личности. Согласно ст. 17 Конституции РФ: «В Российской Федерации признаются и гарантируются права и свободы человека и гражданина согласно общепризнанным принципам

и нормам международного права и в соответствии с настоящей Конституцией. Основные права и свободы человека неотчуждаемы и принадлежат каждому от рождения».

В части второй ст. 21 Конституции РФ содержится прямой запрет на проведение медицинских опытов без согласия человека.

Статьи 20–24 Конституции РФ гарантируют право на жизнь, право на свободу и личную неприкосновенность, право на неприкосновенность частной жизни, личную и семейную тайну, защиту своей чести и доброго имени, право на тайну переписки, телефонных переговоров, почтовых, телеграфных и иных сообщений.

Согласно ст. 24 Конституции РФ: «Сбор, хранение, использование и распространение информации о частной жизни лица без его согласия не допускаются. Органы государственной власти и органы местного самоуправления, их должностные лица обязаны обеспечить каждому возможность ознакомления с документами и материалами, непосредственно затрагивающими его права и свободы, если иное не предусмотрено законом».

Статья 41 Конституции РФ прямо закрепляет право на охрану здоровья и медицинскую помощь: «Каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений».

Гражданский кодекс РФ [3] содержит в своем составе нормы об обязательствах, общие положения о договоре, а также регулирует отдельные виды обязательств. Для целей правового регулирования медицинской деятельности, в первую очередь, представляют интерес: договор возмездного оказания услуг (ст. 779–783 ГК) и обязательства вследствие причинения вреда (ст. 1064–1101 ГК).

«Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» [7] появились в годы реформ и содержали законодательные новации, затрагивающие сферу охраны здоровья, однако их актуальность как правового документа переходного периода прогрессивно снижалась по мере обновления нормативных актов. Положительным моментом «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» является перечисление прав пациента, а также отдельных групп населения в области охраны здоровья.

К субъектам (сторонам) правоотношения относятся участники конкретного правового отношения, обладающие взаимными правами и обязанностями. Многочисленные и разнообразные по своему составу субъекты могут быть разделены на индивидуальные и коллективные.

К индивидуальным субъектам относятся, в первую очередь, физические лица (граждане, иностранцы).

Среди коллективных субъектов можно выделить публично-правовые образования (Российскую Федерацию, субъекты РФ, муниципальные образования), организации (юридические лица).

Возможность субъекта быть участником правоотношения определяется его правосубъектностью, т.е. способностью быть субъектом права.

Правосубъектность включает в себя следующие

элементы: правоспособность; дееспособность; деликтоспособность.

Объем правосубъектности различных субъектов права различен. Он зависит от различных факторов. Так, для индивидуальных субъектов он в основном зависит от возраста, гражданства, состояния здоровья. В ряде случаев значение имеет пол, образование, гражданство и другие. Все это обуславливает то обстоятельство, что при общем правовом статусе физических лиц, реальное положение каждого неодинаково.

К субъектам медицинского права относятся участники здравоохранительных правоотношений.

Субъекты, объединяемые понятием «лица», подразделяются на три группы: физические лица; юридические лица; публично-правовые образования (РФ, субъекты РФ, муниципальные образования).

Различают также субъектов предоставления медицинской помощи, субъектов оказания и субъектов получения медицинской помощи.

Предоставляет медицинскую помощь и проводит иные мероприятия по охране здоровья граждан, возложенные на него, хозяйствующий субъект (юридическое лицо той или иной организационно-правовой формы либо индивидуальный предприниматель).

Непосредственно занимается оказанием медицинской помощи медицинский персонал, состоящий, по общему правилу, в трудовых отношениях с работодателем (например, с лечебно-профилактическим учреждением).

Субъекты медицинского права характеризуются в нормах права общим (родовым) образом, как вообще граждане-предприниматели, юридические лица, государство в лице Российской Федерации, субъекты РФ, органы местного самоуправления.

Под субъектами медицинского права можно понимать лиц, обращающихся за помощью и лиц, уполномоченных оказывать медицинскую помощь.

Это основные субъекты здравоохранительных правоотношений. Помимо основных субъектов, можно выделить и субъектов, выполняющих вспомогательные функции. Например, фармацевтические организации и их работники занимаются лекарственным обеспечением медицинских организаций и пациентов.

Существуют профессиональные медицинские и фармацевтические ассоциации, объединяющие лиц по профессиональному признаку и занимающихся отстаиванием профессиональных прав этих категорий работников.

Отдельного упоминания также заслуживают Этические комитеты, занимающиеся производством этических экспертиз и некоторыми другими вопросами, отнесенными к их компетенции.

Физические лица в рассматриваемых правоотношениях чаще всего выступают в качестве пациента (клиента) организаций здравоохранения. Они обладают рядом признаков, которые индивидуализируют его и влияют на его правовое положение.

К таким признакам относятся: имя; гражданство; возраст; состояние здоровья; семейное положение; пол.

В свою очередь медицинское правоотношение можно определить как возникающую на основе правовых норм связь субъектов права, которые характеризуются наличием у них определенных юридических прав и обязанностей в сфере медицинской

деятельности. Принимая во внимание многогранность медицинской деятельности, целесообразно выделять следующие группы субъектов медицинских правоотношений:

I. Оказывающие медицинскую помощь.

II. Получающие медицинскую помощь.

III. Способствующие оказанию медицинской помощи (подразделения обеспечения).

В этой связи каждая из указанных групп субъектов медицинской деятельности в свою очередь подразделяется на отдельные подгруппы. Например, субъекты, оказывающие медицинскую помощь, могут быть государственными, муниципальными и частными. В то же время субъекты, получающие медицинскую помощь, в зависимости от политико-правовой связи с государством могут быть гражданами России, иностранными гражданами и лицами без гражданства. И, наконец, субъекты, способствующие оказанию медицинской помощи, представлены подразделениями обеспечения – финансово-экономическими, кадровыми, социальными, юридическими службами учреждений здравоохранения. Данные вспомогательные подразделения также имеют отношение к медицинской деятельности, поскольку их функционирование направлено на достижение результата медицинской помощи – качественное лечение пациентов.

В качестве объекта медицинского правоотношения выступают те реальные блага, на достижение которых направлена реализация прав и обязанностей субъектов правоотношений, возникающих в сфере медицинской деятельности.

Сложность медицинских правоотношений предопределяет их сложный объект. В общем виде объектом медицинских правоотношений является процесс оказания медицинской помощи. Содержание медицинских правоотношений представляет собой реальное поведение субъектов правоотношений, в рамках которого последние реализуют свои юридические права и обязанности. Например, субъективное право болеющего человека в сфере медицинских правоотношений заключается в праве согласиться или не согласиться на предложенный врачом метод лечения. В то же время у медицинского работника в силу особенностей профессии ярко выражена обязанность оказывать медицинскую помощь нуждающимся гражданам. Это одна из наиболее главных специфических особенностей данных субъектов медицинских правоотношений.

Субъекты, способствующие оказанию медицинской помощи, обязаны осуществлять качественное сопровождение (финансово-экономическое, кадровое, социальное и т.п.) деятельности учреждения здравоохранения, что и определяет для них содержание возникающих медицинских правоотношений. Важно отметить несовпадение целевых установок различных субъектов медицинских правоотношений. Если для субъектов, оказывающих медицинскую помощь целевая установка заключается в качественном осуществлении лечения, то для субъектов, получающих медицинскую помощь целью преимущественно является конечный результат лечения – выздоровление.

Важную роль в понимании сути медицинских правоотношений играют предпосылки их возникновения. В общем виде они подразделяются на социальные (фактические отношения и связи, возникающие в сфере медицинской деятельности) и юридические

(без которых не могут возникнуть медицинские правоотношения).

Среди юридических предпосылок медицинских правоотношений необходимо отметить нормы права, правосубъектность и юридические факты.

Юридический факт в сфере оказания медицинской помощи – это жизненные обстоятельства, с которыми нормы права связывают возникновение, изменение или прекращение правоотношений в сфере медицинской деятельности.

Рассматривая обращение гражданина в лечебно-профилактическое учреждение за медицинской помощью в качестве юридического факта, необходимо отметить, что явление осознанного или опосредованного обращения пациента в лечебное учреждение является частным проявлением юридического факта (события и действия). В свою очередь действия могут быть правомерными (классический пример оказания медицинской помощи в соответствии с нормами действующего законодательства, основанного на обращении пациента в лечебное учреждение) и неправомерными (нарушения при изъятии органа или ткани у донора для трансплантации). В общем виде юридические факты являются наиболее существенными предпосылками возникновения правоотношений в сфере медицинской деятельности.

Таким образом, несмотря на некоторые положительные моменты проводимых преобразований, в целом для правоотношений, складывающихся в системе здравоохранения по поводу обеспечения и защиты прав граждан, характерны низкий уровень правовой культуры общества, недостаточное нормативно-правовое обеспечение обозначенной проблемы, недооценка влияния на формирующиеся гражданско-правовые отношения исторически сложившихся в отечественном здравоохранении методов административного управления.

## Список литературы

1. *Александрова О.Ю.* Гражданско-правовая ответственность за вред, причиненный правомерными действиями медицинских работников (при обоснованном риске, при крайней необходимости, с согласия или просьбы пациента) // Экономика здравоохранения. 2007. № 4. С. 24–27.
2. *Бердычевский В.С.* Трудовое право. Р-на Дону: Феникс, 2010. 530 с.
3. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая), статьи 1–453; (с изменениями на 13 июля 2015 года), редакция, действующая с 1 октября 2015 года. <http://base.garant.ru>
4. Конституция Российской Федерации (принята референдумом 12.12.1993, ред. от 25.11.2015.). <http://base.garant.ru>
5. *Толкунова В.Н., Гусов К.Н.* Трудовое право России. М.: Зерцало, 2011. 562 с.
6. *Панина А.Б.* Трудовое право. М.: Форум, 2008. 304 с.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015). <http://base.garant.ru>.

## References

1. Aleksandrova O.Yu. Grazhdansko-pravovaya otvetstvennost' za vred, prichinennyu pravomernymi

deystviyami meditsinskikh rabotnikov (pri obosnovannom riske, pri krayney neobkhodimosti, s soglasiya ili pros'by patsienta). *Ekonomika zdравookhraneniya*. 2007, no 4, pp. 24–27.

2. Berdychevskiy V.S. *Trudovoe pravo*. [Labour law]. R-na-Donu: Feniks, 2010. 530 p.

3. *Grazhdanskiy kodeks Rossiyskoy Federatsii (chast' pervaya), stat'i 1–453*; (s izmeneniyami na 13 iyulya 2015 goda), redaktsiya, deystvuyushchaya s 1 oktyabrya 2015 goda. <http://base.garant.ru>

4. *Konstitutsiya Rossiyskoy Federatsii (prinyata referendumom 12.12.93, red. ot 25.11.2015.)*. <http://base.garant.ru>

5. Tolkunova V.N., Gusov K.N. *Trudovoe pravo Rossii*. [Labor law of Russia]. Moscow, Zertsalo, 2011. 562 p.

6. Panina A.B. *Trudovoe pravo*. [Labour law]. Moscow, Forum, 2008. 304 p.

7. *Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ (red. ot 13.07.2015, s izm. ot 30.09.2015) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 24.07.2015)*. <http://base.garant.ru>.

УДК 617.751:671.758.1:612.821(-053.5)

## ОСТРОТА ЗРЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Жукова Е.А., Волкомуров Ю.А., Коротаева К.Н., Шитова О.В.

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [tel.758230@gimal.com](mailto:tel.758230@gimal.com)

Изучена монокулярная и бинокулярная острота зрения (с расстояния 5.0 м) у учащихся 1 классов обоего пола школ г. Кирова с нарушением глазодвигательной системы (косоглазие) и с нормальными функциями глазодвигательной системы. Показано, что частота этого вида патологии не зависит от пола и хотя в целом наличие косоглазия не снижает уровень психических процессов (память, мышление, эмоциональную сферу, мотивацию к обучению), но приводит к снижению остроты зрения (до 0,60–0,69 по таблице Д.А. Сивцева), нарушению бинокулярного зрения (у 13,33% детей), к снижению помехоустойчивости и константности ЗВ (зрительного восприятия) у девочек, уровню внимания у девочек. Косоглазие повышает вероятность формирования школьных трудностей, снижает успеваемость по письму, чтению и математике (девочки). По этой причине дети с косоглазием требуют контроля за развитием зрительного восприятия (ЗВ) и психических функций и своевременной его коррекции.

Ключевые слова: острота зрения, школьники, глазодвигательная система, косоглазие, психические про-

цессы, зрительное восприятие, зрительно-моторная координация.

## VISUAL ACUITY AND MENTAL PROCESSES IN YOUNGER SCHOOLCHILDREN HAVING OCULOMOTOR IMPAIRMENTS

Zhukova E.A., Volkomurov U.A., Korotaeva K.N., Shitova O.V.

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: [tel.758230@gimal.com](mailto:tel.758230@gimal.com)

Monocular and binocular visual acuity (distance 5.0 m) has been evaluated in 1st grade pupils of both sexes from schools in Kirov. Some of the children under study are reported to have oculomotor impairments (squint), others none. The article shows that the frequency of this pathology doesn't depend on the gender. Though, in general, squint doesn't affect mental processes (memory, thinking, emotions, motivation to learning) it leads to visual acuity decrease (up to 0,60–0,69 according to D.A. Sivtsev's table), to binocular sight defects (in 13,33% children), to interference immunity decrease, to VP (visual perception) constancy decrease in girls, to concentration decline in girls. Squint increases risks for academic difficulties, reduces writing, reading and mathematics progress (girls). Hence children having squint need monitoring as to their VP and mental functions and timely correction of the problem.

Key words: visual acuity, schoolchildren, oculomotor function, strabismus/squint, mental processes, visual perception, oculomotor coordination.

### Введение

Нарушение зрительной системы ребенка наносит ущерб формированию психических процессов, двигательной сферы, физическому развитию ребенка [5, 6, 7]. Формирование функций зрения наблюдается в возрасте от 2 до 9 лет [9]. Состояние зрительной системы является одним из важнейших факторов, определяющих готовность ребенка к обучению в школе. Поскольку зрение играет ведущую роль в восприятии окружающего мира, аномалии зрительной системы могут не только приводить к недоразвитию зрительных функций, но и оказывать общее негативное влияние на развитие ребенка. Недоразвитие бинокулярного зрения может затруднять процесс формирования образов, что неизбежно влечет за собой снижение скорости, точности и дифференцированности восприятия [2].

Отклонения от нормального развития функций зрения, к которым приводят нарушения аккомодации, недоразвитие бинокулярного зрения, ограничивают физические возможности ребенка, снижают качество жизни. Дети страдают от необходимости носить очки, их общение со сверстниками затрудняется, снижается успеваемость, возрастает школьная тревожность [8, 9]. Для предупреждения возникновения вторичных отклонений в развитии ребенка приобретает исключительно важное значение ранняя дифференциальная диагностика аномалий развития и их

взаимосвязи с психическими функциями. Проблема диагностики состояния и контроля уровня развития зрения школьников с косоглазием во взаимосвязи с психическими факторами является одной из социально значимых.

Проблема косоглазия исследуется многими авторами. Содружественное косоглазие как наиболее частая форма косоглазия встречается у 0,5%–3% школьников [12], причем у перинатально пострадавших детей косоглазие наблюдается в 3,6 раза чаще. Известно, что косоглазие у детей сопровождается нарушением бинокулярного зрения, неустойчивостью фиксации взора, снижением точности локализации объектов и способности к оценке пространственного взаиморасположения, неустойчивым бинокулярным слиянием, сниженной остротой стереозрения. Эти изменения снижают уровень развития всех зрительных функций. Вопрос о влиянии косоглазия на состояние психических процессов, зрительное восприятие, на состояние глазодвигательного аппарата остается открытым. Но многие авторы отмечают снижение зрительного восприятия (ЗВ) у школьников с нарушением бинокулярного зрения [9].

При нарушениях зрения происходят качественные изменения системы взаимоотношений анализаторов, возникают специфические особенности в формировании образов, понятий, речи, в соотношении образного и понятийного в мыслительной деятельности, в ориентации и мобильности в пространстве и т.д. Нарушения зрения тормозят полноценное развитие творческой деятельности, что находит свое отражение и в развитии воображения, и в функционировании мнемических процессов. Им трудно запоминать и держать в своей памяти материалы, которые не требуется помнить «зрячему» [11].

Нарушения бинокулярных зрительных функций приводят к трудностям и при выполнении школьных нагрузок и при совершении ряда действий в повседневной жизни [15]. Считается, что основной причиной развития ШТ (школьных трудностей) является низкий уровень ЗВ. Поэтому конкретные проявления ШТ зависят от недоразвития соответствующих компонентов ЗВ. Так, согласно Безруких М.М. [1], ШТ при низком уровне зрительно-моторной координации (ЗМК) проявляются такими явлениями, как неспособность провести прямую линию, трудность формирования правильной траектории движения при выполнении графического элемента (буквы, цифры, геометрической фигуры), неустойчивый почерк (неровные штрихи, различная высота и протяженность графических элементов, разнонаклонность букв, тремор и очень медленный темп письма. Предполагается, что причинами формирования ШТ (а следовательно, и низкого уровня ЗВ) являются незрелость механизмов когнитивной оценки стимула, низкая эффективность селекции зрительных стимулов из-за незрелости лобных зон коры [13].

## Материал и методы

На протяжении 2 лет исследовали состояние зрительной системы и показатели психического развития у детей, обучающихся в 17 общеобразовательных школах г. Кирова. В общем исследовании принимали участие 1225 первоклассников. Число детей, прошедших различные тесты, варьировало, так как невозможно было обеспечить явку на каждое исследование всех детей по различным причинам. Затем

из основной группы выбрали детей, имеющих нарушения глазодвигательной системы, а именно диагноз косоглазие по медицинской карте школьника (форма №112-У) – 15 человек, из них 8 мальчиков, и сформировали контрольную группу методом случайной выборки, в которую вошли также 15 человек (из них 8 мальчиков). У детей двух групп оценивали остроту зрения по таблицам повышенной точности Рожковой Г.И. и Токаревой В.С. [16]. Цветовое и бинокулярное зрение оценивали соответственно по полихроматическим таблицам Рабкина Е.Б. и по четырехточечному цветотесту Белостоцкого-Фридмана, зрительную работоспособность – по кодинг-тесту Подугольниковой Т.А. [15]. Зрительное восприятие, зрительно-моторную координацию, внимание по методу Тулуз-Пьерона, объем зрительной кратковременной памяти, уровни понятийно-интуитивного, понятийно-логического, понятийно-речевого и понятийно-образного мышления, а также визуально-линейного и визуально-структурного мышления по методике Равена, наличие школьных трудностей и эффективность образовательной деятельности за первый год обучения. Все эти тесты проводили по методикам, описанным нами ранее [4]. Кроме того, по медицинским документам в медицинской карте школьника (форма №112-У) оценивали характер течения беременности и родов у матерей первоклассников.

Статистическая обработка данных: количественные показатели представлены средней арифметической и стандартной ошибкой среднего ( $M \pm m$ ). Качественные показатели представлены относительными величинами выраженными в процентах в виде 95% доверительных интервалов. Сравнение выборочных количественных средних выполняли с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение выборочных качественных данных оценивали по критерию Фишера. В качестве критического уровня статистической значимости различий изучаемых показателей ( $p$ ) бралась величина уровня  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Показано, что косоглазие встречается у 1,22% первоклассников г. Кирова (в основном, это содружественное косоглазие). Структура нарушений внутри группы показана в табл. 1.

Распространенность косоглазия не зависит от пола (оно отмечено у 1,16% мальчиков и у 1,30% девочек,  $p > 0,1$ ). Не удалось выявить достоверного влияния на частоту косоглазия осложненного течения родов у матери (0,0% против 13,38% в контрольной группе,  $p > 0,1$ ), но в то же время обнаружена тенденция, свидетельствующая о том, что осложненное течение беременности повышает риск развития косоглазия (46,7% детей против 26,7% в контрольной группе,  $p > 0,1$ ). Таким образом, мы не исключаем, что пренатальная патология (главным образом, осложненное течение беременности) увеличивает частоту косоглазия, как это отмечено в литературе [14]. Показано, что у детей с косоглазием острота зрения снижена (например, у правого глаза – до 0,60 против 0,98\* в контрольной группе, а у левого – 0,69 против 0,96\*). Выявлено, что лишь 13,3% детей с косоглазием имеют нарушения бинокулярного зрения (в контрольной группе таких детей не было). Не исключено, что более низкие значения нарушений БЗ, по сравнению с литературными данными, объясняются

эффективностью лечебных мероприятий, которые проводятся в настоящее время с детьми при наличии у них косоглазия, так как известно [12], что тренажерные занятия, особенно в раннем возрасте, позволяют развить и сохранить бинокулярное зрение у детей с косоглазием. Выявлено, что при косоглазии снижена помехоустойчивость (девочки) и константность ЗВ, в то время как другие компоненты ЗВ не изменяются. Это говорит о больших компенсаторных возможностях мозга, позволяющих сохранять высокий уровень ЗВ на фоне нарушения функции глазодвигательной системы. Это подтверждается и нашими данными (табл. 2).

Дети с косоглазием отличаются от обычных детей по показателям, отражающим внимание, в том числе по скорости и по точности выполнения теста Тулуз-Пьерона, по объему кратковременной зрительной памяти, по уровню понятийно-интуитивного (4,67 против 4,43 баллов,  $p < 0,01$ ), понятийно-логического (4,75 против 5,33 баллов;  $p < 0,01$ ), понятийно-речевого (7,33 против 6,76 баллов,  $p < 0,01$ ), понятийно-образного (7,42 против 7,14,  $p < 0,01$ ), абстрактного (1,83 против 1,81 баллов,  $p < 0,01$ ), визуально-линейного (9,69 против 9,32 баллов,  $p < 0,01$ ) и визуально-структурного мышления (8,42 против 8,43 баллов  $p < 0,01$ ), по уровню учебной (15,09 против

Таблица 1

## Структура косоглазия у детей (95% доверительные интервалы)

Группы детей	Все дети	
	n	%
Всего	15	100
Содружественное сходящееся альтернативное аккомодационное косоглазие с гиперметропией средней степени одного глаза	3	20,00±(0,19-40,19)
Содружественное сходящееся косоглазие с гиперметропией средней степени, анизометропией $Hm \pm 4/\pm 3D$ , амблиопия	2	13,33±(3,87-30,53)
Сходящееся косоглазие частичный врожденный птоз, дальзоркий астигматизм обоих глаз, 0,4 в/о 0,5// 0,6 в/о 0,7	1	6,66±(6,18-19,50)
Содружественное, сходящееся, операционное левостороннее косоглазие с гиперметропией слабой степени обоих глаз	1	6,66±(6,18-19,50)
Врожденное содружественное косоглазие, гиперметропия слабой степени обоих глаз	1	6,66±(6,18-19,50)
Сходящееся косоглазие, недостаточная конвергенция OD, гиперметропия сл. степени	2	13,33±(3,87-30,53)
Альтернативное сходящееся косоглазие, гиперметропия сл. ст. OD, амблиопия	2	13,33±(3,87-30,53)
Сходящееся косоглазие	2	13,33±(3,87-30,53)

Примечание: различия между группами носят недостоверный характер ( $p > 0,1$  или  $p > 0,5$ ).

Таблица 2

## Показатели (медиана и межквартильный размах) видов внимания и мышления, мотивации, зрительного восприятия и успеваемости по предметам у первоклассников с наличием нарушений глазодвигательного аппарата (косоглазие) и без них

Виды тестов	Все дети без косоглазия (n=20) Медиана (межквартильный размах)	Все дети с косоглазием (n=16) Медиана (межквартильный размах)*	Достоверность различий, (p) по критерию Wilcoxon
Внимание (по тесту Тулуз-Пьерона) скорость выполнения теста, число знаков в минуту	33,1 (30,55-36,90)	27,65 (21,4-30,95)*	0,0001
Внимание (по тесту Тулуз-Пьерона) коэффициент точности выполнения теста, %	0,96 (0,90-0,97)	0,92 (0,90-0,97)*	0,001
Уровень мышления, баллы	11 (10-11)	9 (8-9,5)*	0,0001
Мотивация к образовательной деятельности, баллы	23,0 (20-25)	20,5 (18,5-25,5)*	0,0001
Средний балл по зрительному восприятию, баллы	52,0 (48-52,5)	46 (42-50)*	0,0001
Гештальт, баллы	3 (2,5-3)	2 (2-2)*	0,0001
Письмо, баллы	4 (4-5)	3 (3-4)*	0,0001
Математика, баллы	4,5 (4-5)	3,5 (3-4)*	0,0001
Чтение, баллы	5 (5-5)	5 (4-5)*	0,0001
Средний балл успеваемости по 3 предметам, баллы	13 (12-15)	11,5 (9,5-13*)	0,0001

\* различия статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

**Процент первоклассников (M±m) с нарушением глазодвигательного аппарата (косоглазие) и без него, в том числе имеющих различные школьные трудности, перечень которых представлен в таблице**

№ п/п	Группы исследуемых	M; m	Школьные трудности											
			1	2	3	4	5	6	7	8а	8б	8в	9	10
1	Все дети без косоглазия (n=15)	M	13,33	6,67	6,67	13,33	6,67	13,33	0,00	13,33	13,33	13,33	13,33	0,00
		m	8,78	6,44	6,44	8,78	6,44	8,78	0,00	8,78	8,78	8,78	8,78	0,00
2	Все дети с косоглазием (n=15)	M	33,33	33,33	26,67	26,67	20,00	40,00	26,67	40,00	20,00	20,00	40,00	40,00
		m	12,17	12,17	11,42	11,42	10,33	12,65	11,42	12,65	10,33	10,33	12,65	12,65
Различия между ними			-	-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	p<0,01
1	Все девочки с косоглазием (n=6)	M	33,33	50,00	33,33	50,00	33,33	66,67	33,33	50,00	33,33	16,67	50,00	50,00
		m	19,25	20,41	19,25	20,41	19,25	19,25	19,25	20,41	19,25	15,21	20,41	20,41
2	Все мальчики с косоглазием (n=9)	M	20,00	13,33	13,33	6,67	6,67	13,33	13,33	20,00	6,67	13,33	20,00	20,00
		m	13,33	11,33	11,33	8,31	8,31	11,33	11,33	13,33	8,31	11,33	13,33	13,33
Различия между ними			-	-	-	-	-	p<0,05	-	-	-	-	-	-
Различия между девочками (1) и мальчиками (2) с косоглазием и без него			-	-	-	-	-	P1-1 <0,05	-	-	P1-1 <0,05	-	-	P1-1 <0,05
№ п/п	Группы исследуемых	M; m	Школьные трудности											
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1	Все дети без косоглазия (n=15)	M	6,67	13,33	0,00	13,33	0,00	13,33	0,00	33,33	6,67	0,00	0,00	20,00
		m	6,44	8,78	0,00	8,78	0,00	8,78	0,00	12,17	6,44	0,00	0,00	10,33
2	Все дети с косоглазием (n=15)	M	33,33	20,00	20,00	26,67	20,00	20,00	13,33	33,33	26,67	26,67	13,33	20,00
		m	12,17	10,33	10,33	11,42	10,33	10,33	8,78	12,17	11,42	11,42	8,78	10,33
Различия между ними			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1	Все девочки с косоглазием (n=6)	M	50,00	33,33	33,33	50,00	16,67	33,33	16,67	50,00	33,33	16,67	16,67	16,67
		m	20,41	19,25	19,25	20,41	15,21	19,25	15,21	20,41	19,25	15,21	15,21	15,21
2	Все мальчики с косоглазием (n=9)	M	13,33	6,67	6,67	6,67	13,33	6,67	6,67	13,33	13,33	20,00	6,67	13,33
		m	11,33	8,31	8,31	8,31	11,33	8,31	8,31	11,33	11,33	13,33	8,31	11,33
Различия между ними			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Различия между девочками (1) и мальчиками (2) с косоглазием и без него			P1-1 <0,05	P1-1 <0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

15,93 баллов,  $p<0,01$ ), самооценочной (13,09 против 14,0 баллов,  $p<0,01$ ) и межличностной (17,00 против 17,10 баллов,  $p<0,01$ ) тревожности, по уровню мотивации к образовательной деятельности (табл 2). Таким образом, нам удалось выявить негативные моменты, приводящие детей с косоглазием к неадекватности восприятия окружающего мира и к снижению уровня развития всех зрительных функций.

Также нами установлено (табл. 3), что дети с косоглазием чаще имели школьные трудности, чем дети контрольной группы, в том числе у них чаще наблюдался сильный нажим и тремор при письме, т.е. трудность № 7 (26,67% против 0,0%\*), а также ухудшение почерка, пропуски и замены при письме под диктовку (трудность № 10), что показано для всех детей (40,05% против 0,0%\*) и для девочек (50,0% против 0,0%\*). Кроме того, девочки с косоглазием имели еще ряд школьных трудностей, в том числе у них отмечался неустойчивый почерк при письме (№ 6 – 66,67% против 16,67%\*), замена согласных букв, близких по звучанию (№ 8б – 33,33% против 0,0%\*), ухудшение почерка и замены при списывании (№ 11 – 50,0% против 0,0%\*).

Не исключено, что повышение частоты формирования этих школьных трудностей связано с нару-

шением БЗ, которое не выявляется при диагностике нарушения бинокулярного зрения с помощью цветотеста.

Показано также (табл. 2), что наличие косоглазия снижает успешность образовательной деятельности. У детей с косоглазием ниже оценки по письму, чтению и математике и общий балл.

Очевидно, что нарушение БЗ, неустойчивость фиксации взора, снижение точности локализации объектов и способности к оценке пространственного взаиморасположения, снижение остроты стереозрения и плоскостного зрения, отмеченное в литературе [12] препятствует успешности образовательной деятельности несмотря на наличие выраженных компенсаторных процессов. Это согласуется и с мнением других авторов [15], согласно которым даже небольшие отклонения в развитии базовых функций зрения могут оказывать негативное влияние на процессы, необходимые для образовательной деятельности.

Касаясь причин, приводящих к нарушению зрительного восприятия, внимания и успешности образовательной деятельности у детей с косоглазием, можно предположить, что на ранних этапах онтогенеза на фоне косоглазия (до начала проведения коррекционной работы) происходит задержка в развитии

зрительного восприятия ребенка. Предполагаем, что этими факторами и обусловлено снижение успешности обучения у детей с косоглазием, а именно: снижением внимания, снижением ЗВ, и, в определенной степени, психологической причиной (осознание косметического дефекта), что, преимущественно, характерно для девочек. Таким образом, нарушения базовых зрительных функций (первичные нарушения) приводят к своеобразию зрительного восприятия, реализующегося в условиях нарушенного зрения (вторичные нарушения).

Недостаточность зрительного восприятия (замедленность процесса опознавания и снижение его продуктивности: неспецифичность узнавания, фрагментарность др.), имеющая место у лиц с нарушениями зрения, в детском возрасте усугубляется как возрастными особенностями зрительного восприятия, так и своеобразием психофизического развития в условиях зрительной депривации. Это, в свою очередь, детерминирует возникновение у данного контингента значительных затруднений в процессе восприятия предметов и объектов окружающего мира: трудности в определении формы, величины, цвета, пространственного расположения предметов и временной последовательности, телесности предметов, расстояния между ними, глубины пространства, в осуществлении зрительно-пространственной ориентировки, в соотношении предметов, в восприятии движущихся объектов и др. Все это предопределяет общую обедненность предметных представлений, снижение чувственного опыта из-за чего у детей с нарушениями зрения появляются отклонения в двигательной сфере, нарушения в пространственной ориентировке, качественное снижение речевого развития при выполнении заданий на описание объектов реального мир и другие трудности.

Результаты исследования, свидетельствуют о том, что дети с косоглазием требуют контроля за развитием ЗВ и при его недостаточном развитии – дополнительных корригирующих занятий.

## Выводы

1. 22% первоклассников г. Кирова имеют косоглазие.
2. Частота этого вида патологии не зависит от пола. Не исключено, что осложненное течение беременности повышает риск развития косоглазия.
3. Косоглазие снижает уровень психических процессов (память, мышление, эмоциональную сферу, мотивацию к обучению) и приводит к снижению остроты зрения (до 0,60–0,69 по таблице Д.А. Сивцева), нарушению бинокулярного зрения (у 13,33% детей), к снижению помехоустойчивости и константности ЗВ (девочки), уровню внимания (судя по точности выполнения теста Тулуз-Пьерона, девочки).
4. Косоглазие повышает вероятность формирования школьных трудностей (№ 6, 7, 8Б, 10 и 11), снижает успеваемость по письму, чтению и математике (девочки). По этой причине дети с косоглазием требуют контроля за развитием ЗВ и психических функций и своевременной его коррекции.

## Список литературы

1. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Сугрובה Г.А. Дифференцированное влияние функциональной зрелости коры и регуляторных структур мозга на показатели познавательной деятельности у детей 7–8

- лет // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 5. С. 14–20.
2. Васильева Н.Н., Рожкова Г.И. Возрастная динамика фузионных резервов, измеренных при помощи циклопических тест-объектов с маркерами // Сенсорные системы. 2009. Т. 23. № 1. С. 40–50.
3. Грачева М.А., Рожкова Г.И. Стереострота зрения: основные понятия, методы измерения, возрастная динамика // Сенсорные системы. 2012. Т. 26. № 4. С. 259–279.
4. Жукова Е.А. Острота зрения, зрительное восприятие и факторы, влияющие на них у младших школьников: дис. ... канд. биол. наук. Киров, 2004 г.
5. Жукова Е.А., Коротаева К.Н., Емельянова М.А. Взаимосвязь показателей остроты зрения с процессами восприятия пространства у младших школьников. Евразийский союз ученых, XIII международная научно-практическая конференция: «Современные концепции научных исследований» г. Москва, № 4(13). 2015 г. стр. 91–93.
6. Жукова Е.А., Коротаева К.Н. Показатели остроты зрения младших школьников г. Кирова в зависимости от пола. Актуальные проблемы современной науки // Материалы Международной молодежной научно-практической конференции. г. Нефтекамск, НИЦ «Наука и образование». 2015. С. 38–39.
7. Жукова Е.А., Попова М.А., Шушканова Е.Г. Возрастная динамика показателей остроты ближнего и дальнего зрения у школьников на протяжении первых четырех лет обучения // Вятский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 51–56.
8. Жукова Е.А., Шушканова Е.Г., Емельянов И.С., Попова М.А. Восприятие размера зрительных изображений школьниками с различной остротой зрения // Вятский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 47–51.
9. Жукова Е.А., Попова М.А., Шушканова Е.Г. Возрастная динамика показателей остроты ближнего и дальнего зрения у школьников на протяжении первых четырех лет обучения // Вятский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 51–56.
10. Зотова А.А., Волокитина Т.В. Особенности зрительного восприятия детей 6–8 лет с нарушением зрения // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1; URL: [www.science-education.ru/101-5620](http://www.science-education.ru/101-5620) (дата обращения 01.03.2012).
11. Климова А.Е. Специфика развития творческого воображения у дошкольников с нарушением зрения // Студенческий научный форум 2012: материалы IV междунар. студ. электрон. науч. конф., 15 февр. – 31 марта 2012 г. / РАЕ. М., 2012. С. 16–22. URL: <http://www.rae.ru/forum2012/268/1428> (дата обращения 01.03.2012)
12. Копаева В.Г. Глазные болезни. М.: Медицина. 2002. 560 с.
13. Морозова Л.В., Звягина Н.В. Уровень развития структурных компонентов зрительного восприятия детей как показатель психофизиологической зрелости // Вестник Поморского университета. 2003. Т. 2. № 4. С. 48–55.
14. Парамей О.В., Сидоренко Е.И. Влияние патологии перинатального периода на рефрактогенез, частоту и характер заболеваний глаз у детей // Вестник офтальмологии. 1999. Т. 115. № 6. С. 32–34.
15. Подугольникова Т.А., Рожкова Г.И. Зрительная работоспособность дошкольников и первоклассников с нормальным и нарушенным бинокулярным зрением // Дефектология. 2001. № 2. С. 56–61.

16. Рожкова Г.И., Токарева В.С. Таблицы и тесты для оценки зрительных способностей. М.: Владос, 2001.

17. Рожкова Г.И., Токарева В.С., Ващенко Д.И., Васильева Н.Н. Возрастная динамика остроты зрения у школьников. I. Бинокулярная острота зрения для дали // Сенсорные системы. 2001. Т. 15. № 1. С. 47.

18. Рожкова Г.И., Токарева В.С., Ващенко Д.И. и др. Возрастная динамика остроты зрения у школьников. II. Бинокулярная острота зрения для разных расстояний // Сенсорные системы. 2001. Т. 15. № 3. С. 266.

19. Rozhkova G.I., Tokareva V.S. Zhukova E.A. Relationship between distance dependence of visual acuity and refraction in junior school children // Сенсорные системы. 2007. Т. 21. № 1. С. 60–71.

## References

1. Bezrukikh M.M., Machinskaya R.I., Sugrobova G.A. Differential impact of functional maturation of the brain cortex and regulatory structures in the performance of cognitive activity in children 7-8 years. *Human Physiology*, 1999, vol. 25. no 5, pp.14–20.

2. Vasilieva N.N. Rozhkova G.I. Age dynamics fusional reserves, measured using the cyclopean test objects with markers. *Sensory Systems*, 2009, vol. 23, no 1, pp. 40–50.

3. Grachev M.A. Rozhkova G.I. Stereoostrota view: basic concepts, measurement methods, age dynamics. *Sensory Systems*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 259–279.

4. Zhukova E.A. *Ostrota zreniya, zritel'noe vospriyatie i faktory, vliyayushchie na nikh u mladshikh shkol'nikov* [Visual acuity, visual perception and the factors influencing them at younger schoolboys] (PhD Thesis), Kirov, 2004

5. Zhukova E.A., Korotaeva K.N., Emelyanov M.A. *Vzaimosvyaz' pokazateley ostroty zreniya s protsessami vospriyatiya prostranstva u mladshikh shkol'nikov. Evraziyskiy soyuz uchenykh, XIII mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya: «Sovremennye kontseptsii nauchnykh issledovaniy»*. [Correlation of visual acuity with the processes of perception of space in primary school children. Eurasian Union of Scientists, XIII International Scientific-practical conference «Modern concepts of scientific research»]. Moscow, no. 4 (13), 2015, pp. 91–93.

6. Zhukova E.A., Korotaeva K.N. *Pokazateli ostroty zreniya mladshikh shkol'nikov g. Kirova v zavisimosti ot pola. Aktual'nye problemy sovremennoy nauki // Materialy Mezhdunarodnoy molodezhnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [Indicators acuity younger students Kirov depending on gender. Actual problems of modern science. Proc. of the International Youth Scientific and Practical Conference]. Neftekamsk, SIC «Science and Education», 2015, pp. 38–39.

7. Zhukova E.A., Popov M.A., Shushkanova E.G. Age dynamics of indicators of the severity of the near and far vision in school for the first four years of training. *The medical newsletter of Vyatka*, 2011, no. 2, pp. 51–56.

8. Zhukova E.A., Shushkanova E.G., Emelyanov I.S., Popov M.A. Visual perception of the size of images with students of varying visual acuity. *The medical newsletter of Vyatka*, 2011, no. 2, pp. 47–51.

9. Zhukova E.A., Popov M.A., Shushkanova E.G. Age dynamics of indicators of the severity of the near and far vision in school for the first four years of training. *The medical newsletter of Vyatka*, 2011, no. 2, pp. 51–56.

10. Zotova A.A. Volokitina T.V. Features of the visual perception of children of 6-8 years with visual impairment. *Modern problems of science and education*. 2012, no. 1. Available at: URL: [www.science-education.ru/101-5620](http://www.science-education.ru/101-5620) (accessed 01.03.2012).

11. Klimova A.E. *Spetsifika razvitiya tvorcheskogo voobrazheniya u doshkol'nikov s narusheniem zreniya. Studencheskiy nauchnyy forum 2012: materialy IV mezhdunar. stud. elektron. nauch. konf., 15 fevr. – 31 marta* [Specificity of development of creative imagination in preschool children with visual impairments. Student Research Forum 2012: mater. IV Intern. stud. electron. scientific. Conf., Feb 15–March 31], RAE, Moscow. 2012, pp. 16–22. Available at: URL: <http://www.rae.ru/forum2012/268/1428> (accessed 01.03.2012.)

12. Kopaeva V.G. *Glaznye bolezni* [Eye diseases]. Moscow: Medicine, 2002, 560 p.

13. Morozova L.V., Zvyagina N.V. The level of development of the structural components of the visual perception of children as a measure psychophysiological maturity. *Pomor University Bulletin*, 2003, vol. 2, no. 4, pp. 48–55.

14. Paramei O.V. Sidorenko E.I. Influence of perinatal pathology at refractogenesis, the frequency and nature of eye diseases in children. *Journal of Ophthalmology*, 1999, vol. 115, no. 6, pp. 32–34.

15. Podugolnikova T.A., Rozhkova G.I. The visual performance of preschoolers and first-graders with normal and impaired binocular vision. *Defectology*, 2001, no. 2, pp. 56–61.

16. Rozhkova G.I., Tokarev B.C. *Tablitsy i testy dlya otsenki zritel'nykh sposobnostey* [Tables and tests for assessment of visual abilities]. Moscow: Vlados, 2001.

17. Rozhkova G.I., Tokareva V.S., Vashchenko D., Vasilieva N.N. Age dynamics of visual acuity among schoolchildren. I. binocular visual acuity for distance. *Sensory Systems*, 2001, vol. 15, no 1, p. 47.

18. Rozhkova G.I., Tokareva V.S., Vashchenko D.I. et al. Age dynamics of visual acuity among schoolchildren. II. Binocular visual acuity to different distances. *Sensory Systems*, 2001, vol. 15, no. 3, p. 266.

19. Rozhkova G.I., Tokareva V.S. Zhukova E.A. Relationship between distance dependence of visual acuity and refraction in junior school children. *Sensory Systems*, 2007, vol. 21, no. 1, p. 60–71.

УДК 614.275–614.35

## ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: КОНТУРЫ ЕВРАЗИЙСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ

Мазин П.В.

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [ang-car-sur-maz@mail.ru](mailto:ang-car-sur-maz@mail.ru)

Современная фармакоэкономика и доказательная медицина в России развивается под доминирующим влиянием западного научно-пара-

дигмального дискурса. Понятийный аппарат этих теоретических систем не учитывает многих разновидностей экономических издержек. Как следствие, многофазная система клинических исследований оборачивается огромными транзакционными издержками для отечественной медицинской и фармацевтической промышленности. Маркетинговые стратегии крупнейших зарубежных производителей медицинской техники и лекарств не прозрачны. Поэтому для успешного и конкурентного импортзамещения в российском здравоохранении необходим критический пересмотр основ фармакоэкономики и доказательной медицины, основанный на принципах возрождения государственного суверенитета и определяющего государственного влияния на рынки.

Ключевые слова: фармакоэкономика, доказательная медицина, клинико-экономический анализ, фармако-экономическое моделирование, медицинская логика, ТНК, ВОЗ, оценка медицинских технологий, геополитика, импортзамещение, автаркия, брендирование.

## OF EVIDENCE-BASED MEDICINE AND PHARMACOECONOMICS AS EURASIAN ALTERNATIVE

Mazin P.V.

*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru*

**In Russia modern evidence-based medicine and pharmacoeconomics are under strong influence of the western scientific paradigm. But such a conceptual framework does not take into consideration many types of economic costs and expenses. That is why multiphase system of clinical trials brings numerous intolerable costs for Russian manufacturers of drugs and medical devices. Marketing strategies of the most powerful western companies lack transparency. Therefore critical revision of pharmacoeconomics and evidence-based medicine is necessary for successful and competitive import substitution in the Russian Health Care. They should be based on the principals of state sovereignty and the dominant state regulative power for the markets.**

Key words: pharmacoeconomics, evidence-based medicine, clinic-economical analysis, pharmaco-economic modeling, medical logic, multinational corporation, WHO, HTA, geopolitics, import substitution, autarchy, branding.

Клинико-экономический и фармако-экономический анализ биомедицинских и фармакологических технологий, изделий и методов лечения широко применяются в российском и зарубежном здравоохранении на протяжении десятилетий [13, 14, 20]. Хотя за последнее время этот комплекс исследовательских приложений смог продемонстрировать ряд инноваций, включая, например, отдельные типы фармако-экономического моделирования [8], все острее назревает вопрос о соответствии парадигмальных основ как фармакоэкономики, так и доказательной медицины в целом макроэкономической и геополитической специфике евразийского макрорегиона.

Подавляющее большинство российских фармако-экономических исследований сегодня выполняется с использованием стандартного набора устоявшихся показателей: COI, CER, CUA, QUALY и др [13, 20]. Однако эти оценки позволяют уверенно делать выводы в микроэкономических масштабах (одна или несколько медицинских организаций, сравнительное клиническое исследование или их серия) и несколько оторваны от более крупных масштабов региона или национального здравоохранения. Проблемой так же является и то, что как фармакоэкономика, так и вся доказательная медицина в их современном виде [17] являются детищем западной, «атлантистской» науки. Возникают неприятные вопросы о:

- адекватности этих доктринальных комплексов для достижения производственно-технологической автаркии<sup>1</sup> и, в конечном счете, защиты российского государственного суверенитета в сегментах биомедицинской и фармацевтической индустрии [5, 7];
- степени влияния антироссийских глобалистских структур и ризомы<sup>2</sup> транснациональных корпораций (ТНК) на становление этих доктрин [5, 6, 12];
- сущности этих доктрин как одного из рычагов так называемого «внешнего управления», сдерживающего развитие импортзамещения в нашей стране [7, 15].

Существует несколько групп противоречий, обосновывающих критический подход к утвердившимся в российской науке основам фармакоэкономики и доказательной медицины:

**1) Западная парадигма доказательной медицины и фармакоэкономики беззащитна перед фактором хаоса.** Исторически она основывалась на традициях позитивизма с апологизацией детерминизма, причинно-следственных связей, механицизма, редукционизма (все объективное должно быть объяснено через математический аппарат, все теории должны быть фальсифицируемы и подтверждены экспериментально) [16]. Ею последовательно отрицаются категории гегелевской субстанции, широкоохватное «полевое» и системное мышление, идеи витализма. Напротив, насаждаются зависимость от затратных инструментальных методик, гиперспециализация и узкое «алгоритмизированное» мышление. Однако подобный тренд в медицинской науке и фармакоэкономике имеет отчетливые ограничения.

Во второй половине XX века появились работы по «динамическому хаосу», то есть такому состоянию систем, в котором на их конечные параметры влияют сколь угодно малые случайные возмущения (феномен «крыла бабочки») [2]. К примеру, в фармакологии – это исчезающе-слабые воздействия лекарств на эмбрион, приводящие к врожденным уродствам (4-месячный плод и взрослый организм к таким влияниям устойчивы). В макроэкономическом/геополитическом масштабах «крыло бабочки» – факторы, искажающие «свободный рынок», хозяйственные и производственные процессы, а также показатели здоровья больших групп населения.

Таким образом, благодаря наработкам Э. Лоренса, И. Пригожина и ряда других ученых в картине мироздания появились «области русел» и «области джокеров» (концепты Г. Малинецкого, Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН) [18]. Для первых позитивистская/детерминистская парадигма адекватна. Для вторых – нужна другая логика и другие научно-исследовательские парадигмы. Фармако-

логия и фармакоэкономика имеют дело с «областями джокеров», когда речь идет об эмбриотоксических и туморогенных эффектах фармагентов, о нелинейных феноменах взаимодействия лекарственных средств, а также о региональных, общенациональных и глобальных рынках лекарств и медизделий. Существующие системы дизайна клинических исследований, оценки медицинских технологий (healthcare technologies assessment, HTA) и фармако-экономического анализа оказываются здесь бессильны.

**2) Западная парадигма медицины не учитывает существенные информационные качества рынков.** Одним из первых, кто констатировал проблемы макроэкономической организации в медицине и фармакологии, был нобелевский лауреат в области экономики Кеннет Эрроу, который отметил, что «рынки здравоохранения» отличаются наибольшими рисками и наименьшей определенностью [1]. С фундаментальной статьи Эрроу начинались большие кластеры исследований по АСИММЕТРИЧНОСТИ РЫНОЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ (Нобелевские премии по экономике 1996, 2001) [1, 9]. Суть этого феномена заключается в том, что продавец знает о своем продукте гораздо больше покупателя, в том числе о недостатках продукта. Отсюда возникают интернальные эффекты рыночной сделки, как дополнительные издержки покупателя, а также экстернальные эффекты, как дополнительные издержки третьих лиц. Доказательная медицина и фармакоэкономика на сегодняшний день отчего-то не имеют адекватных данной проблематике понятийных баз.

Классические наборы фармакоэкономических показателей затрат/издержек обычно сводятся к двум обширным классам – прямые (direct costs, DC) и непрямые (indirect costs, IC) [11, 13]. Непрямые издержки включают в себя непрямые медицинские и немедицинские/социальные. Так же существуют подразделения на материальные и нематериальные затраты [11, 13]. Проблема в том, что разные кластеры этих показателей зачастую весьма слабо детерминируют друг друга. Например, «прямые» суррогатные точки (биомаркеры) даже в масштабных исследованиях неоднозначно и непредсказуемо влияют на «опосредованные» (клинические исходы) [20]. Та же проблема соотношения между «конечными точками» индивидуального (QALY, LYG) и популяционного (смертность, заболеваемость, инвалидизация) уровня. Другой пример – зачастую непредсказуемый характер корреляций между показателями групп «затраты-эффективность», порога «готовность платить» и «влияние на бюджет» [14]. При больших масштабах клинических исследований (десятки тысяч участников) таковые оказываются подвержены взмахам «крыла бабочки», поскольку актуальны факторы из «областей джокеров» (регионально-хозяйственный масштаб) и гистологически-микроциркуляторных масштабов (каждый пациент-участник имеет свои генетические особенности, норму реакции в разнообразных ландшафтно-климатических условиях).

Производители большинства лекарственных средств на российском рынке – зарубежные ТНК [9, 12], а пресловутое «импортзамещение» набирает у нас обороты с неоправданным замедлением. Проблема интернальных эффектов (дополнительные издержки госбюджетов и медицинских организаций) и экстернальных эффектов (дополнительные издержки пациентов) от импорта лекарств надзорными инстан-

циями нашего здравоохранения и медицинским сообществом в должном объеме не исследуются. Вместо этого преобладает борьба за качество медицинской помощи ЗА СЧЕТ лечащего врача и защита прав пациентов ОТ лечащего врача.

**3) Западная парадигма доказательной медицины и фармакоэкономики не конкретизирует многие виды издержек.**

Трансакционные издержки (Р. Коуз, нобелевская премия по экономике 1991) – потери на выполнение работ/услуг в рамках контрактов/обязательств между субъектами делового оборота (затраты времени, сырья, других ресурсов, амортизация оборудования и др., затрудняющие и замедляющие осуществление и завершение сделок) [9]. Трансакционные издержки – своеобразное «трение рынка», и выделяются следующие их типы:

3.1) Издержки измерения. В диагностике они начинаются с погрешностей и артефактов аппаратуры, становящихся причиной врачебных ошибок. Так же с издержками измерения связаны проблемы использования суррогатных и конечных точек как ориентиров при оценке затрат на разных уровнях от индивидуальных до государственных, проблемы сопоставления оригинальных препаратов и генериков, и воспроизводимости высоких фармтехнологий и др.

3.2) Издержки работы с рыночной информацией. В контексте здравоохранения они определяются зачаточным уровнем оценки фармацевтических технологий в РФ, непрозрачностью исследовательских и маркетинговых стратегий крупнейших западных ТНК, непропорциональным «креном» служб надзора здравоохранения РФ в сторону «борьбы за качество медпомощи» вместо реверс-инженеринга и глубокой оценки импортируемых товаров.

3.3) Издержки заключения контракта и спецификации/защиты прав собственности (громоздкая конкурсная процедура, кризис кредитования отечественных производств, проблема «крышевания» 90-х, «оффшорная» составляющая госзаказной дистрибуции на российском медико-фармацевтическом рынке).

3.4) Издержки оппортунистического поведения (коррупция, импортируемая инфляция, бюрократия, саботаж «майских указов» Президента РФ).

Альтернативные издержки – потери деловой/рыночной активности в сравнении с наиболее оптимальным использованием ресурсов за период времени (чаще всего сопоставление альтернатив от вложения в реальный сектор по сравнению с размещением на банковских депозитах). Для организации практического здравоохранения вопрос об альтернативах, как правило, встает при бюджетировании госзаказа. Самый яркий пример – расходы на «топовую» радиологическую аппаратуру. Цена одного 64-срезового томографа в эпоху «тучных нулевых» могла составить альтернативу томографа попроще (8 срезов) с несколькими рабочими станциями в сумме с ангиографом да еще и с несколькими ультразвуковыми сканерами среднего класса. Очевидно, что второй вариант оснащения более функционален и обеспечит более высокое качество медицинского обслуживания для больницы. Тем не менее, историческим фактом стало повсеместное предпочтение дорогостоящих сканеров с максимальной срезовостью, что к 2009-10 годам вылилось в знаменитое «дело томографов». Другой пример альтернатив выбора в медицине – ди-

лемма между дорогим «брендовым» лекарством и несколькими генериками, когда денег на полный курс лечения из нескольких препаратов не хватает. Или использование адьювантов, значительно снижающих стоимость полного курса лечения, что только начинается [11].

**Таким образом, понятийный кластер «издержек» фармакоэкономики гораздо бедней и уже понятийных массивов «издержек» в собственно-экономическом «нобелевском» их понимании.** Следовательно, сущность международно-правовых институтов, регулирующих биомедицинские и фармакологические исследования, все же необходимо рассматривать в ракурсе геополитической борьбы [5–7,15], которая и приводит к зафиксированным доктринальным искажениям.

Сегодня нельзя однозначно утверждать, что «трехсторонние гармонизированные правила», стандарты *good clinical practice* (GCP) и современная парадигма доказательной медицины [13, 17] служит только лишь защите прав пациента, высоким принципам гуманизма, обеспечению чистоты медицинского эксперимента и профилактике медицинских преступлений. Эти нормативы исторически являются следствием усилий американских экспертов из *Food & drug Administration* (FDA) и сходных регуляторных структур. То есть, они произрастают из мира «дешевых денег» и доступных кредитов в мировой валюте [6]. Однако в так называемых «развивающихся» странах мировой периферии, к коим сегодня относится и РФ, деньги «дорогие» и кредит для реального сектора в достаточной степени не доступен. Такая макроэкономическая среда оставляет место только для внутренних ресурсов развития инноваций и предприятий. Вот здесь-то и оказывается, что навязанная всем комплексом «доказательной медицины» и «трехсторонних гармонизированных правил» громоздкая регистрационная процедура с 3-фазным каскадом клинических исследований обеспечивает непреодолимость «входных барьеров» глобального рынка и лавинообразный рост трансакционных издержек для квазиатлантической фарминдустрии (к которой относятся и российские производители) на самом чувствительном этапе – этапе разработки и внедрения новых препаратов. Новейшая история пресловутых санкций и допинговая дискриминация российского спорта подтверждают версию о том, что доступ к глобальному лидерству в любой сфере регулируется сегодня политическими, силовыми, а отнюдь не рыночно-экономическими или международно-правовыми способами. При этом так называемая «трансляционная медицина» по-прежнему выглядит как фейк-обманка, по существу проблему не решающая [3].

**Отечественное здравоохранение, медицинскую промышленность и фармацевтику спасет только независимая, «евразийская» фармакоэкономика и «евразийская» доказательная медицина,** оставляющая шанс отечественному производителю, несмотря на недоступность кредита и «дорогие» деньги. Для их развития на первом этапе необходима независимая медицинская и клиническая логика [10], а также критический анализ всех зарубежных доктрин. И здесь вскроется много «сюрпризов». Станет сомнительным соответствие нормам ВТО со стороны переработанных по капиталовложениям маркетинговых программ крупнейших зарубежных ТНК, не являя, как соотносящихся с вложениями в «научные разработ-

ки» [19]. Все крупные клинические исследования, результаты которых ложатся в основу брендинга и продвижения товаров этих корпораций, сегодня производятся вне РФ, без контроля российской медицинской общественностью всех этапов от пре-клиники и рандомизации до статистической обработки [4].

Крупнейшие зарубежные ТНК не заинтересованы в уменьшении расходов на лекарственное обеспечение на всех уровнях бюджетирования, потому избегают подробных исследований адьювантных тактик лечения. Все потому, что адьювантные тактики способствуют не только решению узких клинических задач, но и представляют «фланговые» массивы данных, невероятно актуальных для решения многих масштабных фармакологических, макроэкономических и даже геополитических проблем.

На втором этапе развития «евразийской модели» возникнут независимые дефинитивные практики для любого внешнеполитического и внешнеэкономического диалога по тематике здравоохранения, его администрирования, исследований и производств. Это станет логической основой для приложения «мягкой силы» на уровне ВОЗ, зарубежных ТНК, крупных конкурирующих держав и сходных структур.

Наконец, третий этап состоится в виде победы над внутренними издержками производителей и всей системы, для чего придется предпринимать следующие шаги:

Обеспечить единообразие допуска к лечебной и научно-медицинской работе. Медицинская правоспособность не должна искусственно дробиться. Доступ к медицинской деятельности медработника или больницы должен означать параллельный доступ к любой научно-исследовательской активности без дополнительных аккредитаций, защит, дипломов и подтверждений. Для профилактики высокорисковых моментов в клинических исследованиях статей УК РФ ограничений на этапе планирования и заключений этических комитетов вполне достаточно.

Необходима тотальная сетевая интеграция всех субъектов медицинской деятельности на основе электронных компьютерных технологий в единую национальную систему по модели «тотальной когорты». Этот подход является своеобразным продолжением концепции советского кибернетика В.М. Глушкова, применительно к здравоохранению. Парк суперкомпьютеров, технологии фаерволов (региональная web-защита) и возможности интернета вполне позволяют это сделать уже сегодня. Если вся информация по медицинским услугам на территории страны будет заноситься в единую базу данных, на каком-то этапе развития надобность в громоздкой многоцентровой организации клинических исследований отпадет, это можно будет делать в несколько «кликов» и вполне открыто, подконтрольно для любых авторизованных членов медицинского сообщества.

Все поставки медтехники, инструментария, расходников и лекарств должны осуществляться через государственную монопольную структуру, организованную по типу госкорпорации. Учредителями должны быть РФ, Российская Академия наук и консолидированное медицинское сообщество. Только так можно обеспечить научный подход к глубокому анализу себестоимости импортируемой продукции, ее реверс-инжинирингу. Целью импорта должна быть доступность для пациентов через снижение «входных» цен, а не через возделенную прибыль

поставщика. Процветающую на сегодняшний день госзаказную фарцовку медтехники и фармпрепаратами через разных частных дистрибьюторов пора прекращать, равно как и многолетние бесплодные разговоры о так называемых «частно-государственных партнерствах». Этому должно быть противопоставлено полноценное госрегулирование поставок для больниц и предельно открытое ценообразование.

Ссылки:

<sup>1</sup>Автаркия – фактическая геополитическая самостоятельность державы в распоряжении ресурсами, владении технологиями и контроле территорий, необходимая для достижения суверенитета как провозглашенной, юридически оформленной независимости.

<sup>2</sup>Ризома – постмодернистский концепт, отражающий децентрализованную парадоксальную структуру и широко используемый западными геополитиками для приложения «сетевых эффектов», «мягкой силы», осуществления «цветных революций».

### Список литературы

1. Arrow K.J. Uncertainty and the welfare economics of medical care // *American Ec. Rew.* 1963. Vol. 53. p. 941–973.
2. Davies P. The cosmic blueprint. Templeton Found. Press Edit., 2004. 254 p.
3. Ашихмин Я.И. Трансляционная медицина: новая надежда или коварный замысел фармацевтической промышленности? // *Фармакогенетика и фармакоэкономика*. 2015. № 1. С. 40–44.
4. Власов В.В. Новые технологии вводят в заблуждение: обзор приемов достижения положительного результата в исследовании медицинского вмешательства // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010. Т. 45, № 3. с. 4–11.
5. Дугин А.Г. Геополитика. Москва: «Гаудеамус», «Академический проект», 2011. 584 с.
6. Катасонов В.Ю. Хозяева денег: 100-летняя история ФРС. М.: «Алгоритм», 2014. 288 с.
7. Коровин В.М. Удар по России. Геополитика и предчувствие войны. СПб: «Питер», 2014. 304 с.
8. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов // *Фармакоэкономика (теория и практика)*. 2014. Т. 2, № 2. С. 9–15.
9. Курс экономической теории / Под ред. Чепурина М.Н., Киселевой Е.А. Киров: «АСА», 2004. 831 с.
10. Мазин П.В., Резцов О.В. Медицинская и клиническая логика как наука и учебная дисциплина // *Вятский медицинский вестник*. 2015. № 3. С. 45–47.
11. Мазина Н.К. Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.
12. Международные экономические отношения / Под ред. Ливенцева Н.Н. М: ТК Велби, «Прспект», 2005. 648 с.
13. Решетников А.В., Шамигурина Н.Г., Алексеева В.М., и др. Применение клинико-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности). М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 179 с.
14. Серпик В.Г., Ягудина Р.И. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и ана-

лиза «затраты-эффективность» – создание «3D»-фармакоэкономической модели // *Фармакоэкономика (теория и практика)*. 2014. Т. 2, № 3. С. 4–8.

15. Стариков Н.В. Национализация рубля. Путь к свободе России. СПб: «Питер», 2013. 336 с.

16. Сточик А.М., Затравкин С.Н. Научная революция в медицине последней четверти XIX – первой половине XX века. Причины и механизм научной революции // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015; 23 (1): 53–58.

17. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера, 2004. 352 с.

18. Хайтун С.Д. От эргодической гипотезы к фрактальной картине мира. Москва: ЛЕНАНД, 2016. 256 с.

19. Чернышева Н.А. Россия в ВТО: Проблемы и перспективы. Москва: «МГИМО-Университет», 2013. 232 с.

20. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика (теория и практика)*. 2015. Т. 3, № 1. С. 7–16.

### References

1. Arrow K.J. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *American Ec. Rew.*, 1963, vol. 53, pp. 941–973.
2. Davies P. The cosmic blueprint. Templeton Found. Press Edit., 2004, 254 p.
3. Ashikhmin Ya.I. Translyatsionnaya meditsina: novaya nadezhda ili kovarnyy zamysel farmatsevticheskoy promyshlennosti? *Farmakogenetika i farmakoeconomika*, 2015, no.1, pp. 40–44.
4. Vlasov V.V. Novye tekhnologii vvodyat v zabluzhdenie: obzor priemov dostizheniya polozhitel'nogo rezul'tata v issledovanii meditsinskogo vmeshatel'stva. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2010, vol. 45, no.3, pp. 4–11.
5. Dugin A. G. *Geopolitika*. [Geopolitics], Moscow: Gaudeamus, «Akademicheskiiy projekt», 2011, 584 p.
6. Katasonov V.Yu. *Khozyaeva deneg: 100-letnyaya istoriya FRS*. [The owners of the money: 100 years of the fed's history], Moscow: Algoritm, 2014, 288 p.
7. Korovin V.M. *Udar po Rossii. Geopolitika i predchuvstvie voyny*. [Strike on Russia. Geopolitics and the premonition of war]. St. Petersburg: Piter, 2014, 304 p.
8. Kulikov A.Yu., Litvinenko M.M. Metodologicheskie osnovy modelirovaniya pri provedenii farmakoeconomicheskikh issledovaniy: raznye urovni slozhnosti i raznaya tsennost' poluchennykh rezul'tatov. *Farmakoeconomika (teoriya i praktika)*, 2014, vol. 2, no.2, pp. 9–15.
9. Chepurina M.N., Kiseleva E.A. (eds). *Kurs ekonomicheskoy teorii*. [Course of economic theory], Kirov: ASA, 2004, 831 p.
10. Mazin P.V., Reztsov O.V. Meditsinskaya i klinicheskaya logika kak nauka i uchebnaya distsiplina. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2015, no. 3. pp. 45–47.
11. Mazina N.K. *Sistemnyy podkhod k obosnovaniyu primeneniya regulyatorov energeticheskogo obmena v skhemakh farmakoterapii i ozdorovleniya*. [A systematic approach to the rationale for the use of energy metabolism regulators in regimens and improvement], (PhD Thesis), Tomsk, 2007. 46 p.
12. Liventsev N.N. (ed). *Mezhdunarodnye*

*ekonomicheskie otnosheniya*. [International economic relations], Moscow: TK Velbi, «Prospekt», 2005, 648 p.

13. Reshetnikov A.V., Shamshurina N.G., Alekseeva V.M., et al. *Primenenie kliniko-ekonomicheskogo analiza v meditsine (opredelenie sotsial'no-ekonomicheskoy effektivnosti)*. [The use of clinico-economic analysis in medicine (determining socio-economic efficiency)], Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 179 p.

14. Serpik V.G., Yagudina R.I. O vozmozhnostyakh sovmeshcheniya analiza «vliyaniya na byudzhets» i analiza «zatraty-effektivnost'» – sozdanie «3D»-farmakoecono-micheskoy modeli. *Farmakoeconomika (teoriya i praktika)*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 4–8.

15. Starikov N.V. *Natsionalizatsiya rublya. Put' k svobode Rossii*. [The nationalization of the ruble. The path to freedom of Russia]. St. Petersburg: Piter, 2013, 336 p.

16. Stochik A.M., Zatravkin S.N. Nauchnaya revolyutsiya v meditsine posledney chetverti XIX – pervoy polovine XX veka. Prichiny i mekhanizm nauchnoy revolyutsii. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2015; 23(1): 53–58.

17. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny*. [Clinical epidemiology. Evidence-based medicine]. Moscow: Media Sfera, 2004, 352 p.

18. Khaytun S.D. *Ot ergodicheskoy gipotezy k fraktal'noy kartine mira*. [From the ergodic hypothesis to the fractal picture of the world], Moscow: LENAND, 2016, 256 p.

19. Chernysheva N.A. *Rossiya v VTO: Problemy i perspektivy*. [Russia in the WTO: Problems and prospects], Moscow: MGIMO-Universitet, 2013, 232 p.

20. Yagudina R.I., Babiy V.V. Metodologicheskie osnovy analiza effektivnosti meditsinskikh tekhnologiy pri provedenii farmakoeconomicheskikh issledovaniy. *Farmakoeconomika (teoriya i praktika)*, 2015, vol. 3, no.1, pp. 7–16.

ления различного возраста Новосибирской области по данным обращаемости за медицинской помощью в 2004–2014 годы показал увеличение показателя заболеваемости: 1) у детей на 461,0 % (с 1501,1 до 1962,4 %) со средним уровнем 1734,7 ± 233,6 % заболеваний, а у подростков на 401,3 % (с 1012,9 до 1414,2 %) со средним уровнем 1213,6 ± 200,7 % заболеваний, где разница – 59,7 % с амплитудой разброса по годам – 32,9 %; 2) у взрослых на 35,5 % (с 491,2 до 526,7 %) со средним уровнем 509,3 ± 18,1 % заболеваний, а у населения старше трудоспособного возраста на 85,8 % (с 2013,3 до 2099,1 %) со средним уровнем 2035,2 ± 63,9 % заболеваний, где разница – 50,3 % с амплитудой разброса по годам – 45,8 %. Уровень обращаемости за медицинской помощью выше и темп прироста показателя заболеваемости выше у детей, чем у подростков, и у населения старше трудоспособного возраста, чем у взрослых. Выявлены различия в структуре классов болезней, способствующие планированию профилактических мероприятий с учетом возраста населения.

Ключевые слова: заболеваемость, население разных возрастных групп, динамический анализ.

## DYNAMIC COMPARISON OF MORBIDITY IN DIFFERENT AGE POPULATION COHORTS IN NOVOSIBIRSK REGION

<sup>1</sup>Pogodina V.A., <sup>2</sup>Babenko A.I., <sup>2</sup>Babenko E.A., <sup>2</sup>Guselnikova H.A.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52), e-mail: vera-pogodina@yandex.ru

<sup>2</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Laboratory of strategic planning in health care, Novokuznetsk, Russia (654041, Novokuznetsk, Kemerovo region, Kutuzov Street, 23), e-mail: bai@centercem.ru

Information from Rosstat collections has been analyzed due to calculation of an average morbidity rate with fluctuation amplitude for some years. Comparative analysis of morbidity in different age population groups in Novosibirsk region was based on the frequency of application for health care in 2004 – 2014. It showed incidence increase in: 1) children – 461.0 % (from 1501.1 to 1962.4 %) with an average level of 1734.7 ± 233.6 % diseases; in adolescents – 401.3 % (from 1012.9 to 1414.2 %) with an average level of 1213.6 ± 200.7 % diseases whereas the difference was – 59.7 % with fluctuation amplitude for some years – 32.9 %; 2) in adults – 35.5 % (from 491.2 to 526.7 %) with an average level of 509.3 ± 18.1 % diseases; in the population of advanced age – 85.8 % (from 2013.3 to 2099.1 %) with an average level of 2035.2 ± 63.9 % diseases, where the difference was 50.3 % with fluctuation amplitude for some years 45.8 %. The rating of application for health care is higher, the rate of incidence increase is higher in children than in adolescents and older people of working age than in adults. Variations in the structure of classes of diseases have been found out. This fact contributes to the planning of prevention measures in different age groups.

УДК 614.1:616-00-053(571.14)

## ДИНАМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КОНТИНГЕНТОВ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Погодина В.А., <sup>2</sup>Бабенко А.И., <sup>2</sup>Бабенко Е.А., <sup>2</sup>Гусельникова Н.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52), e-mail: vera-pogodina@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБНГ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, лаборатория стратегического планирования в здравоохранении», Новокузнецк, Россия (654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23), e-mail: bai@centercem.ru

Вычислением среднего показателя заболеваемости с амплитудой колебания по годам изучалась информация статистических сборников Росстат. Сравнительный анализ показателей заболеваемости насе-

Key words: incidence, different age groups of population, dynamic analysis.

## Введение

Заболееваемость отдельных возрастных групп имеет свои особенности, определяемые не только анатомо-физиологическим различием, но и возможностями оказания лечебно-профилактической медицинской помощи, образом и условиями жизни, связанными с социально-экономическим развитием региона [1]. В источниках информации указывается, что в Российской Федерации, включая Новосибирскую область, наблюдается выраженная тенденция ухудшения состояния здоровья населения различного возраста [2].

Весь потенциал здоровья в значительной степени формируется в детском и подростковом возрасте. В последние десятилетия в Новосибирской области отмечаются неблагоприятные сдвиги в здоровье детского населения, характеризующиеся ростом функциональных расстройств, хронических болезней и снижением показателей физического развития [3]. Степень утраты здоровья населения позволяет отразить показатели заболеваемости, а её структура дает возможность определить приоритетные профилактические мероприятия при организации медицинской помощи.

Цель исследования: провести сравнительную характеристику динамики показателей общей заболеваемости детей и подростков, взрослого контингента и населения старше трудоспособного возраста Новосибирской области по данным обращаемости за медицинской помощью в 2004–2014 годы.

## Материал и методы

Оценка общей заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью населения Новосибирской области осуществлялась через исследование данных официальных статистических сборников (Федеральная служба государственной статистики (Росстат)) за период 2004–2014 годы: 1) «Здравоохранение в России» [4]; 2) «Российский Статистический Ежегодник. Глава: «Здравоохранение» [5].

При изучении проблемы: 1) применялись методы: а) социологический (аналитическое обсуждение и «качественный контент-анализ»), определяющий специфические признаки статистических данных в официальных документах; б) статистические (вычисление среднего показателя с амплитудой колебания по годам и динамический анализ), позволяющие рассмотреть всю генеральную совокупность контингентов различного возраста (детей (0–14 лет), подростков (15–17 лет), взрослое население (с 18 лет), население старше трудоспособного возраста (женщин с 55 лет и мужчин с 60 лет)), составить динамические ряды и преобразовать их в относительные величины (экстенсивные и интенсивные), которые сравнить между собой; при этом определить последовательность классов болезней на основе МКБ-10 [6] за установленный промежуток времени; 2) обработка материалов осуществлялась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и стандартного статистического пакета типа SPSS, версия 11.5.

## Результаты исследования

Для более углубленного понимания распространённости патологий и возможной необходимости совершенствования организации медицинской помощи изучался уровень общей заболеваемости и приоритет классов болезней среди детей и подростков, взрослого контингента и населения старше трудоспособного возраста в Новосибирской области за период 2004–2014 годы.

По результатам исследования установлено, что имело место увеличение показателя заболеваемости: 1) (таблица 1) у детей на 15,4% (с 1501,1 до 1962,4 ‰) со средним уровнем  $1734,7 \pm 233,6$  ‰ заболеваний и приростом в среднем на 1,5% в год, а у подростков на 30,2% (с 1012,9 до 1414,2 ‰) со средним уровнем  $1213,6 \pm 200,7$  ‰ заболеваний и приростом в среднем на 3,0% в год; 2) (таблица 2) у взрослого контингента на 7,2% (с 491,2 до 526,7 ‰) со средним уровнем  $509,3 \pm 18,1$  ‰ заболеваний и приростом в среднем на 0,7% в год, тогда как у населения старше трудоспособного возраста на 4,3% (с 2013,3 до 2099,1 ‰) со средним уровнем  $2035,2 \pm 63,9$  ‰ заболеваний и приростом в среднем на 0,4% в год.

Таблица 1

### Сравнительная динамика общей заболеваемости детей и подростков Новосибирской области за 2004–2014 годы

Год	Показатель (на 1000 детского населения)		Темп прироста / убыли (%)	
	Дети	Подростки	Дети	Подростки
2004	1501,1	1012,9	0,1	3,5
2005	1700,6	1086,3	13,3	7,2
2006	1679,0	1132,2	- 1,3	4,2
2007	1855,7	1233,0	10,5	8,9
2008	1811,0	1233,2	- 2,4	0,0
2009	1900,1	1300,2	4,9	5,4
2010	1830,9	1222,6	- 3,6	- 6,0
2011	1968,3	1313,2	7,5	7,4
2012	1875,5	1286,7	- 4,7	- 2,0
2013	1962,4	1414,2	4,6	9,9
2014	1962,4	1414,2	4,6	9,9
В среднем за период с 2004 года по 2014 год	$1734,7 \pm 233,6$	$1213,6 \pm 200,7$	15,4	30,2

Сравнительная динамика общей заболеваемости взрослого населения и населения старше трудоспособного возраста Новосибирской области за 2004–2014 годы

Год	Показатель (на 1000 населения)		Темп прироста / убыли (%)	
	Взрослое население	Население старше трудоспособного возраста	Взрослое население	Население старше трудоспособного возраста
2004	491,2	-	1,1	-
2005	496,6	-	1,1	-
2006	501,2	-	0,9	-
2007	503,2	-	0,4	-
2008	514,3	-	2,2	-
2009	527,4	2013,3	2,5	8,6
2010	523,4	1971,3	- 0,8	- 2,1
2011	501,3	1976,6	- 4,2	0,3
2012	498,9	1989,3	- 0,5	0,6
2013	526,7	2099,1	5,6	5,5
2014	526,7	2099,1	5,6	5,5
В среднем за период 2004–2014 годов у взрослых и 2009–2014 год у населения старше трудоспособного возраста	509,3 ± 18,1	2035,2 ± 63,9	7,2	4,3

Сравнительная характеристика уровня и структуры заболеваемости детей и подростков Новосибирской области по отдельным классам болезней (в среднем за 2004–2014 годы)

Название заболевания (класс МКБ-10)	Заболеваемость на 1000 детского населения		Амплитуда разброса по годам (‰)		Удельный вес (%)	
	Дети	Подростки	Дети	Подростки	Дети	Подростки
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (класс I)	100,9	72,3	± 19,4	± 29,0	5,8	5,9
Новообразования (класс II)	3,2	3,3	± 1,1	± 1,1	0,2	0,3
Болезни крови, кроветворных органов (класс III)	11,0	8,2	± 3,2	± 4,5	0,6	0,7
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс IV)	7,6	18,8	± 1,6	± 6,3	0,4	1,5
Болезни нервной системы (класс VI)	23,7	28,0	± 7,2	± 4,6	1,4	2,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата (класс VII)	54,3	41,4	± 4,8	± 3,4	3,2	3,4
Болезни уха и сосцевидного отростка (класс VIII)	45,6	23,3	± 7,5	± 5,0	2,6	1,9
Болезни системы кровообращения (класс IX)	4,7	12,2	± 1,2	± 1,4	0,3	1,0
Болезни органов дыхания (класс X)	1167,7	632,9	± 188,8	± 131,2	67,8	52,0
Болезни органов пищеварения (класс XI)	57,3	46,2	± 8,6	± 6,4	3,3	3,8
Болезни кожи и подкожной клетчатки (класс XII)	77,3	78,1	± 11,6	± 19,4	4,5	6,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII)	27,7	42,5	± 6,1	± 2,9	1,6	3,5
Болезни мочеполовой системы (класс XIV)	30,9	51,9	± 3,9	± 7,5	1,8	4,3
Врожденные аномалии (класс XVII)	8,1	1,9	± 1,2	± 0,7	0,5	0,2
Травмы, отравления (класс XIX)	103,1	155,3	± 14,8	± 39,1	6,0	12,8
Всего	1734,7	1213,6	± 233,6	± 200,7	100,0	100,0

**Сравнительная характеристика уровня и структуры заболеваемости взрослого населения (в среднем за 2004–2014 годы) и населения старше трудоспособного возраста (в среднем за 2009–2014 годы) Новосибирской области**

Название заболевания (класс МКБ-10)	Заболеваемость на 1000 населения		Амплитуда разброса по годам (%)		Удельный вес (%)	
	Взрослое население	Население старше трудоспособного возраста	Взрослое население	Население старше трудоспособного возраста	Взрослое население	Население старше трудоспособного возраста
Некоторые инфекционные заболевания (класс I)	28,9	19,5	± 4,2	± 0,6	5,0	3,8
Новообразования (класс II)	12,7	22,6	± 2,6	± 1,6	2,2	4,5
Болезни крови, кровеносных органов (класс III)	2,9	2,4	± 0,4	± 0,1	0,5	0,5
Болезни эндокринной системы (класс IV)	10,2	16,0	± 0,8	± 2,0	1,8	3,2
Болезни нервной системы (класс VI)	7,4	8,2	± 0,4	± 1,4	1,3	1,6
Болезни глаза (класс VII)	22,9	39,4	± 1,3	± 1,4	3,9	7,8
Болезни уха (класс VIII)	18,0	25,1	± 1,0	± 1,1	3,1	4,9
Болезни системы кровообращения (класс IX)	29,6	57,2	± 4,1	± 8,2	5,1	11,3
Болезни органов дыхания (класс X)	135,4	117,2	± 10,6	± 13,2	23,3	23,1
Болезни органов пищеварения (класс XI)	19,6	26,2	± 2,6	± 3,8	3,4	5,2
Болезни кожи и подкожной клетчатки (класс XII)	38,6	31,0	± 10,6	± 2,6	6,7	6,1
Болезни костно-мышечной системы (класс XIII)	21,2	27,5	± 1,2	± 0,5	3,7	5,4
Болезни мочеполовой системы (класс XIV)	39,8	30,5	± 3,3	± 3,1	6,9	6,0
Осложнения беременности, родов (класс XV)	93,4	-	± 7,4	-	16,1	-
Травмы, отравления (класс XIX)	99,4	84,6	± 10,9	± 9,6	17,1	16,7
Всего	580,1	507,3	± 61,0	± 49,1	100,0	100,0

Среди отдельных классов болезней наиболее высокий уровень представлен: 1) (таблица 3) у детей заболеваниями органов дыхания (1167,1‰), травмами и отравлениями (103,1‰), инфекционными и паразитарными болезнями (109,9‰), занимающими три первых ранговых места, так же определённую значимость имеют болезни кожи и подкожной клетчатки (77,3‰), патология органов пищеварения (57,3‰), находящиеся на четвёртом и пятом ранговых местах, при этом на указанные классы болезней приходится 87,4% от всех заболеваний; а у подростков несколько иными приоритетами – заболеваниями органов дыхания (632,9‰), травмами и отравлениями (155,3‰), патологией кожи и подкожной клетчатки (78,1‰), находящимися на первых позициях, а далее располагаются инфекционные и паразитарные болезни (72,3‰), заболевания мочеполовой системы (51,9‰), где удельный вес значимости выше перечисленных болезней составляет 81,4%; 2) (таблица 4) у взрослого контингента заболеваниями органов дыхания (135,4‰), травмами и отравлениями (99,4‰), осложнениями беременности и родов (93,4‰), занимающими три первых ранговых места, так же определённую значимость имеют заболевания мочеполовой системы (39,8 ‰), патология кожи

и подкожной клетчатки (38,6 ‰), находящиеся на четвёртом и пятом ранговых местах, при этом на указанные классы болезней приходится 70,1% от всех заболеваний; тогда как, у населения старше трудоспособного возраста другими приоритетными болезнями – заболеваниями органов дыхания (117,2‰), травмами и отравлениями (84,6‰), патологиями системы кровообращения (57,2‰), находящимися на первых позициях, а далее располагаются заболевания глаза и его придаточного аппарата (39,4 ‰), болезни кожи и подкожной клетчатки (31,0‰), где удельный вес значимости выше перечисленной патологии составляет 65,0%.

Остальные классы заболеваний у исследуемого населения в Новосибирской области имели меньшую распространенность, и их сравнение не представляло большого статистического значения.

#### Обсуждение результатов

Российские научные исследователи по специальностям – социологическим, экономическим, медицинским, включая «общественное здоровье и здравоохранение» – утверждают, что в Российской Федерации, в том числе и в Новосибирской области с 1990 года отмечается повышение показателя

заболеваемости и указывают на некоторые отличия в структуре патологий у населения различных возрастных групп [7, 8]. Сравнение средних показателей заболеваемости, классов болезней с учётом возраста контингента демонстрирует характеристику и особенность распространённости патологий и обращаемости за медицинской помощью.

Сопоставляя показатели заболеваемости населения в Новосибирской области за 2004–2014 годы установлены различия по возрасту. Разница в росте между уровнем заболеваемости: 1) у детей (461,0 %) и подростков (401,3 %) составила 59,7 % с различием в амплитуде разброса по годам – 32,9 %, что свидетельствует о более высоком темпе изменения показателя заболеваемости у детей; 2) у взрослого контингента (35,5 %) и населения старше трудоспособного возраста (85,8 %) составила 50,3 % с различием в амплитуде разброса по годам – 45,8 %, что подтверждает более высокий темп изменения показателя заболеваемости у населения старше трудоспособного возраста.

Контингенты отдельных возрастных групп имеют неодинаковый образ жизни. У детей и подростков доминирует процесс обучения. У населения взрослого и старше трудоспособного возраста преобладает трудовая или другая деятельность. Следовательно, имеющаяся патология также будет разной.

Основные различия в распространённости патологий в Новосибирской области за изучаемый период характеризуются более значимым уровнем: 1) врождённых аномалий (на 76,5%), болезней уха и сосцевидного отростка (на 48,9%), заболеваний органов дыхания (на 45,8%), некоторых инфекционных и паразитарных болезней (на 28,3%), заболеваний крови и кроветворных органов (на 25,5%), болезней глаза и его придаточного аппарата (на 23,8%), заболеваний органов пищеварения (на 19,4%) у детей, а болезней системы кровообращения (на 159,6%), заболеваний эндокринной системы и расстройства питания с нарушениями обмена веществ (на 147,4%), болезней мочеполовой системы (на 68,0%), патологий костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 53,4%), травм и отравлений (на 50,6%), заболеваний нервной системы (на 18,1%) у подростков; 2) некоторых инфекционных и паразитарных болезней (32,5%), патологий мочеполовой системы (на 23,4%), заболеваний кожи и подкожной клетчатки (на 19,7%), болезней крови и кроветворных органов (на 17,2%), травм и отравлений (на 14,9%), заболеваний органов дыхания (на 13,4%) у взрослого контингента, тогда как патологий системы кровообращения (на 93,2%), новообразований (на 78,0%), болезней глаза и его придаточного аппарата (на 72,1%), заболеваний эндокринной системы и расстройства питания с нарушениями обмена веществ (на 56,9%), патологий уха и сосцевидного отростка (на 39,4%), заболеваний органов пищеварения (на 33,7%), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 29,7%) у населения старше трудоспособного возраста.

### Заключение

Динамический анализ показателей общей заболеваемости населения разного возраста в Новосибирской области за период 2004–2014 годы определил, что обращаемость за медицинской помощью выше и имеется более высокий темп прироста показателя заболеваемости у детей, чем у подростков и у населения старше трудоспособного возраста, чем у взрослых. Выявлены различия в структуре основных клас-

сов болезней, определяющих распространённость патологии и обращаемость отдельных возрастных контингентов населения за медицинской помощью, а также способствующие коррекции организации медицинской службы.

### Список литературы

1. *Россошанский А.И.* Оценка качества жизни населения: обзор методологических подходов // Молодой ученый. 2013. № 11. С. 436–443.
2. *Шабунова А.А.* Здоровье населения в России: состояние и динамика: монография. Вологда: Институт социально-экономического развития территорий Российской академии наук, 2010. 176 с.
3. *Денисов А.П., Бабенко А.И., Кун О.А., Банюшевич И.А.* Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей раннего возраста. Омск: Сибирский государственный университет физической культуры и спорта, 2015. 70 с.
4. *Здравоохранение в России. 2014. Статистический сборник.* Росстат. Москва: Статистика России, 2014. 378 с.
5. *Российский статистический ежегодник. 2014. Статистический сборник.* Росстат. Москва: Статистика России, 2014. 693 с.
6. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр.* Москва: Медицина, 1995. 170 с.
7. *Сурмач М.Ю.* Качество жизни, связанное со здоровьем, как предмет изучения социологии медицины // Социология. 2011. № 2. С. 98–102.
8. *Смагулов Н.К., Ажиметова Г.Н.* Роль факторов окружающей среды в формировании уровня здоровья населения // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 11(1). С. 57–60.

### References

1. *Rossoshanskiy A.I.* Assessment of the quality of life of the population: a review of methodological approaches. *Molodoy uchenyy*, 2013, no. 11. pp. 436–443.
2. *Shabunova A.A.* *Zdorov'e naseleniya v Rossii: sostoyanie i dinamika: monografiya.* Volodga: Institut sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya territoriy Rossiyskoy akademii nauk, 2010, 176 p.
3. *Denisov A.P., Babenko A.I., Kun O.A., Banyushevich I.A.* *Mediko-sotsial'nye aspekty formirovaniya zdorov'ya detey rannego vozrasta* [Medical and social aspects of formation of health of young children] Omsk: Sibirskiy gosudarstvennyy universitet fizicheskoy kul'tury i sporta, 2015, 70 p.
4. *Zdravookhranenie v Rossii. 2014. Statisticheskiy sbornik.* Rosstat. [Health care in Russia. 2014. Statistical Yearbook. Rosstat]. Moscow: Statistika Rossii, 2014, 378 p.
5. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik. 2014. Statisticheskiy sbornik.* Rosstat [Statistical Yearbook. 2014. Statistical Yearbook. Rosstat]. Moscow: Statistika Rossii, 2014, 693 p.
6. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desyatyy peresmotr* (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health. Tenth revision). Moscow: Medicine, 1995, 170 p.
7. *Surmach M.Yu.* Quality of life related to health, as the subject matter of sociology of medicine. *Sotsiologi*, 2011, no. 2, pp. 98–102.
8. *Smagulov N.K., Azhimetova G.N.* The role of environmental factors in shaping the health of the population. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'noy obrazovaniya*, 2013, no. 11(1), pp. 57–60.

УДК 614.253.5

## КАДРОВАЯ СИТУАЦИЯ НА РЫНКЕ ТРУДА СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В ОТДАЛЕННОМ ОТ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА РАЙОНЕ

Чаганова Е.В., Мухачева Е.А., Шипицына В.В.

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: 100-odna@mail.ru

Целью исследования явилось изучение кадровой ситуации на рынке труда среднего медицинского персонала медицинской организации в отдаленном от областного центра районе для определения прогноза вакансий. В статье изучены такие характеристики как укомплектованность, текучесть, возрастной состав, стаж работы и профессионально-квалификационная характеристика среднего медицинского персонала в медицинском учреждении сельской местности. Необходимо около пяти лет для укомплектования средним медперсоналом медицинской организации в Кировской области.

Ключевые слова: средний медицинский персонал, укомплектованность, текучесть кадров, профессионально-квалификационный состав, кадровая ситуация, рынок труда среднего медицинского персонала.

## THE HUMAN RESOURCES SITUATION ON THE PARAMEDICAL PERSONNEL MARKET IN THE RURAL DISTRICT

Chaganova E.V., Mukhacheva E.A., Shipitsina V.V.

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street 112.), e-mail: e-mail: 100-odna@mail.ru

The aim of the study was to investigate the human resource situation on the paramedical personnel market in a hospital in the rural part of Kirov region and to determine the vacancy forecast. The article presents such features as staffing level, personnel turnover, personnel age groups, working experience, personal and qualification characteristics of paramedical personnel in a health care providing unit in the rural district. It may require about five years to staff health care providing units completely with paramedical personnel in Kirov region.

Key words: paramedical personnel, staffing rate, personnel turnover, personal and qualification characteristics, human resource situation, the paramedical personnel market.

### Введение

В настоящее время в здравоохранении Российской Федерации трудится 1 млн. 366 тыс. работников, при этом укомплектованность сестринским персона-

лом составляет 69,7%, а показатель обеспеченности средними медработниками составляет 94,9 на 10 тыс. населения [6]. Соотношение между численностью среднего медицинского и врачебного персонала в России в два раза ниже, чем в большинстве развитых стран и составляет 1:2,2 (оптимальным соотношением является не менее 3–5 медсестер на 1 врача) [1, 2]. Несмотря на ежегодную подготовку более 250 тыс. молодых специалистов со средним профессиональным медицинским образованием в практическом здравоохранении много лет наблюдается отрицательная динамика численности кадров [6]. Дефицит среднего медицинского персонала усугубляется постоянным оттоком из отрасли в первую очередь молодых специалистов, который превышает 70 тысяч человек в год (Голикова Т.А., 2010). Сложившаяся ситуация приводит к старению медицинских кадров. Так, доля работников, достигших пенсионного возраста и продолжающих трудиться после назначения пенсии, составляет от 10 до 30%, а с учетом лиц предпенсионного возраста доходит до 50–60% [3]. Возникновение проблем, связанных с дефицитом кадров [3] медицинского персонала, диктует необходимость совершенствования кадровой политики. В сложившейся ситуации, используя потенциал динамики процесса управления средним звеном медицинского персонала, можно достичь оптимальной расстановки кадров на основе совершенствования планирования, подбора, распределения, контроля и оценки труда медицинских работников [4].

Сегодня подготовлена законодательная база: разработан и введен в действие целый ряд правовых документов, определяющих стратегию развития сестринского дела в РФ: приказы МЗ РФ № 210 от 03.07.2002 г. «О концепции кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации»; № 418 от 31.12.2002 г. «О кадровом обеспечении здравоохранения»; решение Коллегии МЗ РФ от 17.12.2002 г. № 18 «Кадровое обеспечение здравоохранения в условиях выполнения государственного задания на подготовку специалистов», однако желаемых результатов состояния кадров в медицинских учреждениях до сих пор не получено [1, 2, 3, 5].

### Материал и методы

В соответствии с целью объектом исследования явились медицинские сестры ФКУ Больницы УФСИН России по Кировской области в количестве 76 человек. Средний возраст среднего медицинского персонала составил  $40,4 \pm 7,8$  лет. Выпускники ГБОУ СПО «Кировский медицинский колледж» в количестве 30 человек, средний возраст составил  $20,5 \pm 0,8$  лет. Изучены первичные отчетные документы ФКУ Больницы УФСИН России по Кировской области Ф-30 «Сведения о ЛПУ», Ф-17 «Сведения по кадрам».

### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что в целом по больнице укомплектованность медицинскими сестрами составляет 75,3%. В том числе по отделениям: в пределах нормы укомплектованы педиатрическое отделение (100%) и поликлиника (94,5%); меньше всего укомплектованы терапевтическое (66,6%), хирургическое (70,5%) и акушерско-гинекологическое (83,3%) отделения.

Коэффициент текучести кадров в целом по больнице составляет (7,86%), что превышает допу-

стимулю величину естественной текучести кадров в медицинских учреждениях (3–5%). Наибольшая текучесть по отделениям преобладает в терапевтическом (16,6%) и хирургическом (17,6%) отделениях. Это связано, вероятно, со спецификой работы в этих отделениях (большая нагрузка на медицинских сестер: много «тяжелых» пациентов, большое количество процедур). Наименьшая текучесть наблюдается в педиатрическом (0%) отделении и поликлинике (2,7%).

Для изучения возрастного состава среднего медицинского персонала были выделены возрастные группы: молодой возраст (до 30 лет), средний возраст (от 31 до 40 лет), предпенсионный возраст (от 41 до 50 лет) и пенсионеры (от 50 лет). Анализ возрастного состава среднего звена медицинского персонала в медицинской организации показал преобладание пенсионного (31,5%) и предпенсионного (26,4%) возрастов, меньшая часть медицинского персонала молодого (19,7%) и среднего (22,4%) возраста. В акушерско-гинекологическом, педиатрическом отделениях и поликлинике в преобладающем большинстве работает средний медицинский персонал пенсионного возраста (50%, 36,4% и 34,3% соответственно), а в педиатрическом отделении значительную часть составляют медсестры предпенсионного возраста (27,3%). В хирургическом и терапевтическом отделениях специалисты среднего звена молодого возраста преобладают (41,6% и 37,5% соответственно). Средний возраст медицинских сестер и фельдшеров составляет  $40,4 \pm 7,8$  лет.

Чтобы проанализировать стаж работы среднего медицинского персонала отделений, медицинские сестры были разделены на 4 группы: от 1 до 5 лет, от 6 до 15 лет, от 16 до 25 лет и свыше 25 лет. В акушерско-гинекологическом, хирургическом, педиатрическом отделениях и поликлинике преобладают медицинские сестры со стажем работы от 16 до 25 лет (50%, 41,7%, 36,4% и 37,2% соответственно). В педиатрическом, акушерско-гинекологическом отделениях и поликлинике значительную долю составляют средние медработники со стажем работы свыше 25 лет (36,4%, 30% и 28,6% соответственно). В хирургическом и педиатрическом отделениях медицинские сестры со стажем работы от 6 до 15 лет составили 6% и 9% соответственно, в педиатрическом отделении и поликлинике – со стажем от 1 до 5 лет (18,2% и 11,4% соответственно). По лечебно-профилактическому учреждению в целом преобладают медицинские сестры со стажем работы от 15 до 25 лет (38,2%) и свыше 25 лет (27,6%), наименьшую часть составляют специалисты со стажем от 1 до 5 лет (14,4%).

Профессионально-квалификационная характеристика среднего медицинского персонала анализировалась по наличию и уровню квалификационных категорий у медицинских сестер. Исследование профессионально-квалификационного состава среднего медицинского персонала выявило, что в целом по больнице без категории 77,6% среднего медицинского персонала, имеют категорию лишь 19,7%, из них с высшей категорией 4%, с I категорией 9,2%, со II категорией 6,6% среднего медицинского персонала. Не имеет квалификационных категорий средний медицинский персонал поликлиники в 88,6% случаев, хирургического отделения – в 83,3% случаев, терапевтического отделения – в 75% случаев, педиатрического отделения – в 72,7% случаев, и акушер-

ско-гинекологического отделения – в 60% случаев. В акушерско-гинекологическом отделении преобладают медицинские сестры со II категорией. Их доля составляет 30%. В хирургическом отделении и поликлинике преобладают медсестры с I категорией, соответственно 16,6% и 5,7%. В педиатрическом отделении преобладает средний медицинский персонал с высшей квалификацией – 18,2%.

Рынок труда среднего медперсонала Верхнекамского района Кировской области представлен выпускниками медицинского колледжа г. Кирова, медицинскими сестрами-членами семей военно-обязанных, приехавших из других регионов РФ для прохождения службы в п.г.т. Лесной. Количество приехавших медицинских сестер-членов семей военно-обязанных составило 5 человек за 2014 год. Суммарный дефицит среднего медперсонала на 2014 год составляет: свободные ставки 13 человек, работающие пенсионеры 24 человека. С учетом высвобождения 37 мест в 2014 году необходимо принять 37 человек. В 2011–2014 гг. не проводилось целевое обучение среднего медицинского персонала в медицинских колледжах за счет организации.

Для исследования трудовой мотивации выпускников ближайшего медицинского колледжа был проведен опрос выпускников ГБОУ СПО «Кировский медицинский колледж» в количестве 30 человек. Средний возраст респондентов составил  $20,5 \pm 0,8$  лет. Всего медицинский колледж выпустил в 2014 году 120 медсестер, из них 5 из Верхнекамского района. Мнения выпускников распределились следующим образом. Собираются работать после окончания медицинского колледжа в практическое здравоохранение лишь 80% опрошенных. В активном поиске работы находятся лишь 55% опрошенных. 70% респондентов не информированы о такой больнице, как ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области, находящейся в п.г.т. Лесной. 90% не информированы о том, что при поступлении на работу в ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области предоставляется служебное жилье на период работы, а также предоставляется ежемесячная льгота на оплату услуг ЖКХ. Никто из опрошенных не собирается прийти на работу в ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области, 10% могли бы порекомендовать ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области своим коллегам.

## Выводы

Таким образом, укомплектованность штатов ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области – 75,3%, самая низкая в терапевтическом «66,6%» и хирургическом отделении (70,5%). Текучесть составляет 7,86%, наибольшая в хирургическом (17,6%) и терапевтическом (16,6%) отделениях. Преобладают медицинские сестры пенсионного возраста 31,5%, особенно в акушерско-гинекологическом отделении (50%), педиатрическом (36%) и поликлинике (34,3%), что приведет при увольнении пенсионеров к резкому снижению процента укомплектованности. 77,6% медсестер не имеют профессиональную категорию. Преобладают медицинские сестры со стажем работы от 15 до 25 лет (38,2%), в акушерско-гинекологическом отделении от 15 до 25 лет (50%) и в педиатрическом отделении со стажем свыше 25 лет (36,4%). При дефиците 37 человек среднего медицинского персонала и результатам опроса выпускников медицин-

ского колледжа необходимо около пяти лет для укомплектования средним медперсоналом ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области. Так же необходимо разработать рекомендации для оптимального решения проблем кадрового обеспечения ФКУ Больница УФСИН России по Кировской области.

### Список литературы

1. Андреева И.Л. Состояние сестринского дела в Российской Федерации / И.Л. Андреева // Главная медицинская сестра. 2009. № 12. С. 13–20.
2. Белая Н.В. «К вопросу о понимании кадрового обеспечения на современном этапе» // Ползуновский альманах. 2011. № 4/2. С. 249–253.
3. Двойников С.И. III Всероссийский съезд средних медицинских работников: с традициями милосердия – в век инноваций! // Главная медицинская сестра. 2009. № 9. С. 5–8.
4. Дорошенко Г.В. Менеджмент в здравоохранении: учеб. пособие. М.: ФОРУМ: ИНФА-М, 2008. 160 с.
5. Здравоохранение России: вчера, сегодня, завтра // Сестринское дело. 2008. № 5. С. 7–12.
6. Программа развития сестринского дела в Российской Федерации на 2010–2020 годы [Электронный ресурс]: URL: <http://www.arhmedcolleg.ru/sites> (дата обращения: 05.09.2013).

### References

1. Andreeva I.L. *Glavnaya medicinskaya sestra*, 2009, no. 12, pp. 13–20.
2. Belaya N.V. *Polzunovskiy al'manah*, 2011, no. 4/2, pp. 249–253.
3. Dvoynikov S.I. *Glavnaya medicinskaya sestra*, 2009, no. 9, pp. 5–8.
4. Doroshenko G.V. *Menedzhment v zdravooohranenii* [Management in health care: a training manual]. Moscow, 2008. 160 p.
5. *Zdravooohranenie Rossii: vchera, segodnya, zavtra.*, *Sestrinskoe delo*, 2008, no. 5, pp. 7–12.
6. *Programma razvitiya sestrinskogo dela v Rossiyskoy Federatsii na 2010–2020 gody* [Elektronnyi resurs]: Available at: URL: <http://www.arhmedcolleg.ru/sites> (accessed 05.09.2013).

УДК 615.12:339.137.2

## ИЗУЧЕНИЕ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ АПТЕКИ

Шипицына В.В., Мухачева Е.А., Чаганова Е.В.

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [shipitsynavera@gmail.ru](mailto:shipitsynavera@gmail.ru)

Целью исследования явилось изучение конкурентоспособности аптеки на примере общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Сортим» в сравнении с другими аптеками п. Нижнесортимский для разработки рекомендаций менеджерам аптеки по повышению конкурентоспособности.

**Конкурентоспособность аптек изучена методами SWOT-анализа, Портера, определен индекс конкурентоспособности аптек-конкурентов. При сравнительном анализе аптеки ООО «Сортим» с аптеками-конкурентами по наличию сильных и слабых сторон определили аптеку ООО «Сортим» как конкурентоспособную.**

Ключевые слова: аптека, конкурентоспособность, метод Портера, индекс конкурентоспособности.

## A PHARMACY COMPETITIVE ABILITY STUDY

Shipitsina V.V., Mukhacheva E.A., Chaganova E.V.

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: [shipitsynavera@gmail.ru](mailto:shipitsynavera@gmail.ru)

**The aim of the study is to examine the competitive abilities of pharmacies and to elaborate recommendations for managers on how to increase competitive advantage. The competitiveness of the limited liability company (LLC) «Sortym» and other pharmacies in Nizhnesortymsky village has been compared. SWOT analysis and Porter five forces analysis were used in order to achieve this aim. Competitiveness Index of the competing pharmacies has been also defined. The comparative analysis of strong and weak sides of the competing pharmacies identified the LLC «Sortym» as competitive.**

Key words: pharmacy, competitiveness, Porter five forces analysis, competitiveness index.

### Введение

В условиях активного включения России в международное разделение труда одной из ключевых проблем становится выбор приоритетных направлений интеграции в мировое сообщество, обеспечения долгосрочной конкурентоспособности фармацевтических и аптечных структур, учреждений здравоохранения [1]. Опыт развивающихся стран свидетельствует, что высокие темпы экономического роста обеспечиваются за счет активизации предпринимательской деятельности, прежде всего малого и среднего бизнеса, в том числе фармацевтического и аптечного. Несмотря на то, что предпринимательство является одной из наиболее активных форм экономической деятельности, в России на долю малого бизнеса в торговле приходится 45,0% от общего числа хозяйствующих организаций, из них 21% составляет фармацевтический и аптечный бизнес [4].

Для развития российской экономики особое значение приобретает ускорение ее социальной направленности, где велика роль качественного развития коммерческого предпринимательства на базе роста конкурентоспособности его хозяйствующих субъектов. Основу коммерческого предпринимательства составляют предприятия торговли. Конкурентоспособность большинства российских торговых предприятий остается на низком уровне, только 17% торговых субъектов оценивают экономическую ситуацию как благоприятную. Это обусловлено замедленностью инновационного развития, отсутствием

комплексной концепции перемен с учетом необходимости роста конкурентоспособности предпринимательских структур в торговле при вхождении в ВТО [2].

Аптечный бизнес в последние годы считается одним из самых доходных. Возросло потребление лекарственных средств через аптечную сеть, изменилась структура, потребления лекарств. Российские граждане всё больше предпочитают лечиться современными препаратами. Об этом свидетельствует рост такого показателя, как «средняя стоимость упаковки», который за последние годы вырос с 1 доллара до 2,5. Ежегодный прирост числа аптек составляет 12–17%. В России действует более 65 тыс. аптечных предприятий, причем преобладающим сегментом розницы является мелкорозничная сеть: аптечные пункты и киоски, которых более 40 тыс. Отсюда и рост конкуренции, и планирование новых методов повышения конкурентоспособности аптечных организаций [4]. В условиях новой фазы инновационного развития международной экономики появляется необходимость пересмотреть многие инструменты формирования рыночных процессов в торговле аптечного бизнеса, конкурентоспособности торговых фармацевтических структур с учетом мировых тенденций [2].

Все перечисленное делает актуальными, вопросы обеспечения системы долгосрочной конкурентоспособности торговых и фармацевтических предпринимательских структур, в частности аптечных организаций, независимо от масштабов деятельности.

Цель исследования: изучение конкурентоспособности аптеки на примере общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Сортым» в сравнении с другими аптеками поселка Нижнесортымский для разработки рекомендаций менеджерам аптеки по повышению конкурентоспособности.

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ внутренней среды аптек ООО «Сортым», ОАО «Сургутфармация», ООО «Ригла», ООО «Гарант+».
2. Рассмотреть конкурентное положение аптеки ООО «Сортым» и других аптек-конкурентов методом Портера.
3. Определить индекс конкурентоспособности аптеки ООО «Сортым» и других аптек.
4. Разработать практические рекомендации для менеджеров аптеки ООО «Сортым» по повышению конкурентоспособности данного предприятия.

#### Материал и методы:

- 1) SWOT-анализ для изучения внутренней среды организаций;
- 2) метод изучения конкурентной среды по Портеру;
- 3) экспертный метод сравнения конкурентоспособности аптек;
- 4) расчет интегрированного показателя (индекса) конкурентоспособности по формуле:  $\sum Q = \sum K_i * q_i$
- 5) метод анкетирования, использована модифицированная анкета В.Н. Занковского.

#### Результаты и их обсуждение

*Сравнительный анализ внутренней среды аптек ООО «Сортым», ОАО «Сургутфармация», ООО «Ригла», ООО «Гарант +»*

Форма собственности всех аптек частная. Основным видом деятельности аптек является розничная продажа фармацевтических и медицинских товаров. Аптека ООО «Сортым» и аптека ООО «Ригла» имеют развитую дистрибьюторскую деятельность, аптека ООО «Ригла» активно продвигает товары собственной марки «Ригла», аптека ОАО «Сургутфармация» единственная производит льготное лекарственное обеспечение населения п. Нижнесортымский, но не имеет в ассортименте товаров гигиены и косметики, «диета, спорт, питание», средств от насекомых. Аптека ООО «Сортым» имеет свой отдел оптики, поставяет ортопедические товары, может осуществлять доставку лекарств на дом. Аптека ООО «Гарант +» особенных видов товаров не имеет. Аптеки «Сортым-7», «Ригла» и «Гарант+» работают с 6 поставщиками. Аптека «Сургутфармация» имеет одного поставщика.

#### Трудовые ресурсы

По уровню высшего образования на первом месте стоит аптека ООО «Гарант+» – 29%, с ней конкурирует аптека ООО «Сортым» – 25%, третье место занимает аптека ОАО «Сургутфармация» – 20% и на 4-м месте аптека ООО «Ригла» – 5%. Сотрудников с незаконченным высшим образованием – 14% в аптеке ООО «Сортым», 7% в аптеке «Ригла». Лидирующее положение по средне-специальному уровню образования занимает аптека «Сургутфармация» – 70%, за ней идет аптека ООО «Сортым» – 56% и примерно одинаковый процент имеют аптеки «Ригла» и «Гарант+» (29% и 28% соответственно).

Большой процент сотрудников (46%) в возрасте 18–25 лет работает в аптеке ООО «Сортым». В аптеках «Гарант+» и ОАО «Сургутфармация» преобладают сотрудники в возрасте 26–36 лет, в аптеке «Ригла» – в возрасте 37–50 лет.

В аптеке ООО «Сортым» самый большой процент сотрудников со стажем работы более 5 лет – 48%, 41% сотрудников со стажем от 3 до 5 лет. В аптеке «Сургутфармация» лидируют сотрудники со стажем от 3 до 5 лет – 90%. «Гарант+» имеет наибольший процент сотрудников со стажем от 1 до 3 лет – 72%. В аптеке «Ригла» – 57% сотрудников со стажем от 3 до 5 лет и 36% – от 1 до 3 лет.

*Категории потребителей аптек.* Для определения, типа потребителей аптеки ООО «Сортым» было проведено анкетирование двухсот потребителей.

Из результатов анкетирования следует, что среди потребителей аптеки ООО «Сортым» преобладают жители поселка в возрасте 16–35 лет. Аптека расположена около школы, поэтому частые посетители – это школьники и учителя. В аптеке не развита программа скидок, поэтому процент льготных категорий граждан низкий.

Аптека ОАО «Сургутфармация» расположена в здании участковой больницы, обслуживает льготную категорию граждан (пенсионеры, многодетные семьи, беременные), а также работающее население, находящееся на листе нетрудоспособности.

ООО «Ригла» с развитой гибкой системой скидок расположена в центре поселка, отсюда преобладание покупок пенсионерами и домохозяйками.

Аптека «Гарант+» так же имеет систему скидок для пенсионеров и многодетных семей, расположена в центре поселка.

При сравнительном SWOT-анализе внутренней среды аптек-конкурентов выявлено, что в аптеке ООО «Сортым» высококвалифицированный персон-

нал, широкий ассортимент предлагаемой продукции, возможность доставки товаров на дом, наличие собственного склада, налаженные связи с большим количеством поставщиков, развитая дистрибьюторская деятельность. При этом отсутствует система скидок, нет собственного интернет-сайта, нет лицензии на отпуск психотропных, сильнодействующих и наркотических препаратов, аптека ООО «Сортгым» располагается на окраине п. Нижнесортгымский, тем самым занимая невыгодное географическое положение по сравнению с аптеками-конкурентами.

По результатам SWOT-анализа аптека ООО «Сортгым» является конкурентоспособной, при этом серьезным конкурентом является сетевая аптека ООО «Ригла».

#### **Определение влияния сил Портера на конкурентоспособность аптеки ООО «Сортгым» и аптек-конкурентов.**

М. Портером разработан один из подходов к выбору конкурентных стратегий, основанный на оценке конкурентоспособности фирмы и планировании ее конкурентного статуса. М. Портером предложена модель пяти сил: чем выше давление этих сил, тем меньше у существующих компаний возможности увеличивать цены и прибыль. Ослабление сил создает благоприятные возможности для компании. Компания, изменив свою стратегию, может воздействовать на эти силы в свою пользу. В методе Портера представлено 5 таблиц, каждая из которых оценивает уровень угрозы одной из сил конкуренции. В таблицах приведены параметры для оценки конкуренции. Проставленные баллы суммируются с предоставлением расшифровки их значений. При анализе влияния сил Портера на конкурентоспособность: чем меньше набранное общее количество баллов, тем ниже влияние угроз на факторы конкурентоспособности аптеки и тем выше ее конкурентоспособность [3].

##### *1. Конкуренция среди существующих фирм*

По модели Портера исследовали уровни внутриотраслевой конкуренции аптек. Результаты оценивались по 12-балльной шкале.

Аптеки «Сортгым» и «Гарант+» имеют высокую степень влияния внутриотраслевой конкуренции (по 9 баллов). Положение конкурентоспособности будет чувствительно к появлению новых аптек в поселке, возможно падение объемов продаж, отсутствие возможности создания конкурентоспособных цен.

Средний уровень конкуренции – 5 баллов – занимает аптека ООО «Ригла», что свидетельствует о том, что рынок компаний является высококонкурентным и перспективным. Отсутствует возможность полного сравнения товаров разных фирм, но есть ограничения в повышении цен.

Самый низкий уровень угрозы внутриотраслевой конкуренции занимает аптека ОАО «Сургутфармация» – 4 балла. На нее не будет влиять открытие новых аптек в поселке, ей не угрожает падение объемов продаж, аптека может изменять ценовые надбавки в сторону увеличения прибыли.

##### *2. Власть потребителей*

Влияние потребителей на деятельность предприятия может выражаться в установлении определенного уровня цен на продукцию, в наличии особых требований к качеству производимой продукции, в предпочтительном использовании определенной формы оплаты продукции, в соотношении объемов продаж продукции предприятия и других произво-

дителей. Рынок хорошо развивается, когда имеется большое количество потребителей, независимых друг от друга, которые могут самостоятельно принимать решение о покупке и выбирать организацию [3]. Уровень угрозы оценивался по 12-балльной шкале.

Выявлено, что высокий риск потери покупателей (11 баллов) заняла аптека «Гарант+». Это свидетельствует о том, что товар компании не уникален, существуют полные аналоги, покупатель всегда будет переключаться на товар с более низкой ценой. Потребители неудовлетворены ключевыми характеристиками товара.

Средний уровень угрозы в аптеках «Сортгым» (6 баллов) и «Ригла» (8 баллов). Товар компаний частично уникален, есть отличительные характеристики, важные для клиентов, покупатель будет переключаться только при значимой разнице в цене.

Низкий уровень угрозы занимает аптека «Сургутфармация» (4 балла), это говорит о том, что портфель клиентов не обладает высокими рисками (при уходе ключевых клиентов падение продаж незначительное или полностью отсутствует). Полная удовлетворенность товаром.

##### *3. Поставщики*

Влияние поставщиков на деятельность аптеки заключается в том, что они создают определенную ресурсную зависимость, прочность которой зависит от состояния конкретного ресурсного рынка. Вне зависимости от того, каким ресурсом обеспечивает предприятие поставщик, эффективность отношений предприятия с ним зависит от многих параметров: уровня специализации поставщика, стоимости переключения с одного поставщика на другого, наличие альтернативных поставщиков аналогичных ресурсов и т.д. Большое значение имеет прочность взаимоотношений предприятия и поставщика и его характер [3]. Уровни угрозы оценивались по 8-балльной шкале.

Высокий уровень угрозы влияния от поставщиков выявлен у аптеки «Сургутфармация» – 8 баллов, т.к. аптека имеет только одного поставщика. Средний – 5 баллов – у аптеки «Гарант+» из-за ограниченности ресурсов при закупке ассортимента товара. Низкий уровень у аптеки «Сортгым» и «Ригла» (по 4 балла).

##### *4. Потенциальные конкуренты*

Вхождение на фармацевтический рынок доступно, о чем свидетельствует большое количество открывающихся новых аптек. Уровни угрозы оценивались по 24-балльной шкале.

Аптеки «Сортгым» и «Гарант+» набрали самый высокий уровень угрозы входа новых игроков на рынок конкуренции. Поэтому для сохранения конкурентоспособности необходимо постоянно проводить мониторинг предложений конкурентов и появления новых игроков. ООО «Сургутфармация» – 15 баллов и «Ригла» – 11 баллов имеют средний уровень угрозы, они более конкурентоспособны на фармрынке.

##### *5. Товары-заменители (товары-субституты)*

Товары-субституты – это взаимозаменяемые товары, способные выполнять ту же функцию, что и собственные товары. По отношению к товарам аптечного ассортимента заменителями будут, например, биологически активные добавки, гомеопатические препараты. Как правило, субституты характеризуются тем, что рост цены на один товар вызывает увеличение потребления другого. Однако жизненно необходимые препараты можно приобрести только в аптеке [3].

## Потребительская оценка показателей конкурентоспособности продукции аптеки ООО «Сортым»

Показатели	ООО «Гарант+» (P1)	ООО «Ригла» (P2)	ООО «Сортым» (P3)	Ki	ОАО «Сургутфармация» (P6)
Качество обслуживания	9	5	10	0,4	10
Цена	7	9	7	0,3	7
Ассортимент	8	8,5	5	0,12	10
Реклама	6,5	10	2	0,18	9,5

По модели Портера эта сила оказывает высокое влияние на аптеки ОАО «Сургутфармация» и ООО «Ригла» – 3 балла (по 4-балльной шкале). Это означает, что товары-заменители существуют и занимают высокую долю влияния на конкурентоспособность ценовой политики аптек. Средний уровень имеют аптеки ООО «Сортым» и ООО «Гарант+» – 2 балла. Товары-заменители в них существуют, но их доля мала, поэтому существенного влияния на конкурентоспособность цен аптек эти товары не оказывают.

По положению конкурентоспособности аптеки распределились в следующем порядке: 1 место – аптека ООО «Ригла» (самый высокий уровень конкурентоспособности), 31 балл; 2 место – аптека ОАО «Сургутфармация», 34 балла; 3 место – аптека ООО «Сортым», 42 балла и 4 место – аптека ООО «Гарант+», 45 баллов.

#### Определение индекса конкурентоспособности аптеки ООО «Сортым» и других аптек

Из проведенного анкетирования потребителей были взяты показатели удовлетворенности качеством обслуживания, удовлетворенность ценой на товар, ассортиментом, уровнем рекламы и оценены по 10-балльной шкале (таблица). Отдельные показатели (атрибуты) конкурентоспособности продукции определялись путем их сравнения с базовым, то есть с эталонным показателем по формуле:  $q_i = P_i/P_6$ . За базу сравнения была взята аптека ОАО «Сургутфармация», так как по анкетированию потребителей она набрала наибольшее количество баллов. Далее рассчитывался интегральный показатель ( $\sum Q$ ) конкурентоспособности продукции по формуле:  $\sum Q = \sum K_i * q_i$ . Для этого использовался коэффициент значимости ( $K_i$ ), значения которого были определены экспертами.

По полученным результатам лидирует аптека ОАО «Сургутфармация» – индекс конкурентоспособности 1,0, следующей идет аптека ООО «Сортым» – индекс 0,89, аптека ООО «Гарант +» – индекс 0,88 и аптека ООО «Ригла» – индекс 0,81.

#### Заключение

Обеспечение конкурентоспособности является основной стратегической задачей любого предприятия. Достижение конкурентных преимуществ на рынке во многом определяется конкурентоспособностью организации, природа которой обусловлена наличием множества детерминирующих ее внутренних и внешних факторов. Чем шире у организации набор конкурентных преимуществ, тем более благоприятные предпосылки она имеет для успешной деятельности на национальном и мировом рынке или отдельных сегментах этого рынка.

#### Выводы

1. При сравнительном SWOT-анализе аптеки ООО «Сортым» с аптеками-конкурентами по наличию сильных и слабых сторон определили аптеку ООО «Сортым» как конкурентоспособную, ее основным конкурентом является аптека ООО «Ригла».

2. По положению конкурентоспособности, определенной методом Портера, 1 место занимает аптека ООО «Ригла» – 31 балл, 2 место – аптека ОАО «Сургутфармация» – 34 балла, 3 место – аптека ООО «Сортым» – 42 балла и 4 место – аптека ООО «Гарант+» – 45 баллов.

3. Определение индекса конкурентоспособности выявило, что аптека ОАО «Сургутфармация» (индекс конкурентоспособности 1,0) лидирует, следующей идет аптека ООО «Сортым» (индекс – 0,89), аптека ООО «Гарант+» (индекс – 0,88) и аптека ООО «Ригла» (индекс – 0,81).

4. Рекомендации по повышению конкурентоспособности аптеки ООО «Сортым»: внедрение дисконтной системы, создание собственного интернет-сайта, совершенствование рекламы, развитие дистрибьюторской деятельности.

#### Список литературы

1. Богомолова И.П. Анализ формирования категории конкурентоспособности как фактор рыночного превосходства экономических объектов // Маркетинг в России и за рубежом. 2012. № 1 (45). С. 35–38.
2. Маховикова Г.А. Планирование на предприятии: учебное пособие. М.: Эксмо, 2011. 144 с.
3. Портер М. Конкуренция. М.: ПРИОР, 2011. 433 с.
4. Рубцов С.Н. Проблемы конкурентоспособности предприятий. М.: Проспект, 2013. 632 с.
5. Шмаков Г.Г. Управление конкурентоспособностью продукции. Казань: ТАТАРСТАН, 2011. 668 с.

#### References

1. Bogomolova I.P. *Marketing v Rossii i za rubezhom*, 2012, no 1 (45), pp. 35–38.
2. Mahovikova G.A. *Planirovanie na predpriyatii: uchebnoe posobie*. Moscow, 2011, 144p.
3. Porter M. *Konkurenciya* [Competition]. Moscow, 2011, 433 p.
4. Rubcov S.N. *Problemy konkurentosposobnosti predpriyatij* [Problems of competitiveness of enterprises]. Moscow, 2013. 632 p.
5. Shmakov G.G. *Upravlenie konkurentosposobnost'ju produktsii* [Management of competitiveness of products]. Kazan': TATARSTAN, 2011. 668 p.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОЙ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИИМПЛАНТАТНОГО МУКОЗИТА

Садькова О.М.

*ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: olastomat@yandex.ru*

Несмотря на постоянное совершенствование техники проведения дентальной имплантации и профилактическое использование лекарственных препаратов, частота осложнений воспалительного характера данной операции остается относительно высокой. Нами проведена работа по наблюдению 2 групп пациентов с клиническими симптомами периимпантатного мукозита в послеоперационный период. Задачами данного исследования явились снижение уровня послеоперационных осложнений, оптимизация процессов регенерации. Проведено местное лечение в группах в виде процедур полоскания полости рта с использованием минеральной воды и раствора фурацилина. В ходе эксперимента исследовали слюну испытуемых, провели измерение скорости слюноотделения, кислотно-щелочного равновесия (рН) и методику кристаллографии. Для оценки состояния тканей пародонта использовали пародонтальный индекс РМА. Статистическая обработка выполнялась при помощи программы Microsoft Excel-2013 и STATISTICA6.1. Для проверки гипотезы о различии выборок использован тест Mann-Whitney. В качестве критического уровня статистической значимости различия (p) выбран  $p < 0,05$ . В результате проследили положительную динамику в обеих группах по всем исследуемым параметрам в 100% случаев. Исследование может помочь в лечении осложнений внутрикостной имплантации в стоматологической практике.

Ключевые слова: дентальная имплантация, осложнения, периимпантатный мукозит, малая бальнеотерапия, минеральная вода, раствор фурацилина

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE MINOR BALNEOTHERAPY EFFECT IN TREATING FOR MUCOSITIS

Sadykova O.M.

*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia ((112 K. Marx Street, Kirov 610027), e-mail: olastomat@yandex.ru*

Despite the constant improvement of dental implantation techniques and use of preventive

medications incidence of inflammatory complications after the oral surgery has been relatively high. We have carried out monitoring of 2 patient groups having clinical symptoms of mucositis in the postoperative period. A topical treatment in the groups included oral rinsing procedures using mineral water and furacilinum solution. During the experiment saliva was studied through measurement of salivary flow rate, acid-base balance (pH) and crystallography technique. To assess the health condition of periodontal tissues periodontal index PMA was used. Statistical processing was performed using the program Microsoft Excel-2013 and STATISTICA6.1. To test the hypothesis about the difference between the test samples Mann-Whitney test was used. As a critical level of statistical significance of differences (p)  $p < 0.05$  was selected. The objectives of this study were the reduction of post-operative complications, optimization of regeneration processes. As a result, positive dynamics was revealed in both groups according to all investigation parameters in 100% cases. The study may help in the treatment for complications in intraosseous implants in dental practice.

Key words: dental implantation, complications, mucositis, minor balneotherapy, mineral water, solution furacilinum.

### Введение

По данным ВОЗ, частичное или полное отсутствие зубов отмечается у 75% населения нашей планеты. В России данная патология встречается у 40–75% населения, в зависимости от региона.

Использование дентальных имплантатов при замещении дефектов зубного ряда является эффективным и предсказуемым методом лечения у больных с частичным или полным отсутствием зубов и показывает оптимальные долгосрочные результаты [16].

В России проведены исследования с целью определения нужд населения в ортопедическом лечении с использованием внутрикостных зубных имплантатов. Число больных, которым необходимо такое лечение, составляет 5–10% от числа всех нуждающихся в зубном протезировании [7].

Основной причиной, ограничивающей использование зубных имплантатов, является значительный риск возникновения осложнений [3, 11, 13]. Осложнения возможны как после проведения хирургического, так и после выполнения ортопедического этапа лечения больных [9]. Одной из причин возникновения осложнений является развитие инфекционно-воспалительных процессов в области операции, количество которых значительно варьирует и составляет 5–30% [5, 15]. Одним из осложнений, возникающем как в ранний период после имплантации, так и в отдаленный, является воспалительный процесс мягких тканей периимпантатной зоны [12]. Н. Spiekermann (1995) воспалительный процесс в мягких тканях рассматривает как мукозит [18]. Современные данные свидетельствуют о том, что мукозит может возникать у 80% лиц, имеющих дентальные имплантаты [17]. Осложнения подобного рода увеличивают вероятность отторжения имплантата [6]. Поэтому своевременная диагностика и рациональное лечение имеют важное практическое значение. Однако для проведения лечебно-профилактических манипуляций в об-

ласти имплантатов нет возможности использовать многие из традиционных доступных методов, в частности, нельзя применять обычные ручные, металлические и ультразвуковые инструменты. Наличие противопоказаний, возрастание удельного веса и тяжести осложнений, связанных с медикаментозной терапией, ограничивает и применение лекарственных средств. Тем самым объясняется возрастающий интерес к малоинвазивным и немедикаментозным средствам и методам лечения.

С учетом комплексного подхода уместным является применение физиотерапевтических методов, направленных на повышение адаптивных и репаративных возможностей организма [10], которые успешно применяются и в стоматологической практике [2]. Среди прочих методов широкое распространение в стоматологии получила малая бальнеотерапия (лечение водами природных минеральных и газовых источников, а также их искусственно приготовленными минеральными и газовыми аналогами) в виде применения минеральных вод для полосканий, аппликаций, ротовых ванночек, орошений и ингаляций.

Нами было выполнено сравнительное, проспективное исследование для оценки возможности и сравнительного анализа проведения процедур малой бальнеотерапии в имплантологии при возникновении осложнений воспалительного характера на слизистой оболочке в послеоперационный период.

Цель исследования: оценить эффективность лечения периимплантатного мукозита с использованием минеральной воды в виде ротовых ванночек.

## Материал и методы

Рассмотрено 32 случая с клиническими симптомами периимплантатного мукозита. Исследование проведено на клинической базе кафедры стоматологии Кировской ГМА стоматологический центр ООО «Профидент» г. Киров (главный врач ассистент кафедры стоматологии Кировской ГМА И.И. Толмачева). Обследовано 32 пациента в возрасте 31–40 лет (50%) и 41–50 лет (50%), которым в разные промежутки времени и в разных стоматологических клиниках было установлено 32 дентальных имплантата. Срок пользования имплантатами от 1 года до 7 лет. Наибольшее количество имплантатов установлено при дефектах зубного ряда по классификации Кеннеди III класса (37,5%). При повторном посещении на разных сроках после проведения операции имплантации с последующим ортопедическим лечением у всех пациентов были выявлены симптомы воспаления слизистой оболочки периимплантатных тканей и поставлен диагноз периимплантатный мукозит по классификации периимплантатных заболеваний S.A. Jovanovic (1990), H. Spiekermann (1991), K.J. Josphura (2004).

Метод лечения заключался в полоскании полости рта предложенным нами раствором 2 раз в день, ежедневно, курсом 10–14 дней.

Исследуемую группу составила группа 15 пациентов в возрасте 31–40 лет (66,7%) и 41–50 лет (33,3%) с проведением в процессе лечения процедур малой бальнеотерапии с использованием минеральной воды «Фатеевская» хлоридно-натриевого (магниевно-натриевого) состава с общей минерализацией 50–60 г/дм<sup>3</sup> (Cl<sup>-</sup>>90, Na+K 60–80, Mg 15–25 мг-экв%) с содержанием в кондиционных количествах брома (Br 140–160 мг/дм<sup>3</sup>), йода (I 5–9 мг/дм<sup>3</sup>) и бора (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> мг/дм<sup>3</sup>) в разведении дистиллированной водой 1:5 до конечной концентрации 20–40 г/л

(осмолярность 290 мосм/л). Месторождение зарегистрировано Федеральным Агентством по природопользованию (Роснедра), Департаментом по недропользованию Приволжского федерального округа и выдано свидетельство об установлении факта открытия месторождения полезных ископаемых № КИР 07 ПВ 0005 от 23 ноября 2007 года. Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Российским научным центром восстановительной медицины и курортологии (РНЦ ВМ и К), от 03.11.2004, № 14/623, выдано бальнеологическое заключение на минеральную воду из скважины № 6 п. Фатеево Кирово-Чепецкого района Кировской области, которое подтверждает ее лечебные свойства. Государственная санитарно-эпидемиологическая служба РФ выдала санитарно-эпидемиологическое заключение № 77 ФЦ.12.918.П.000109.02.05, от 18.02.2005 г., которое подтверждает соответствие государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека выдала санитарно-эпидемиологическое заключение № 43.02.01.000.М.000166.06.07, от 29.06.2007 г., которое подтверждает соответствие государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам, по состоянию на 16.01.2014 г. не требует обязательного подтверждения соответствия.

Контрольная группа – 17 пациентов в возрасте 31–40 лет (35,3%) и 41–50 лет (64,7%), с использованием в процессе лечения раствора фурацилина 1:5000, приготовленного на основе 0,9% раствора хлорида натрия (осмолярность 300 мосм/л).

До начала исследования всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта в полном объеме, проведена беседа с пациентами, получено информированное согласие на участие в эксперименте.

Для оценки состояния тканей пародонта использовали пародонтальный индекс РМА (Schour, Massler), так как этот индекс позволяет оценить глубину и распространенность патологического процесса, эффективность лечения и производить математическую обработку результатов.

В качестве предмета исследования также использовали слюну испытуемых пациентов, проведя измерение скорости слюноотделения, кислотно-щелочного равновесия (рН) и методику кристаллографии.

1. Всем пациентам натошак при помощи рН-метра «СНЕКЕР» (фирмы «HANNA Instruments») по стандартной методике определяли рН для того чтобы проследить влияние минеральной воды «Фатеевская» на уровень кислотно-щелочного равновесия (рН) полости рта, потому что, как известно, мягкие ткани слизистой оболочки полости рта очень чувствительны к колебаниям показателя рН – за пределами допустимого диапазона происходит денатурация белков: ферменты теряют способность выполнять свои функции, разрушаются клетки, возможна их гибель, и, как следствие, возникают патологические изменения слизистой оболочки полости рта.

2. Измерение скорости слюноотделения (скорость секреции нестимулированной слюны) определяли согласно методике, рекомендованной ВОЗ. Для этого пациент через час после приема пищи сплевывал слюну в градуированную пробирку в течение 10 мин. Затем общее количество ротовой жидкости делилось на 10 и выражалось в мл/мин.

3. Исследование кристаллооптических свойств смешанной слюны: в начале исследования испытуемых попросили ополоснуть ротовую полость дистиллированной водой, собрали образцы слюны, сделали микропрепараты ротовой жидкости, которые имели три компонента: 1) слюна в чистом виде; 2) слюна + физиологический раствор; 3) физиологический раствор. После двух недель использования минеральной воды «Фатеевская» повторно были взяты образцы слюны по той же методике и проанализированы микропрепараты под разными увеличениями микроскопа, используя метод кристаллографии. Установлено, что изменение морфологической картины смешанной слюны, обусловленное структурными свойствами закристаллизованной ротовой жидкости, может служить контрольно-диагностическим признаком [1].

Статистическая обработка включала методы описательной и аналитической статистики. Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Вилка. Учитывая характер распределения данных вариационного ряда, отличный от нормального, рассчитывались медиана и значения верхнего и нижнего квартилей [Me (25%; 75%)], соответственно данные представлены в формате Me (LQ-HQ). Для проверки гипотез о статистической значимости различия выборочных средних использован тест Mann-Whitney (Манна-Уитни) (таблица 1, таблица 2). В качестве критического уровня статистической значимости различия (p) выбран  $p < 0,05$ . Статистическая обработка выполнялась при помощи программы Microsoft Excel-2013 и STATISTICA 6.1.

На наш взгляд, выбранные методы исследования просты, достаточно точны, неинвазивны и безболезненны.

### Результаты исследования

Полученные результаты представлены в таблице 1 и таблице 2.

На рисунках 1а и 1б показано изменение микрокристаллизации слюны: структура кристаллов ротовой жидкости до применения минеральной воды «Фатеевская» нарушена и вместо них под микроскопом обнаруживаются бесформенные аморфные

образования (62,5% случаев) (пример: рис. 1а). А кристаллы ротовой жидкости после применения минеральной воды имеют четкую древовидную структуру, напоминающую узоры на окнах в морозные дни (88% случаев) (пример: рис. 1б).



Рис. 1 а) Микрокристаллизация ротовой жидкости у пациентов с использованием минеральной воды – до начала лечения. Дегидратированный биосубстрат (среднее увеличение)

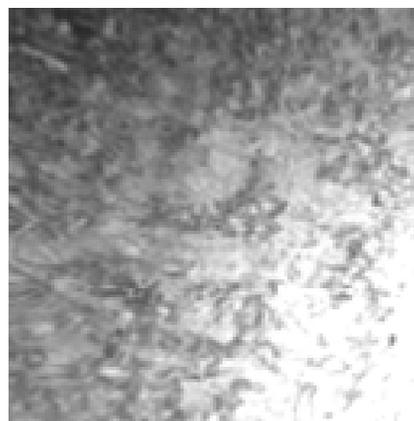


Рис. 1 б) Микрокристаллизация ротовой жидкости у пациентов с использованием минеральной воды – после лечения. Дегидратированный биосубстрат (среднее увеличение)

Таблица 1

#### Оценка данных показателей пародонтального индекса и смешанной слюны до и после проведения процедур малой бальнеотерапии

Показатели	Данные до начала исследования	Данные после исследования	p*
	Me (LQ □ HQ)	Me (LQ □ HQ)	
pH	5,7 (5,1 ÷ 5,9)	6,8 (6,7 ÷ 7,0)	0,000005
pma	40,0 ( 36,0 ÷ 57,0 )	0,0 (0,0 ÷ 12,0)	0,000002
скорость слюноотделения	0,3 ( 0,3 ÷ 0,4 )	0,5 ( 0,4 ÷ 0,6)	0,000632

\*различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

#### Оценка данных показателей пародонтального индекса и смешанной слюны до и после использования раствора фурацилина

Показатели	Данные до начала исследования	Данные после исследования	p*
	Me (LQ □ HQ)	Me (LQ □ HQ)	
pH	5,8 (5,4 ÷ 6,0)	6,8 (6,7 ÷ 7,0)	0,000001
pma	41,0 (36,0 ÷ 57,0)	0,0 (0,0 ÷ 12,0)	0,000001
скорость слюноотделения	0,3 (0,3 ÷ 0,4)	0,5 (0,5 ÷ 0,6)	0,000002

\*различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

На рисунках 2а и 2б показано изменение микрокристаллизации слюны: структура кристаллов ротовой жидкости до применения раствора фурацилина нарушена и вместо них под микроскопом обнаруживаются бесформенные аморфные образования (70,5% случаев) (пример: рис. 1а). А кристаллы ротовой жидкости после применения минеральной воды имеют четкую древовидную структуру, напоминающую узоры на окнах в морозные дни (88,2% случаев) (пример: рис. 2б).



Рис. 2 а) Микрокристаллизация ротовой жидкости у пациентов с использованием раствора фурацилина – до начала лечения. Дегидратированный биосубстрат (среднее увеличение)



Рис. 2 б) Микрокристаллизация ротовой жидкости у пациентов с использованием раствора фурацилина – после лечения. Дегидратированный биосубстрат (среднее увеличение)

На контрольном приеме при объективном осмотре признаки воспаления слизистой оболочки в области установленных имплантатов во всех случаях отсутствовали. Пациенты жалоб не предъявляли, за незначительным исключением 2 пациентов из контрольной группы, которые к окончанию курса лечения отмечали дискомфорт во время и после проведения процедур полоскания, связанный с неприятным вкусом раствора фурацилина.

Следует отметить, что при наружном применении фурацилин обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны кровотечения либо дерматиты, требующие временного перерыва или прекращения приема лекарственного средства. Этот препарат также не следует применять при аллерги-

ческих дерматозах и повышенной чувствительности к производным нитрофурана. При его случайном приеме внутрь возможно развитие тошноты, рвоты, снижение аппетита, головокружения, невритов [4].

При использовании минеральной воды «Фатевская» не отмечено каких-либо нежелательных эффектов: все больные хорошо переносили указанный раствор. Органолептические свойства не вызвали неприятных ощущений. Не было выявлено аллергических реакций.

### Обсуждение результатов

При анализе результатов проведенного исследования прослеживается положительная динамика в 100% случаев. За достаточно короткий срок в обеих группах показатели рН, РМА, скорость слюноотделения приблизились к норме. Но учетом вероятности развития побочных реакций и наличия противопоказаний, а также на основании субъективных данных пациентов-участников исследования можно сделать вывод о преимуществе малой бальнеотерапии перед использованием раствора фурацилина для полоскания полости рта.

### Заключение

Исходя из материалов литературных источников [8] и результатов, полученных в ходе нашего эксперимента, можно сделать вывод о положительном влиянии использования минеральной воды «Фатевская» на состояние ротовой полости при возникновении осложнений воспалительного характера на слизистой оболочке после проведения операции дентальной имплантации. Эти сведения позволяют рекомендовать использование данной минеральной воды для комплексного лечения стоматологических пациентов.

### Список литературы

1. Денисов А.Б. Микрокристаллизация слюны: новые методические подходы // *Стоматология*. 2007. № 5. С. 20–23.
2. Герасименко М.Ю., Прикулс В.Ф., Невроа А.Н., Барыбин В.Ф., Сквородько С.Н. Фотофорез Метрогил Дента в лечении генерализованных форм пародонтита // *Материалы 7-й международной научно-практической конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов России, Санкт-Петербург, 28–30 мая, 2002*, С. 36–38.
3. Мансуров Б.М. Клинические и организационные аспекты применения дентальных имплантатов в практической стоматологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1993. 24 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. 14-е издание, перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. С. 300–302.
5. Миргазизов М.З. Актуальные проблемы дентальной имплантологии. // *Труды II Всероссийского конгресса по дентальной имплантологии*. Самара, 2002. С. 89–95.
6. Мушеев И.У., Олесова В.Н., Фрамович О.З. Практическая дентальная имплантология. Москва: Немчинская типография, 2000. 266 с.
7. Робустова Т.Г. Имплантация зубов хирургические аспекты. М.: Медицина, 2003. 554 с.
8. Садыкова О.М., Абзалова С.Л. Оценка эффективности малой бальнеотерапии при лечении трав-

матических поражений слизистой оболочки полости рта / Молодежь и медицинская наука в XXI веке: сборник трудов XVI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием 15–17 апреля 2015 г. / Под ред. И.В. Пешунова, Н.К. Мазиной, Ю.В. Кислицына. Киров: Кировская государственная медицинская академия, изд-во ООО «Веси», 2015. 347 с.

9. *Соболева С.Е.* Профилактика осложнений при зубной имплантации с использованием метода магнито-лазерной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 23 с.

10. *Стрелкова Н.И.* Полиневропатии. Лечение физическими факторами // Вопросы курортологии. 2002. № 3. С. 49–51.

11. *Тлустенко В.П.* Дентальные периимплантаты (диагностика, клиника, лечение, реабилитация): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Самара, 2002. 39 с.

12. *Тлустенко В.П., Головина Е.С., Кузнецова Е.А.* Клинико-рентгенологическая характеристика мукозита и дентального периимплантата // Сборник «Актуальные вопросы стоматологии». Самара, 2011. С. 229–232.

13. *Ушаков А.И.* Повышение эффективности зубной имплантации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002. 37 с.

14. *Федяев И.М.* Аспекты дентальной имплантации. // Труды II Всероссийского конгресса по дентальной имплантологии (12–13 ноября 2002 г.). Самара, 2002. С. 4–22.

15. *Lang N.P., Ptjetursson B.E., Tank K., Bragger U., Egger M., Zwahlen M.* A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years II. Combined tooth-implant-supported FPDs. // Clin. Oral Implants Res. 2004, P. 643–653.

16. *Lindhe J., Meyle J.* Group D of European Workshop on Peri-odontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology // J Clin Periodontol. 2008; 35 (8 Suppl): 282–285.

17. *Spiekermann H. et al.* // Implantology. New York, 1995. P. 317–352.

## References

1. Denisov A.B. Mikrokristallizatsiya slyuny: novye metodicheskie podkhody. *Stomatologiya – Dentistry*, 2007, no 5, pp. 20–23.

2. Gerasimenko M.Yu., Prikuls V.F., Nevroa A.N., Barybin V.F., Skovorod'ko S.N. *Fotoforez Metrogil Denta v lechenii generalizovannykh form parodontita* (Fotoforez Metrogil Denta in the treatment of generalized forms of periodontitis). *Materialy 7-oy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii chelyustno-litsevykh khirurgov i stomatologov Rossii*. [Proc. of the 7th International scientific-practical conference of maxillofacial surgeons and dentists of Russia]. Sankt Peterburg, 28–30 of may, 2002, pp. 36–38.

3. Mansurov B.M. *Klinicheskie i organizatsionnye aspekty primeneniya dental'nykh implantatov v prakticheskoy stomatologii* [Clinical and organizational aspects of the use of dental implants in the practice of dentistry] (PhD Thesis), Kazan', 1993, 24 p.

4. Mashkovskiy M.D. M 38 Lekarstvennye sredstva: V 2 t. T. 2. 14-e izdanie, pererab., ispr. i dop. [M 38 Drugs : In 2 t. T. 2. -14 th Edition, Revised. Fixed

and ext.] Moscow: Publishing «New Wave», 2000, pp. 300–302.

5. Mirgazizov M.Z. *Aktual'nye problemy dental'noy implantologii* (Actual problems of dental implantology). *Trudy II Vserossiyskogo kongressa po dental'noy implantologii*. [Proc. of the II All-Russian Congress of dental implantology]. Samara, 2002, pp. 89–95.

6. Musheev I.U., Olesova V.N., Framovich O.Z. *Prakticheskaya dental'naya implantologiya*. [Practical dental implantology]. Moscow: Nemchinskaya typography, 2000, 266 p.

7. Robustova T.G. *Implanatsiya zubov khirurgicheskie aspekty*. [Dental implants, surgical aspects]. Moscow: Medicine, 2003, 554 p.

8. Sadykova O.M., Abzalova S.L. *Otsenka effektivnosti maloy bal'neoterapii pri lechenii travmaticheskikh porazheniy slizistoy obolochki polosti рта*. (Evaluation of small balneotherapy in the treatment of traumatic lesions of the oral mucous membranes of the mouth). *Molodezh' i meditsinskaya nauka v XXI veke: sbornik trudov XVI-oy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchennykh s mezhdunarodnym uchastiem*. [Youth and Medical Science in the XXI Century : Proceedings XVI-th All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation of 15–17 April 2015]. I.V. Sheshunov, N.K. Mazina, Yu.V. Kislicyn (eds.). Kirov: Kirov State Medical Academy, the publishing house of "Vesi", 2015. 347 p.

9. Soboлева S.E. *Profilaktika oslozhneniy pri zubnoy implantatsii s ispol'zovaniem metoda magnito-lazernoy terapii* [Prevention of complications of dental implants using the method of magnetic-laser therapy] (PhD Thesis), Moscow, 2002, 23 p.

10. Strelkova N.I. Polinevropatii. Lechenie fizicheskimi faktorami. *Voprosy kurortologii – Problems of Health Resort*, 2002, no 3, pp. 49–51.

11. Tlustenko V.P. *Dental'nye periimplantaty (diagnostika, klinika, lechenie, rehabilitatsiya)*: [Dental periimplantaty (diagnosis, clinical features, treatment, rehabilitation)] (PhD Thesis), Samara, 2002. 39 p.

12. Tlustenko V.P., Golovina E.S., Kuznetsova E.A. *Kliniko rentgenologicheskaya kharakteristika mukozita i dental'nogo periimplatita*. *Sbornik «Aktual'nye voprosy stomatologii» – Collection "Actual problems of dentistry"* Samara, 2011, pp.229–232.

13. Ushakov A.I. *Povyshenie effektivnosti zubnoy implantatsii* [Improving the efficiency of the dental implant] (PhD Thesis), Moscow, 2002, 37 p.

14. Fedyaev I.M. *Aspekty dental'noy implantatsii*. (Aspects of dental implantation). *Trudy II Vserossiyskogo kongressa po dental'noy implantologii*. [Proc. of the II All-Russian Congress of Dental Implantology], 12–13 of November, 2002. Samara, 2002, pp. 4–22.

15. Lang N.P., Ptjetursson B.E., Tank K., Bragger U., Egger M., Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years II. Combined tooth-implant-supported FPDs. *Clin. Oral Implants Res.* 2004, pp. 643–653.

16. Lindhe J., Meyle J. Group D of European Workshop on Peri-odontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008; 35 (8 Suppl): 282–285.

17. Spiekermann H. et al. *Implantology*. New York, 1995, pp. 317–352.

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В МЕСТНОСТЯХ С РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА ЗУБОВ

<sup>1</sup>Хамадеева А.М., <sup>2</sup>Синицына А.В., <sup>3</sup>Турдыев Б.З.,  
<sup>4</sup>Леус П.А., <sup>2</sup>Громова С.Н., <sup>5</sup>Гаврилова Т.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия (44309, г. Самара, Чапаевская, 89), e-mail: ca.51@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: GromovaSN@yandex.ru

<sup>3</sup>ООО «32 карата» г. Тольятти, Россия (445047, Самарская область, г. Тольятти, ул. Тополиная, 9А)

<sup>4</sup>Белорусский ГМУ, (220116, г. Минск, Республика Беларусь, пр-т Дзержинского, 83).

<sup>5</sup>Самарский областной центр медицинской профилактики, Самара, Россия (443020, г. Самара, ул. Самарская, 93), e-mail: gavrilova\_ta\_63@mail.ru

## EVALUATION OF THE BEHAVIORAL RISK FACTORS ON THE ORAL HEALTH OF CHILDREN IN LOCALITIES WITH DIFFERENT DENTAL CARIES SEVERITY

<sup>1</sup>Khamadeeva A.M., <sup>2</sup>Sinitsyna A.V., <sup>3</sup>Turdyev B.Z.,  
<sup>4</sup>Leus P.A., Gromova S.N., <sup>5</sup>Gavrilova T.A.

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia, (44309, Samara, Chapaevskaya Street, 89), e-mail:ca.51@mail.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail:GromovaSN@yandex.ru

<sup>3</sup>"32 karata", Tol'yatti, Russia (445047, Samara region, Tol'yatti, Topolinaya Street, 9A.)

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, (220116, Minsk, Republic of Belarus, Dzerzinskiy Prospect, 83).

<sup>5</sup>Samara Regional Center for Medical Prevention, Samara, Russia (443020, Samara, Samarskaya Street, 93), e-mail: gavrilova\_ta\_63@mail.ru

Целью настоящей работы было определение возможных взаимосвязей нездоровых поведенческих привычек и стоматологического статуса детей школьного возраста.

Проведен мета-анализ научной стоматологической литературы по аналитической эпидемиологии основных стоматологических заболеваний и результатов собственных исследований в рамках международного проекта с использованием системы EGOHID-2005.

В исследованных местностях средний КПУ постоянных зубов ключевой возрастной группы 12-летних детей варьировал от 1.6 в Минске до 3.5 в Самаре. Также наблюдались существен-

ные различия в поведенческих привычках детей школьного возраста, таких как соблюдение рекомендованного режима чистки зубов (26–67%) и ежедневного употребления сладких продуктов питания (18–49%).

Предполагается, что колебания интенсивности кариозной болезни среди детей школьного возраста в разных местностях могут быть обусловлены различиями в количестве детей, охваченных профилактическими мероприятиями до уровня приобретения здоровых привычек.

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, эпидемиология кариеса зубов, факторы риска, поведенческие привычки, профилактика стоматологических заболеваний.

The assessment of the possible correlation between behavioral habits and dental status of school children. The meta-analysis of dental literature and analytical dental epidemiology was employed, using the EGOHID-2005 system. Oral hygiene, dental caries and gingival bleeding were assessed in 12-15-year-old children. WHO questionnaire was used to study subjective oral health indicators among school children. Prevalence of dental caries at age 12 years varied from 1.6 to 3.5 DMFT in different localities surveyed; gingival bleeding in 15-year-olds: 27% - 87%. The major factors which could make a negative effect on oral health were non-observance of recommended frequency of tooth brushing, low motivation in using of fluoridated toothpastes and everyday eating of sweet food.

The EGOHID system was a valuable method for determination of the negative behavioral habits affecting oral health of school children living in localities with different dental caries severity.

Key words: dental caries, analytical dental epidemiology, European oral health indicators, risk factors, behavioral habits of children, prevention of oral diseases.

По данным глобального банка описательной эпидемиологии кариеса зубов, наблюдаются большие различия КПУ зубов ключевой возрастной группы 12 лет [13, 15]. В России распространенность кариеса зубов 12-летних детей более полувека, с небольшими колебаниями, сохраняется на среднем уровне [1], в то время, как в большинстве стран Западной Европы за этот период наблюдался как пик кариозной болезни (в ряде стран КПУ зубов 12-летних детей достигал уровня 8–10 ед.), так и фантастическое снижение распространенности и интенсивности кариеса до уровня редких случаев среди детей школьного возраста [11]. Систематический мониторинг стоматологического здоровья населения – одна из важнейших составляющих системы стоматологической помощи. В ряде стран функционируют автоматизированные программы ежегодной регистрации основных критериев стоматологического статуса детей и проводимых профилактических мероприятий [8, 11, 12]. В странах СНГ уже более 50 лет информация о распространенности болезней зубов была доступна в опубликованных научных исследованиях [6]. К сожалению, результаты этой огромной и важной работы НИИ и стоматологических кафедр мединверситетов практические

ски не учитываются в системах отчетности органов здравоохранения. Устранить эту проблему достаточно сложно, так как идеальная система мониторинга стоматологического здоровья на примере Дании [11] стоит в разы больше, чем вся система стоматологической помощи детям в Беларуси или других странах СНГ. Рациональным выходом из сложившейся ситуации может быть использование малозатратных информационных систем, например, EGONID-2005 (Европейская глобальная система индикаторов стоматологического здоровья), разработанной Европейской комиссией по здравоохранению [7]. Наш опыт использования данной системы был положительным [3, 5]. Важным аспектом этих работ было выявление детерминантов кариеса зубов и болезней пародонта, что дает возможность доказательного обоснования рекомендаций по оптимизации профилактики и качества лечения основных стоматологических заболеваний.

Целью настоящего исследования было определение возможных взаимосвязей нездоровых поведенческих привычек и стоматологического статуса детей школьного возраста на основе сравнения детерминантов кариеса зубов и болезней пародонта в местностях с разными уровнями этих заболеваний.

**Материал и методы**

В 2013–2016 гг. авторы настоящей работы приняли участие в международном научном пилотном проекте по исследованию Европейских индикаторов стоматологического здоровья среди детей школьного возраста 12 и 15 лет в городах Душанбе, Кирове, Минске и Самаре. Использовалась оценочная система уровня стоматологического здоровья и качества стоматологической помощи EGONID-2005 – Европейские индикаторы стоматологического здоровья [7]. Стоматологические осмотры и анонимное анкетирование детей проведены врачами-стоматологами в школах указанных местностей по 100–269 человек в каждой возрастной группе в стандартных условиях с использованием карт и опросников Всемирной организации здравоохранения. Для исследования выбраны школы, в которых было получено согласие администрации и родителей школьников. При осмотре детей регистрировали КПУ постоянных зубов, индекс гигиены рта Грина-Вермильона (ОНИ-S) и кровоточивость десен по методике ВОЗ-2013 [14]. Модифицированный анонимный опросник содержал одиннадцать вопросов, включая субъективную оценку состояния и внешнего вида своих зубов; случаи зубной боли; посещения врача-стоматолога

и повод; частоту чистки зубов, использование фторсодержащей зубной пасты; употребление сладких продуктов, дискомфорт в общении из-за состояния зубов. Анализ полученных данных проведен путем вычисления средних величин индексов стоматологического статуса и процентного отношения ответов на поставленные вопросы для определения значимости поведенческих факторов риска в возникновении кариеса зубов и болезней пародонта у детей в местностях с разными уровнями этих заболеваний. Возможные взаимосвязи объективных и субъективных индикаторов стоматологического здоровья детей определяли с помощью статистической системы «экспоненциальные линии тренда».

**Результаты и их обсуждение**

На рис. 1 приведены данные динамики интенсивности кариеса зубов 12-летних детей в Душанбе, Минске и Самаре за более чем 40-летний период наблюдений. Установлены разной направленности тенденции КПУ зубов, что, возможно, отражает разную эффективность коммунальных программ первичной профилактики стоматологических заболеваний в этих местностях. Также возможно, что одни и те же факторы риска кариеса зубов и болезней пародонта у детей выражены в разной степени, что и определяет различия в их интенсивности. Доказательность такого предположения нами определялась путем анализа возможных взаимосвязей объективных (стоматологический статус) и субъективных (анкетирование подростков) индикаторов стоматологического здоровья по данным исследований в четырех местностях трех стран. В табл. 1 обобщены данные стоматологического статуса 12- и 15-летних детей в Душанбе, Кирове, Минске и Самаре.

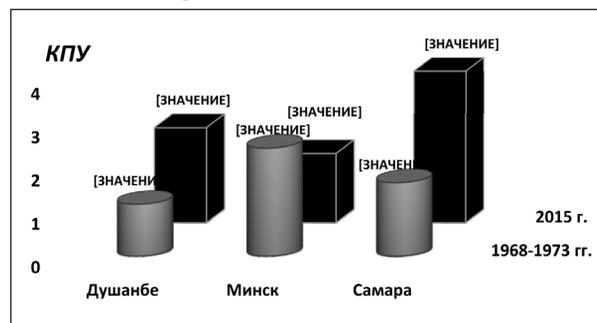


Рис. 1. Динамика интенсивности кариеса постоянных зубов 12-летних детей в Душанбе (СЦ ВОЗ, 1973), Минске (Горизонтов В.В., 1971) и Самаре (Макиенко М.А., Комиссарова Л.И., 1968)[4]

Таблица 1

**Объективные индикаторы стоматологического здоровья школьников ключевых возрастных групп 12–15 лет в городах трех стран**

Показатели (индикаторы)	Душанбе		Киров		Минск		Самара	
	12 лет	15 лет	12 лет	15 лет	12 лет	15 лет	12 лет	15 лет
Количество исследованных	185	173	250	250	269	215	102	100
ОНИ-S	1.6	1.9	1.7	2.0	1.0	1.1	1.7	1.6
Кровоточивость (%)	75	87	32	42	14	27	63	70
Распространенность кариеса (%)	75	88	71	86	62	76	89	94
Средний КПУ зубов	2.2	4.1	2.3	4.2	1.6	2.7	3.5	5.6
Компонент «К» – нелеченый кариес	2.0	3.6	1.7	2.8	0.3	0.5	2.6	3.0
Компонент «У» – удаленные зубы	0.06	0.16	0.02	0.05	0.004	0.005	0.02	0.02

Основными критериями стоматологического здоровья детей на коммунальном уровне являются распространенность и интенсивность кариеса зубов. В случаях, когда распространенность кариеса близка к 100%, данный индикатор значительно теряет информативность, особенно при небольшом количестве обследованных детей (менее 100 человек). Поэтому оценку уровня заболеваемости кариесом в нашей ситуации мы проводили по интенсивности кариеса зубов, используя индекс КПУ. Данные среднего КПУ постоянных зубов 12-летних детей в исследованных местностях варьировали от 1.6–2.2 в Минске и Душанбе до 2.3–3.5 в Кирове и Самаре; индекс гигиены рта ОНI-S – от 1.0 до 1.7 у 12-летних детей и от 1.1 до 2.0 у 15-летних подростков; распространенность кровоточивости десен – от 14% до 87% у исследованных школьников.

Важно также проанализировать наблюдаемые различия в интенсивности кариеса двух возрастных групп 12- и 15-летних детей. На рис. 2 данные КПУ зубов 12-летних школьников были отражены в возрастающем порядке в исследованных местностях от 1.6 в Минске до 3.5 в Самаре и к ним были «привязаны» КПУ 15-летних подростков. Наблюдалась известная закономерность сравнительно большей интенсивности кариеса у старших школьников. Колебания различий КПУ между возрастными группами зависят от величины ежегодного инкремента, на который могли влиять вмешательства, такие как активизация или прекращение программы профилактики. В таких случаях КПУ 12-летних детей значительно «отстает» или «догоняет» 15-летних.

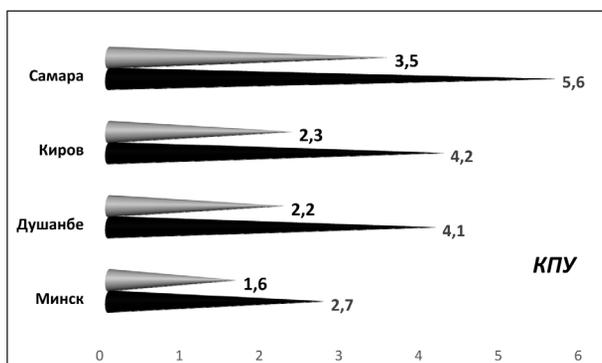


Рис. 2. Интенсивность кариеса зубов (индекс КПУ) 12- и 15-летних детей.

Хотя многолетнюю стабилизацию интенсивности кариеса зубов на среднем уровне у детей г. Минска можно считать успехом профилактики, следует признать значительное отставание от известных достижений во многих странах Западной Европы [10]. Актуальным становится вопрос: «Какие факторы сдерживают уменьшение заболеваемости детей кариесом?» Европейской комиссией по здравоохранению предложен малозатратный эффективный «инструмент» – индикаторы стоматологического здоровья (EGOHID), которые позволяют определить факторы риска возникновения кариозной болезни и, соответственно, принять меры для их устранения.

В настоящем исследовании был предпринят анализ основных детерминантов кариеса путем сравнительной оценки их значимости в местностях с различным уровнем интенсивности кариеса зубов у детей школьного возраста. Предполагалось, что оце-

ночная система EGOHID может быть практичным «инструментом» для определения возможных причин предполагаемых различий стоматологического статуса детей в разных местностях. В табл. 2 представлены данные субъективных индикаторов стоматологического здоровья 15-летних подростков (обобщенные данные анкетирования) в тех же местностях (расположены в алфавитном порядке). Аналогично данным стоматологического статуса можно заметить существенные колебания изученных показателей анкетирования. Возможно, именно в этом следует искать «ключ» для выявления факторов, влияющих на стоматологическое здоровье детей.

Таблица 2

**Субъективные индикаторы стоматологического здоровья 15-летних подростков: % от числа опрошенных**

Индикаторы	Душанбе	Киров	Минск	Самара
<i>Детерминанты:</i>				
Чистили зубы 2 раза в день	26	67	65	61
Использовали фторсодержащие зубные пасты	16	10	75	33
Ежедневно употребляли сладкие продукты	32	18	49	49
<i>Процесс:</i>				
В течение последних 12 месяцев были у стоматолога	51	74	85	58
<i>Результат:</i>				
В течение последних 12 месяцев испытали зубную боль	50	40	40	61
Избегали улыбаться из-за вида зубов	20	12	12	7
Оценили состояние зубов как «плохое»	12	27	6	5

Возникновение кариеса зубов обусловлено, в основном, тремя взаимосвязанными факторами: избыточным микробным зубным налетом, дефицитом фторидов и частым употреблением сладкой пищи [9]. Исследуя доказательность первого фактора, следует заметить, что во многих случаях четкая взаимосвязь индекса гигиены рта и интенсивности кариеса зубов не прослеживается. Например, в Душанбе, Кирове и Самаре индекс гигиены рта у 12-летних был одинаковым (ОНI-S = 1.6–1.7 ед.), а интенсивность кариеса существенно отличалась: средний КПУ зубов варьировал от 2.2 до 3.5 ед.

Очевидно, что гигиена рта в момент осмотра не обязательно влияет на состояние зубов и поэтому выявить взаимосвязь высокой интенсивности кариеса зубов и неудовлетворительной гигиены рта не всегда удастся. Однако, сравнивая эти показатели в нескольких местностях с разной интенсивностью кариеса у детей, можно проследить четкие прямые взаимосвязи хорошей гигиены рта и сравнительно низкой интенсивности кариеса и наоборот. На рис. 3 значения индекса гигиены рта ОНI-S у 12-летних детей отло-

жен в возрастающем порядке от 1.0 в Минске до 1.7 в Кирове и Самаре. Несмотря на значительные колебания значений КПУ зубов в исследованных местностях, экспоненциальная линия тренда указывает на прямую положительную взаимосвязь индекса гигиены рта и КПУ зубов: чем выше показания ОНI-S, тем большая интенсивность кариеса.

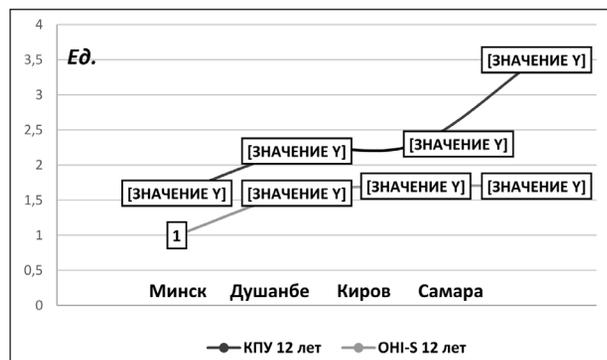


Рисунок 3. Возможные взаимосвязи гигиены рта (по индексу ОНI-S) и интенсивности кариеса зубов (КПУ) у 12-летних детей.

Если при кариесе зубной налет является одним из факторов риска, то для болезней периодонта он бесспорный индикатор риска, или фактически один из симптомов начальных стадий болезни. В данном исследовании это подтверждается прямой взаимосвязью возрастающих показателей индекса гигиены ОНI-S (от 1.1 до 2.0) и увеличивающимся процентом 15-летних подростков с кровоточивостью десен: от 27% до 87% (Рис. 4). При этом важно отметить большие различия данных кровоточивости десен, что, возможно, зависит от степени влияния других патогенных факторов в разных местностях и/или несовершенство методики определения индекса СРI (коммунального периодонтального индекса), для которого требуется специальный инструмент (легкий периодонтальный зонд с шариком на кончике). Таким образом, неудовлетворительная гигиена рта у детей школьного возраста является фактором риска возникновения кариеса зубов и индикатором (детерминантом) риска болезней периодонта, которые в настоящем исследовании определялись по симптому кровоточивости десен.

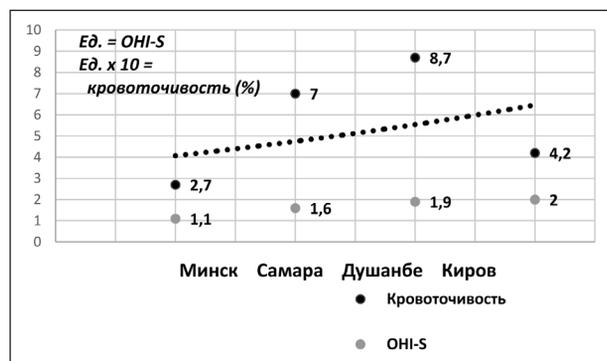


Рисунок 4. Возможная взаимосвязь кровоточивости десен (экспоненциальная линия тренда) и уровня гигиены рта по индексу ОНI-S у 15-летних подростков.

Доказательными факторами риска возникновения кариеса зубов, кроме микробного зубного налета, считаются также дефицит фтора и частое употребление сладостей. Однако в конкретной ситуации далеко не всегда удастся быть убежденным, что тот или иной фактор имеет отношение к кариозной болезни. Выше уже были приведены примеры, когда большей интенсивности кариеса не обязательно сопутствует плохая гигиена рта. Точно такие же вопросы могут возникать при оценках значимости индикатора «сладости» в качестве фактора риска кариеса зубов у детей. Так, в городах Минске и Самаре одинаковый процент 15-летних школьников ежедневно и по нескольку раз в день употребляют сладкие продукты (49%), а интенсивность кариеса у них значительно варьирует: от КПУ 2.7 до КПУ 5.6. Аналогичные вопросы могут также возникнуть при анализе значимости индикаторов риска кариеса зубов, таких как «соблюдение рекомендованного режима чистки зубов 2 раза в день» и «использование для чистки зубов фторсодержащие зубные пасты». Однако комплексный анализ возможных взаимосвязей этих факторов и кариеса зубов (рис. 5), проведенный по данным, полученным независимыми исследователями в четырех местностях, позволил не только подтвердить доказательность известных факторов риска, но и открывает более совершенные методические подходы для дальнейших исследований этих проблем. Так, если исследователь не может подтвердить значимость какого-либо известного кариесогенного фактора в конкретной ситуации, это не должно быть основанием для его отрицания. Например, оптимальное поступление фторидов в организм обеспечивает защиту зубов от кариеса у детей на уровне не выше средней интенсивности даже при неудовлетворительной гигиене рта [2], но это не означает, что регулярную чистку зубов можно не включать в программы индивидуальной и коммунальной профилактики. На рис. 5 достаточно убедительно показано, что чем большая пропорция детей чистит зубы пастами, содержащими фториды, тем меньшая интенсивность кариеса зубов, тогда как другие индикаторы риска кариеса были менее значимы.

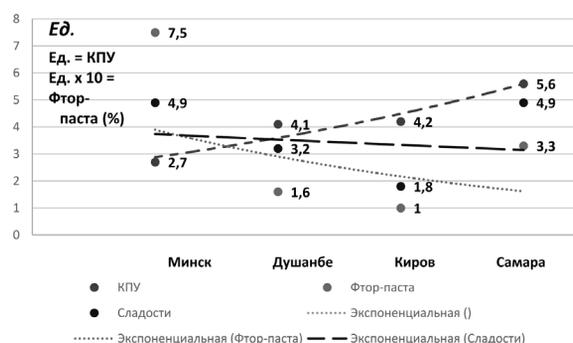


Рис. 5. Обратные взаимосвязи интенсивности кариеса зубов (КПУ) и индикаторов риска: употребление сладостей (%) и использование фторсодержащей пасты для чистки зубов (%) 15-летних подростков.

Согласно системе EGOHID, качество стоматологической помощи детям можно определить по индикаторам «К» – нелеченый кариес и «У» – удален-

ные постоянные зубы» в формуле КПУ. Большая доля компонента «К» указывает на возможные проблемы в обеспечении детей своевременным лечением кариеса является риском утери зубов. В Минске компонент «К» у 15-летних детей в момент исследования был 0,5, или 18,5% от КПУ зубов, что примерно соответствует ежегодному приросту кариеса (инкременту) и указывает на своевременное стоматологическое лечение школьников. Ожидаемо и логично, что у обследованных детей среднее количество удаленных зубов (компонент «У») составляло 0,005, или пять зубов на 1000 детей этой возрастной группы, что близко к рекомендациям ВОЗ: не должно быть удалений постоянных зубов у детей до 18 лет. Таким образом, данные индикатора «удаленные зубы» могут указывать на реальную возможность практической реализации одной из рекомендаций ВОЗ по сохранению стоматологического здоровья детей.

Очевидно, что реализация сохранения зубов взаимосвязана со своевременным лечением кариеса, которые мы оценивали по субъективному индикатору «посещения врача-стоматолога в течение года». На рис. 6 компонент «К» – нелеченый кариес у 15-летних подростков отражен в возрастающем порядке от 0,5 в Минске до 3,6 в Душанбе. Экспоненциальная линия тренда «посещения стоматолога» указывает на обратную взаимосвязь «нелеченого кариеса» и «посещения», что указывает на необходимость своевременного систематического лечения детей школьного возраста.

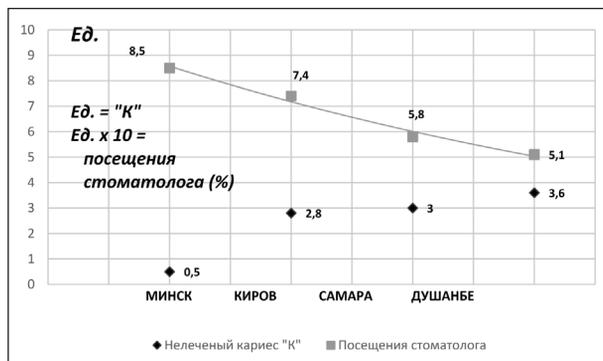


Рис. 6. Нелеченый кариес (компонент «К» в формуле КПУ) и процент 15-летних подростков, посетивших (вызванных на профилактический осмотр) стоматолога в течение года.

Определяя значимость субъективных индикаторов стоматологического здоровья подростков, в первую очередь следует оценить важнейший критерий ВОЗ по доступности стоматологической помощи детям, относящийся к «процессу» по системе EGONID. В данной работе «доступность» оценивалась субъективным индикатором «обращения к врачу стоматологу в течение последних 12 месяцев». Показатели этого индикатора варьировали от 51% в Душанбе до 85% в Минске. Если считать, что каждый ребенок школьного возраста должен быть осмотрен стоматологом ежегодно, то индикатор «доступность» может приближаться к 100%, но такой показатель еще не достигнут ни в одной стране в мире. Как влияет данный индикатор на стоматологическое здоровье детей, можно определить не только при осмотре, но и

с помощью субъективного индикатора «испытали ли Вы зубную боль в течение последних 12 месяцев?» На рис. 7 данные о посещениях врача стоматолога, которые, согласно опроснику, включают вызовы на профилактический осмотр, отражены в возрастающем порядке от 51% до 85% и к ним «привязан» индикатор «случаи возникновения боли в течение последних 12 месяцев». При значительных колебаниях данного индикатора прослеживается очевидная тенденция обратной взаимосвязи этих субъективных показателей, что на практике можно использовать для оптимизации плановых систематических осмотров школьников.

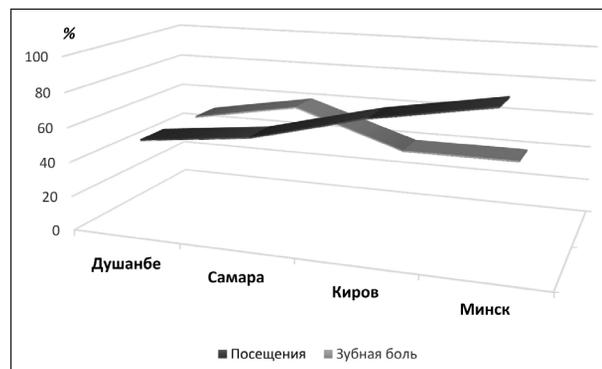


Рис. 7. Предполагаемые взаимосвязи процента 15-летних школьников, посетивших (вызванных) для профилактического осмотра стоматолога и испытывавших зубную боль в течение года (Цифровые данные в табл. 2)

Необычным для наших систем здравоохранения, но очень важным дополнением к объективным данным стоматологического статуса детей, к «результату» лечебно-профилактической стоматологической помощи подросткам по системе EGONID относится также индикатор морально-психического неблагополучия – неудобства в общении из-за плохого состояния зубов, которые мы определяли по критерию «стеснение улыбаться». Логично предположить, что данный индикатор тесно взаимосвязан со стоматологическим статусом, но также важно как сами молодые люди оценивают состояние своих зубов и как это отражается на их моральном благополучии, как составляющей качества жизни. На рис. 8 данные самооценки состояния зубов 15-летними школьниками (по критерию «плохое состояние») отражены в возрастающем порядке – 5% в Самаре до 27% в Кирове. Важно заметить, что данные самооценки состояния зубов не согласуются с данными стоматологического статуса этих детей (см. табл. 1). Но пропорция детей, имеющих проблемы в общении, согласно экспоненциальной линии тренда, достаточно убедительно следует индикатору «самооценка». Таким образом, не только объективные, но и субъективные индикаторы могут указывать на состояние стоматологического здоровья детей школьного возраста и важные критерии качества жизни, и соответственно, могут быть использованы для совершенствования системы лечебно-профилактической стоматологической помощи детскому населению.

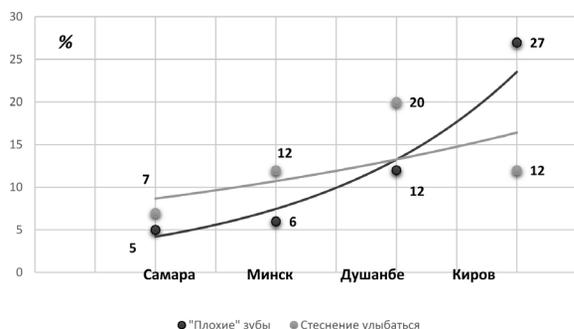


Рис. 8. Процент 15-летних подростков, оценивших свои зубы как «плохие» и стесняющихся улыбаться из-за состояния зубов.

## Выводы

С помощью международной оценочной системы «Европейские индикаторы стоматологического здоровья» (EGOHID-2005) определены взаимосвязи ряда поведенческих факторов риска с наиболее распространенными стоматологическими заболеваниями кариесом зубов и болезнями периодонта. Система отличается высокой информативностью и специфичностью и может быть малозатратным, эффективным «инструментом» для систематического мониторинга стоматологического статуса детей школьного возраста.

Сравнения показателей объективных и субъективных индикаторов стоматологического здоровья детей школьного возраста 12 и 15 лет позволили установить четкие взаимосвязи показателей гигиены рта, режима чистки зубов, использования фторсодержащих зубных паст и частоты употребления сладостей с данными стоматологического статуса детей, что определяет практическую значимость указанных детерминантов болезней для оптимизации программ профилактики на коммунальном и индивидуальном уровнях.

Доступность и качество лечебно-профилактической стоматологической помощи детям может быть оценено путем определения долей компонентов индекса КПУ, а также взаимосвязей уровня интенсивности кариеса с рядом субъективных индикаторов, таких как «посещения врача-стоматолога» и «случай зубной боли» в течение последних 12 месяцев.

Практическую значимость какого-либо индикатора риска возникновения кариеса зубов по системе EGOHID возможно определить только при комплексной оценке всех известных детерминантов болезни с учетом уровня ее интенсивности.

## Список литературы

1. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. СЦ ВОЗ. МГМСУ. М., 2009. 236 с.
2. Леус П.А. Биофильм на поверхности зуба и кариес. Москва: Изд-во «STBOOK», 2008. 88 с.
3. Леус П.А., Денга О.В., Калбаев А.А., Кисельникова Л.П., Манрикийн М.Н., Нарыкова А.А., Омельченко А.В., Смоляр Н.И., Спинеи А.Ф., Хаммадеева А.М. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. № 4 (47). С. 3–9.

4. Мониторинг эффективности программ профилактики стоматологических заболеваний. Московский медицинский стоматологический институт. СЦ ВОЗ, Москва. 1987. 18 с.; 1989. 28 с.

5. Громова С.Н., Хаммадеева А.М., Синицына А.В., Гаврилова Т.А. Стоматологическая заболеваемость детского населения школьного возраста в Кировской области // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. № 1. С. 72–77

6. Хаммадеева А.М. Оценка готовности населения к реализации программы профилактики: автореферат дисс. ... докт. мед. наук. Самара, 2000. 38 с.

7. EGOHID. Health Surveillance in Europe (2005). A Selection of Essential Oral Health Indicators. www.egohid.eu

8. Eurobarometer 72.3 “Oral Health”. TNS Opinion Social, Brussels, Belgium, 2010, 90 p. [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm)

9. Fejerskov O., Kidd E.A. M. Dental caries. Blackwell Munksgaard, 2004, 560 p.

10. Petersen P.E. Improvement of global oral health – the leadership role of the World Health Organization // Community Dental Health. 2010. V. 27. P. 194–199.

11. Petersen P.E., Jürgensen N. National surveillance of adult dental health in Denmark – the development over nearly 25 years // Oral Health and Preventive Dentistry. - 2016 (forthcoming).

12. Tiemann B, Klingenberg D., Weber M. The System of Dental Care in Germany // Deutscher Zahnärzte Verlag DAV. Köln, 2003. 286 p.

13. WHO Country Oral Health Profiles/ EURO <https://www.mah.se/CAPP>

14. World Health Organization. Oral Health Surveys Basic Methods, 5th Ed. WHO Geneva. 2013. 125 p.

15. World Health Organization. Global Oral Health Data Bank. Geneva: WHO; 2015.

## References

1. Kuz'mina E. M. *Stomatologicheskaya zaboolevaemost' naseleniya Rossii*. [Dental morbidity of the population of Russia]. E.M. Kuz'mina (ed). Moscow: MSMSU, 2009, 236 p.
2. Leus P.A. *Biofilm na povershnosti zuba i karies*. [Biofilm on the surface of the tooth and caries]. Moscow: STBOOK, 2008, 88 p.
3. Leus P.A., Den'ga O.V., Kalbaev A.A., Kisel'nikova L.P., Manrikyan M.E., Narykova A.A., Omel'chenko A.V., Smolyar N.I., Spiney A.F., Khamadeeva A.M. Evropeyskie indikatorы stomatologicheskogo zdorov'ya detey shkol'nogo vozrasta. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2013, no. 3, pp. 3–9.
4. Monitoring effektivnosti program profilaktiki stomatologicheskish zabolevanii. [Monitoring the effectiveness of preventive programs of dental diseases]. Moscow medical dental Institute. Moscow, 1987. 18 p.; 1989. 28 p.
5. Gromova S.N., Khamadeeva A.M., Sincina A.V., Gavrilova T.A. Stomatologicheskai zaboolevaemost' detskogo naselenia shkol'nogo vozrasta v Kirovskoi oblasti. *Stomatologia detskogo vozrasta i profilaktika*, 2016, no. 1, pp. 72–77.
6. Khamadeeva A.M. *Otsenka gotovnosti naseleniya k realizatsii programy profilaktiki*. [Assessment of the readiness of the population to implement the prevention programme] (PhD Thesis), Samara, 2000, 38 p.

## Требования к оформлению материалов, направляемых в редакцию журнала «Вятский медицинский вестник» для публикации

### Подготовка материалов

Возможны два варианта направления рукописей в редакцию журнала:

- текст статьи, сопроводительное письмо и экспертное заключение на бумажном носителе вместе с электронным вариантом статьи на электронном либо оптическом носителе (флэш-карта или компакт-диск);

- электронный вариант статьи, сканы сопроводительного письма и экспертного заключения могут быть присланы в редакцию по электронной почте (sbpetrov@mail.ru, kf39@kirovgma.ru).

Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь сопроводительное письмо, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение о возможности опубликования.

В случае если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой.

Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии, либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства.

Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала по следующей форме:

1. Рекомендация учреждения, в котором выполнялась данная работа (за подписью проректора по науке либо руководителя учреждения);
2. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание и должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией;
3. Название учреждения, где работает автор;
4. Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса;
5. Телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
6. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы всех соавторов;
7. Полное название рукописи, направляемой в редакцию;
8. Количество страниц текста, количество таблиц и рисунков;
9. Дата отправления рукописи;
10. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании;
11. Подписи всех авторов.

В случае направления материалов статьи на электронный адрес редакции в прикрепленных файлах необходимо разместить **сканы сопроводительного письма и экспертного заключения о возможности публикации**.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается на одной стороне листа формата А4 шрифтом Times New Roman размером 14 пунктов с межстрочным интервалом 1. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц.

Объем рукописи обзора не должен превышать 15 страниц машинописного текста (не включая таблицы, иллюстрации и список литературы). Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста (не включая таблицы, иллюстрации и список литературы). Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны занимать более 3 страниц машинописного текста. Обзоры, краткие сообщения, отчеты о конференциях и рецензии на новые книги структурируются по желанию авторов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Введение», «Методы», «Результаты» и «Обсуждение результатов».

### Требования к содержанию статьи

Заглавие работы должно быть по возможности кратким (не более 120 знаков), точно отражающим ее содержание. Следует избегать заглавий в форме вопросительных предложений, а также заглавий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Необходимо использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо

которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте. В разделе «Методы» рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов: тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

### ***Титульная страница***

На титульной странице указывается:

1. УДК
2. Заглавие статьи
3. Фамилии и инициалы каждого из авторов
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы
5. Резюме на русском языке
6. Ключевые слова
7. Резюме на английском языке
8. Ключевые слова на английском языке

### ***Резюме (реферат)***

Резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть от 150 до 200 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. В обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы.

### ***Таблицы и иллюстрации***

Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовок, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать звездочки (\*). Таблицы не должны быть громоздкими и включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования. При использовании таблиц из других источников необходимо привести источник информации. Рекомендуется представлять не более 5 небольших таблиц в одной статье.

**Иллюстрации.** Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Рекомендуется представлять не более 5 иллюстраций в одной статье.

### ***Библиографические ссылки***

Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников не должно превышать 20, для обзорных статей не должно превышать 60.

### **Список литературы представляется в двух вариантах:**

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008.
2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык **в соответствии с требованиями SCOPUS**. При составлении списка литературы для зарубежных реферативных баз данных важно понимать, что чем больше ссылки на российские источники будут соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным, тем легче они будут восприниматься и учитываться системой. И чем лучше в ссылках будут представлены **авторы и**

**названия журналов** (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS. На сайте издательства Emerald даны достаточно подробные рекомендации по составлению пристатейных списков литературы по стандарту Harvard (Harvard reference system) практически для всех видов публикаций – <http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/harvard.htm?part=2>, а также программные средства для их формирования. Необходимо помнить, что простая транслитерация заглавия статьи без его перевода не имеет смысла.

**На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI).**

### Примеры оформления списка литературы

**- в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008:**

#### **Список литературы**

1. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. М. : Изд-во «БИНОМ», 2012. 104 с.
2. Бузинов Р.В., Гордиенко Т. А., Гудков А.Б., Бобун И.И., Агафонов В.М., Болтенков В.П. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями населения Архангельской области // Экология человека. 2011. № 9. С. 3–8.
3. Индивидуальная чувствительность человека к гелиогеофизическим факторам / Н.П. Верко, П.Е. Григорьев, М.А. Кокарева, И.И. Добрева // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2006. Т. 19(58), № 4. С. 41–46.
4. Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [Электронный ресурс]: Разработан и опубликован в 1985 году Советом международных научных организаций. URL: <http://www.bio.msu.ru/112/ad080012.htm> (дата обращения: 05.10.2011).
5. О противодействии терроризму: Федер. закон Рос. Федерации от 6 марта 2006 г. № 35-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 26 февр. 2006 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 1 марта 2006 г. // Рос. газ. – 2006. – 10 марта.
6. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2007 году: информационный сборник статистических и аналитических материалов / под ред. А.И. Верещагина. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 67 с.
7. Особенности функционирования организма зимовщиков при адаптации к условиям Антарктиды / Ю.П. Горго, В.Н. Ильин, Г.П. Милиневский, В.Е. Шевченко // Материалы международного симпозиума «Гелиогеофизические факторы и здоровье человека». Новосибирск: ООО «РИЦ», 2005. С. 54–55.
8. Приемопередаточное устройство : пат. 2187888 Рос. Федерация. № 2000131736/09; заявл. 18.12.00; опубл. 20.08.02. Бюл. № 23 (II ч.) 3 с.
9. Тихомирова Е.В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 168 с.
10. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report. Chapter 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.
11. Kudayeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // European Journal of Natural History. 2008. N 3. P. 54–55.
12. Stressfull life events: Their nature and effects / B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (eds.). N. Y. : Wiley, 1974.

#### **В транслитерации:**

References

#### **Статьи из журналов:**

- Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – OilIndustry*, 2008, no.11, pp. 54–57.
- Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl.Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243.
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *Vjatskij medicinskij vestnik*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1098–1101
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *The Medical Newsletter of Vyatka*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1098–1101
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *Vjatskij medicinskij vestnik - The Medical Newsletter of Vyatka*, 2013, vol. 9, no. 6, pp.1098–1101

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

### Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: [www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/](http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/)

### Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Svешnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Novye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

### Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

*Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblastinanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii* [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednepravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [От катастрофы к возрождению: причины и последствия разрушения СССР]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanii metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

### Ссылка на интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

## ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 614.71/.73

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

<sup>1</sup>Петров С.Б., <sup>1</sup>Шешунов И.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112) [sbpetrov@mail.ru](mailto:sbpetrov@mail.ru)

В работе приведены материалы исследования по изучению эффективности применения искусственных нейронных сетей в медико-экологических исследованиях. Изучались следующие виды нейросетевых моделей: на основе многослойного персептрона (МСП), радиально-базисной функции (РБФ) и обобщенно-регрессионной сети (ОРНС). В качестве контрольной группы использовались линейные модели. Всего было получено и проанализировано 92 нейросетевых модели, из них 20 ОРНС, 30 РБФ, 31 МСП и 11 линейных моделей. Оценка эффективности нейросетевых моделей производилась по следующим параметрам: производительность модели, величина ошибки на тестовой выборке, отношение стандартных отклонений (SD) ошибки прогноза и исходных данных, а также корреляции Пирсона между наблюдаемыми и предсказанными моделью показателями. Установлено, что линейные модели обладают невысокой эффективностью в прогнозировании уровня распространенной заболеваемости. Среди изученных нейросетевых моделей наилучшим качеством прогноза обладают модели на основе обобщенно-регрессионных нейронных сетей, а также на основе сетей, использующих радиально-базисные функции. Показатели качества прогнозирования в нейросетевых моделях каждого вида (ОРНС, РБФ и МСП) довольно вариабельны, что требует тщательного отбора наиболее эффективных сетей.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, эффективность нейросетевых моделей, качество прогноза, медико-экологические исследования.

## EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE USE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN MEDICAL AND ENVIRONMENTAL RESEARCH

<sup>1</sup>Petrov S.B., <sup>1</sup>Sheshunov I. V.

<sup>1</sup>*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx street, 112) sbpetrov@mail.ru*

In a scientific article contains material studies on the effectiveness of the use of artificial neural networks in medical and environmental research. We studied the following types of neural network models: based on multilayer perceptron (MLP), radial basis function (RBF) and generalized regression network (GRNS). The control group used the linear model. Were received and analyzed 92 neural network models, 20 of them GRNS, 30 RBF, 31 MLP and 11 linear models. Evaluating the effectiveness of neural network models based on the following parameters: performance model, the magnitude of the error on the test sample, the ratio of the standard deviation (SD) of the prediction error and the original data, as well as the Pearson correlation between the observed and predicted by the model parameters. Found that linear models have a low level of efficiency in predicting the spread of disease. Among the studied neural network models have the highest quality prediction model based on generalized regression neural networks, and especially - based networks using radial basis functions. Quality indicators in predicting neural network models of each species (GRNS, RBF and MLP) are variable enough that requires careful selection of the most effective networks.

Key words: artificial neural networks, effectiveness of neural network models, quality prediction, medical and environmental research.

### Введение

Оценка и прогнозирование риска здоровью населения в связи с воздействием химических загрязнителей атмосферного воздуха городской среды является важной задачей мониторинга здоровья городского населения. Современные методы оценки и прогнозирования риска здоровью населения основаны на установлении причинно-следственных связей в системе «экологические факторы среды обитания – здоровье населения» [4, 5].

...

### Список литературы

1....

### References

1...

---