

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 1(7)  
2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- Костный обмен и эффективность применения золедроновой кислоты при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты
- Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии – спасение органа!
- Теория функциональных систем как основа формирования системного мировоззрения студентов-медиков
- Дефицит клинических навыков (гипоскиллия) у студентов и молодых врачей — проблема современного медицинского преподавания
- Проблема бластоцитоза в мире
- Биофармацевтические свойства нестероидных противовоспалительных средств
- Репродуктивная функция женщин на фоне метаболического синдрома
- Участие студентов в международных конференциях — неотъемлемая часть высшего медицинского образования в России. По материалам XXII международной студенческой научной конференции



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL  
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY

№ 1 (7) 2012 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
The First Sechenov Moscow State Medical University  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Адрес редакции**

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
здание Научно-исследовательского центра,  
левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

**Телефон редакции**

(495) 609-14-00, доб. 3018

**Директор издательства:** Г.В. Кондрашов

**Выпускающий редактор:** И.А. Емелин

**Верстка:** Е.В. Комарова

**Корректор:** В.А. Буня

**Издатель**

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8  
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Формат 60х90 1/8. Печ. л. 9,0.  
Печать цифровая. Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии Издательства Первого МГМУ  
имени И.М. Сеченова  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов  
и иллюстраций в электронном виде из журнала  
«Сеченовский вестник» допускается только  
с письменного разрешения учредителя и издателя

**Главный редактор  
Editor-in-Chief**

П.В. Глыбочко P.V. Glybochko

**Заместитель главного редактора  
Deputy Editor-in-Chief**

В.Н. Николенко V.N. Nikolenko

**Ответственный секретарь  
Executive Secretary**

Ю.В. Несвижский Yu.V. Nesvizhsky

**Редакционная коллегия  
Editorial Collegium**

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| О.И. Адмакин    | O.I. Admakin     |
| Е.И. Алексеева  | E.I. Alekseeva   |
| И.Н. Денисов    | I. N. Denisov    |
| Н.Н. Камынина   | N.N. Kamynina    |
| И.И. Краснюк    | I.I. Krasnyuk    |
| П.Ф. Литвицкий  | P.F. Litvitsky   |
| В.П. Подзолков  | V.P. Podzolkov   |
| Г.В. Раменская  | G.V. Ramenskaya  |
| В.А. Решетников | V.A. Reshetnikov |
| А.А. Свистунов  | A.A. Svistunov   |
| С.В. Смердин    | S.V. Smerdin     |
| В.В. Фомин      | V.V. Fomin       |
| И.М. Чиж        | I.M. Chizh       |
| Е.В. Ших        | E.V. Shikh       |

**Редакционный совет  
Editorial Board**

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Ю.Г. Аляев      | Yu.G. Alyaev     |
| А.А. Баранов    | A.A. Baranov     |
| Ю.Н. Беленков   | Yu.N. Belenkov   |
| Л.А. Бокерия    | L.A. Bokeriya    |
| А.И. Вялков     | A.I. Vyalkov     |
| Э.И. Гальперин  | E.I. Galperin    |
| С.В. Готье      | S.V. Gotje       |
| И.И. Дедов      | I.I. Dedov       |
| Н.А. Лопаткин   | N.A. Lopatkin    |
| Н.А. Мухин      | N.A. Mukhin      |
| Г.Г. Онищенко   | G.G. Onishchenko |
| В.И. Покровский | V.I. Pokrovsky   |
| В.П. Сергиев    | V.P. Sergiev     |
| А.Н. Стрижаков  | A.N. Strizhakov  |
| Г.Т. Сухих      | G.T. Sukhikh     |
| А.Л. Сыркин     | A.L. Syrkin      |
| С.К. Терновой   | S.K. Ternovoi    |
| А.Ф. Черноусов  | A.F. Chernousov  |
| В.И. Чиссов     | V.I. Chissov     |
| Н.Н. Яхно       | N.N. Yakhno      |



## УРОЛОГИЯ UROLOGY

*П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, О.В. Зеленова*

Костный обмен и эффективность применения золедроновой кислоты при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты

**5**

*P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko, O.V. Zelenova*

Bone metabolism and efficacy of the zoledronic acid in locally advanced and disseminated prostate cancer

*Ю.Г. Аляев, Н.А. Григорьев, С.А. Кондрашин, Н.И. Сорокин, Г.А. Мартиросян*

Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии — спасение органа!

**9**

*Yu.G. Alyaev, N.A. Grigoriev, S.A. Kondrashin, N.I. Sorokin, G.A. Martirosyan*

The superselective embolization of the branches of renal artery — the salvation of organ!

*Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Н.А. Григорьев, Е.А. Безруков, М.И. Данилевский, Д.В. Бутнару, Г.А. Машин*

Возможности тканевой инженерии в лечении стриктур мочеиспускательного канала

**16**

*Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, N.A. Grigoriev, E.A. Bezrukov, M.I. Danilevsky, D.V. Butnaru, G.A. Mashin*

The possibilities of tissue engineering in the treatment of urethrostenosis

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ LIFE SAFETY

*И.М. Чиж, В.Г. Баженов*

Методологические основы безопасности жизнедеятельности человека

**21**

*I.M. Chizh, V.G. Bazhenov*

The methodological basis of safety of human life

## ФИЗИОЛОГИЯ PHYSIOLOGY

*К.В. Судаков, В.В. Андрианов*

Теория функциональных систем как основа формирования системного мировоззрения студентов-медиков

**29**

*K.V. Sudakov, V.V. Andrianov*

The theory of functional systems as a basis of medical students' world view system formation

## ФИЗИОЛОГИЯ PHYSIOLOGY

*В.В. Андрианов*

**34**

*V.V. Andrianov*

Психофизиологические корреляты  
системоквантов решения студентами  
учебного тестового задания

Psychophysiological correlates of system—  
quanta of coping with a test by students

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ HEALTH ORGANIZATION

*А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых,  
Н.А. Кузнецов, А.М. Родионова,  
Ф.А. Черноусов*

**41**

*A.F. Chernousov, T.V. Khorobrykh,  
N.A. Kuznetsov, A.M. Rodionova,  
F.A. Chernousov*

Дефицит клинических навыков  
(гипоскиллия) у студентов и молодых  
врачей — проблема современного  
медицинского преподавания

The students and young doctors' deficiency  
of clinical skills (hyposkillia) as a problem  
of contemporary medical teaching

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

*Е.Н. Жиренкина*

**49**

*E.N. Zhirenkina*

Изучение лейшманиозов методом  
полимеразной цепной реакции

The study of leishmaniasis using  
the method of polymerase chain reaction

*Д.В. Тихонова*

**54**

*D.V. Tikhonova*

Проблема бластоцитоза в мире

The problem of blastocystosis in the world

## ХИРУРГИЯ SURGERY

*И.И. Быков*

**59**

*I.I. Bykov*

Роль молекулярно-генетических  
маркеров в определении  
тактики хирургического лечения  
больных раком желудка

The role of molecular-genetic markers  
in the determining of surgical treatment  
of stomach cancer patients

## ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY

*Ю.И. Кулинич*

**67**

*Yu.I. Kulinich*

Биофармацевтические  
свойства нестероидных  
противовоспалительных средств

Biopharmaceutical properties  
of the nonsteroidal  
anti-inflammatory drugs



---

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

---

*Е.Ю. Ильина*

Изучение секреции мелатонина  
у детей и подростков после  
удаления краниофарингиомы

**72**

*E.Yu. Iljina*

The study of children and  
adolescents melatonin secretion after  
craniopharyngioma removing

## ГИНЕКОЛОГИЯ GYNECOLOGY

---

*Н.В. Батрак*

Репродуктивная функция женщин на  
фоне метаболического синдрома

**77**

*N.V. Batrak*

Women's reproductive function  
and metabolic syndrome

## СТУДЕНЧЕСКИЙ ФОРУМ STUDENTS FORUM

---

*А.М. Родионова*

Участие студентов в международных  
конференциях — неотъемлемая  
часть высшего медицинского  
образования в России. По материалам  
XXII международной студенческой  
научной конференции

**81**

*A.M. Rodionova*

Участие студентов в международных  
Students' participation in international  
conferences as an integral part  
of medical education in Russia.  
according to the materials of the XXII  
international student conference

**П.В. Глыбочко,**  
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,  
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Ю.Г. Аляев,**  
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии  
и репродуктивного здоровья человека, заведующий  
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**А.З. Винаров,**  
д.м.н., заместитель директора по научной работе  
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья  
человека, профессор кафедры урологии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Ю.Л. Демидко,**  
д.м.н., заведующий кабинетом уродинамической  
диагностики университетской клинической больницы  
№ 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**О.В. Зеленова,**  
к.м.н., доцент, заведующая учебной частью  
кафедры организации лекарственного обеспечения и  
фармакоэкономики Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**P.V. Glybochko,**  
MD, corresp. member of RAMS, prof.,  
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**Yu.G. Alyaev,**  
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist  
of RF, director of the Research centre of uronephrology  
and reproductive health, head of the chair of urology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**A.Z. Vinarov,**  
MD, deputy director for scientific work of the Research  
centre of uronephrology and reproductive health,  
prof. of the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**Yu.L. Demidko,**  
MD, head of the cabinet of urodynamic diagnosis  
(University Hospital № 2) of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**O.V. Zelenova,**  
PhD, lecturer, head of the depot of the chair  
of organization of drug supply and pharmacoeconomics  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## **КОСТНЫЙ ОБМЕН И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ И ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ**

## **BONE METABOLISM AND EFFICACY OF THE ZOLEDRONIC ACID IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED PROSTATE CANCER**

### **КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии  
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)  
Телефон: 8 (499) 248-72-66  
E-mail: avinarov@mail.ru

**Аннотация.** Данная статья посвящена изучению костного обмена при местнораспространенном раке простаты.

**Annotation.** This article deals with the problem of bone metabolism in the case of locally advanced prostate cancer.

**Ключевые слова.** Костный обмен, рак простаты.

**Key words.** Bone metabolism, prostate cancer.

К настоящему времени отмечено увеличение заболеваемости раком предстательной железы. Это обусловлено успехами ранней диагностики, а также влиянием таких факторов, как старение, наличие рака простаты у родственников, несбалансированное питание.

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей и нарушением минерального обмена, болью, патологическими переломами и гиперкальциемией.

Цель гормональной терапии рака простаты — снижение уровня тестостерона и предотвращение его взаимодействия с рецепторами опухолевых клеток простаты. Это создает условия для предотвращения прогрессирования опухолевого процесса и снижения вероятности появления отдаленных метастазов, наиболее часто поражающих костную систему.

Установлено неблагоприятное влияние на костную ткань максимальной андрогенной блокады [1, 2]. В большинстве случаев прогрессирование рака предстательной железы проявляется метастазированием в кости. Это обусловлено анатомическими взаимоотношениями сосудистой системы простаты и скелета, а также биологическими свойствами клеток рака простаты [3]. Известно, что усиление резорбции костной ткани на фоне МАБ приводит к возникновению новых и прогрессии уже имеющихся костных метастазов [4, 5].

Распространение метастатических клеток рака простаты в костную ткань напрямую связано с активностью ее резорбции [6, 7, 8]. Бисфосфонаты — ингибиторы костного обмена, известны достаточно давно (с 1856 г.), однако появление высокоэффективных и безопасных препаратов позволило эффективно влиять на процессы физиологического и патологического обновления костной ткани, в частности при раке простаты. До сих пор ингибиторы костного обмена рассматриваются как средства паллиативной терапии, однако их потенциал более широк.

Обмен костной ткани характеризуется цикличностью. Кость формируется клетками мезенхимального происхождения — остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс. Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематopoэтических стволовых клеток.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим во множестве мест скелета. В среднем полное обновление кости у человека отмечается каждые 10 лет. У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время под-

вергается приблизительно 10–15% всей костной поверхности.

С целью уточнения состояния костного обмена исследовали маркеры костного обмена (остеокальцина и  $\beta$ -cross-laps).

Остеокальцин — белок, продуцируемый активными остеобластами, — является специфическим маркером костной перестройки (ремоделирования);  $\beta$ -cross-laps — продукт деградации коллагена I типа — основного вещества костной ткани.

С целью уточнения характера влияния различных факторов на состояние костного обмена больных раком простаты мы обследовали 104 больных местнораспространенным и 85 диссеминированным раком простаты. Возраст больных первой группы составил 68 (55–82) лет<sup>1</sup>, второй — 67 (53–79) лет. Значимой разницы между группами по данному показателю не выявлено ( $p=0,4$ )<sup>2</sup>.

Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 13 (12,5%), умеренно-дифференцированная — у 80 (76,9%), низкодифференцированная — у 11 (10,6%) больных местнораспространенным раком простаты. При метастатическом раке высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 4 (4,7%), умереннодифференцированная — у 51 (60,0%), а низкодифференцированная — у 30 (35,3%) больных. При наличии метастатического поражения костей преобладали низкодифференцированные формы опухоли ( $p=0,001$ )<sup>3</sup>.

Всем больным проводилась гормональная терапия, которая включала аналоги лютеинизирующего релизинг-гормона, или орхидэктомия, и/или антиандрогены. При метастатическом поражении костей преобладала комбинация методов ( $p=0,001$ ).

Уровень простатического специфического антигена при местном процессе составил 3,0 (0,01–96,5) нг/мл, при метастатическом — 35 (0,1–338) нг/мл. Стабилизация опухолевого процесса на фоне гормональной терапии в первой группе была у 57 (54,8%), прогрессирование — у 47 (45,2%) больных. При диссеминированном раке стабилизация была у 16 (18,8%), а прогрессирование — у 69 (91,2%). Таким образом, к моменту исследования параметров костного обмена среди пациентов с диссеминированным раком простаты преобладали больные с прогрессированием опухолевого процесса ( $p=0,001$ ).

Уровень остеокальцина у больных местнораспространенным раком простаты составил 20,3 (9,6–52,0) нг/мл<sup>4</sup>,  $\beta$ -cross-laps — 0,44 (0,12–

<sup>1</sup> Указана медиана — 5 и 95 перцентиль.

<sup>2</sup> При сравнении групп применен критерий Манна–Уитни.

<sup>3</sup> Применен критерий хи-квадрат.

<sup>4</sup> Норма остеокальцина для мужчин (51–71 лет) <26,3 нг/мл.

1,41) нг/мл<sup>5</sup>. При метастатическом поражении костей маркеры составили соответственно 25,3 (8,4–89,8) нг/мл и 0,71 (0,16–2,3) нг/мл. Показатели находились в пределах нормальных значений или были повышены.

Частота повышения остеокальцина при местнораспространенном раке простаты составила 24%, маркера резорбции — 70%. При диссеминированном раке — 43 и 87% соответственно. В отсутствии метастатического поражения костей отмечена значимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции костной ткани ( $r=0,753$ ,  $p=0,001$ )<sup>6</sup>. При метастазах рака простаты в скелет также отмечена значимая корреляция ( $r=0,811$ ,  $p=0,001$ ), при этом преобладала тенденция к повышению резорбции по сравнению с местнораспространенным процессом.

У больных местнораспространенным раком простаты отмечена значимая корреляция между уровнем маркера костной резорбции и возрастом ( $r=0,479$ ,  $p=0,001$ ). У больных с метастазами рака простаты в кости такой связи не выявлено ( $r=0,079$ ,  $p=0,628$ ). При этом в обеих группах с возрастом отмечено постепенное увеличение количества больных с признаками повышения костной резорбции.

Мы сравнили частоту повышения маркера костной резорбции в зависимости от наличия и вида кастрации. Так, у больных с местным распространением опухолевого процесса и отсутствием воздействия на яички частота повышения маркера костной резорбции составила 40%, при лечении аналогами ЛГ–РГ — 71%, при хирургической кастрации — 83%. У больных диссеминированным раком простаты повышенный уровень  $\beta$ -cross-laps выявлен в 81% случаев при медикаментозной кастрации и в 100% при орхидэктомии.

Не выявлено корреляции между продолжительностью гормональной терапии и уровнем маркера костной резорбции ни при местном ( $r=0,134$ ,  $p=0,331$ ), ни при диссеминированном раке простаты ( $r=0,003$ ,  $p=0,98$ ).

Основным проявлением повышения интенсивности костного обмена у больных раком простаты в отсутствии метастазов было снижение МПКТ<sup>7</sup>. Так, при нормальном показателе маркера костной резорбции нормальная МПКТ позвоночника выявлена у 75% больных, остеопения — у 12,5%, остеопороз — у 12,5%. При повышении маркера костной резорбции нормальная и повышенная плотность позвоночника выявлена у 56,0%, остеопения — у 24,0%, остеопороз — у 20,0%.

По данным литературы, частота поражения костей скелета при раке простаты составляет 65–80%.

Мы сравнили интенсивность костного обмена с числом метастатических очагов<sup>8</sup>.

Выявлена незначимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции кости при числе очагов поражения до 6 ( $r=0,440$ ,  $p=0,052$ ). При выявлении по данным остеосцинтиграфии от 6 до 20 очагов корреляция была значимой ( $r=0,565$ ,  $p=0,012$ ), причем признаки повышения костной резорбции преобладали.

Мы сравнили чувствительность и специфичность маркеров костного обмена в отношении выявления метастатического поражения костей, которое было выявлено при остеосцинтиграфии. Установлено, что данные параметры сопоставимы с простатическим специфическим антигеном.

На сегодняшний день имеются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов, которые применяются в онкологии с целью уменьшения патологической костной резорбции и уменьшения симптомов поражения скелета. Золедроновая кислота — самый мощный современный бисфосфонат.

Снижение патологического костного обмена золедроновой кислотой достигается за счет действия на остеокласт. Оно заключается в подавлении созревания и дифференцировки клетки, ингибировании адгезии к поверхности кости, сокращения периода активности и жизни остеокласта.

Отмечено, что прогрессия метастазов рака простаты связана с активностью костной резорбции. Применение золедроновой кислоты уменьшает костную резорбцию и уменьшает число метастатических очагов в моделях рака простаты. До создания золедроновой кислоты применение бисфосфонатов не вызывало снижения риска костных метастазов рака простаты. Золедроновая кислота замедляет достоверно ( $p < 0,001$ ) потерю костной массы у больных неметастатическим раком простаты на фоне антиандрогенов.

Мы применили золедроновую кислоту у 72 больных раком простаты. У 24 больных местнораспространенным раком применение бисфосфонатов сопровождалось незначимым снижением уровня остеокальцина ( $p=0,424$ )<sup>9</sup>. Применение золедроновой кислоты вызвало значимое снижение уровня костной резорбции по сравнению с исходными данными ( $p=0,01$ ).

У 48 больных диссеминированным раком простаты отмечено значимое снижение уровня остеокальцина по сравнению с исходными показателями ( $p=0,005$ ). Отмечено снижение уровня маркера костной резорбции по сравнению с исходными данными ( $p=0,002$ ). Различная реакция составляющих

<sup>5</sup> Норма  $\beta$ -cross-laps для мужчин (51–71 лет)  $< 0,3$  нг/мл.

<sup>6</sup> Здесь и далее применен критерий корреляции Пирсона.

<sup>7</sup> Минеральная плотность костной ткани.

<sup>8</sup> По классификации Solovay.

<sup>9</sup> Здесь и далее при сравнении показателей на фоне лечения золедроновой кислотой применен тест Крускала–Уоллиса.



костного обмена отражает особенности его при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты.

Снижение костной резорбции на фоне применения золедроновой кислоты у больных местнораспространенным раком простаты позволило добиться увеличения МПКТ в течение 12 месяцев наблюдения. Еще один результат применения золедроновой кислоты — уменьшение вероятности появления метастазов в кости ( $p=0,39$ ).

При нормальном исходном уровне маркера костной резорбции выживаемость больных с метастазами была достоверно ниже ( $p=0,001$ ), чем при повышенном. Этот факт может быть доказательством того, что повышение костного обмена может носить защитный, компенсаторный характер.

Снижение интенсивности костной резорбции, которое достигается применением золедроновой кислоты, сопровождается повышением выживаемости больных диссеминированным раком простаты ( $p=0,53$ ).

Возможность антирезорбтивной терапии бисфосфонатами и контроль ее эффективности становится жизненно необходимым с применением всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты.

## Список литературы

1. Bruder J.M., Ma J.Z., Basler J.W., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy // *Urology*. — 2006. — Vol. 67(1). — P. 152–155.
2. Preston D.M., Torr  ns J.I., Harding P., Howard R.S., Duncan W.E., McLeod D.G. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* — 2002. — Vol. 5(4). — P. 304–310.
3. Мoiseenko B.M. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. — СПб., 2004.
4. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men // *Endocr. Rev.* — 1995. — Vol. 16(1). — P. 87–116.
5. Eastham J.A. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 177(1). — P. 17–24.
6. Percival R.C., Urwin G.H., Harris S., Yates A.J., Williams J.L., Beneton M., Kanis J.A. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1987. — Vol. 13(1). — P. 41–49.
7. Clarke N.W., McClure J., George N.J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1991. — Vol. — 68(1). — P. 74–80.
8. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 168(3). — P. 1005–1007.

**Ю.Г. Аляев,**  
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии  
и репродуктивного здоровья человека, заведующий  
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Н.А. Григорьев,**  
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**С.А. Кондрашин,**  
д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики  
и лучевой терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Н.И. Сорокин,**  
аспирант кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Г.А. Мартиросян,**  
аспирант кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Yu.G. Alyaev,**  
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist  
of RF, director of the Research centre of uronephrology  
and reproductive health, head of the chair of urology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**N.A. Grigoriev,**  
MD, prof. of the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**S.A. Kondrashin,**  
MD, prof of the chair of beam diagnostics and radiothera-  
py of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**N.I. Sorokin,**  
post-graduate student of the chair of urology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**G.A. Martirosyan,**  
post-graduate student of the chair of urology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## СУПЕРСЕЛЕКТИНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ВЕТВЕЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ — СПАСЕНИЕ ОРГАНА!

## THE SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION OF THE BRANCHES OF RENAL ARTERY — THE SALVATION OF ORGAN!

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Геннадьевич Аляев, заведующий кафедрой урологии  
Адрес: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)  
Телефон: 8 (499) 248- 71-00  
E-mail: avinarov@mail.ru

**Аннотация.** Ятрогенные кровотечения являются наиболее частыми осложнениями, возникающими после открытых органосохраняющих и эндоскопических пособий на почках. Предрасполагающими факторами развития кровотечения в послеоперационном периоде могут быть нарушения в свертывающей системе крови и процессе заживления сосудистой стенки, а также инфекционно-воспалительные осложнения. При неэффективной консервативной терапии, необходимо проведение оперативного лечения. Во всех наших наблюдениях причиной кровотечения явилось повреждение сегментарных артерий и вен с формированием артерио-венозных фистул. Применение метода суперселективной эмболизации кровоточащего сосуда позволило нам произвести редукцию патологического кровотока с максимальным органосохраняющим эффектом.

**Annotation.** Iatrogenic bleeding is the most common complication that arises after open and endoscopic benefits in kidneys. Predisposing factors of bleeding in the postoperative period may be in violation of the blood coagulation system and in the healing process of the vascular wall, as well as in infectious and inflammatory complications. When conservative therapy is ineffective, surgical treatment is necessary. In all of our observations was the cause of bleeding damage of segmental arteries and veins to the formation of arteriovenous fistulas. Application of superselective embolization of bleeding vessels allowed us to produce a reduction of abnormal blood flow with a maximum organ-effect.

**Ключевые слова.** Суперселективная эмболизация, ятрогенные кровотечения.  
**Key words.** Superselective embolization, iatrogenic bleeding.

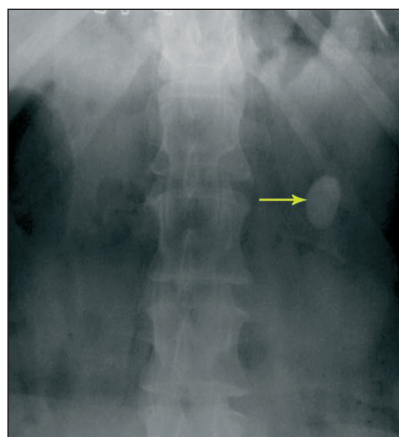
Клиницистам приходится довольно часто сталкиваться с геморрагическими осложнениями, возникающими после открытых органосохраняющих и эндоскопических операций на почках [1, 2, 4, 7, 9, 10, 11, 12]. Повреждение паренхиматозных сосудов (артериальных или венозных) приводит к образованию артерио-венозных фистул, проявлением которых является гематурия длительного, а зачастую профузного характера и встречаются в 1–12% наблюдений [1, 3, 6, 7, 8, 9]. Послеоперационное кровотечение можно разделить на раннее (от двух до семи суток) и позднее — от 7 суток до 8 недель [1, 3, 7]. Предрасполагающими факторами развития кровотечения в послеоперационном периоде, могут быть нарушения в свертывающей системе крови и процессе заживления сосудистой стенки, а также инфекционно-воспалительные осложнения [1, 3, 8]. В тех клинических ситуациях, когда консервативная терапия профузной гематурии неэффективна, хирургическое лечение включает резекцию почки, или даже нефрэктомия [1, 2, 3, 5]. Существующие методики эндоваскулярного гемостаза путем суперселективной окклюзии кровоточащего сосуда позволяют произвести редукцию патологического кровотока и избавить больного от гематурии с максимальным органосохраняющим эффектом [1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12]. Впервые чрескожную рентгенэндоваскулярную окклюзию фистулы кавернозного синуса применил Jahren в 1931 году [6, 8]. Последние три десятилетия характеризуются неуклонным возрастанием внимания клиницистов к данному методу, что обусловлено совершенствованием ангиографической аппаратуры и инструментария, созданием новых эмболизирующих материалов и устройств. Вместе с тем большинство отечественных и зарубежных исследователей анализируют результаты рентгенэндоваскулярной окклюзии почечных артерий

преимущественно у пациентов онкоурологического профиля (подготовка к нефрэктомии или паллиативное лечение); имеются лишь единичные сообщения об эффективном использовании данного метода при ятрогенных повреждениях почек [3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14]. Мы располагаем опытом выполнения суперселективной эмболизации у 17 пациентов после чрескожных пособий по поводу мочекаменной болезни и у 15 после резекции почки по поводу рака почки.

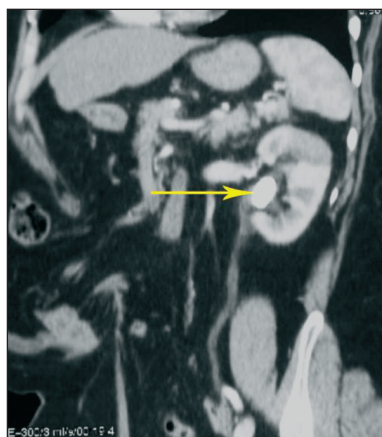
В период с 2001 по 2011 г. в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено 510 чрескожных пособий по поводу мочекаменной болезни (МКБ). Послеоперационное кровотечение отмечено у 24 пациентов в сроки от 2 до 13 суток. В 5 наблюдениях достаточным оказалось проведение гемостатической терапии. У двух пациентов с массивной макрогематурией в раннем послеоперационном периоде выполнена нефрэктомия. Суперселективная эмболизация (ССЭ) с целью остановки кровотечения была выполнена 17 пациентам. В 13 наблюдениях в качестве эмболизирующего материала использованы металлические микроспирали («Trufill» и «Gianturco»).

*Больная С., 1953 года рождения, поступила в клинику 18.11.2004 г. с жалобами на тупую, тянущую боль в поясничной области слева, периодические подъемы температуры тела в вечерние часы до 37,3°C. На обзорном снимке органов мочевой системы слева на уровне межпозвоночного сочленения Л1–Л2 определяется тень конкремента, размером 1,6×2,0 см (рис. 1). По данным мультиспиральной компьютерной томографии, в лоханке левой почки определяется конкремент размером 20×15 мм плотностью 1150 ед. Н. Стенки лоханки утолщены до 9мм., отечны (рис. 2).*

С целью избавления пациентки от боли выполнена перкутанная контактная нефролитотрипсия слева (рис. 3).



**Рис. 1.**  
Обзорный снимок органов мочевой системы. Слева на уровне верхней края L3 тень конкремента (стрелка)

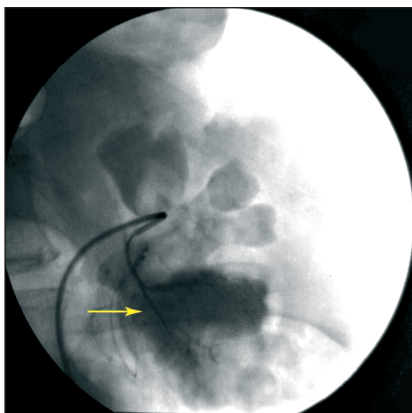


**Рис. 2.**  
Мультиспиральная компьютерная томограмма. МПР, экскреторная фаза, конкремент левой почки



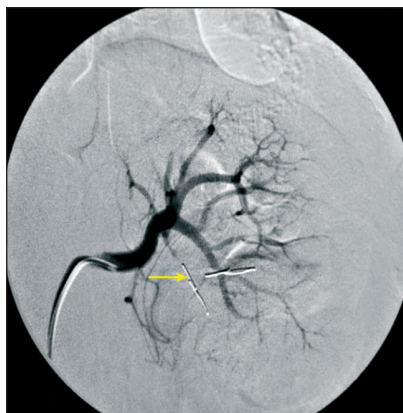
**Рис. 3.**  
Фрагмент нефроскопии — ультразвуковая контактная литотрипсия





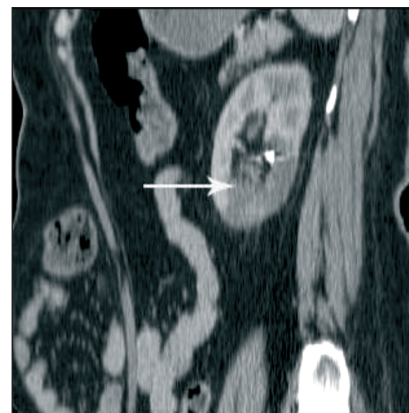
**Рис. 4. Селективная почечная артериография слева.**

Микрокатетер заведен в нижнесеegmentарную артерию. Отмечается затекание контрастного вещества в чашечно-лоханочную систему



**Рис. 5. Селективная почечная артериография слева.**

В нижнесеegmentарные артерии имплантированы микроспирали «Trufill»



**Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография.**

Стрелкой указан участок ишемии почечной паренхимы в зоне эмболизации

Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей. Нефростомический дренаж удален на седьмые сутки. Нефростомический свищ заживлен. На тринадцатые сутки после операции больная отметила тотальную безболеую макрогематурию с бесформенными сгустками. Выполнена селективная почечная артериография слева. Выявлена мелкая нижнесеegmentарная артерия в зоне нижней чашечки, из которой отмечено затекание контрастного вещества в чашечно-лоханочную систему (рис. 4). С целью остановки кровотечения произведена суперселективная эмболизация нижнесеegmentарных артерий слева при помощи микроспиралей «Trufill» (рис. 5). Гематурия прекратилась на вторые сутки после эмболизации.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии, через шесть месяцев после эмболизации в нижнем сегменте левой почки, в зоне кровоснабжения

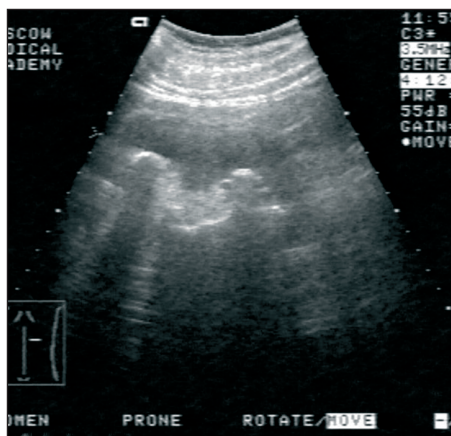
эмболизированной нижнесеegmentарной артерии, визуализируется участок паренхимы, не накапливающий контрастный препарат. Конкременты не выявлены (рис. 6).

Еще в четырех наблюдениях при эмболизации использован «Gelitaspon» (биodeградирующий материал на основе желатина), наиболее часто применяемый при желудочно-кишечных кровотечениях.

Больной Н., пятидесяти одного года, поступил в клинику с жалобами на постоянную тупую, тянущую боль в правой поясничной области. При УЗИ всю чашечно-лоханочную систему правой почки занимает гиперэхогенное образование с четкой акустической тенью (рис. 7). На обзорном снимке органов мочевой системы справа на уровне Л1–Л3 определяется тень коралловидного конкремента (рис. 8). При мультиспиральной КТ справа определяется коралловидный конкремент, выполняющий собой всю ЧЛС, плотностью 610 ед Н (рис. 9 а, б).

03.09.2007 г. выполнена перкутанная нефролитотрипсия, литоэкстракция справа. Возникшее во время операции интенсивное кровотечение не позволило выполнить дополнительную пункцию через верхнюю чашечку и удалить конкремент полностью. Осуществлена тампонада ЧЛС, кровотечение остановлено.

10.09.2007 г. возникло кровотечение из нефростомического хода, что привело к тампонаде лоханки и неадекватному функ-



**Рис. 7. Ультрасонограмма левой почки.**  
В проекции ЧЛС определяется коралловидный конкремент

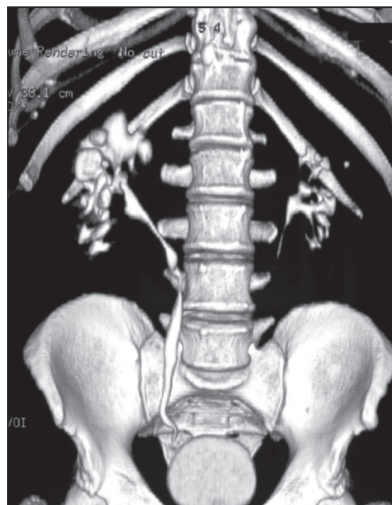


**Рис. 8. Обзорный снимок органов мочевой системы.** Справа на уровне Л1–Л3 тень коралловидного конкремента (стрелка)





**Рис. 9 а. Мультиспиральная компьютерная томография.**  
3D-реконструкция, сосудистая фаза



**Рис. 9 б. Мультиспиральная компьютерная томография.**  
3D-реконструкция, экскреторная фаза

ционированию нефростомического дренажа. В условиях рентген операционной произведена замена нефростомы на меньший диаметр, после чего цвет мочи нормализовался. В течение суток 17.09.2007 г. эпизоды макрогематурии (по нефростоме и самостоятельно) повторялись дважды, что привело к тампонаде мочевого пузыря (сгустки были отмыты по уретральному катетеру). Проводимая гемостатическая и геотрансфузионная терапия без эффекта. С целью выявления источника кровотечения в экстренном порядке 17.09.2007 г. была выполнена селективная почечная артериография справа. При этом в нижнем сегменте почки выявлена артерио-венозная фистула (рис. 12). Произведена суперселективная эмболизация ветви ниже-сегментарной почечной артерии эмболизатом «Gelitaspon» (рис. 13 а, б). Макрогематурия прекратилась.

Нефростомический дренаж был удален 01.10.2007 г. Нефростомический свищ заживлен. Кровотечение не повторялось. При контрольной МСКТ через месяц после эмболизации кровообращение в нижнем сегменте правой почки полностью восстановилось (рис. 14 а, б). В последующем с целью избавления от резидуальных камней правой почки пациенту проведены два сеанса дистанционной нефролитотрипсии на фоне стентирования верхних мочевых путей (рис. 15). Все фрагменты конкремента отошли.

В период с 2001 по 2011 г. в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено 354 резекций почки по поводу опухоли. Послеоперационное кровотечение отмечено у двадцати двух пациентов в сроки от двух до восемнадцати суток. Кон-

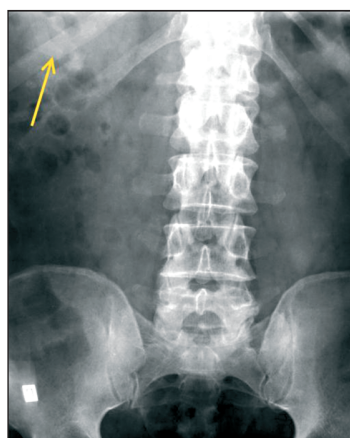
сервативно купировать гематурию удалось в четырех наблюдениях. В трех наблюдениях у пациентов с массивной макрогематурией профузного характера выполнена нефрэктомия. Суперселективная эмболизация с целью купирования кровотечения выполнена пятнадцати пациентам. В качестве эмболизирующего материала использованы металлические микроспиральи «Gianturco» и микрокапсулы ПВА.

Одному пациенту, у которого кровотечение возникло на десятые

сутки после резекции почки, удалось успешно выполнить суперселективную эмболизацию ниже-сегментарной артериовенозной фистулы и таким образом избежать открытого оперативного вмешательства.

Больной Г., тридцати девяти лет, при поступлении жалобы отсутствуют. В анализах крови и мочи без патологических изменений.

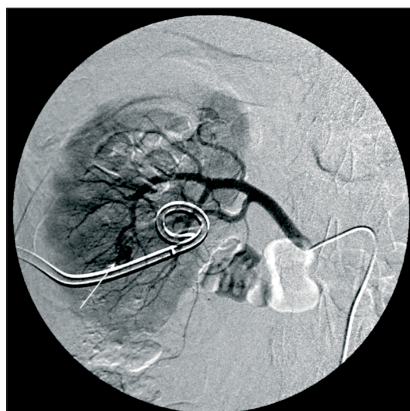
**При МСКТ:** левая почка без патологических изменений. В передне-нижне-латеральных отделах правой почки определяется мягкотканное образование неправильно-округлой формы, размером до 2,5 см, с четкими, ровными очертаниями, гомогенного строения, неравномерно накапливающее контрастный препарат (рис. 16 а, б).



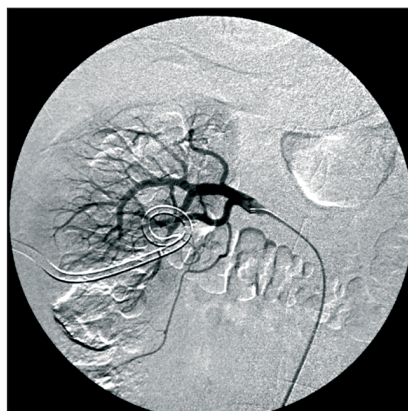
**Рис. 10. Обзорный снимок мочевых путей.**  
Справа на уровне L1 определяется слабопозитивная тень конкремента (стрелка)



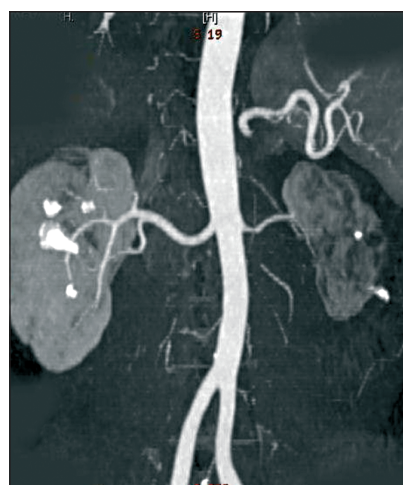
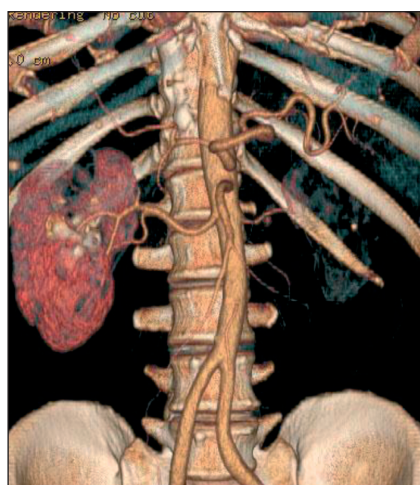
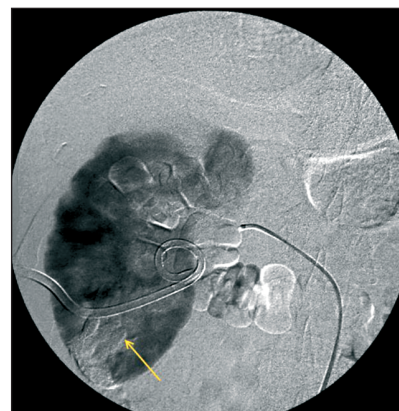
**Рис. 11. Антеградная пиелоуретрограмма справа**



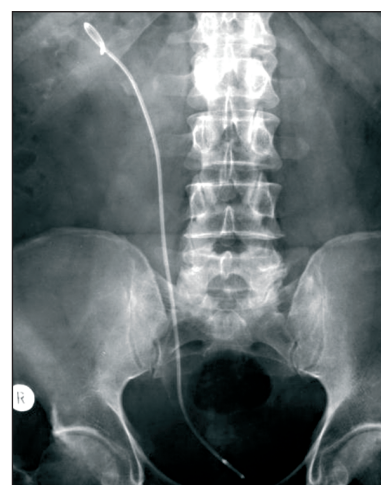
**Рис. 12. Селективная почечная артериография справа.** Определяется артериовенозная фистула бассейна нижнесементарной артерии (стрелка)



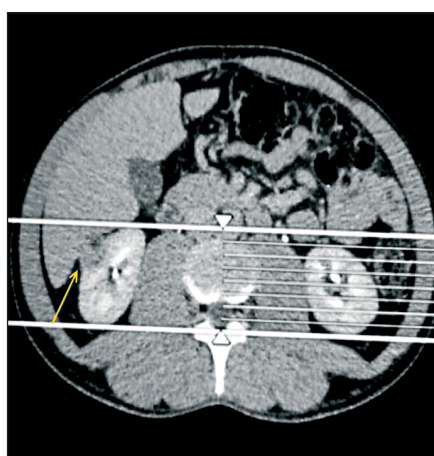
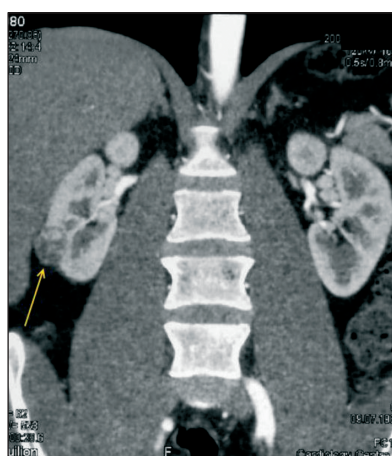
**Рис. 13 а, б. Селективная почечная артериография справа.** Контрастирование эмболизированного участка в нижнем сегменте почки отсутствует



**Рис. 14 а, б. Мультиспиральная компьютерная томография:** а — 3D-реконструкция, сосудистая фаза; б — 3D-реконструкция, экскреторная фаза



**Рис. 15. Обзорный снимок органов мочевой системы.** Катетер-стент справа. Теней, подозрительных на конкременты, нет



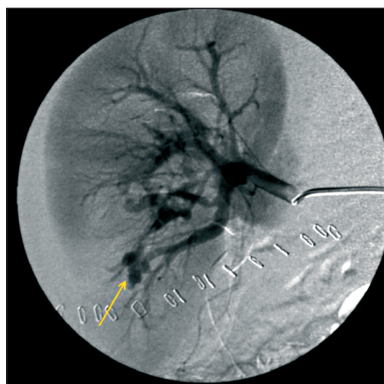
**Рис. 16 а, б. Мультиспиральная компьютерная томография:** а — МПР, паренхиматозная фаза. Стрелкой указана опухоль правой почки; б — аксиальный срез, паренхиматозная фаза (стрелкой указана опухоль правой почки)

07.04.2008 г. была выполнена резекция правой почки, паракавальная лимфаденэктомия. 10.04.2007 г. удалены страховые дренажи. 12.04.2008 г. и 14.04.2008 г. — эпизоды тотальной безболевого макрогематурии с червеобразными сгустками, сопровождающиеся приступами почечной колики. Проводилась спазмолитическая, гемостатическая и гемотранфузионная терапия с эффектом. Однако 17.04.2008 г. вновь возникла тотальная макрогематурия, приведшая к тампонаде чашечно-лоханочной системы и мочевого пузыря. При УЗИ левая почка без особенностей, справа ча-



шечно-лоханочная система расширена — лоханка до 1,5 см, чашечки по 0,5 см. Мочевой пузырь с четкими, ровными контурами, объемом около 200 мл, заполнен сгустками. Мочевой пузырь дренирован трехходовым уретральным катетером, налажена промывная система.

Учитывая продолжающееся кровотечение и неэффективность проводимой гемостатической терапии, больному в экстренном порядке выполнена селективная почечная артериография справа. В ходе пособия выявлено выраженное артерио-венозное соустье в нижнем полюсе почки (рис. 17, 18). Произведена суперселективная эмболизация артерии путем имплантации спирали IMWCE-38-8-5 (рис. 19). При контрольной артериографии — контрастирова-



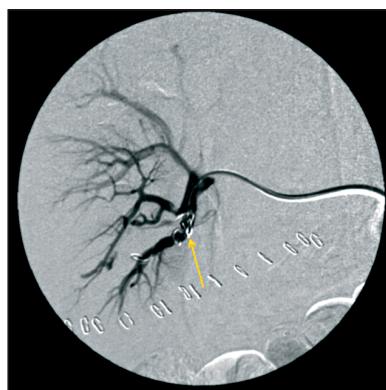
**Рис. 17. Селективная почечная артериография справа.**

Катетер Cobra 5Ф в правой почечной артерии. Определяется артериовенозное соустье в бассейне нижнесементарной артерии (стрелка)



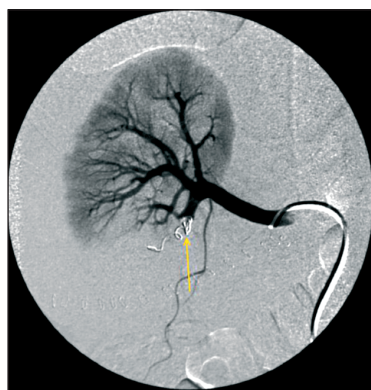
**Рис. 18. Селективная почечная артериография справа.**

Микрокатетер по проводнику заведен в питающую артериовенозное соустье нижнесементарную артерию



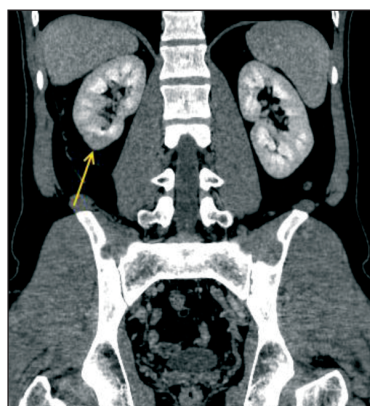
**Рис. 19. Селективная почечная артериография слева.**

В нижнесементарную артерию имплантированы спирали IMWCE-38-8-5



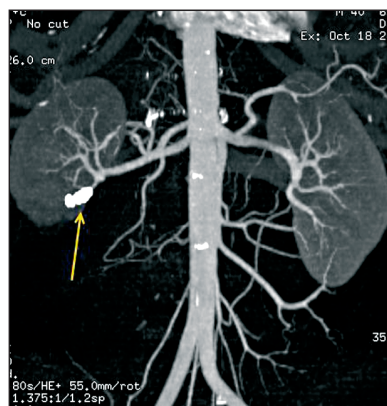
**Рис. 20. Селективная почечная артериография справа.**

Контрастирование нижнесементарной артерии отсутствует (стрелка)



**Рис. 21. Мультиспиральная компьютерная томография. МПР, паренхиматозная фаза.**

Стрелкой указан участок ишемии почечной паренхимы в зоне эмболизации



**Рис. 22. Мультиспиральная компьютерная томография. МПР, сосудистая фаза. В месте отхождения ветви правой нижнесементарной почечной артерии визуализируются металлические спирали (стрелка)**

ния артерии нет (рис. 20). Кровотечение остановлено.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии, через шесть месяцев после эмболизации в нижнем сегменте левой почки, в зоне кровоснабжения эмболизированной нижнесементарной артерии визуализируется участок паренхимы, не накапливающий контрастный препарат (рис. 21, 22).

Таким образом, суперселективная эмболизация при ятрогенных послеоперационных почечных кровотечениях, связанных с формированием артерио-венозных фистул, может являться методом гемостаза, особенно в urgentных клинических ситуациях, когда лечебный этап манипуляции следует за диагностическим. Характерной особенностью метода является максимальный органосохраняющий эффект.

## Список литературы

1. Даренков А.Ф. и др. Эндоваскулярный катетерный гемостаз при гематурии у больных с артерио-венозной фистулой почки // Методические рекомендации. — М., 1991. — С. 2—15.
2. Злобин В.Ю. Анализ и профилактика эндоскопического удаления камней почек и мочеточников // Дис. канд. мед. наук. — Ташкент, 1990.
3. Мартон А.Г. Чрескожное удаление камней почек и мочеточника // Урология и нефрология. — 1987. — №1. — С. 16—19.

4. *Mamveev B.B.* и др. Вариант остановки кровотечения после перкутанной нефролитотомии // Урология и нефрология. — 1997. — № 4. — С. 39–40.
5. *Pappas P., Leonardou P., Papadoukakis S., Zavos G., Michail S., Boletis J., Tzortzis G.* Urgent superselective segmental renal artery embolization in the treatment of life-threatening renal hemorrhage // PMID: 16825813 [PubMed — indexed for MEDLINE]. — 2006. — Vol. 77(1). — P. 34–41.
6. *Agramunt Lerma M., Lonjedo Vicent E., Rodrigo Guanter V., Ruiz Guanter A., Martínez-Rodrigo J., San Juan de Laorden C.* Selective embolization in the treatment of severe renal injury // PMID: 12701488 [PubMed — indexed for MEDLINE]. — 2003. — Vol. 56(1). — P. 83–87.
7. *Takebayashi S., Hosaka M., Kubota Y., Ishizuka E., Iwasaki A., Matsubara S.* Transarterial embolization and ablation of renal arteriovenous malformations: efficacy and damages in 30 patients with long-term followup // J. Urol. — 1998. — Vol. 159(3). — P. 683–689.
8. *Clemens B.* Interventional management of renal bleeding after partial nephrectomy // Cardiovasc Intervent Radiol. — 2007. — Vol. 30. — P. 828–832.
9. *Schwartz M.J., Smith E.B., Trost D.W., Vaughan E.D. Jr.* Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases // Blackwell Synergy. — 2007. — Vol. 99(4). — P. 881–886.
10. *Gremmo E., Ballanger P., Dore B., Aubert J. et. al.* Hemorrhagic complications during percutaneous nephrolithotomy // Service d'Urologie: CHU de Bordeaux. — 2000. — Vol. 132. — P. 228–230.
11. *Dunnick E.R., Weinerth J.L.* The effect of ultrasonic disintegration on the outcome of percutaneous nephrolithotripsy // J. Urol. — 1986. — Vol. 12. — № 4.
12. *Hobin F.P.* Air embolism complicating percutaneous ultrasonic litholapaxy // J. Forensic Sciences. — 1985. — P. 1284–1286.
13. *Brountzos E.N., Sisopoulos A., Nikita A., Thanos L. et. al.* Hematuria after percutaneous nephrolithotomy. Management with embolization // J. Ultrasound Med. — 1998. — Vol. 9. — № 2. — P. 95–100.
14. *Agramunt Lerma M., Lonjedo Vicent E., Rodrigo Guanter V., Ruiz Guanter A., Martínez-Rodrigo J., San Juan de Laorden C.* Selective embolization in the treatment of severe renal injury // PMID: 12701488 [PubMed — indexed for MEDLINE]. — 2003. — Vol. 56(1). — P. 83–87.



**Ю.Г. Аляев,**  
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ  
уронефрологии и репродуктивного здоровья человека,  
заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**А.З. Винаров,**  
д.м.н., заместитель директора по научной работе  
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья  
человека, профессор кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Н.А. Григорьев,**  
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Е.А. Безруков,**  
д.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**М.И. Данилевский,**  
к.б.н., кафедра урологии первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Д.В. Бутнару,**  
к.м.н., врач-уролог кафедры урологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Г.А. Машин,**  
кафедра урологии первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Yu.G. Alyaev,**  
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist  
of Russia, director of the Research centre of uronephrology  
and reproductive health, head of the chair of urology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**A.Z. Vinarov,**  
MD, deputy director for scientific work of the Research  
centre of uronephrology and reproductive health,  
prof. of the chair of urology of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov

**N.A. Grigoriev,**  
MD, prof. of the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**E.A. Bezrukov,**  
MD, lecturer of the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**M.I. Danilevsky,**  
PhD, the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**D.V. Butnaru,**  
PhD, urologist of the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**G.A. Mashin,**  
the chair of urology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

## ВОЗМОЖНОСТИ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ В ЛЕЧЕНИИ СТРИКТУР МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНОГО КАНАЛА

## THE POSSIBILITIES OF TISSUE ENGINEERING IN THE TREATMENT OF URETHROSTENOSIS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии  
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)  
Телефон: 8 (499) 248-72-66  
E-mail: avinarov@mail.ru

**Аннотация.** В статье рассматриваются различные аспекты внедрения методов тканевой инженерии в клиническую практику лечения стриктур мочеиспускательного канала.

**Annotation.** The article deals with various aspects of the implementation methods of tissue engineering into clinical practice of treatment of urethral strictures.

**Ключевые слова.** Тканевая инженерия, стриктуры мочеиспускательного канала.

**Key words.** Tissue engineering, urethrostenosis.

Распространенность стриктур мочеиспускательного канала поддается лишь приблизительной оценке. В США стриктуры уретры диагностируют у 0,6% мужского населения, что приводит более чем к 5 тыс госпитализаций в год.

В период с 1992 по 2000 гг. было зарегистрировано около 1,5 млн обращений по поводу сужений уретры. Тем не менее по некоторым данным, заболеваемость стриктурами мочеиспускательного канала снижается, возможно, из-за общего сниже-

ния заболеваемости и возросшей эффективности анастомотических и замещающих уретропластик. Однако во многих неиндустриальных странах с развитым медицинским обслуживанием стриктуры уретры у мужчин имеют более выраженную распространенность [1].

Метаанализ литературы показал, что большинство стриктур (33%) имеют ятрогенное происхождение, идиопатические составляют 33%, травма — 19%, инфекционные стриктуры — 15% [2].

Стриктуры бульбозного отдела более частые и составляют 44–67% пациентов. Далее следуют стриктуры пенильного отдела — от 12 до 39%, пенильно-луковичные — от 6 до 28%, стриктуры наружного отверстия мочеиспускательного канала — около 23%, мембранозного отдела — около 20% и простатического — до 4% [3].

Стриктуры ладьевидной ямки чаще возникают в результате воспалительных процессов (33–47%), ятрогенные повреждения составляют 33–37%. Что касается стриктур висячего и бульбозного отдела, то идиопатические составляют 34%, ятрогенные — 32%, воспалительные — 20% и травматические — 14%. Стриктуры висячего отдела, как правило, нуждаются в заместительной уретропластике, в отличие от стриктур бульбозного отдела, которые обычно короче, что позволяет выполнить анастомоз конец в конец или увеличивающую анастомотическую уретропластику (Roof-strip) [3].

Внутренняя оптическая уретротомия (БОУ) и бужирование являются малоинвазивными методиками, которые могут оказаться эффективными для лечения коротких первичных стриктур — в основном луковичного отдела.

Успех лечения при использовании БОУ варьирует от 66 до 90%, но при анализе отдаленных результатах наблюдается прогрессивное снижение эффективности, что свидетельствует о нерадикальности метода. Риск возникновения рецидива возрастает при наличии предыдущего лечения, протяженных стриктурах (>2 см), сложных (сочетанных) стриктурах как бульбозного, так и пениального отдела, а также при наличии инфекции мочевых путей в предоперационном периоде [3].

Специфические противопоказания при БОУ включают в себя подозрения на карциному уретры, геморрагический диатез и острую инфекцию. Уровень рецидива может быть снижен благодаря обучению пациентов бужированию (Hydraulic Self-Dilation), катеризации или при выполнении регулярных последующих дилатаций в стационаре [3].

Stormont с коллегами [4] провели ретроспективное нерандомизированное исследование на 199 пациентах с короткими одиночными стриктурами бульбозного отдела уретры, которым была проведена бужирование или БОУ. Уровень успешного исхода за 3 года исследований составил 65% после

бужирования и 68% — после БОУ, что говорит о несущественных отличиях этих методик [4].

Изначально предполагалось, что лазерная абляция стриктуры может значительно сократить риск рецидива. Однако в последующем выяснилось, что уровень успешного исхода в различных исследованиях с применением лазера составил 90% после 6–12 месяцев и 75% — после 27 месяцев, или 76%, 67% и 54% после 6, 12 и 24 месяцев соответственно [5].

Поскольку вышепредставленные методы лечения не являются радикальными, предпочтение отдается различным видам уретропластик с использованием трансплантатов или лоскутов.

Начиная с конца XX века, большое распространение получила буккальная уретропластика, так как она имеет ряд преимуществ перед различными кожными трансплантатами. Буккальная уретропластика применяется в том числе при реконструкции коротких стриктур, благодаря относительной простоте в отношении хирургической техники, надежности и хорошим результатам.

В целом осложнения редко возникают после буккальной уретропластики. Послеоперационные осложнения могут проявиться в двух областях: в донорской зоне и в месте реконструкции уретры [6]. Потенциальные осложнения в месте забора трансплантата следующие: кровотечение, боль, отек тканей лица, повреждение протока околоушной слюной железы (Stensen) и/или губы, парестезии, а также ограничение подвижности в височно-нижнечелюстном суставе. Отеки лица и ограничения подвижности в височно-нижнечелюстном суставе самостоятельно проходят в течение первых трех месяцев [7, 8, 9, 10]. Гнойные осложнения в области послеоперационной раны промежности, гематомы, нарушения кожной чувствительности встречаются крайне редко [11].

Новый толчок для развития реконструктивной хирургии уретры дают современные возможности тканевой инженерии. Трансплантаты, сформированные с помощью искусственно выращенных тканей на основе собственных клеток, могут быть использованы для лечения сложных дефектов уретры. В частности, тубуляризированные тканеинженерные эквиваленты уретры, полученные с использованием аутологических клеток, демонстрируют гистологические и функциональные характеристики, сходные со свойствами неизменной уретры, и обеспечивают нормальный пассаж мочи в течение 6 лет наблюдений [12].

Уретра или ее часть, сформированная с помощью тканевой инженерии, может стать альтернативным материалом для пластики, что поможет избежать специфических осложнений в донорской зоне, связанных с использованием слизистой оболочки ротовой полости, а также решит вопрос с дефицитом ткани.

В процессе развития тканевой инженерии были разработаны различные методики, такие как реконструкция уретры с использованием готовых коллагеновых матриц [13], реконструкция уретры с использованием бесклеточного дермального трансплантата [14], восстановление дефектов уретры у кроликов с использованием бесклеточной подслизистой основы мочевого пузыря [15], а в 2007 году опубликована работа по замещению части уретры с использованием тубуляризованного коллагенового трансплантата с высеянными на него эпидермальными клетками [16].

В табл. 1 представлены, типы матриц, которые могут быть использованы для лечения стриктур мочеиспускательного канала.

Таблица 1

**Типы матриц,  
используемых при лечении стриктур уретры**

| Тип матрикса                                                                                                                                                                                                                     | Особенности                                                                                                                    | Пример использования (ссылка) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Бесклеточный мочепузырный матрикс-bladder acellular matrix graft (BAMG)                                                                                                                                                          | Исследования in vitro, уротелиальные клетки и бесклеточный мочепузырный матрикс свиньи                                         | [17]                          |
|                                                                                                                                                                                                                                  | клетки слизистой оболочки ротовой полости кролика                                                                              | [18]                          |
|                                                                                                                                                                                                                                  | сравнительное исследование между использованием трансплантата слизистой оболочки щеки и бесклеточным матриксом мочевого пузыря | [20]                          |
| Стерильный донорский дермальный матрикс — sterilised donor de-epidermised dermis                                                                                                                                                 | 5 пациентов со стриктурой уретры, клетки слизистой щеки                                                                        | [19]                          |
| Поверхностно-модифицированный трехмерный рассасывающийся уретральный матрикс на основе поли-L-молочной кислоты (surface-modified three-dimensional poly-L-lactic acid (PLLA) scaffold) с моно-волоконном (non-knitted filaments) | Клетки уротелия                                                                                                                | [21]                          |
| Рассасывающийся матрикс, на основе полигликолевой кислоты (polyglycolic acid:poly(lactide-co-glycolide acid) scaffolds)                                                                                                          | Пять мальчиков, мышечные и эпителиальные клетки                                                                                | [12]                          |

В более ранних работах использовались только коллагеновые матрицы без высеивания клеток [13].

Типы клеток, используемых в тканеинженерных конструкциях, для замещения дефектов уретры следующие:

- клетки слизистой оболочки ротовой полости;
- эпидермальные клетки;
- клетки уротелия.

В декабре 2008 года Lu MJ с соавт. [17] показали возможность формирования мочеиспускательного канала in vitro с использованием искусственно выращенных тканей.

В опыте использовались первичные клетки уротелия (UC), которые были получены из мочевого пузыря свиньи с помощью ферментной обработки (антигенные свойства были проверены при помощи ИФА и ПЦР). Далее клетки высеивались на бесклеточный пузырный матрикс (BAMG). Через неделю культивирования in vitro клетки уротелия организовались в многослойную структуру на поверхности BAMG вдоль базальной мембраны.

Полученные авторами результаты позволили сделать вывод, что данная методика позволяет в короткие сроки создавать тканеинженерные конструкции, которые могут быть использованы для лечения таких дефектов уретры, как гипоспадия и стриктуры.

В 2008 году группой ученых (Li C. et al.) [18] проведено исследование на кроликах с целью оценки возможности замещения уретры путем использования клеток слизистой оболочки ротовой полости, высеянных на бесклеточный матрикс мочевого пузыря — bladder acellular matrix graft (BAMG).

Исследование показало, что клетки слизистой оболочки ротовой полости кролика могут быть культивированы in vitro в нужных количествах, и имеют хорошую биосовместимость с BAMG. Данный трансплантат, по мнению авторов, может быть новым материалом для реконструкции уретры.

В том же году другая группа ученых (Bhargava S. et al.) [19] опубликовала статью, в которой продемонстрированы клинические результаты уретропластики с использованием клеток слизистой щеки и донорского дермального трансплантата.

В исследовании участвовало пять пациентов со стриктурой уретры на фоне склеротического лихена (BXO — balanitis xerotica obliterans). Им произвели пластику с использованием аутологической слизистой щеки, полученную путем тканевой инженерии [autologous tissue-engineered buccal mucosa (TEBM)]. Из биоптатов слизистой щеки (0,5 см) были изолированы и культивированы кератиноциты и фибробласты, посаженные на стерильный донорский дермальный трансплантат (sterilised donor de-epidermised dermis). Через 7–10 дней удавалось получить нужную толщину трансплантатов. Данные трансплантаты были использованы для одно- или двухэтапной уретропластики (№ 2 и № 3 соответ-



ственно). Последующее динамическое наблюдение проводили через 2 и 6 недель, 3, 6, 9 и 12 месяцев, и каждые 6 месяцев после операции.

Длительность наблюдения в среднем составила 33,6 месяца (от 32 до 37 месяцев). При эндоскопическом осмотре первичная приживаемость трансплантата составила 100%. Впоследствии одному пациенту провели полное иссечение имплантированного мочеиспускательного канала, второму было проведено частичное иссечение трансплантата вследствие фиброза и гиперпролиферации тканей соответственно. Трое пациентов с ТЕВМ имели проходимую уретру, хотя все трое нуждались в проведении инструментальных вмешательств.

Также в 2008 году Atala A. et al. [20] провели рандомизированное сравнительное исследование между использованием трансплантата слизистой оболочки щеки и бесклеточным матриксом мочевого пузыря в лечении сложных стриктур переднего отдела уретры. 30 пациентов со стриктурами уретры в возрасте от 21 до 59 лет (в среднем 36,2) были включены в исследование. Длина стриктур колебалась от 2 до 18 см (в среднем 6,9); 11 пациентов имели стриктуру бульбарного отдела, 7 — стриктуры в пениальном отделе и 12 — комбинированные (луковично-пенильные) стриктуры. Из 30 больных 7 не имели в прошлом вмешательств по поводу заболеваний уретры, в то время как остальные 23 перенесли от 1 до 7 вмешательств (в среднем 1,9). Пациенты подверглись onlay-пластике с использованием либо слизистой оболочки щеки, либо бесклеточной матрицы мочевого пузыря.

Все пациенты, за исключением 2 (выбыли из исследования), наблюдались в течение 18–36 (в среднем 25) месяцев после выполненной уретропластики. У пациентов, перенесших менее двух операций, имеющих неизмененное уретральное ложе, результат применения трансплантата слизистой оболочки щеки был лучше (10 из 10). Подобные же результаты по проходимости уретры были получены при использовании бесклеточного пузырного матрикса (8 из 9). Среди пациентов с измененным уретральным ложем (более двух операций), только у 2 из 6 пациентов применение бесклеточной матрицы мочевого пузыря было успешным, в то время как у всех 5 пациентов с трансплантатом из слизистой оболочки щеки уретра была проходима. Урофлоуметрия показала значительное улучшение мочеиспускания в обеих группах. Биопсия трансплантата демонстрировала нормальное гистологическое строение уретры.

Данное исследование показало, что бесклеточный матрикс мочевого пузыря может быть использован для восстановления уретры. Лучшие результаты достигаются в применении бесклеточного матрикса мочевого пузыря у пациентов с неизмененным здоровым уретральным ложем, без спонгиоза и с хорошей слизистой оболочкой уретры.

В 2011 году появилось несколько работ, посвященных лечению стриктур уретры с использованием полимерных матриксов. Так, группа китайских авторов (Fu W.J. et al.) [21] опубликовала работу, в основе которой лежало применение поверхностно-модифицированного рассасывающегося уретрального матрикса, засеянного уретральными эпителиальными клетками. В исследовании использовалась слизистая оболочка уретры самцов новозеландских кроликов. Уротелий был разделен на единичные клетки и культивирован на клеточных средах. После формирования нужного объема клеточной массы клетки высевали на поверхностно-модифицированный трехмерный рассасывающийся уретральный матрикс на основе поли-L-молочной кислоты [surface-modified three-dimensional poly-L-lactic acid (PLLA) scaffold] с моно волоком (non-knitted filaments). После 3–5 дней культивирования отдельные эпителиальные клетки постепенно формировали скопления, напоминающие булжники. Волокна матрикса имели отличную биосовместимость, что позволяло уротелию расти, сохраняя его жизнеспособность. Через 3–7 дней клетки активно развивались, и ячейки матрикса заполнялись уротелием. Рассасывающийся уретральный матрикс на основе (PLLA) с моноволоком (non-knitted filaments) потенцирует рост уротелия и может служить новым материалом для реконструкции уретры.

Американские исследователи (Raya-Rivera A., Atala A. et al.) [12] опубликовали проспективное исследование, в котором была применена тканевая инженерия для создания аутологичных фрагментов мочеиспускательного канала. Пять мальчиков, у которых имелись те или иные дефекты уретры (стриктуры, облитерации) были включены в исследование. Каждому пациенту выполнялась открытая биопсия мочевого пузыря. Мышечные и эпителиальные клетки высевались на рассасывающийся матрикс на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). Далее пациентам была проведена реконструкция мочеиспускательного канала с использованием тубуляризированной уретры (полученная путем тканевой инженерии). Цистоуретроскопию, цистоуретрографию и урофлоуметрию выполняли через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 и 72 месяцев после операции. Эндоскопические биопсии осуществлялись через 3, 12 и 36 месяцев в разных отделах новой уретры. Пациенты были прооперированы в период с 19 марта 2004 года по 20 июля 2007 года. Период наблюдения был завершен 31 июля 2010 года. Средний возраст пациентов на момент операции составил 11 лет (от 10 до 14) и средний период наблюдения составил 71 месяц (от 36 до 76 месяцев). На этапе диагностики было подтверждено наличие клеток эпителиальной и мышечной линий во всех трансплантатах, скорость потока мочи составила 27,1 мл/с (диапазон 16–28), а рентгенологические и эндоскопические исследо-

вания показали нормальную проходимость уретры. Биопсия уретры выявила, что нормальная архитектура трансплантатов формируется на 3-й месяц после имплантации. Таким образом, тубуляризованные уретры, полученные путем тканевой инженерии, демонстрируют гистологические и функциональные характеристики, сходные с нормальной уретрой, и сохраняют нормальный пассаж мочи в течение 6 лет наблюдений.

**Выводы.** Применение методов тканевой инженерии в заместительной уретропластике является перспективным и активно развивающимся направлением. Их использование призвано сократить площадь донорской зоны, снизить частоту осложнений, получить трансплантат с характеристиками наиболее близкими к свойствам нормальной уретры. Тем не менее предстоит решить ряд проблем, прежде чем тканеинженерные конструкции найдут широкое применение в клинической практике.

Серьезным вопросом остается выбор оптимального матрикса, обеспечивающего эффективную адгезию клеток, отвечающего условиям биосовместимости и биodeградируемости. В конечном счете большинством авторов тканеинженерные трансплантаты рассматриваются как материал, временно закрывающий дефект, который со временем должен заместиться собственными тканями. С этой точки зрения наиболее перспективными представляются матриксы на основе биodeградируемых полимеров, таких как PLA (полимолочная кислота) и PLGA (сополимер молочной и гликолевой кислот).

Также остается проблема васкуляризации, особенно при закрытии протяженных дефектов, а ведь именно в этих случаях использование тканеинженерных конструкций является наиболее актуальным. Разные авторы предлагают свои решения данных проблем, прежде всего они заключаются в модификациях и обработке матриксов веществами, улучшающих прикрепление клеток, стимулирующих прорастание сосудов и регенерацию.

Всестороннее рассмотрение имеющихся проблем и их полноценное решение являются залогом успешного внедрения методов тканевой инженерии в клиническую практику лечения стриктур мочеиспускательного канала.

## Список литературы

1. Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease // J. Urol. — 2007. — Vol. 177. — P. 1667–1674.
2. Pansadoro V., Emiliozzi P. Iatrogenic prostatic urethral strictures: classification and endoscopic treatment // Urology — 1999. — Vol. 53. — P. 784–789.
3. Steven B., Brandes M.D. FACS. — Washington, 2008.
4. Stormont T.J., Suman V.J., Oesterling J.E. Newly diagnosed bulbar urethral strictures: etiology and outcome of various treatments // J. Urol. — 1993. — Vol. 150. — P. 1725–1728.
5. Gurdal M., Tekin A., Yucebas E., Kirecci S., Sengor F. Contact neodymium: YAG laser ablation of recurrent urethral strictures using a side-firing fiber // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17. — P. 791–794.
6. Andrich D.E., Mundy A.R. Substitution urethroplasty with buccal mucosal-free grafts // J. Urol. — 2001. — Vol. 165. — P. 1131–1133.
7. Bhargava S., Chapple C.R. Buccal mucosal urethroplasty: Is it the new gold standard? // BJU Int. — 2004. — Vol. 93. — P. 1191–1193.
8. Kane C.J., Tarman G.J., Summerton D.J., Buchmann C.E., Ward J.F., O'Reilly K.J. et al. Multi-institutional experience with buccal mucosa onlay urethroplasty for bulbar urethral reconstruction // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 1314–1317.
9. Tolstunov L., Pogrel M.A., McAninch J.W. Intraoral morbidity following free buccal mucosal graft harvesting for urethroplasty // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. — 1997. — Vol. 84. — P. 480–482.
10. Eppley B.L., Keating M., Rink R. A buccal mucosal harvesting technique for urethral reconstruction // J. Urol. — 1997. — Vol. 157. — P. 1268–1270.
11. Zimmerman W., Richard A. Santucci. Buccal mucosa urethroplasty for adult urethral strictures // Britt. — 2011.
12. Raya-Rivera A., Esquiliano D.R., Yoo J.J., Lopez-Bayghen E., Soker S., Atala A. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study. — 2011.
13. El-Kassaby A.W., Retik A.B., Yoo J.J., Atala A. Urethral stricture repair with an off-the-shelf collagen matrix // J. Urol. — 2003. — Vol. 169(1). — P. 170–173.
14. Lin J., Hao J.R., Jin J., Deng S.M., Hu J., Na Y.Q. Homologous dermal acellular matrix graft for urethral reconstruction in man (report of 16 cases) // Zhonghua Yi Xue Za Zhi — 2005. — Vol. 85(15). — P. 1057–1059.
15. Wang Y.Q., Li Y.Q., Liu L.Q., Xu J.J., Huo R., Li Q., Li S.K. Rabbit urethral defect repair with freeze-dried acellular bladder submucosa // BJU Int. — 2005. Vol. 21(1). — P. 62–65.
16. Fu Q., Deng C.L., Liu W., Cao Y.L. Urethral replacement using epidermal cell-seeded tubular acellular bladder collagen matrix // BJU Int. Zhonghua Yi Xue Za Zhi — 2007. — Vol. 99(5). — P. 1162–1165.
17. Lu M.J., Wang Z., Zhou G.D., Yu B., Liu W., Cao Y.L. Construction of urethra mucosa structure in vitro by tissue engineering. — Shanghai, 2008.
18. Li C., Xu Y., Song L., Cui L., Yin S. A preliminary experimental study on urethral reconstruction using tissue engineered oral mucosa. — Shanghai, 2008.
19. Patterson J.M., Inman R.D., MacNeil S., Chapple C.R. Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty-clinical outcomes // Urodynamics and Female Urology — 2008.
20. El-Kassaby A., Shwareb T., Atala A. Randomized comparative study between buccal mucosal and acellular bladder matrix grafts in complex anterior urethral strictures. — Winston-Salem, 2008.
21. Fu W.J., Wang Z.X., Li G., Zhang B.H., Zhang L., Hu K., Hong B.F., Wang X.X., Cui F.Z., Zhang X. A surface-modified biodegradable urethral scaffold seeded with urethral epithelial cells. — Beijing, 2011.

**И.М. Чиж,**

*д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, проректор по общественным связям и воспитательной работе, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**В.Г. Баженов,**

*д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**I.M. Chizh,**

*MD, prof., the corresponding member of RAMS, pro-rector of public relations and educational work, head of the chair of safety and emergency medicine of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

**V.G. Bazhenov,**

*MD, prof. of the chair of safety and emergency medicine of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

## THE METHODOLOGICAL BASIS OF SAFETY OF HUMAN LIFE

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Иван Михайлович Чиж**, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф

**Адрес:** г. Москва, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1

**Телефон:** 8(499) 248-80-86

**E-mail:** vbazhenov@bk.ru

**Аннотация.** Одним из направлений совершенствования культуры безопасности жизнедеятельности является внедрение в систему общего и профессионального образования мировоззрения, способов, средств и форм взаимодействия людей с окружающей средой.

С позиций биологии и психологии человека рассмотрены основные термины и понятия: жизнедеятельность и жизненно важные функции человека, опасность для жизни и здоровья, патогенная ситуация, факторы риска, здоровье и болезнь. Приведены основы классификации факторов окружающей среды по результатам влияния на организм человека, по их составу и природе.

Создание благоприятной среды обитания и рациональное использование имеющихся средств защиты обеспечивается культурой безопасности населения.

**Annotation.** The introduction of a system of general and vocational education philosophy, methods, means and forms of human interaction with the environment is one of the ways to improve the safety of life.

The basic terms and concepts: livelihoods and vital functions of man, the danger to life and health, pathogenic situation, risk factors, health and disease are viewed from the standpoint of biology and psychology. A classification of environmental factors based on the results of the influence on the human body is given according to its composition and nature.

Creating a favorable environment and rational use of available means of protection depends on the level of safety culture of the population.

**Ключевые слова.** Безопасность, жизнедеятельность человека, патогенная ситуация, фактор риска, здоровье, адаптация, способы защиты.

**Key words.** Security, human activity, pathogenic situation, risk factor, health, adaptation, means of protection.

Культура безопасности жизнедеятельности как уровень развития человека и общества в обеспечении безопасности в повседневной жизни и в условиях чрезвычайных ситуаций находится в центре внимания представителей естественных и социальных наук. Одно из направлений ее совершенствования — внедрение в систему общего и профессионального образования мировоззрения, способов,

средств и форм взаимодействия людей с окружающей средой, необходимых для жизни, производственной деятельности, социального взаимодействия, духовного и физического развития.

Возникнув в период интенсификации научно-технического прогресса, техническая проблема безопасности в искусственных системах «человек—машина» в настоящее время вышла за пределы техносферы и



приобрела экологический характер. В связи с тем, что человек является одновременно и виновником, и мишенью экологического неблагополучия, введение в современное медицинское образование нового предмета «Безопасность жизнедеятельности человека. Медицина катастроф» приобретает особое методологическое значение и побуждает к рассмотрению данной проблемы с позиций биологии и психологии человека.

Сохранение жизни и условий, необходимых для ее поддержания, является естественной потребностью всех живых существ. По мере развития человеческой популяции сформировались общественные системы жизнеобеспечения: вооруженная и правовая защита, медицина, производство и распределение пищевых продуктов, одежды и других средств поддержания жизни. В XIX и особенно XX веке производство техники и всплеск урбанизации общества потребовали создания новых систем обеспечения жизнедеятельности людей.

В настоящее время под явлением «жизнедеятельность», как правило, понимают совокупность процессов, протекающих в любом организме и составляющих сущность и проявления жизни.

Сущность жизни заключается в эволюции специфического порядка обмена веществ посредством матричного синтеза структуры. Обмен веществ — неперенное условие поддержания и воспроизведения структуры. Структура, в свою очередь, является неперенным условием для осуществления обмена веществ и поддержания его специфичности. Жизнь прекращается с разрушением структуры, специфической для каждого вида организмов. Жизнь изменяется с изменением структуры.

Специфичность структуры и обмена веществ обуславливается и поддерживается информацией, содержащейся в размножающихся матричным путем генетических программах. Эволюционные и случайные изменения организма происходят в процессе обмена веществом и энергией с окружающей средой. Таким образом, по своей сути жизнедеятельность представляет собой процесс взаимодействия факторов внутренней среды организма с внешней, окружающей средой.

К наиболее известным проявлениям деятельности большинства биологических систем, как правило, относят межклеточную коммуникацию, клеточное распознавание, физиологические процессы клетки, развитие, биологическое размножение, взаимодействие между организмами и иные явления.

Безусловно, проявления жизнедеятельности человека более многочисленны. Их обстоятельное научное познание возможно лишь при четкой систематизации знаний на основе использования метода классификации по тем или иным критериям. Вместе с тем право на существование имеют и иные точки зрения. Например, с позиции социологических наук явление жизнедеятельности человека «представляет

собой основанную на материальном производстве и осуществляющуюся в системе общественных отношений, совокупность процессов сознательного, целенаправленного, преобразующего воздействия на мир и на самого человека для обеспечения его существования, функционирования, развития».

С позиций медицинской науки целесообразно рассматривать организм человека как открытую саморегулирующуюся многофункциональную суперсистему, а его жизнедеятельность — как совокупность процессов, обеспечивающих осуществление функций поддержания жизни, т.е. жизненно важных функций.

В зависимости от целевой установки организма функции могут быть основными и вспомогательными. Например, в общепрологическом аспекте основной функцией организма является репродуктивная функция, обеспечивающая воспроизводство себе подобных, а вспомогательной — функция выживания в реально существующих условиях.

Функция выживания, в свою очередь, интегрирует множество процессов и явлений, обеспечивающих максимальную продолжительность существования конкретного организма, продолжительность его жизни. В рамках этой интегральной функции можно выделить две группы вспомогательных функций: функции потребления и функции защиты.

Интегральная функция потребления включает в себя функции обеспечения организма питательными веществами, водой, кислородом, энергией, информацией и т.п. Интегральную функцию защиты представляют функции реагирования или распознавания опасности и функции реакции или устранения вредного воздействия.

Распознавание опасности осуществляется организмом человека посредством предвидения (прогнозирования), функционирования органов чувств, интерорецепторов, иммунной системы и других функциональных систем. Функция защитной реакции организма представлена группами функций по выделению, обезвреживанию и удалению опасных объектов (факторов, компонентов, элементов, субстратов и т.п.).

В ходе эволюции репродуктивной функции и функции выживания у человека сформировались системы активной осознанной деятельности, т.е. функциональные системы по выполнению физической и психической работы. Работоспособность (трудоспособность, боеспособность) и ее продолжительность приобретают особое общественное значение при рассмотрении человека в социальном аспекте, когда его организм используется в качестве орудия выполнения политических, экономических и других задач. Продолжительность трудоспособности, как и жизни вообще, зависит от выживаемости индивидуума, являясь в определенной степени результатом интегральной функции выживаемости.

Общеизвестно, что эффективность социально значимых функциональных систем обеспечения репродуктивности, работоспособности и выживаемости человека во многом зависит от эмоционального состояния организма, основу которого составляет эмоциональная реактивность — способность организма отвечать на изменения окружающей и внутренней сред возникновением эмоций.

Таким образом, жизнь человека как биологического и общественного существа проявляется в основном репродуктивностью, выживаемостью, работоспособностью и эмоциональной реактивностью, а под термином «жизнедеятельность человека» следует понимать не только совокупность процессов, протекающих в его организме, но и процессов, осуществляемых человеком в окружающей среде с целью удовлетворения своих биологических и социальных потребностей.

По отношению к природе и антропогенным объектам окружающая среда может быть благоприятной и неблагоприятной. Благоприятной называют окружающую среду, качество которой обеспечивает устойчивое функционирование естественных экологических систем, природных, природно-антропогенных и антропогенных объектов. Неблагоприятной окружающая среда становится при ее изменении, например при загрязнении.

Окружающую человека среду, т.е. среду, в которой он осуществляет свою жизнедеятельность, называют средой обитания. Человек, осуществляя свою жизнедеятельность, не только зависит от среды обитания, но и воздействует на нее, также оказывая благоприятное или неблагоприятное воздействие. Поэтому отношения человека с окружающей средой следует рассматривать в аспекте взаимности.

При более детальном анализе отношений организма с окружающей его средой выявляются и более сложные причинно-следственные связи, например их взаимодействия могут быть жизненно необходимыми, полезными, индифферентными, вредными и даже опасными для обеих сторон.

В современном русском языке словом «опасность» обозначается возможность, угроза чего-нибудь очень плохого, какого-нибудь несчастья. Наиболее широко распространено определение «опасности» как возможности возникновения явлений или процессов, способных губить людей, наносить им материальный ущерб, разрушительно действовать на среду обитания. Опасностью обладают все системы, имеющие энергию, химически или биологически активные компоненты, а также характеристики, не соответствующие условиям жизнедеятельности человека.

В медицинской среде принято употребление термина «опасность» как возможности причинения вреда организму — заболевания, травмы, ухудшения течения болезни или другого нарушения здо-

ровья, а также как возможности смерти. Наиболее часто встречающиеся словосочетания: «опасность заболевания», «опасность осложнения», «опасность травмы», «опасность смерти» и т.д.

В области охраны труда, а также в профилактической медицине неблагоприятное воздействие производственной среды характеризуют как вредное и опасное. Согласно российскому трудовому законодательству, вредный производственный фактор — производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию; опасный производственный фактор — производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его травме.

При неблагоприятном (вредном или опасном) для организма человека взаимодействии с окружающей средой происходит ограничение или утрата тех или иных функций организма — человек теряет работоспособность или заболевает. Такая ситуация называется патогенной, т.е. приводящей к болезненным (патологическим) состояниям. Патогенной ситуации, как правило, предшествует угроза или риск ее возникновения.

Понятие заимствованного из французского языка слова «риск», означающего «действие наудачу, в надежде на счастливый исход», в современном русском языке трансформировалось в «возможную опасность», а в профессиональном техническом — в «вероятность проявления опасности с учетом возможных размеров вреда».

Специалисты в области создания технических систем различают и изучают индивидуальный, коллективный, социальный, экологический, профессиональный, производственный, мотивированный и немотивированный, приемлемый и другие виды риска. В российском здравоохранении термин «риск» также получил применение: «риск для здоровья» — вероятность развития патологического эффекта у человека или группы людей, подвергшихся определенному неблагоприятному воздействию. Наиболее широко применяют словосочетание «фактор риска».

Фактором риска обычно называют фактор любой природы, который при определенных условиях может провоцировать или увеличивать риск развития нарушений здоровья. Например, эксперты Всемирной организации здравоохранения наиболее часто рассматривают в качестве предотвратимых факторов риска смерти и заболевания:

- непригодную для питья воду и отсутствие средств санитарии;
- использование твердых видов топлива в домохозяйствах;
- низкую массу тела при рождении;
- неправильную практику кормления детей раннего возраста;
- недостаточное питание детей;
- избыточный вес или ожирение;

- вредное употребление алкоголя;
- употребление табака и др.

В Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года записано, что в России «существуют четыре основные фактора риска: высокое артериальное давление, высокий уровень холестерина, табакокурение и чрезмерное потребление алкоголя, вклад которых в структуре общей смертности составляет 87,5%».

Так как явление опасности окружающей среды для жизнедеятельности человека рассматривается учеными с различных позиций, то и опубликованные классификации факторов, оказывающих воздействие на организм, отличаются разнообразием и противоречивостью.

До формирования современного учения об окружающей среде в качестве основных факторов влияния на заболеваемость и смертность нередко рассматривали, а социологи и клиницисты продолжают рассматривать демографические и социальные факторы. Демографическими факторами обычно называют возраст, расу и национальность, пол, место проживания. К социальным, как правило, относят социально-экономическое положение, культуру и воспитание, религиозные убеждения, жизненные события, социальную мобильность, социальные связи и т.п.

В научно-популярной литературе вредные факторы обычно разделяют на бытовые, производственные и экологические.

Приведенные классификации факторов влияющих на здоровье человека разработаны в процессе практической медицинской деятельности и, безусловно, имеют право на существование. Вместе с тем они лишь отчасти отражают причинно-следственные связи патологических процессов и не в полной мере отражают опасности и угрозы повседневной жизнедеятельности человека.

С позиции обеспечения жизнедеятельности человека главным критерием в распределении факторов должен быть результат влияния. По влиянию на здоровье человека все факторы окружающей среды целесообразно распределять на пять групп: жизненно необходимые, полезные, индифферентные, вредные и опасные.

Жизненно необходимые факторы — элементы среды обитания, без которых невозможна жизнь человека: воздух, вода, питательные вещества, микроорганизмы и др. Их отсутствие приводит к смерти. Их недостаток приводит к патологическому состоянию (болезни).

Полезные факторы — элементы среды обитания, без которых невозможна нормальная жизнедеятельность организма: солнечная радиация, музыка, физическая нагрузка и др. Их отсутствие или недостаток приводит к патологическому состоянию (болезни).

Индифферентные факторы — элементы окружающей среды, влияние которых на организм скорее

всего еще не изучено. Их наличие или отсутствие в среде обитания человека не оказывает на здоровье никакого воздействия.

Вредные факторы — элементы окружающей среды, воздействие которых на человека в определенных условиях приводит к болезни или другому нарушению здоровья, в том числе к нарушению здоровья потомства: механические примеси во вдыхаемом воздухе, ультрафиолетовое излучение, шум, этанол, канцерогены, курение и др.

Опасные факторы — элементы окружающей среды, воздействие которых на человека в определенных условиях приводит к острому заболеванию, травме или другому внезапному резкому ухудшению здоровья, смерти: ионизирующая радиация, боевые отравляющие вещества, движущиеся предметы, вирус лихорадки Эбола и др.

При оценке факторов окружающей среды нужно помнить о том, что любой, даже жизненно необходимый фактор в зависимости от интенсивности/дозы или продолжительности воздействия может стать вредным и опасным.

По составу элементов факторы окружающей среды можно объединить в две группы: единичные и комплексные. Это чисто теоретическая классификация. Она нужна для научных и образовательных целей. Фактически организм человека подвергается воздействию комбинации факторов.

В соответствии с классификацией компонентов и объектов окружающей среды, приведенной в Федеральном законе об охране окружающей среды, комплексные факторы можно распределить на две основные группы и их подгруппы.

В качестве комплексных факторов природных и природно-антропогенных объектов (1-я группа) мы предлагаем рассматривать: земля, недра, почвы, подземные и поверхностные воды, атмосферный воздух, растительный и животный мир, озоновый слой атмосферы, лучистую энергию и др.

Во 2-й группе (комплексные факторы антропогенных объектов) большое значение для обеспечения безопасности жизнедеятельности человека имеет выделение подгрупп социальных факторов, факторов обитаемости антропогенных объектов и факторов питания.

В подгруппе социальных факторов целесообразно выделять такие комплексные факторы, как уклад жизни общества, социальных, профессиональных и семейных групп, а также уклад жизни индивидуума («образ жизни»). В укладе жизни профессиональных групп особый интерес представляет комплекс вредных и опасных производственных факторов, в подгруппе факторов питания — недостаточное и избыточное поступление в организм питательных веществ и т.д.

В соответствии с классификацией форм движения материи единичные факторы окружающей среды можно распределить на физические, хими-



ческие, биологические и психофизиологические факторы. Эта классификация основана на Классификации вредных и опасных производственных факторов (ГОСТ 12.0.003-74) и по своей сути представляет ее модификацию.

В группу физических факторов включены механические (движущиеся предметы, неподвижные опасные предметы, движение воздуха, примеси воздуха), акустические колебания окружающей среды; термические факторы, электромагнитные факторы, барометрическое давление, а также другие физические факторы.

Химические факторы, т.е. химические элементы и соединения могут быть распределены в соответствии с химической классификацией, в зависимости от пути проникновения в организм человека (вещества, проникающие через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и кожные покровы, слизистые оболочки) и по характеру негативного воздействия на организм человека (токсические или общедовытываемые вещества, вещества раздражающего действия, вещества сенсибилизирующего действия, канцерогенные вещества, мутагенные вещества и вещества, влияющие на репродуктивную функцию).

В группе биологических факторов целесообразно выделять биологические вещества (аллергены, прионы, вирусы), микроорганизмы (бактерии, простейшие, грибки) и макроорганизмы (растения, грибы, животные).

Психофизиологические факторы распределены на две подгруппы: физические и нервно-психические нагрузки. В свою очередь, среди физических нагрузок выделяют статические и динамические, а среди нервно-психических — интеллектуальные, сенсорные и эмоциональные нагрузки, монотонность и режим деятельности.

Результатом взаимодействия организма с окружающей средой является его состояние. Факторы среды обитания и внутренней среды, как правило, определяют специфику состояния организма.

Состояния здоровья и болезни знакомы каждому человеку. И каждый человек знает, что одновременно можно быть и больным и здоровым, что наши ощущения отражают лишь отдельные, частные и не всегда существенные нарушения тех или иных функций организма. Несмотря на то что человеку иногда кажется, что он полностью болен, вполне очевидно, что универсальной болезни нет. Естественно, что не может быть и универсального здоровья.

Определения здоровья как нормы существования человека, которое смогло бы быть безоговорочно принято учеными всех специальностей, нет. Медики и философы, социологи и экономисты, рассматривая данную абстрактно-логическую категорию с разных позиций, определяют ее по-своему, акцентируя внимание на аспектах, представляющих сугубо профессиональный интерес.

С 70-х гг. прошлого века в России получило распространение мнение о том, что определение здоровья человека дано в 1946 году при создании Всемирной организации здравоохранения. Однако в преамбуле Устава, на которую у нас принято ссылаться, изложены лишь принципы, которые авторы текста посчитали основными «для счастья, гармоничных отношений между всеми народами и для их безопасности». Один из них сформулирован так: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов». По общему признанию этот принцип — удачный политический лозунг и в этом качестве успешно используется в управлении государственными и межгосударственными структурами мирового сообщества.

В преамбуле и во всем английском тексте Устава Всемирной организации здравоохранения нет даже намек на толкование слова «health» (здоровье). Зато оно имеется в дополненном переводе 26-го издания Англо-русского медицинского энциклопедического словаря Т. Стедмана (2000): «**Health** — здоровье — состояние организма с оптимальным функционированием органов и тканей, без признаков болезни или аномалий».

Подобное понятие существует и в русском языке. Например, в «Толковом словаре живого великорусского языка» Владимира Даля (2-е издание, 1880 г.) написано: «**ЗДОРОВЬЕ** или *здравіе* ср. — состояние животного тела (или растений), когда все жизненные отправления идут в полном порядке; отсутствие недуга, болезни».

При таком толковании слово «здоровье» приобретает значение научного медицинского термина, так как состояние организма можно изучать и оценивать на молекулярном, клеточном, организменном и социальном уровнях.

В тексте Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» дано следующее определение: «Здоровье — состояние физического, психического и социального благополучия человека, при котором отсутствуют заболевания, а также расстройства функций органов и систем организма». Для того чтобы приведенное определение здоровья приобрело практическую значимость, необходима детальная характеристика основных функций человеческого организма с позиции их значения для жизни человека и общества.

В зависимости от уровня исследования организма критерии здоровья человека могут быть биологическими, медико-биологическими и общественно значимыми. К биологическим показателям состояния организма следует относить биохимические, гистохимические, цитохимические и др. Медико-

биологическими являются показатели состояния физиологических систем, иммунологической реактивности и других. Общественно значимыми — показатели репродуктивности, выживаемости, работоспособности, эмоциональной реактивности.

Общественно значимые показатели основных функций организма являются интегральными, включающими в себя характеристики медико-биологических и биологических показателей, отражающих состояние вспомогательных функций. Интерпретация результатов органолептических, лабораторных и инструментальных исследований организма на основе знания функциональных систем предоставляют возможность объективной оценки уровня здоровья человека.

Следовательно, *здоровье* — это состояние организма с оптимальным функционированием органов и тканей, т.е. состояние, обеспечивающее осуществление жизненных функций. Соответственно, *болезнь* — это состояние организма с неудовлетворительным функционированием органов и тканей, т.е. состояние организма, ограничивающее осуществление жизненных функций.

В русском языке слово «безопасность» означает отсутствие опасности, т.е. такое положение, при котором опасность не угрожает кому-нибудь и чему-нибудь.

Под безопасностью человека, как правило, понимают такое положение, при котором внешние и внутренние факторы не приводят к смерти или ухудшению развития и функционирования организма, сознания и психики.

В медико-биологическом аспекте безопасность человека можно рассматривать как состояние защищенности жизнедеятельности его организма от внутренних и внешних факторов, которое позволяет обеспечить удовлетворение потребностей в сохранении и развитии анатомической целостности, сознания и психики, в осуществлении жизненно важных функций.

Решение проблем безопасности жизнедеятельности в реально существующих условиях зависит от понимания человеком его зависимости от окружающей среды и необходимости овладения механизмами приспособления к существующим и прогнозируемым факторам влияния на здоровье.

Общеизвестно, что адаптация — это процесс приспособления организма к внешней среде и к изменениям, совершающимся в самом организме. В интересах познавательной и практической деятельности в области безопасности жизнедеятельности человека следует различать биологическую и социальную адаптацию.

Биологическая адаптация осуществляется как в процессе формирования современных видов животных и растений на основе наследственной изменчивости, мутаций и естественного отбо-

ра (генотипическая адаптация), так и в процессе приспособления организма к окружающей среде, в результате которого приобретает отсутствующая ранее устойчивость к определенному фактору внешней или внутренней среды (фенотипическая адаптация).

В процессе приспособления в организме происходят морфологические и физиологические изменения, которые могут носить обратимый или необратимый характер. Обратимый процесс называют аккомодацией, а необратимый — эволюционной адаптацией. Аккомодация чаще всего происходит при резком изменении условий жизни. Необратимость эволюционной адаптации обусловлена генетическим закреплением морфологических и физиологических изменений организма.

Социальная адаптация человека — процесс приспособления индивида или группы людей к определенным материальным условиям, нормам, ценностям социальной среды. Приспособление может происходить активно и пассивно (активная, пассивная социальная адаптация).

Показатель успешной социальной адаптации индивида — его высокий социальный статус, а также его удовлетворенность социальной средой в целом. Показателем неуспешной социальной адаптации является перемещение индивида в соответствующую социальную среду либо отклоняющееся поведение, например наркомания и алкоголизм.

Анализ процесса социальной адаптации раскрывает несколько практически важных граней обеспечения жизнедеятельности человека, под названием психологической, социально-психологической, трудовой, профессиональной, организационной и психофизиологической адаптации.

В современных условиях жизнедеятельности человека особый интерес возникает к адаптации к стрессовым нагрузкам, т.е. к факторам, вызывающим состояние общего напряжения организма (общий адаптационный синдром). Приспособление к сверхсильным раздражителям возможно на уровнях общества, социальной группы (организации, семьи) и отдельной личности.

Суть обеспечения безопасности жизнедеятельности человека заключается в предупреждении и устранении патогенной ситуации.

Предупреждение патогенной ситуации возможно на основе прогнозирования и активных действий по недопущению реализации опасности ее возникновения. Примерами обеспечения безопасности человечества методом предупреждения могут также служить отказ от синтеза, производства и применения ядовитых веществ, недопущение опасных экспериментов с генетическими структурами клетки, запрещение разработки и распространения новых видов оружия, охрана окружающей среды и т.п.

Устранение патогенной ситуации можно достичь двумя методами: предупредительным и ликвидационным.

Если исходить из того, что патогенная ситуация возникает при взаимодействии двух сторон (человек и среда обитания), то сознательная деятельность человека должна осуществляться по двум направлениям: устранение или уменьшение силы внешнего патогенного фактора и поддержание или повышение устойчивости организма к воздействию вредных и опасных факторов. Первое направление реализуется в виде создания приемлемых условий жизни человека, а второе — в виде улучшения его здоровья.

Комбинация методов и направлений позволяет выделить четыре группы основных видов практической деятельности человека по достижению безопасности:

- 1) предупреждение контакта организма с потенциально патогенными факторами внешней среды;
- 2) устранение или уменьшение количественных характеристик внешних патогенных факторов;
- 3) повышение устойчивости организма к воздействию внешних факторов;
- 4) ликвидация или ограничение патологических процессов в организме.

Предупреждение контакта организма с потенциально патогенными факторами внешней среды возможно при применении следующих способов защиты от воздействия факторов окружающей среды: удаление, экранирование и сокращение продолжительности воздействия.

Удаление, т.е. защита расстоянием — наиболее эффективный и доступный способ предотвращения воздействия опасных факторов. Применение способа экранирования, т.е. защиты экраном требует наличия или изготовления материальных средств, обладающих защитными свойствами, и осуществляется, как правило, в тех случаях, когда применение способа удаления по каким-либо причинам невозможно или затруднено.

Способ сокращения продолжительности воздействия на организм потенциально вредных и опасных факторов, т.е. защита временем, как правило, применяется в исключительных случаях. Например, этот способ применяли ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции при проведении замеров радиации и экранировании предметов с высокими уровнями ионизирующего излучения.

Для предупреждения контакта с потенциально опасными или вредными факторами исполнителям необходимо иметь знания о степени опасности (вредности) факторов окружающей среды и доступных способах защиты от их воздействия, соответствующие средства и навыки их использования. Этот вид деятельности не требует медицинской подготовки, однако оценка опасности факторов, установление

правил и норм поведения, режимов работы и других регламентов, касающихся охраны здоровья, является прерогативой медицинских специалистов.

Устранение или уменьшение количественных характеристик внешних факторов до допустимых значений, т.е. коррекция среды обитания — это деятельность по уменьшению силы воздействия (защита ослаблением внешних факторов). Она также требует специального оснащения и соответствующей подготовки исполнителей. Для коррекции среды обитания применяют дезактивацию, дегазацию, дезинфекцию, дезинсекцию, дератизацию и другие специфические способы. Специфичность, как правило, обусловлена природой и биологической активностью факторов окружающей среды, медицинского аспекта в ней нет, за исключением определения показаний к использованию этих способов.

Следующий вид деятельности по обеспечению жизнедеятельности человека, особенно в экстремальных условиях, предполагает непосредственное участие медицинских специалистов в пропаганде способов повышения устойчивости организма, снабжении медицинскими средствами защиты и обучении приемам их использования, а также в проведении медицинских манипуляций.

Повышение устойчивости организма к воздействию внешних факторов, т.е. укрепление организма и повышение его сопротивляемости (защита укреплением организма) может быть достигнуто посредством аутотренинга, иммунизации, закаливания, рационального питания, приема радиозащитных препаратов, противоядий и другими способами.

Четвертый вид деятельности направлен на спасение жизни, облегчение страданий и восстановление жизненно важных функций организма. Он сугубо медицинский и за исключением мер первой помощи является делом специалистов лечебного профиля. Ликвидация или ограничение патологических процессов в организме, т.е. лечение организма достигается хирургическим удалением пораженной ткани, терапевтической коррекцией биохимических процессов, обезболиванием и другими способами.

В обеспечении безопасности жизнедеятельности населения могут участвовать и участвуют специалисты различных профессий. Их деятельность осуществляется в виде мероприятий, т.е. организованных действий или совокупности действий, имеющих целью создание благоприятных условий жизни человека. Мероприятия по обеспечению безопасности человека в соответствии с профессиональной принадлежностью могут быть юридическими, организационными, административными, инженерно-техническими, строительными, хозяйственными, военными, медицинскими, ветеринарными и т.п.

Большое значение для обеспечения безопасности населения имеют следующие масштабные мероприятия медицинского характера:



- гигиеническая регламентация окружающей среды и жизнедеятельности человека;
- доведение до вероятных исполнителей гигиенических регламентов и обучение правилам их выполнения;
- медицинский контроль выполнения правил безопасности и сохранения здоровья;
- изучение и оценка здоровья населения;
- научно-медицинское обеспечение всех видов деятельности;
- подготовка медицинских специалистов;
- управление системой охраны жизни и здоровья граждан;
- оказание медико-санитарной помощи, диагностика патологических состояний, лечение и реабилитация пострадавших.

Эффективное исключение контакта организма с потенциально патогенными факторами внешней среды, а также подготовка и осуществление других мероприятий по защите жизни и здоровья людей возможны лишь при своевременном получении информации о наличии или предполагаемом возникновении патогенной ситуации. Поэтому к основным видам деятельности по обеспечению безопасности человека следует также отнести прогнозирование патогенной ситуации, оценку обстановки в среде обитания и оповещение об опасности.

Научное предвидение (прогнозирование) неблагоприятных ситуаций можно проводить общенаучными и специальными методами. Общенаучными методами предвидения являются анализ и синтез, индукция, дедукция, аналогия. Среди специальных методов научного предвидения наиболее известны экстраполяция, исследование пороговых значений, моделирование (в том числе математическое), вероятностный метод, метод экспертных оценок и др.

Методы экстраполяции и разработки сценариев наиболее доступны для руководителей здравоохранением и достаточно эффективны. Экстраполяция — это перенесение известных ранее знаний на неизвестное, познаваемое будущее; она достоверна при условии неизменности учитываемых факторов и условий. Метод разработки сценариев заключается в описании логической последовательности событий от настоящего к будущему.

Индикация опасности и оценка обстановки, как правило, осуществляются посредством сбора, изучения и анализа информации, полученной в результате осмотра территории (акватории, объектов), мониторинга, разведки, проведения экспрессных, лабораторных и инструментальных исследований окружающей среды.

Оповещение об опасности заключается в доведении необходимой информации до органов управления, представителей специальных служб и населе-

ния. Его осуществляют специально подготовленные должностные лица, оснащенные соответствующими техническими средствами. Должностной обязанностью всех работников медицинских организаций является незамедлительное сообщение своим руководителям о выявленных патогенных ситуациях, вредных и опасных факторах.

Перечисленные виды, методы и способы деятельности по обеспечению безопасности человека могут быть эффективными только при условии предварительной подготовки исполнителей, т.е. при проведении обучения, инструктажа, снабжения эффективными средствами защиты и адаптации человека, профессионального отбора работающих и их регулярной тренировки.

Обязательное условие достижения безопасности человека — оснащение исполнителей средствами индикации и обнаружения патогенных факторов, оповещения об опасности, эвакуации людей, экранирования, коррекции окружающей среды, повышения сопротивляемости организма воздействию внешних факторов.

Познание сложившейся системы безопасности жизнедеятельности человека целесообразно осуществлять с технологических позиций. При этом все происходящие в ней процессы следует рассматривать как единый технологический процесс, т.е. процесс соединения труда с предметами и средствами труда для достижения главной цели — безопасности.

Одна из важнейших задач современного профессионального медицинского образования — изучение системы безопасности жизнедеятельности человека в медицинских организациях, которая имеет две основные составляющие: безопасность медицинского труда и безопасность медицинских услуг.

Рассмотренные виды безопасности государства и общества, как правило, нацелены на достижение безопасности жизнедеятельности человека, его личности. Безопасность человека имеет экономическую, физическую, информационную и психологическую составляющие, которые отражают уровень удовлетворения основных потребностей человека (физиологические и материальные потребности, потребность в безопасности, потребности в самоуважении, самовыражении и общении).

Эффективность систем безопасности человека в определенной степени обусловлена экономической мощью государства, образованностью политических лидеров и общим уровнем культуры населения.

Значительную роль в создании благоприятной среды обитания и в рациональном использовании имеющихся средств защиты играет уровень владения каждым человеком знаниями об опасностях окружающего мира и способах защиты от них, что составляет основу понятия «культура безопасности».

**К.В. Судаков,**  
*д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**В.В. Андрианов,**  
*д.м.н., профессор, заместитель заведующего кафедрой нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**K.V. Sudakov,**  
*MD, prof., head of the chair of normal physiology of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

**V.V. Andrianov,**  
*MD, prof., deputy head of the chair of normal physiology of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

## ТЕОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНОГО МИРОВОЗЗРЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

## THE THEORY OF FUNCTIONAL SYSTEMS AS A BASIS OF MEDICAL STUDENTS' WORLD VIEW SYSTEM FORMATION

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Константин Викторович Судаков, заведующий кафедрой нормальной физиологии  
Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4 (корп. НИИ нормальной физиологии)  
Телефон: 8 (495) 629-70-45  
E-mail: ksudakov@mail.ru

**Аннотация.** В статье изложены основные положения приоритетной теории функциональных систем предложенной П.К. Анохиным, а также принципы системного квантования процессов жизнедеятельности в преподавании курса нормальной физиологии. Учебный курс унифицирован и строится единообразно, включая в постановку вопроса, формирование у студентов цели, выбор путей достижения учебных результатов с использованием соответствующего учебного материала. Теория функциональных систем ориентирует обучающихся на познание целого организма в его тесных связях с окружающей средой. Она формирует системное мировоззрение студентов для последующего изучения клинических дисциплин.

**Annotation.** The article is devoted for using of the theory of functional system in teaching process and principle of the systemoquant organization of the normal physiology course for medical students. The course is built and unified using the similar scheme, that includes the rise of the questions, formation of the goal, selection of ways to reach it with learning material — lectures and text books. System approach orients the students on the cognition of the whole organism in its close connections with surroundings. It forms systematic outlook of the students for learning of clinical subjects.

**Ключевые слова.** Функциональные системы, системокванты, тестовый контроль.

**Key words.** Theory of functional system, systemoquants, test control.

В век научно-технического прогресса основное внимание справедливо приковано к разработке новых технологий, под которыми, как правило, подразумеваются новые совершенные материальные изделия. Однако не в меньшей мере новыми технологиями являются прогрессивные теории, определяющие формирование мировоззрения, обучающихся специалистов. Именно теоретические знания — источник новых оригинальных научно-технических разработок.

В формировании медико-биологического мировоззрения врача в Первом Государственном ме-

дицинском университете имени И.М. Сеченова (раннее Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова) уже много лет преподавание одной из ведущих теоретических дисциплин — нормальной физиологии — на кафедре нормальной физиологии ведется на основе приоритетной теории функциональной системы, предложенной выдающимся отечественным ученым с мировым именем П.К. Анохиным [1]. Теория функциональных систем существенно усовершенствована благодаря педагогической и научно-исследовательской деятельности многочисленных учеников П.К. Анохина — пре-

подавателей кафедры нормальной физиологии и научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина Российской академии медицинских наук, составляющим уже много лет единый научно-образовательный комплекс [2].

На основе теории функциональных систем сложились принципиально новые подходы в трактовке различных показателей внутренней среды и поведения человека и животных.

Функциональные системы — динамические самоорганизующиеся и саморегулирующиеся центрально-периферические построения, все составляющие элементы которых на основе нервных и гуморальных регуляций взаимодействуют и взаимосодействуют достижению полезных для организма адаптивных метаболических и поведенческих результатов, удовлетворяющих его разнообразные потребности. Полезные для организма результаты выступают, таким образом, в качестве системообразующих факторов, формирующих функциональные системы и определяющих устойчивость их работы.

В разные функциональные системы включают одни и те же или различные клеточные элементы и органы. Это принципиально отличает теорию функциональных систем от широко распространенного в биологических науках и медицине органного подхода.

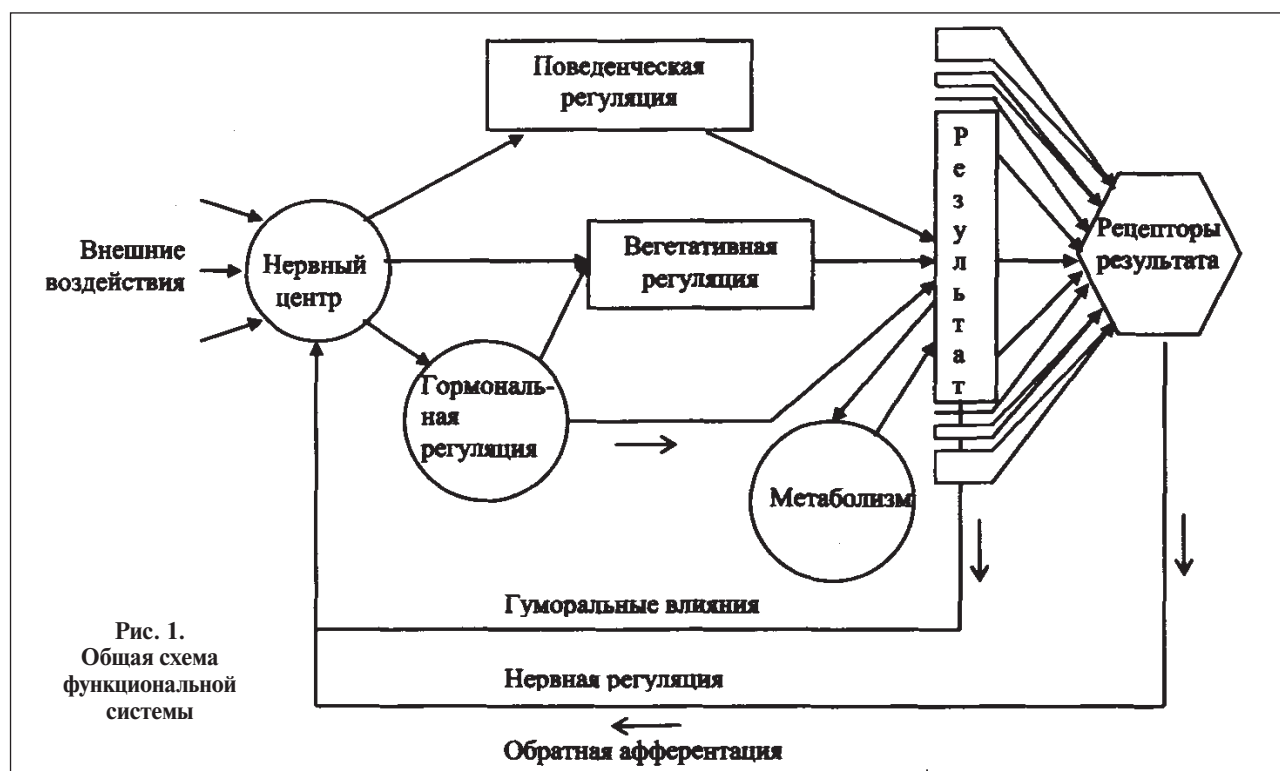
Функциональные системы работают по принципу саморегуляции: отклонение контролируемого ими результата от уровня, определяющего нормальную жизнедеятельность, является причиной к

возвращению этого результата к оптимальному для жизнедеятельности уровню.

Все функциональные системы характеризуются общей изоморфной организацией, включающей адаптивный результат, рецепторы результата, обратную афферентацию, поступающую от рецепторов результата в центр. Центр вовлекает в общую деятельность вегетативные, гуморальные, иммунные и поведенческие исполнительные механизмы (рис. 1) [3]. Изоморфизм построения функциональных систем облегчает обучающимся ориентироваться в полноводье аналитических научных знаний, выступая, как полагал П.К. Анохин, в роли универсального ключа от «сейфа физиологических знаний». При этом, сохраняя общую организацию, обучающиеся только должны в каждой функциональной системе наполнить ее специальным содержанием.

Целый организм представляет сложенную интеграцию множества функциональных систем молекулярного, гомеостатического, поведенческого, а у человека и психического уровней в их гармоническом тесном иерархическом, мультипараметрическом и последовательном взаимодействии (рис. 2).

Теория функциональных систем выступает как антипод широко распространенной в настоящее время молекулярно-генетической и органной манере мышления и заставляет обучающихся строить функции целого организма не только на основе молекулярно-клеточных и органных механизмов, а стремиться понять в какое звено той или иной функциональной системы включаются различные





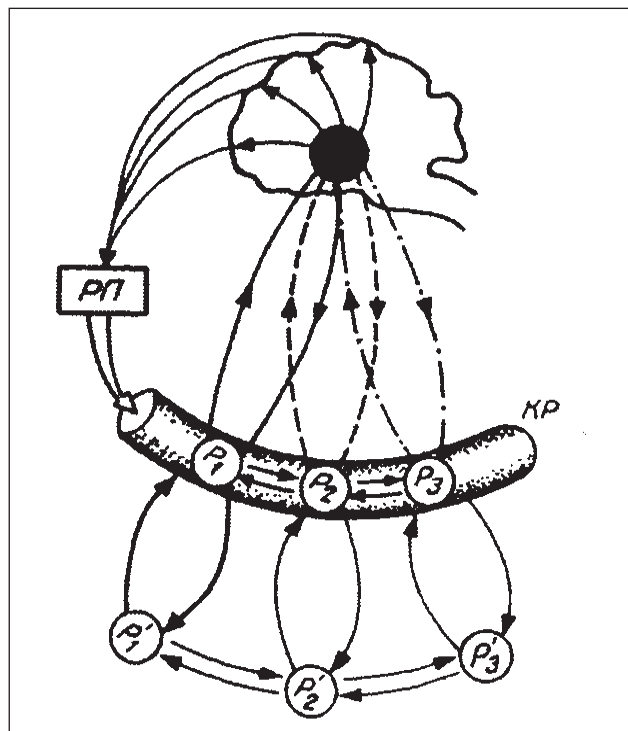


Рис. 2. Взаимодействие множества функциональных систем в организме.  $P_1, P_2, P_3$  — результаты деятельности функциональных систем метаболического, а  $P'_1, P'_2, P'_3$  — гомеостатического уровня. РП — результат поведения. КР — кровяное русло

аналитические процессы. Функциональные системы — объективная реальность. Они сложились в живых организмах в результате миллионов лет эволюционного развития и охватывают все уровни жизнедеятельности: молекулярный, клеточный, органнй, гомеостатический, поведенческий и психический. Все это определило тесную связь теории функциональных систем с другими науками, особенно с кибернетикой и информатикой в построении общих закономерностей живых объектов разного уровня организации, включая человека [4].

Динамика функциональных систем различного уровня организации строится системоквантами — от потребности к ее удовлетворению. Такие дискретные отрезки вегетативной и поведенческой деятельности пронизывают все проявления жизнедеятельности [5].

Внутренняя среда живых существ, их гомеостазис строится тесными интегративными соотношениями различных функциональных систем, определяющих своей динамической саморегулирующей деятельностью оптимальные для метаболизма показатели, такие как артериальное и осмотическое давление, газовый состав организма, температуру тела, иммунный статус и др.

Взаимодействие функциональных систем гомеостатического уровня осуществляется на основе

принципа мультипараметрического регулирования, когда изменение результата деятельности одной функциональной системы направленно изменяет соотношения результатов деятельности других связанных с ней функциональных систем (рис. 3).

Функциональные системы гомеостатического уровня в свою очередь тесно связаны с функциональными системами, определяющими поведение и психическую деятельность человека и животных (рис. 4). Это взаимодействие определяется принципами иерархического доминирования, а также мультипараметрического и последовательного взаимодействия функциональных систем [4].

Наряду с физико-химическими механизмами, функциональные системы включают информационные процессы оценки регулируемых ими полезных для организмов результатов [6]. Они строятся на информационных эквивалентах исходных потребностей и их удовлетворения [7]. Информация постоянно оценивается акцептором результатов действия и умножается в нем по мере неоднократного достижения или недостижения потребных результатов. Значение информации существенно возрастает в функциональных системах, определяющих социальную, в частности учебную, деятельность человека.

Поведение и психическая деятельность формируются динамической последовательностью открытых П.К. Анохиным механизмов системной архитектуры, включающей стадии афферентного синтеза, принятия решения, программирования и оценку достигнутых субъектом результатов — акцептор результатов действия, эфферентный синтез и постоянную оценку акцептором результатов действия параметров потребности и достигаемых поведенческих результатов [1].

Теория функциональных систем существенно отличается от общераспространенной рефлекторной

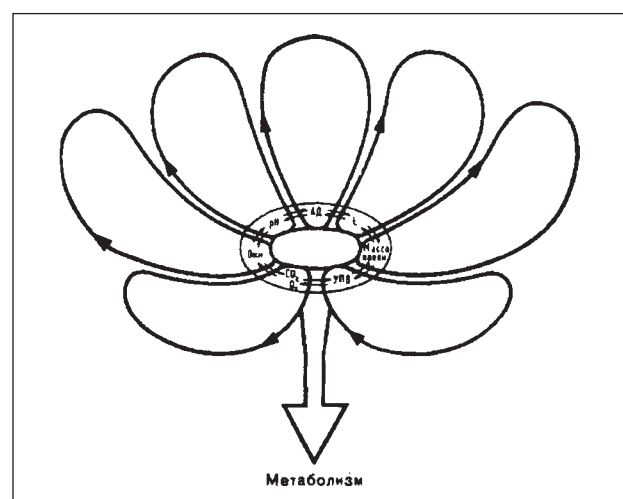


Рис. 3. Мультипараметрическое взаимодействие функциональных систем в организме

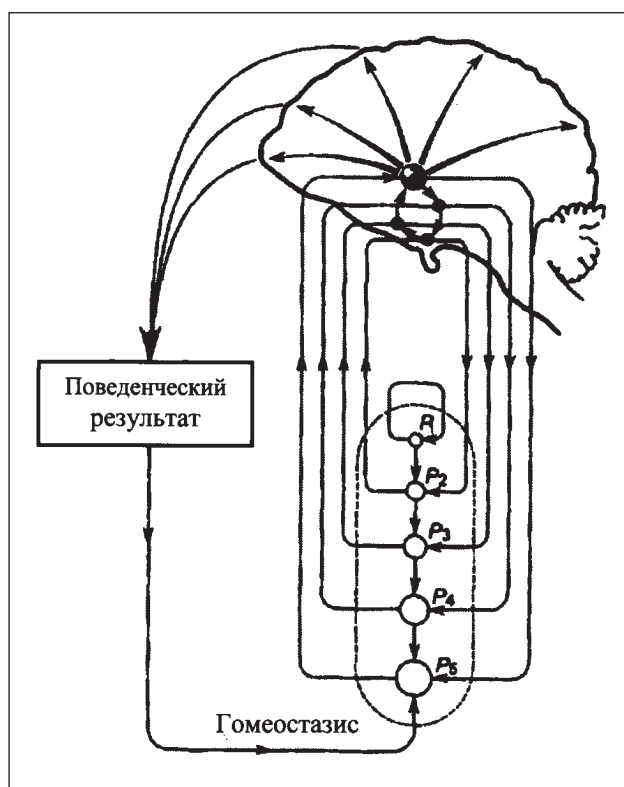


Рис. 4. Схема иерархических взаимоотношений различных функциональных систем в организме (на всех уровнях). Уровни:  $P_1$  — молекулярный,  $P_2$  — клеточный,  $P_3$ ,  $P_4$ ,  $P_5$  — тканевой, гомеостатический, поведенческий

теории. Как известно, рефлексы любого уровня жизнедеятельности, включая поведение, формируются как ответные реакции живых существ на действие раздражающих стимулов. Функциональные системы любого уровня организации с помощью механизма саморегуляции направлены на поддержание адаптивных для организма и поведения результатов.

Центральная архитектура функциональных систем включают компоненты, которые отсутствуют в рефлекторных дугах и даже в рефлекторных кольцах [8]. Рефлекторные реакции представляют только одно звено центральной архитектуры функциональных систем. Тем не менее рефлекторная теория и теория функциональных систем имеют равные права каждая со своих позиций объяснять различные проявления жизнедеятельности.

Системная архитектура поведенческих актов позволила с принципиально новых позиций объяснять процессы психической деятельности головного мозга, в частности разные типы психических реакций по степени выраженности у субъектов того или иного компонента системной организации поведенческой деятельности. На этой основе строится системная психофармакология, направленная на разработку и применение лекарственных веществ и нелекарственных методов коррекции нарушенных

стадий системной организации психической деятельности человека.

Теория функциональных систем позволила рассматривать мотивации и эмоции как компоненты различных функциональных систем, их роль в устойчивости индивидов к стрессовым нагрузкам, а также субъективную сущность построения информационных системоквантов акцептора результатов деятельности [9, 10].

На основе теории функциональных систем разработаны новые принципы объективной оценки результатов производственной, учебной и спортивной деятельности [11, 12, 13, 14, 15]. Выявлены индивидуальные особенности соматовегетативного обеспечения достижения субъектами потребных социально значимых результатов. Все это позволило критически отнестись к так называемой доказательной медицине, строящейся на статистической оценке усредненных показателей лечебного действия различных фармакологических средств и реабилитационных мероприятий.

Формирование системных мировоззренческих устоев направлено на создание у учащихся мотивации к познанию новых аспектов принципов жизнедеятельности, формирование у них новых идей, чего не может дать им ни один из современных классических учебников по физиологии. Теория функциональных систем ориентирует учащихся на новые знания и воспитывает у них способность творчески воспринимать учебный материал, осмысливать полученные знания и формулировать новые теоретические и практические задачи.

На основе теории функциональных систем созданы следующие методические пособия:

- «Функциональные системы организма» (под ред. Судакова К.В., 1987);
- «Физиология функциональных систем» (под ред. Судакова К.В., 1997);
- «Нормальная физиология» (под ред. Судакова К.В., 1999);
- «Физиология. Основы и функциональные системы» (под ред. Судакова К.В., 2000);
- «Нормальная физиология» (Судаков К.В., 2006).

Теория функциональных систем позволила перестроить курс нормальной физиологии — от изучения молекулярных и органных физиологических механизмов к построению функциональных систем гомеостатического и поведенческого уровней. Представления о системном квантовании процессов жизнедеятельности легли в основу учебного пособия «Курс физиологии функциональных систем в модулях системоквантов». В соответствии с теорией функциональных систем курс нормальной физиологии представлен в форме отдельных унифицированных дискретных модулей — системоквантов различных проявлений жизнедеятельности, направленных на обеспечение метаболических, гомеостатических,

поведенческих результатов, а также на результаты психической деятельности человека. Как показал опыт, это существенно облегчает студентам понимание физиологических процессов, способствует возрастанию их учебной мотивации, упорядочивают познание ими аналитических процессов и физиологических свойств отдельных органов в целостных приспособительных функциях организма и в конечном счете определяет подготовку студентов к системному освоению клинических дисциплин.

С позиции системного квантования поведения рассмотрена поведенческая деятельность животных [4, 16], производственная деятельность рабочих [11], студентов [12], школьников [17], а также спортсменов [14]. На основе теории функциональных систем разработаны компьютерные технологии оценки выполнения тестовых и ситуационных задач с одновременной регистрацией отдельных соматовегетативных реакций студентов [18]. Все это позволило индивидуально оценивать достижение студентами полезных для них социально значимых учебных результатов.

Создана компьютерная модель психической деятельности человека — «Детектор интеллекта» [19], позволившая объективно оценивать индивидуальные особенности различных системных стадий психической деятельности в решении субъектами целевых задач.

Разработан способ объективной оценки различных стадий целенаправленной деятельности субъектов по изменению кросс-корреляционных связей различных ритмов электроэнцефалограммы разных полушарий головного мозга [20].

Теория функциональных систем определяет, таким образом, системное мировоззрение обучающихся, направлена на понимание ими организма как целого в его тесных связях с окружающей средой.

## Список литературы

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса — М.: Медицина, 1968.
2. Судаков К.В. Кафедра нормальной физиологии ММА имени И.М. Сеченова в объединении с НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАМН // Исторический вестник ММА имени И.М. Сеченова. — М.: ШИКО, 2001. — Т. 15. — С. 113–126.
3. Судаков К.В., Кузичев И.А., Николаев А.Б. Эволюция терминологии и схем функциональных систем в научной школе П.К. Анохина. — М.: Европейские полиграфические системы, 2010.
4. Судаков К.В. Функциональные системы. — М.: Изд-во РАМН, 2011.
5. Системокванты физиологических процессов / Под ред. Судакова К.В. — М.: Международный гуманитарный фонд армяноведения имени академика Ц.П. Агаяна, 1997.
6. Судаков К.В. Информационные грани жизнедеятельности. — М.: Медицина, 2002.
7. Анохин П.К. Психическая форма отражения действительности // Ленинская теория отражения и современность / Под ред. Т. Павлова. — София, 1969. — С. 109–139.
8. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. — Л.: Медицина, 1966.
9. Судаков К.В. Доминирующая мотивация. — М.: Изд-во РАМН, 2001.
10. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
11. Санатрон. Система оценки и реабилитации нарушенных физиологических функций. Человек в реальных условиях жизнедеятельности / Под ред. Судакова К.В. — М.: Горизонт, 2001.
12. Физиологические механизмы учебной деятельности студентов / Под ред. Судакова К.В. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2007.
13. Коробейникова и соавт. Опыт исследования физиологических показателей спортсменов. Физиология человека, 2007. — Т. 33.4. — С. 101–108.
14. Фудин Н.А. и соавт. Системные механизмы результативной деятельности спортсменов различных возрастных групп // Труды научного совета по эксперим. и прикладн. физиологии. — М., 2011. — Т. 16. — С. 48–64.
15. Судаков К.В. Опыт преподавания курса нормальной физиологии на основе теории функциональных систем. Вестник международной академии наук высшей школы, 2006. — № 1(15). — С. 17–25.
16. Андрианов В.В. Функциональная нейрхимия системоквантов поведения. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2006.
17. Джебраилова Т.Д. Индивидуальные реакции школьников при работе на компьютере // Энергоинформационные поля функциональных систем / Под ред. Судакова К.В. — М., 2001. — С. 355–386.
18. Андрианов В.В., Василюк Н.А., Кукель Т.М. Психофизиологические и вегетативные компоненты системоквантов решения студентами учебных тестовых задач // Мат. XX съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. — М., 2007. — 125 с.
19. Судаков К.В., Умрюхин Е.А. Информационная модель «Детектора интеллекта» и ее применение для оценки системной деятельности человека. Интеллектуальные системы, 2000. — Т. 5. — Вып. 1–4. — С. 63–82.
20. Судаков К.В. и др. и соавт. Образы электроэнцефалограммы в динамике результативной деятельности человека // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова, 2011.

**В.В. Андрианов,**  
*д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**V.V. Andrianov,**  
*MD, prof. of the chair of normal physiology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ СИСТЕМОКВАНТОВ РЕШЕНИЯ СТУДЕНТАМИ УЧЕБНОГО ТЕСТОВОГО ЗАДАНИЯ

## PSYCHOPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF SYSTEM-QUANTA OF COPING WITH A TEST BY STUDENTS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Владимир Васильевич Андрианов, заместитель заведующего кафедрой нормальной физиологии

Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4 (корп. НИИ нормальной физиологии)

Телефон: 8 (495) 692-99-31

E-mail: ksudakov@mail.ru

**Аннотация.** В работе изучалось психофизиологическое обеспечение студентами текущей учебной деятельности — выполнение учебного тестового задания. В работе со студентами проводили индивидуальное психологическое тестирование, выполнение психофизиологических задач и эффективность выполнения ими учебного задания, состоящего из решения тестов прогрессивной степени сложности по курсу нормальной физиологии. Исследование показало, что среди испытуемых, занимавших места в верхней половине рейтинга эффективности, преобладали девушки и лица с правополушарным доминированием. Среди испытуемых, занимавших места в нижней половине рейтинга эффективности, преобладали юноши и лица с левополушарным доминированием. Эффективность выполнения испытуемыми учебного тестового задания определяется не только уровнем знаний учебного материала, но также зависит от некоторых психофизиологических особенностей студентов. Различия в эффективности выполнения отдельных системоквантов разного уровня сложности в рамках учебного тестового задания и связь эффективности с различными психофизиологическими параметрами испытуемых не носят достоверного характера.

**Annotation.** The studies of the psychological and physiological ensuring of solving the multiple choice questions with different complication of the student were explored. Research of the psychological and physiological status of the medical students before and after solving the multiple choice questions with different complication were explored. Individual psychological and physiological parameters were studied in students. It was shown that there were mainly women and persons with right dominant hemisphere in the upper half of effective reiting. On the other hand, there were mainly man and persons with left dominant hemisphere among of lower half of effective reiting. This work has showed that effective result of solving training tasks depends on not only knowledge of theme, but of several psychophysiological parameters of students. There a not the connection between effective to perform systemoquants of multiple choice questions with different complication.

**Ключевые слова.** Тестовое задание, системокванты, психофизиологические показатели.

**Key words.** Test questions, systemoquants, psychophysiological parameters.

Психоэмоциональные нагрузки — неотъемлемая часть жизни людей. Особое значение они приобретают, когда сопровождают ту или иную профессиональную деятельность. Среди людей, подверженных подобным перегрузкам, значительно увеличилось число лиц, занимающихся умственным трудом, в частности учащихся вузов. Для умственного труда

учащихся характерна его информационная насыщенность и неравномерность в течение учебного года [1, 2, 3]. В связи с этим представляет интерес изучение психофизиологического состояния учащихся не только в сессионный период, но и в процессе непосредственной учебной деятельности на занятиях в течение учебного года.



В настоящее время наиболее часто встречающимся и хорошо контролируемым видом учебной нагрузки является решение самых разнообразных тестовых заданий. Умеренные нагрузки на практических занятиях и семинарах представляют эмоциональную основу учебного процесса.

Согласно теории функциональных систем [4], формирование любого вида деятельности человека, в том числе учебной, осуществляется на основе достижения им полезного приспособительного результата. Так, на практических занятиях студенты получают задание (инструкцию), на которую они с помощью методических разработок и технических средств формируют правильный ответ на поставленную задачу.

Дальнейшим развитием теории функциональной системы явилась разработанная К.В. Судаковым [5] концепция системного квантования процессов жизнедеятельности, в том числе психической. Суть концепции состоит в том, что в целостной деятельности можно выделить отдельные результативные отрезки — системокванты: от инструкции (вопроса) до ее удовлетворения.

Исходя из вышеизложенного, в настоящем исследовании было проведено изучение психофизиологических показателей у юношей и девушек при выполнении учебного тестового задания с позиции концепции системного квантования учебной деятельности.

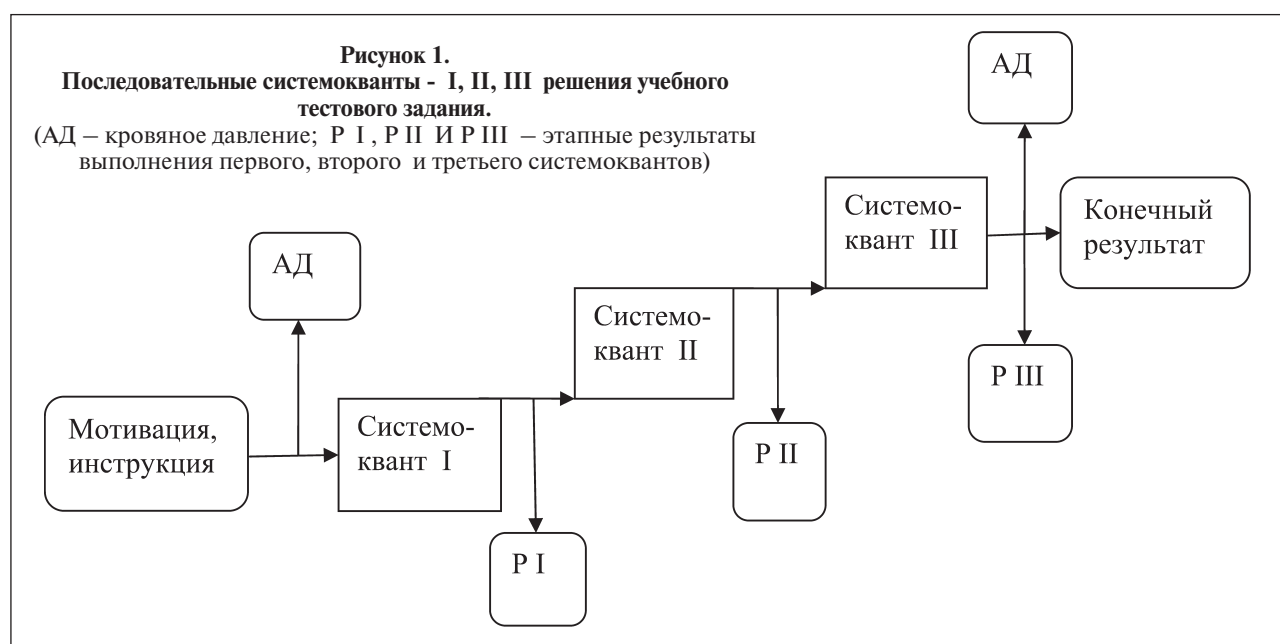
План проведения исследования состоял из «предварительного» и «текущего» этапов. Первый включал в себя:

- паспортизацию обследуемого;
- определение личностной тревожности по Спилбергу;

- определение полушарного доминирования по тесту «художник-мыслитель»;
- проведение теста Айзенка на психологическую установку (экстраверсию-интроверсию и нейротизм);
- определение эмоциональной устойчивости.

Второй этап проводился через семь дней и включал определение ситуационной тревожности, выполнение психофизиологических задач и выполнение собственно тестового задания. **Сенсомоторными задачами** являлись, во-первых, простая сенсомоторная реакция, при которой студентам необходимо было максимально быстро нажимать испытуемым клавишу клавиатуры компьютера при неожиданном и нерегулярном появлении квадрата белого цвета размером 2×2 см в фиксированной области монитора компьютера при количестве предъявлений, равном 100. Результативность оценивалась по скорости реакции на появляющийся на экране квадрат. Во-вторых, реакция надвигающийся объект, при которой необходимо было точно попадать подвижным маленьким крестиком в неподвижный большой крест, учитывая неизменный ход первого по кругу с постоянной скоростью. При этом нажатие определенной клавиши клавиатуры компьютера инициировало круговое движение маленького крестика, а, соответственно, отпускание клавиши приводило к его остановке. Результаты оценивались по количеству точных попаданий подвижного элемента в статичный крест.

**Учебное задание** состояло из последовательного решения трех системоквантов с тестами прогрессивной степени сложности. Системоквант I содержал тесты с простыми вопросами. Системоквант II — тесты с вопросами средней сложности и си-



системоквант III — тесты со сложными вопросами. Внутри каждого теста имелось 10 вопросов по курсу нормальной физиологии одинаковой степени сложности, представленных в трех вариантах построения. Каждый вопрос имел один или несколько правильных ответов. Время решения вопросов тестов не ограничивалось. Перед выполнением задания студентам давалась инструкция по решению тестов. Системоквант I заканчивался с появлением на экране монитора заставки в виде процента правильных ответов и окна «Тест II», после которой шли вопросы второго теста. Аналогично происходила смена системокванта II на системоквант III. После выполнения системокванта III на экране монитора появлялся также процент правильных ответов на все вопросы тестового задания с последующей оценкой — «задание выполнено» или «задание не выполнено». Конечный полезный результат — выполнение тестового задания — рассчитывался как сумма трех этапных результатов (рис. 1). Задание считалось выполненным, если количество всех правильных ответов равнялось 50% и более.

После каждого из трех системоквантов оценивали время их выполнения. Рассчитывалось также время выполнения всего тестового задания. После выполнения всего тестового задания испытуемые студенты давали субъективную оценку сложности каждого теста. До и после выполнения задания регистрировали уровень артериального давления. Поскольку правильность выполнения тестового задания оценивалась преподавателями, как правило, по произвольной шкале, то в настоящей работе строился рейтинг успеваемости для всех испытуемых студентов. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по программе «Statistica 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 32 человека — 16 юношей и 16 девушек (табл. 1). Личностная и ситуационная *тревожность* юношей и девушек была на низком или среднем уровне.

При исследовании полушарного *доминирования* было установлено, что 9 юношей (56,25%) имели левополушарное доминирование, а (37,5%) — правополушарное ( $p < 0,05$ ). У 3 девушек (18,75%) имело место левополушарное, а у 12 (75%) — правополушарное доминирование ( $p < 0,05$ ).

По критериям *психологической установки* из 16 юношей 14 (87,5%) являлись экстравертами, а 2 (12,5%) — интровертами ( $p < 0,05$ ). Среди девушек достоверных различий между экстравертами и интровертами не было.

*Эмоциональная устойчивость* достоверно чаще наблюдалась у девушек, среди которых эмоциональ-

Таблица 1

Количество юношей и девушек с представленными психофизиологическими показателями, участвовавшие в выполнении тестовых заданий, а так же время выполнения тестовых заданий.

| Психофизиологические показатели        | Группа 1<br>юноши<br>n = 16 | Группа 2<br>девушки.<br>n = 16 |
|----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Личностная тревожность                 |                             |                                |
| низкий уровень                         | 9 (56,25%)                  | 10 (62,5%)                     |
| средний уровень                        | 7 (43,75%)                  | 6 (37,5%)                      |
| Ситуационная тревожность               |                             |                                |
| низкий уровень                         | 9 (56,25%)                  | 10 (62,5%)                     |
| средний уровень                        | 7 (43,75%)                  | 6 (37,5%)                      |
| Провополушарное доминирование          | 6 (37,5%)*                  | 12 (75%)<br>++                 |
| Левополушарное доминирование           | 9 (56,25%)<br>*             | 3 (18,75%)                     |
| Функциональная симметрия               | 1 (6,25%)                   | 1 (6,25%)                      |
| Экстраверты                            | 14 (87,5%)<br>++            | 10 (62,5%)                     |
| Интроверты                             | 2 (12,5%)                   | 6 (37,5%)                      |
| Эмоционально устойчивые                | 10 (62,5%)                  | 11 (68,8%)<br>+                |
| Эмоционально неустойчивые              | 6 (37,5%)                   | 5 (31,2%)                      |
| Среднее время выполнения задания (мин) | 10,67                       | 9,77                           |

Примечание к таблице 1:

\*  $p < 0,05$  при сравнении со второй группой

\*\*  $p < 0,01$  при сравнении со второй группой

\*\*\*  $p < 0,001$  при сравнении со второй группой

+  $p < 0,05$  при сравнении с нижерасположенной ячейкой

++  $p < 0,01$  при сравнении с нижерасположенной ячейкой

+++  $p < 0,001$  при сравнении с нижерасположенной ячейкой

но неустойчивых было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ). Среднее время выполнения всего задания юношами составляло 10,67 мин, а у девушек — 9,77 мин.

После выполнения учебного задания был построен *рейтинг эффективности* всех 32 испытуемых студентов, выполнивших задание с результативностью от 19,3 до 65%. Верхнюю половину рейтинга занимали 16 студентов со средней эффективностью 53,34%, а нижнюю — 16 студентов со средней эффективностью 33,76%.

На табл. 2 представлено количество испытуемых студентов с перечисленными психофизиологическими показателями, выполнявших тестовые задания с различной эффективностью и временем выполнения. Из сравнительного анализа данных нижней и верхней половины рейтинга видно, что среди лиц, занимавших места в верхней половине рейтинга эффективности, преобладали девушки и лица с правополушарным доминированием ( $p < 0,05$ ).

Среди испытуемых студентов, занимавших места в нижней половине рейтинга эффективности,

Таблица 2

**Количество испытуемых и их психофизиологические данные, выполнивших тестовые задания прогрессивной степени сложности с различной эффективностью.**

| Показатели                                              | Нижняя половина шкалы рейтинга эффективности<br>Группа 1. (n = 16) | Верхняя половина шкалы рейтинга эффективности<br>Группа 2. (n=16) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Юноши                                                   | 11 (68,75 %) *                                                     | 5 (31,25 %)                                                       |
| Девушки                                                 | 5 (31,25 %) *                                                      | 11 (68,75%)                                                       |
| Экстраверты                                             | 14 (87,5 %) +++                                                    | 10 (62,5 %)                                                       |
| Интроверты                                              | 2 (12,5 %)                                                         | 6 (37,5 %)                                                        |
| Эмоциональная устойчивость                              | 10 (62,5 %)                                                        | 10 (62,5 %)                                                       |
| Эмоциональная неустойчивость                            | 6 (37,5 %)                                                         | 6 (37,5 %)                                                        |
| Левополушарное доминирование                            | 9 (56,25 %) *                                                      | 3 (18,75 %)                                                       |
| Правополушарное доминирование                           | 6 (37,5 %) *                                                       | 12 (75 %)                                                         |
| Функциональная симметрия                                | 1 (6,25 %)                                                         | 1 (6,25%)                                                         |
| Тревожность личностная                                  |                                                                    |                                                                   |
| Низкая                                                  | 9 (56,25 %)                                                        | 10 (62,5 %)                                                       |
| Средняя                                                 | 7 (43,75 %)                                                        | 6 (37,5 %)                                                        |
| Высокая                                                 | 0 (0 %)                                                            | 0 (0 %)                                                           |
| Тревожность ситуационная                                |                                                                    |                                                                   |
| Низкая                                                  | 8 (50 %)                                                           | 11 (68,75 %)                                                      |
| Средняя                                                 | 8 (50 %)                                                           | 5 (31,25 %)                                                       |
| Высокая                                                 | 0 (0 %)                                                            | 0 (0 %)                                                           |
| Снижение эффективности реакции: тест I>тест II>тест III | 7 (43,75 %)                                                        | 7 (43,75 %)                                                       |
| Снижение артериального давления после теста III         | 11 (68,75 %) ++                                                    | 8 (50 %)                                                          |
| Повышение артериального давления после теста III        | 2 (12,5 %)                                                         | 2 (12,5 %)                                                        |
| Среднее время выполнения задания (мин).                 | 10,58                                                              | 9,35                                                              |

См. примечание к таблице 1.

преобладали юноши и лица с левополушарным доминированием ( $p<0,05$ ). У испытуемых этой части рейтинга наблюдаются более частые случаи снижения артериального давления после теста III ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что экстравертов в нижней половине рейтинга эффективности выполнения тестового задания было достоверно больше, чем интровертов ( $p<0,05$ ). Обращает внимание тенденция соотношения большего числа эмоционально устойчивых студентов над эмоционально неустойчивыми в обеих частях рейтинга.

Значение некоторых психофизических показателей студентами, выполнившими тестовые задания с различной эффективностью представлены на табл. 3. Из таблицы следует, что лица из верхней половины рейтинга быстрее и точнее выполняли реакцию на движущийся объект. Эта же закономерность имела место при выполнении простой сенсомоторной реакции.

Эффективность и время последовательного выполнения трех системоквантов прогрессивной степени сложности студентами с различными показателями представлены на табл. 4. Из данной таблицы следует, что эффективность последовательного выполнения каждого из трех системоквантов не за-

Таблица 3

**Значение некоторых психофизиологических показателей лиц, выполнивших тестовые задания с различной эффективностью**

| Показатели                                              | Нижняя половина рейтинга эффективности<br>Группа 1. (n=16) | Верхняя половина рейтинга эффективности<br>Группа 2. (n=16) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Реакция на движение объекта: Среднее время в мс, n= 100 | 1012,8**                                                   | 765,6                                                       |
| Σ, мс                                                   | 93,7                                                       | 68,3                                                        |
| Реакция на движение объекта: «точно», %                 | 4,75*                                                      | 12,8                                                        |
| Реакция на движение объекта: «до-после», %              | 95,25                                                      | 87,2                                                        |
| Простая сенсомоторная реакция:                          |                                                            |                                                             |
| Среднее время в мс, n=100                               | 307,4*                                                     | 276,4                                                       |
| Σ, мс                                                   | 22,4                                                       | 52                                                          |
| Среднее время выполнения задания, (мин)                 | 10,58                                                      | 9,35                                                        |

См. примечание к таблице 1.

Таблица 4

**Эффективность и время выполнения каждого из трех системоквантов (СК-I, II, III) прогрессивной степени сложности лицами с различными психофизиологическими показателями**

| №  | Показатели                            | Системокванты тестового задания |             |        |             |         |             |
|----|---------------------------------------|---------------------------------|-------------|--------|-------------|---------|-------------|
|    |                                       | СК- I                           | Время (мин) | СК- II | Время (мин) | СК- III | Время (мин) |
| 1  | Нижние номера рейтинга n=16           | 53% *                           | 3.58        | 19,3%  | 3.45        | 27,6%   | 3.93        |
| 2  | Верхние номера рейтинга n=16          | 65%                             | 2.8         | 47,5%  | 2.93        | 47,5%   | 3.96        |
| 3  | Юноши n=16                            | 55%                             | 3.42        | 28,7%  | 3.39        | 43,3%   | 4.02        |
| 4  | Девушки n=16                          | 63,1%                           | 2.97        | 38,1%  | 2,99        | 42,7%   | 3.81        |
| 5  | Экстраверты n=8                       | 52,5%                           | 3,61        | 36,2%  | 3,69        | 43,7%   | 4,6         |
| 6  | Интроверты n=8                        | 63,7%                           | 2,83        | 43,7%  | 2,81        | 39%     | 3,43        |
| 7  | Левый тип доминирования n=12          | 51,7%                           | 3.66        | 25,8%  | 3.77        | 27,9%   | 4.4         |
| 8  | Правый тип доминирования n=12         | 65%                             | 3,13        | 35,8%  | 3,02        | 39,25%  | 3.72        |
| 9  | Низкая ситуационная тревожность n=13  | 56,9%                           | 3,08        | 38,5%  | 3,24        | 40,2%   | 3,44        |
| 10 | Средняя ситуационная тревожность n=13 | 59,2%                           | 3,25        | 25,3%  | 3,14        | 31,76%  | 2,56        |
| 11 | Низкая личностная тревожность n=13    | 59,23%                          | 3,12        | 37,7%  | 3,21        | 39,5%   | 4,08        |
| 12 | Средняя личностная тревожность n=13   | 56,1%                           | 3,22        | 30,8%  | 3,17        | 35,6%   | 3,5         |
| 13 | РДО «точно» n=16                      | 59,2%                           | 3.13        | 39,2%  | 2,99        | 42,7%   | 3,85        |
| 14 | РДО «до-после» n=16                   | 58,3%                           | 3.25        | 30%    | 3.18        | 37,3%   | 3.98        |
| 15 | Эмоционально устойчивые n=11          | 61,8%                           | 2,97        | 34,54% | 3,31        | 37,63%  | 3,78        |
| 16 | Эмоционально неустойчивые n=11        | 58%                             | 3,54        | 31%    | 3,32        | 35,6%   | 4,23        |

См. примечание к таблице 1.

висела от указанных психофизиологических показателей. Исключением является только достоверно лучшее выполнение системокванта I студентами, занимающими нижнюю половину рейтинга эффективности.

Вместе с тем был выявлены некоторые тенденции. Так, среди испытуемых студентов, успешнее выполнивших системоквант I, преобладали лица с правополушарным доминированием, эмоционально устойчивые, интроверты, преимущественно девушки. Среди студентов, лучше выполнивших системоквант II, преобладали интроверты, лица с точной психофизической реакцией на движущийся объект, низкой ситуационной тревожностью и преимущественно девушки. Среди студентов, успешнее выполнивших системоквант III, преобладали экстраверты и лица обоего пола с хорошей психофизической реакцией на движущийся объект.

По уровню эффективности выполнения задания были выявлены три группы испытуемых студентов. В первую входили 8 человек, наименее успешно выполнивших системокванты I, II и III уровня. В третью — 8 человек наиболее успешно выполнившие те же системокванты. Группа 2 состояла 16 человек, выполнившие указанные системокванты с промежуточными степенями эффективности.

У испытуемых студентов группы 1 эффективность системокванта II после системокванта I уменьшалась на 27,09%, а прирост эффективности системокванта III после системокванта II составил 6,96%.

У студентов группы 2 эффективность системокванта II после системокванта I уменьшалась на 24,71%, а прирост эффективности системокванта III после системокванта II составил только 4,28%.

У студентов группы 3 эффективность системокванта II после системокванта I уменьшалась на 22,43%, а прирост эффективности системокванта III после системокванта II составил 1,73%.

Следует отметить, что время выполнения системоквантов I, II и III было одинаково.

Субъективные оценки испытуемыми студентами трудности и объективные критерии сложности системоквантов совпадали в 34,37% случаев. При этом субъективно самым трудным оказался III системоквант (12 испытуемых — 37,5%), вторым по трудности — II (6 испытуемых — 18,75%) и наименее трудным — I (4 испытуемых — 12,5%). Трое студентов (9,37%) все три системокванта считали одинаковыми по степени сложности. Остальные 7 (21,87%) студенты оценивали степень трудности выполнения I, II и III системоквантов в различных сочетаниях.



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно концепции системного квантования физиологических процессов [5], функциональной единицей целенаправленного поведения является системоквант поведения. Системокванты протекают от возникновения мотивации до получения этапных (промежуточных) или конечного полезного приспособительного результата. Поведенческий системоквант имеет внешнее и внутреннее звено. Внешнее — само поведение, возможно с использованием специальной аппаратуры, внутреннее — психические, нейрональные, нейрохимические и вегетативные процессы, обеспечивающие текущую деятельность [6]. В одной из наших предыдущих работ было показано, что в условиях педагогического процесса выполнение учебного задания студентами можно рассматривать как системоквант учебной деятельности [7].

Мы исходили из того, что как получение промежуточных результатов, так и достижение конечного полезного результата — выполнение тестового задания — требует от студента соответствующей мотивации и необходимого запаса знаний по предмету. В рассмотренной ситуации получению конечного полезного результата предшествовали промежуточные этапные результаты I, II и III системоквантов. Информация о промежуточных результатах активизирует мотивацию и память, а конечный полезный результат дает соответствующую оценку и определяет место, которое занимает испытуемый в рейтинге эффективности.

Было установлено, что в целом студенты, лучше выполнившие тестовое задание, выполняли его и быстрее. При этом было показано, что девушки выполняли предложенные тестовые задания более успешно и быстро, чем юноши. У них отмечались, как правило, низкий уровень личностной и ситуационной тревожности, правополушарное доминирование и эмоциональная устойчивость. Большинство девушек и юношей были экстравертами. Однако у юношей количество экстравертов относительно интровертов доминировало в большей степени, чем у девушек.

Известно, что процессы восприятия и поведения, а также характер вегетативных реакций во многом определяется половой принадлежностью [8]. Это, возможно, является причиной различия в успешности выполнения тестового задания с данной формой контроля уровня знаний юношами и девушками. Следует отметить, что студенты, лучше решившие тестовое задание, быстрее и точнее выполняли реакцию на движущийся объект. Эти же закономерности имели место при выполнении простой сенсомоторной реакции, что может указывать на известную связь между психофизическими характеристиками индивидуума и эффективностью

использования им информации, необходимой для решения тестов.

Большая скорость зрительно-моторных реакций отмечена ранее у школьников, успешно осваивающих учебные программы. С другой стороны, у менее успешных школьников раньше возникает эмоциональное напряжение [9]. Достоверное преобладание случаев снижения кровяного давления над его повышением после выполнения учебного системокванта у студентов, занимающих места в нижней половине эффективности, можно рассматривать как показатель снижения эмоционального напряжения [10]. Данный факт может свидетельствовать о более выраженном эмоциональном возбуждении, прежде всего среди плохо подготовленных студентов.

Было показано, что эффективность системоквантов мало изменялась от первого ко второму и от второго к третьему ( $p > 0,05$ ). При этом выявлена тенденция, которая заключалась в том, что эффективность второго системокванта обычно была ниже, чем первого и увеличивалась к третьему, в некоторых случаях даже превышая эффективность первого. На наш взгляд, это могло быть связано с большей сложностью выполнения системокванта II и с дополнительной мобилизацией мотивации и памяти при решении системокванта III.

Субъективные оценки испытуемыми трудности и объективные критерии сложности тестов совпадали в одной трети случаев. При опросе, проведенном после исследования, студентам субъективно самые трудные считали системоквант III, а затем II и I. Эта особенность носила общий психологический характер, поскольку имела место у студентов, занимающих разные места в рейтинге успешности выполнения задания. Большая трудность решения вопросов системокванта III иллюстрируется и несколько большим временем, затраченным на его выполнение.

Специальный интерес вызывало участие эмоциональной сферы в достижении студентами конечного полезного результата — решения тестового задания. При общем преобладании эмоционально устойчивых студентов над эмоционально неустойчивыми достоверно большее значение первых над вторыми наблюдалось среди девушек. Следовательно, роль фактора «устойчивости» в эмоциональной сфере, как и уровень тревожности, также относящийся к эмоциональному состоянию, в рассматриваемой ситуации была мало связана с эффективностью выполнения тестового задания. Значение «экстра-интроверсии» просматривалось среди лиц с низкой эффективностью выполнения тестового задания, где экстраверты выполняли его успешнее ( $p < 0,05$ ).

Наконец, среди студентов лучше выполнивших тестовое задание преобладали лица с правополушарным доминированием — преимущественно

девушки. Считается, что логико-знаковое мышление связано в первую очередь с левым полушарием. Вместе с тем в литературе отмечается содружественное участие обоих полушарий в решении целого ряда задач [11]. В частности, показано, что в условиях повышенного внимания на предъявление значимых зрительных сигналов увеличивается асимметрия вызванных потенциалов в правом полушарии [12].

Таким образом, эффективность студентов в ситуации выполнения учебного тестового задания определяется не только уровнем знаний учебного материала, но также зависит от их психофизических показателей. В то же время различия в эффективности выполнения студентами отдельных системоквантов разного уровня сложности и ее связь с их различными психофизиологическими параметрами не носит достоверного характера.

### Список литературы

1. Геворкян Э.С., Минасян С.М., Адамян Ц.И., Даян А.В., Ксаджикян Н.Г. Динамика интегральных характеристик сердечного ритма и психофизиологических показателей студентов в режиме однодневной и недельной учебной нагрузки // Физиология человека, 2006. — Т. 32.4. — С. 57–62.
2. Трапезникова М.В., Савкин В.В. Системный подход в анализе психофизиологических показателей студентов медицинского вуза при разных информационных нагрузках // Мат. XX съезда физиологического общества имени И.П. Павлова, 2007. — 446 с.
3. Андреев Д.А., Нестеренко А.И., Васильев В.П., Подкопаева Т.И., Робенкова Т.В. Физиологическая, психологическая и профессиональная адаптация студентов в медицинских учебных заведениях // Физиология человека, 2007. — Т. 33.4. — С. 128–131.
4. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968.
5. Судаков К.В. Системокванты — дискретные единицы динамической деятельности функциональных систем // Журн. высш. нервн. деят., 2005. — Т. 55.2. — С. 26–32.
6. Андрианов В.В. Функциональная нейрохимия системоквантов поведения. — М.: Русский врач. 2006.
7. Андрианов В.В., Василук Н.А., Кукель Т.М. Психофизиологические и вегетативные компоненты системоквантов решения студентами учебных тестовых задач // Мат. XX съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. — М., 2007. — 125 с.
8. Каменкович В.М., Шевелев И.А. Половые различия в опознании человеком частью замаскированных фигур // Журн. высш. нервн. деят., 2002. — Т. 52.1. — С. 25–30.
9. Гулиева О.Б. Возрастная динамика психофизиологических показателей и академическая успеваемость школьников // Мат. XX съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. — М., 2007. — 192 с.
10. Юматов Е.А. Динамическая организация эмоций и эмоциональный стресс // Мат. VI Симоновских чтений. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2009; 48. — С. 13–46.
11. Поляков В.М., Колесникова Л.И. Функциональная асимметрия мозга в онтогенезе // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН, 2005; 5. — 206 с.
12. Баранов-Крылов И.Н. Межполушарная асимметрия вызванных потенциалов при разных требованиях внимания к зрительным стимулам // Мат. XX съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. — М., 2007. — 138 с.

**А.Ф. Черноусов,**  
д.м.н., профессор, академик РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ, заведующий кафедрой  
факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Т.В. Хоробрых,**  
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии  
№ 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Н.А. Кузнецов,**  
к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**А.М. Родионова,**  
аспирант кафедры факультетской хирургии № 1  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Ф.А. Черноусов,**  
д.м.н., профессор кафедры истории медицины,  
истории отечества и культурологии медико-  
профилактического факультета Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**A.F. Chernousov,**  
MD, prof., member of RAMS, honored scientist  
of Russia, head of the chair of faculty surgery № 1  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**T.V. Khorobrykh,**  
MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**N.A. Kuznetsov,**  
PhD, lecturer of the chair of faculty surgery № 1  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**A.M. Rodionova,**  
post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**F.A. Chernousov,**  
MD, prof. of the chair of medical history,  
national history and culture of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

## ДЕФИЦИТ КЛИНИЧЕСКИХ НАВЫКОВ (ГИПОСКИЛЛИЯ) У СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ ВРАЧЕЙ — ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПОДАВАНИЯ

## THE STUDENTS AND YOUNG DOCTORS' DEFICIENCY OF CLINICAL SKILLS (HYPOSKILLIA) AS A PROBLEM OF CONTEMPORARY MEDICAL TEACHING

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Кузнецов Николай Анатольевич, доцент кафедры факультетской хирургии № 1

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Телефон: 8-499-248-75-66

E-mail: doc.nikkuz@yandex.ru

**Аннотация.** Гипоскиллия — современный американский феномен, когда врачи не способны грамотно расспросить, обследовать больного и написать историю болезни, ориентируясь, в основном, на данные инструментальных методов исследования. Причиной гипоскиллии является сама организация американского здравоохранения, когда профессора заняты зарабатыванием денег, очень мало занимаются со студентами у постели больного — утрачены традиции Ослера, который реформировал медицину в пользу детального обследования больного.

**Annotation.** The lecture is devoted to contemporary American phenomenon, who described the American Professor G.L. Fred. The author notes that American doctors are not able to properly inquire, examine the patient and write the history of the disease, focusing mainly on the data of instrumental methods. The author writes that the reason for this is the organization of the American health care, when professors are busy making money, very little attention to the students at the bedside. Currently in the American medical community lost the tradition of Osler, who reformed medicine in favor of a detailed examination of the patient.

**Ключевые слова.** Дефицит клинических навыков, гипоскиллия.

**Key words.** The lack of clinical skills, hyposkillia.

Впервые проблему дефицита клинических навыков у североамериканских студентов и молодых врачей отметил американский профессор Г.Л. Фред — доктор медицины, профессор кафедры внутренних болезней Университета Техасского научного центра здоровья, автор и соавтор более 400 статей и 3 книг. Для обозначения этого явления в 2005 году он предложил термин «гипоскиллия» (от англ. skill — «мастерство», «искусство», «сноровка»). Г.Л. Фред считает гипоскиллию обычным явлением в американской медицине. Он называет ее «болезнью», подчеркивая, что современные американские врачи, «пораженные» ею, «не способны опросить больного, собрать анамнез, провести грамотное физическое обследование, критически осмыслить собранную информацию, составить добротный план лечения и адекватно оформить историю болезни». По его мнению, «эти доктора не могут рассуждать здраво и не отличаются коммуникативностью», они «не тратят достаточно времени, чтобы узнать пациента «вдоль и поперек», берутся лечить каждого, а о происхождении заболевания не имеют никакого представления. Они прописывают всевозможные анализы и процедуры, но не всегда знают, как их назначить и как интерпретировать результаты, играют показателями, применяют множество сложнейших тестов и процедур, предпочитая лечить скорее цифры и результаты анализов, а не самого пациента. В итоге неосознанно и неизбежно у них вырабатывается склад ума, ориентированный, скорее, на лабораторную работу». Г.Л. Фред приводит причины возникновения этой «болезни».

Первой причиной, по мнению автора, является смена ориентиров североамериканской медицины, наступившая, по существу, в течение одного поколения. Он пишет: В 50-е годы прошлого столетия «...в обществе были другие ценности и приоритеты, а такие качества медика, как каждодневный труд, профессиональная гордость, долг, преданность делу, высокая ответственность, стремление к совершенствованию, были нормой». Тогда «студенты-медики, стремящиеся стать высококласными специалистами, учились у преподавателей использовать в своей работе ум и сердце». Г.Л. Фред считает, что в настоящее время утрачена сама сущность врачевания — гуманизм.

Второй причиной, обуславливающей гипоскиллию, автор называет особенности организации американского здравоохранения, «вынуждающей врачей обслуживать максимальное количество пациентов за минимальное количество минут и за минимальное количество долларов»... В результате, пишет профессор, «мы маршируем под звуки бюрократических барабанов, мы утратили свою автономию, наш престиж катится по спирали вниз, а наш профессионализм в упадке». Подчеркнем,

что в США (где медицинское обслуживание традиционно развивалось как бизнес) ваш доктор — не ваш друг, а бизнесмен, продающий свои услуги, конкурирующие на соответствующем рынке и обеспечивающие тем самым быстрое развитие рынка этих услуг. А современные американские философы вообще оценивают отношения между больным и врачом как рыночные, подобно складывающимся взаимоотношениям между покупателем говядины и продавцом, причем продавец оставляет за собой право продавать мясо не всегда первого сорта.

В качестве третьей причины Г.Л. Фред указывает «порочную» систему обучения, которая выражается «в сокращении отведенных на ординатуру часов, в обучении в лекционных и конференц-залах, в коридорах, за стенами больничных палат, но не у кровати больного. В результате студенты и клинические ординаторы все чаще проводят время на лекциях и клинических конференциях и все реже, и реже непосредственно общаются с больными». Автор критикует и сам преподавательский состав медицинских университетов. Он пишет: «большинство сегодняшних преподавателей медицины получили образование после 1970 г., когда был дан старт расцвету современных технологий. Медицина высоких технологий (high-tech) — это все, что они видели, знали, следовательно, все, чему они могут научить других. Не их вина, что они не понимают подлинного значения медицины высокого соприкосновения (high-touch). В настоящее время преподавательский состав медицинских американских университетов состоит из двух групп: это молодые специалисты и такие же молодые преподаватели, напичканные физическими знаниями и не имеющие практического опыта, и профессора старшего поколения, имеющие большой опыт и знания, но в узком сегменте своей специальности. Часть своего времени и те, и другие посвящают чтению лекций, написанию статей, работе в клиниках или лабораториях, поездках на различные встречи. Такая деятельность, навязанная ли она учебным заведением или принята на себя добровольно, ограничивает контакты между преподавателями и студентами. В результате студенты обращаются с вопросами и за разъяснениями к ординаторам и молодым специалистам, которые старше их всего на один-два года. И тогда складывается ситуация, когда «слепой ведет за собой слепого!» Кроме этого, преподавателями «делается акцент на сокращение рабочего дня, стремление найти собственную выгоду, на политкорректность. И в результате, медики всех уровней — от студентов, клинических ординаторов до профессоров — удовлетворяются посредственностью». В настоящее время в высшей медицинской школе почти не осталось преподавателей, «... которые поддерживают постоянные контакты со студентами-медиками и клиническими ординаторами. Их слишком мало,



чтобы идти против тиранического потока приверженцев чрезмерного использования современных медицинских технологий».

С сожалением мы и в России наблюдаем феномен гипоскиллии. Как представляется, причины ее аналогичны указанным Г.Л. Фредом. Нам хотелось бы указать и четвертую — специфичную причину, характерную только для нашей страны. Так, реалией современной России является множество «случайных» людей с дипломом врача. Приходится каждый цикл наблюдать студентов IV курса (только начинающих изучать клиническую медицину) с полным отсутствием привычки работать вообще и над медицинской литературой в частности (например, учебник, пособие, практикум, медицинские интернет-ресурсы). В ряде случаев их поведение определяется и особенностями менталитета: если же такие студенты все-таки «заходят» на занятия, то не факт, что они соизволят пойти и осмотреть больного и самостоятельно написать «добротную» историю болезни. Эти учащиеся время, отведенное на такое важное занятие как «курация больного», посвящают не обстоятельной беседе с пациентом и его детальному физическому обследованию с целью улучшить свои клинические навыки и выяснить причину заболевания, а бездарно тратят его на поиск и «фотографирование» врачебной истории болезни со списыванием из нее раздела «настоящее состояние больного». Позволим при этом отметить, что в ряде случаев такая желанная врачебная история болезни бывает написанной также учащимся — интерном или ординатором, в недавнем прошлом — студентом с аналогичными «профессиональными» установками. Полное безразличие этих студентов к изучаемой дисциплине подчас проявляется в такой уродливой форме как «осмотр» и «обследование» больного с использованием метода «диагноз через стену», когда студент, только получив пациента на курацию, уже от дверей палаты (даже не заходя внутрь) прямым следом в ординаторскую за клинической историей болезни. А некоторые из них вообще отказываются от проведения физического обследования больного под руководством преподавателя. От подобных студентов можно услышать сентенции о необязательных расспросе и осмотре больного (например, с параумбиликальной грыжей) — по их разумению достаточно назначить пациенту УЗИ, КТ или МРТ, а уже после их проведения можно с ним и поговорить. В результате эти, так и не научившиеся «работать» с больным студенты, на экзамене по практическим навыкам в конце IV курса пальпируют брюшную аорту со спины, пульсацию бедренной артерии «определяют» по ходу седалищного нерва, а артерию тыла стопы ищут на пятке. Теоретическая же часть экзамена показывает у них отсутствие каких-либо знаний по смежным дисциплинам. Эти

студенты ищут всевозможные обходные пути получения зачета и экзамена и... эти пути находят. Причины названного нами феномена — **аскиллии** могут указать подавляющее число преподавателей медицинских вузов. Перечислим их. Абсурдной, но, к сожалению, обыденной для нашей страны первопричиной появления таких «врачей», является существующая система платного образования, полностью исключающая конкурсную основу. Именно отсутствие конкурса позволяет определенным социальным группам за относительно небольшие для них суммы получать престижный «проплаченный» диплом врача. В результате в силу различных причин (воля родителей, семьи; желание иметь вообще диплом о любом высшем образовании, обретение «высокооплачиваемой» специальности) появляются насильно «засунутые» в вузы студенты, которым чужда медицинская наука и которые воспринимают обучение в «меде» лишь как тягостное обстоятельство. Подчеркнем, что российский феномен аскиллии вообще невозможно представить в Соединенных Штатах Америки в силу определенных причин. Назовем их. Так, в США дорогостоящие высшее медицинское образование с дальнейшей специализацией мало доступны людям среднего достатка, что в ряде случаев ограничивает появление случайных людей в медицине. (А молодые американцы, поставившие целью своей жизни стать высококласными специалистами — врачами, для оплаты обучения вынуждены брать крупные займы). Во-вторых, непрерывно действующая на северо-американском континенте система жесточайшего контроля уровня знаний на всех этапах (университет, специализация, врачебная практика) подразумевает добросовестную профессиональную подготовку (в частности, система списывания и подсказывания осуждена как недопустимая).

По мнению американского профессора Г.Л. Фреда (2005 г.), появившаяся в последние десятилетия «медицина высоких технологий», как правило, обходит стороной историю болезни и физическое обследование. Опираясь в основном на жалобы пациента, она прямым устремляется в область многочисленных обследований, которые обычно включают магнитно-резонансную, компьютерную томографию или и то и другое» (см. рис. 1). Именно такая «медицина» и ведет к возникновению определенного вида ятрогении, когда по ошибочным заключениям рентгенологов, специалистов по лучевой диагностике и др. не имеющий собственного клинического опыта врач, детально не исследовав больного, назначает неправильное лечение, проводит неадекватную (порой вредную) операцию.

Проанализируем сформулированные Г.Л. Фредом два подхода к обследованию больного, наблюдаемые в современной медицине.



Рис. 1. Медицина «высокого соприкосновения» и медицина «высоких технологий» по Г. Фреду (2005 г.)

### Жалобы, анамнез заболевания

Сутью «медицины высокого соприкосновения» Г.Л. Фреда является «тщательно собранный анамнез в совокупности с надлежащим физическим обследованием и критическим осмыслением полученной информации». При этом врач лишь после критического осмысления ее (анализ, синтез, свертывание информации) «определяет, какие обследования, если они вообще нужны, показаны больному» и «в первую очередь, если обследования действительно необходимы, назначаются самые простые». Автор в своей многолетней преподавательской работе использует «ослеровские» принципы обследования и лечения пациентов — (Oslerian medicine). (Справка: У. Ослер (W. Osler, 1849–1919) — английский (канадский) врач, философ, эссеист, просветитель и педагог. Он реформировал медицинское образование, внедрил в него элементы гуманитарного обучения. Является автором множества книг по кардиологии, онкологии, неврологии и семитомника «A System of Medicine»). Применение этих принципов в лечебной практике, по мнению Фреда, «дает абсолютную гарантию того, что мы лечим пациента, а не болезнь». Пожилой американский врач искренне жалеет об утрате современной американской медициной «ослеровского духа», об утрате самой сущности враче-

вания-гуманизма. Г.Л. Фред мечтает о появлении новой генерации врачей с «чувством сострадания, чистотой помыслов, здравым смыслом, которые понимают и верят, что медицина — это призвание, а не бизнес, которые способны видеть, слушать и говорить с пациентом, и будут работать так долго и так упорно, как потребуется для здоровья больного». Он мечтает о новой генерации преподавателей, «для которых пациент всегда на первом месте!».

Русская национальная медицинская школа, имеющая более чем трехсотлетний опыт детального обследования больного, не приемлет феномена гипоскиллии. Нам, современным русским врачам, также традиционно использующим анамнестический метод и тщательное физическое обследование больного для индивидуальной диагностики как морфологических, так и функциональных изменений различных органов, близки диагностические подходы американского профессора. Ведь русская школа врачей второй половины XVIII века, XIX столетия (С.Г. Зыбелин, Ф.Г. Политковский, Г.А. Захарьин) также опиралась на наблюдение, на точное знание анамнеза, на детальный расспрос больного. Директор первой (1804 г.) в России клиники (где начали преподавать у постели больного) Ф.Г. Политковский в наставлении студентам — медикам писал: «На все системы смотреть советую беспристрастными глазами, коими руководствовать должны разум и опыт. Так поступал Гиппократ и все великие мужи. Это столбовая дорога, а системы суть дороги проселочные... Вам должно слушать и видеть; но безмен рассуждения вашего всегда должен быть при вас. Взвешивайте на одном все теории и делопроизводство других. Сосите мед и оставляйте яд».

Мы, как и наши предшественники двести лет назад, учим студентов детально и тщательно обследовать хирургического больного. Так, начиная собирать жалобы и анамнез, врач должен сесть на стул рядом с кроватью больного таким образом, чтобы было удобно вести спокойную беседу. «При проведении расспроса уместно предоставить сначала слово самому больному. При этом в процессе рассказа пациента обычно удастся выявить ряд весьма ценных данных: уровень интеллектуального развития больного и степень его медицинской грамотности, отношение больного к своему заболеванию и др. Все это в дальнейшем позволяет четко определить, какие дополнительные вопросы нужно будет задать больному для уточнения анамнестических сведений и как они должны быть сформулированы. Таким образом, расспрос продолжается уже непосредственно при активном участии опрашиваемого» (А.Л. Гребенев, А.А. Шептулин, 2001 г.). Важно не перебивать пациента, не проявлять признаки нетерпения и крайней занятости «другими неотложными делами», следует уделить ему максимум внимания и потратить максимум своего свободного

времени. Ю.Г. Аляев, Н.А. Григорьев (2007 г.) вообще ссылаются на пример тибетских целителей, когда они, находясь с пациентом в течение суток, не только выясняли анамнез заболевания и жизни больного и его родственников, но и наблюдали его сон. А «учитель наших учителей» Г.А. Захарьин трагично осматривал больного не 15–20 минут, а часы. Такой «нелегкий труд» общения с больным необходим и оправдан еще и потому, что пациент ожидает от врача помощь и разрешение своих проблем. Врач должен знать, что подробное изложение пациентом анамнеза заболевания служит для него вообще катарсисом. (Справка: катарсис — греч. katharsis — термин «Поэтики» Аристотеля: очищение духа при помощи «страха и сострадания» как цель трагедии; освобождение от чего-либо; син. психокатарсис — применяемое в психоанализе З. Фрейда обозначение освобождения от невротических расстройств при аффективной реакции на вызвавшие их психотравмирующие переживания; явление катарсиса используется с целью психотерапии). В подтверждение вышесказанного следует привести высказывание Г.А. Захарьина, писавшего, что «больные вообще, за редчайшими исключениями, находятся в угнетенном настроении духа. Для самого успеха лечения врач должен ободрять больного, обнадежить выздоровлением. Иногда такое мотивированное обнадеживание сразу дает больному сон, которого не было, а, конечно, нечего объяснять, что значит покойный сон для отправления нервной системы, а, следовательно, и для всего организма». Уместно в связи с этим вспомнить изречение великого невролога В.М. Бехтерева — «Если больному после разговора с врачом не становится легче, — это не врач» (цит. по В.Э. Салищеву, 1951 г.). Мы учим молодых врачей: «Главное в отношениях между врачом и больным заключается не в том, чтобы сообщить ему полную информацию о его здоровье и прогнозе, а внушить ему уверенность, что мы сделаем все возможное и невозможное для его выздоровления, всегда оставляя ему надежду». Однако, следует помнить о реалиях современной жизни, когда обреченному богатому пациенту врач обязан предоставить возможность привести свои земные дела в порядок.

Детальный расспрос предоставляет уникальную возможность врачу представить себе личность больного. Подчеркнем, что в ряде случаев опыт общения с пациентами может дать врачу гораздо больше, чем обращение к медицинским книгам, потому что, как представляется, каждый пациент вносит определенный вклад в процесс обучения врача. Известно, что тщательно собранный анамнез позволяет восстановить ретроспективно все течение болезни и выявить причины ее возникновения, ведь врач в ходе объективного исследования фиксирует лишь последний ее момент. А способность врача изучать болезнь путем терпеливого и внимательного общения с па-

циентом не может не вызывать уважения. Если врач найдет деликатный подход к пациенту, то больной сообщит ему все необходимое. В ходе расспроса врач неизменно сталкивается с двумя сложностями: субъективностью излагаемых больным жалоб и его неадекватной оценкой отмечаемых проявлений заболевания. Ведь каждый больной, имея свое представление о значимости того или иного признака заболевания, рассказывает в первую очередь о том, что его пугает и кажется ему важным, опуская при этом малозначимые, с его точки зрения, детали. Отметим, что многие словесные показания вообще не могут быть проверены на основе лабораторного, инструментального и других методов объективного исследования. И только умелое применение при расспросе врачом законов логики, направленное на скрупулезное уточнение деталей и активное направление доктором рассказа больного, позволяет определить существенные симптомы и установить более точный диагноз.

### Надлежащее физическое обследование

Тщательно проведенное объективное исследование больного позволяет судить об общем состоянии организма и о состоянии отдельных внутренних органов. (Следует прислушаться к мнению академика Н.А. Мухина, рекомендующего «использование слова «физическое» в применении к понятию «методы обследования»: именно «физическое» вместо абсолютно бессмысленного слова «физикальное» — простой кальки с немецкого «fisisikalische», против которого резко выступали М.П. Кончаловский и Е.М. Тареев»). Для полноты объективного исследования больного его проводят **неоднократно** по определенному плану. Дополняют расспрос **основные** клинические (диагностические) методы исследования: осмотр, ощупывание, выстукивание, выслушивание, измерение. Лишь только после их применения врач может решить, какой еще из многих **дополнительных** методов (лабораторных, инструментальных) следует применить для распознавания или уточнения болезни. При этом, ряд дополнительных исследований нередко производятся не лечащим врачом, а другим специалистом. В пользу обязательного детального физического обследования больного свидетельствует тот факт, что в 55–70% вопрос о диагнозе решается благодаря анамнезу и осмотру. Дефекты физического обследования (неполное наблюдение, не использование мануальных навыков, веками накопленных нашими предшественниками и передававшими их своим ученикам) подчас приводят к трагическим ошибкам. Ведь, как справедливо отмечал классик отечественной хирургии академик В.М. Мыш (1948 г.): «...Ибо не может быть признаваемо правильным такое положение вещей, когда берущий на себя всю ответственность

оперирующий хирург являлся бы лишь слепым исполнителем оперативного вмешательства по заказу другого поставившего распознавание врача. Это, казалось бы, само собой понятно и не нуждается в специальном напоминании. Но это значит, что от хирурга требуется не только техника, не только умение оперировать, но и быть достаточно компетентным в так называемых «пограничных областях» не только внутренней медицины и хирургии, но и отпочковавшихся от хирургического дерева таких самостоятельных, например, побегов, как гинекология и урология... Недостаточно тщательно или не лично собранный анамнез; далеко не исчерпывающее, а ограничившееся только брюшной полостью обследование больного; некоторая предвзятость и излишняя самоуверенность, препятствующие строго логичной оценке и увязке клинических данных исследования; слишком большое и одностороннее доверие к данным лабораторных исследований в ущерб клиническому наблюдению и логическому умозаключению на основании всей совокупности данных, и, наконец, неиспользование полностью всех имеющихся в нашем распоряжении диагностических ресурсов, — все это и является источником не доведенных до конца распознаваний и ошибок, в коих чаще повинен сам исследующий».

### **Критическое осмысление полученной информации**

Мы, современные представители национальной медицинской школы (учившей не только навыкам как умению, но и своеобразному «навыку» клинического мышления), также как и профессор Г.Л. Фред, считаем, что грамотное физическое исследование в большей мере отражает движение мысли, а не «рук» (Н.А. Мухин, 2007 г.). Ведь профессиональное мастерство врача, основанное на основных врачебных навыках (грамотном физическом исследовании), заключается в главном — умении правильно интерпретировать полученные результаты. Врач должен уметь с помощью общенаучных методов исследования выделять значимые проявления заболевания («симптомы взвешиваются, а не подсчитываются»), проводить дифференциальный диагноз, определять оптимальный вариант обследования и метод лечения. Для критического осмысления полученных данных используют анализ, синтез, индукцию, дедукцию, аналогию, гипотезу, обобщение, систематизацию и свертывание информации. (За недостатком места в нашей лекции мы вынуждены не останавливаться подробно на вышеуказанных методах; кроме того, цель нашей статьи иная — обозначить порочные явления, отмечаемые в современной медицине). В качестве примера должного клинического мышления приведем «мнимую интуитивность» диагностических умоза-

ключений русского врача Г.А. Захарьина, которая в действительности базировалась на «изумительной медицинской эрудиции, колоссальном врачебном опыте и исключительной памяти (порой он знал о больных больше, чем ординаторы и кураторы)» (К.Е. Тарасов и др., 1989 г.). Его диагноз каждый раз был результатом напряженной длительной работы мысли, основанной на строго систематизированной, продуманной системе опроса больного («расспрос, возведенный на высоту искусства» — А. Юшар, 1844—1910) (цит. по К.Е. Тарасову и др., 1989 г.). Он не считался со временем и нередко тратил на опрос одного больного около 3 часов, и это при всей лаконичности его речи, логической ясности хода мысли и строгости системы опроса, в котором не было ничего лишнего.

Как пишет А.А. Шептулин (1977 г.), В.Х. Василенко (1897—1987) «...благодаря своему клиническому опыту и тонкой наблюдательности, обследуя больного, видел порой значительно больше других. Как-то на обходе он смотрел одного пациента, молодого человека, у которого уже при осмотре определялось одностороннее увеличение шейных лимфатических узлов. Когда Владимира Харитоновича попросили обратить внимание на шею больного (имея в виду увеличенные лимфатические узлы), он, кивнув головой, неожиданно для всех ответил: «Да, я вижу. Воротник Стокса». Нужно сказать, что никакого столь заметного отека лица, шеи и верхнего плечевого пояса не было. Просто Владимир Харитонович обратил внимание на то, что шея пациента не выглядела такой тонкой, как это можно было бы ожидать на фоне общего исхудания больного. Выявление в такой ситуации возможного увеличения у больного лимфатических узлов средостения (что в последствии было подтверждено) имело для Владимира Харитоновича гораздо большее диагностическое значение, чем констатация очевидного увеличения лимфатических узлов шеи...».

Мы с сожалением должны констатировать, что настоящее время врач все более становится безличностным гарантом обеспечения медицинской помощи. При этом правомерность, своевременность и адекватность его действий оценивается с точки зрения соответствия его лечебных мероприятий установленному медицинскому стандарту. Так, работающий по этим стандартным алгоритмам лечения доктор называет пятидесятилетний постулат «Врач, лечи не болезнь, а больного» глупостью («Медицинская газета», апрель 2011 г.). К большому сожалению, существующие медицинские стандарты не предусматривают отношения врача к больному как к индивидуальной личности. Ведь известно, что индивидуализация включает особый подход для каждого организма, применение своей и только своей индивидуализированной системы оздоров-



ления с учетом возраста, пола, национальности, духовности, биоритмики организма и гелиофизической ритмики природы. Мы можем допускать медицинские стандарты, работающие по принципу армейских уставов, лишь в двух случаях: когда «некогда думать» и «нечем думать». Ведь, как представляется, у носителя врачебной профессии, как одной из свободных, традиционно предполагается высокий интеллектуальный уровень и, соответственно, неординарный подход к неординарной личности — больному.

Мы также как и наш американский коллега вынуждены констатировать, что отношения между врачом и пациентом становятся все менее личностными — они перестают быть патерналистскими (О.В. Летов, 2001 г.). (Справка: патернализм (от лат. *pater* — «отеческий») — особенность социальных взаимоотношений на производстве, за счет которых работник чувствует, что он принадлежит к единой семье, и организация о нем заботится. Подобное чувство общности создается за счет особых мероприятий — И.М. Кондаков, 2007 г.). А ведь русская медицинская школа традиционно исходила из незыблемого постулата, что пациент — прежде всего человек, находящийся под гнетом своей болезни и безоружный перед ней. При этом ведение тяжелых больных и обреченных пациентов требует от доктора особых душевных усилий. И поэтому врач должен быть не только целителем, но и священником, актером и добрым советником. В последние 20–30 лет язык медицины, должный включать и включавший ранее в себя надежду, утешение, силу и храбрость, существенно изменился. В настоящее время врач уже не в состоянии хранить в своей памяти знания о частной жизни своих пациентов, характере их взаимоотношений в семье или на работе — он уже не вправе говорить о своих пациентах «мои пациенты», а пациенты о враче — «мой врач». Изменения в языке медицины и методах исследования больного способствуют увеличению разрыва между врачом и пациентом. «Призыв к старому доброму врачу — это не призыв к старому доброму человеку с маленьким черным саквояжем и небогатым выбором безвредных (и бесполезных) лекарств, но скорее стремление к общению на едином языке» (J. Lowenstein, 1997 г.). А ведь менее, чем век назад для русской и европейской медицинских школ были характерны совсем иные отношения между врачом и пациентом... Так, М.М. Дитерихс (1871–1941, профессор хирургии Киевского и Крымского университетов) в своей книге «Душа хирурга (из записок старого врача)» рассказал о случае из практики своего старого товарища — врача. «...Случай был таков: потерявшая недавно любимого мужа, молодая вдова привезла своего единственного сына, кадета лет 13–14, в лечебницу на второй день после перфорации воспаленного червеобразного отростка.

Мальчик был в крайне тяжелом состоянии и ничто уже не могло его спасти. Хирург почти не отходил от его ложа, окружая больного возможными заботами и помощью. Сделано было решительно все возможное, но тщетно: на 5-й день ребенок погиб. Когда врач закрывал ему глаза, обездоленная этим новым, роковым ударом мать, ожидавшая с минуты на минуту трое мучительных, бесконечно долгих суток, упала на колени и стала молиться. Конец ее безутешно горестной молитвы шепотом был приблизительно таков: «Не мне, Господи, судить, имел ли ты право отнять у меня все, что я любила, все, что привязывало к жизни. Ты дал, Ты и взял. Да будет Твоя святая воля, но благодарю Тебя, Боже, за то, что мой Андрюша скончался на руках N.N.». «Выше этой награды я не получал никогда», — тихо закончил свой рассказ мой товарищ. Он был прав — большего и получить нельзя. Такие слова матери не забудутся, и на смертном одре после тяжелой, богатой эмоциями жизни усталый хирург вспомнит их с отрадой. Да, недаром он прожил жизнь, не напрасно обгагрив свои руки в братской крови — ими он облегчал страдания больных, ими излечивал недуги близких, выполняя этим долг честного человека — собрата...»

Для исправления сложившейся ситуации считаем необходимым воспитывать в студентах ответственное отношение к выбранной медицинской профессии. Приведем высказывание великого Т. Бильрота, профессора хирургии (1829–1894), испытывавшего горькое разочарование из-за несовершенства своих знаний, не позволявшего ему излечивать обратившихся к нему тяжелых больных. В самосовершенствовании медика-студента, молодого врача он видел единственный выход из создавшейся ситуации. Более 130 лет тому назад он писал: «...Вы видите, что следует много работать, много учиться; но с терпением и прилежанием вы достигнете всего. Терпение и прилежание составляет *conditio sine qua non* изучения медицины... Слово «студент» происходит от «*studere*», учиться; поэтому вы должны заниматься очень усердно. Учитель указывает вам только на то, что ему кажется самым необходимым; он дает только направление вашим занятиям. То, что он вам передаст положительного, вы можете записать и унести с собой домой; но чтобы это положительное перешло в ваше сознание, чтобы оно стало вашей духовной собственностью, этого вы можете достигнуть только собственной умственной работой, а эта умственная переработка и есть то, что называется «изучением», *studium*. Если же вы останетесь только пассивными участниками в приобретении ваших знаний, то, конечно, вы можете со временем сделаться «ученым педантом», но в таком случае знания ваши никогда не будут живы и производительны, и вы никогда не сделаетесь хорошим «практическим врачом». Старайтесь, поэтому, ус-

воить себе все ваши наблюдения, сделать их вашим личным достоянием и постоянным предметом размышлений, — тогда вы наверное почувствуете истинное удовольствие и наслаждение от такого рода умственной работы! Как превосходно выразился Гете в письме к Шиллеру, «любовь, преданность, сочувствие к происходящему перед нами есть единственное реальное в жизни, дающее результаты, все же остальное суета и порождает только суетность».

Беззаветную преданность к избранной специальности Т. Бильрота разделил его «внук» по научной школе немецкий профессор — хирург Ф. Зауэрбрух (1875—1951), для которого хирургия также являлась делом всей жизни, он ей отдал лучшие свои годы. Требуя от студентов самоотверженного отношения к медицинской науке и глубоких знаний предмета, Ф. Зауэрбрух был строгим и взыскательным экзаменатором, порой доходившим до суровости. Рассказывали, как Ф. Зауэрбрух однажды экзаменовал студента у себя в автомобиле и, когда завез его за 50 километров от города, высадил, заявив: «Вы провалялись».

Полностью разделяя сказанное Т. Бильротом, мы считаем необходимым, обращаясь к современному отечественному медицинскому студенчеству, сказать следующее: постоянно совершенствуйте свои знания, никогда не пренебрегайте советом и помощью как своих коллег, так и мнением консультантов смежного профиля. Стремитесь стать не только врачом, но и священником, поваром, юристом, а также — актером, педагогом и дипломатом. Вы должны еще обладать навыками и упорством художника, скульптора и швеи, а также философа-стойка. И помните, врач должен любить своих пациентов — а это, наверное, самое трудное! Будьте терпеливы, настойчивы и успешны!

В подтверждение приведем представление русского поэта И. Северянина (И.В. Лотарев, 1887—1941) об истинном образе врача.

#### ПОЭЗА СОСТРАДАНИЯ (1921 г.)

*Жалейте каждого больного  
Всем сердцем, всей своей душой,  
И не считайте за чужого,  
Какой бы ни был он чужой,*

*Пусть к вам потянется калека,  
Как к доброй матери — дитя;  
Пусть в человеке человека  
Увидит, сердцем к вам летя.*

*И, обнадеев безнадеежностью  
Все возлюбя и все прошив,  
Такую проявите нежность,  
Чтоб умирающий стал жив!  
И будет радостна вам снова  
Вся эта грустная земля.  
Жалейте каждого больного,  
Ему сочувственно внемля.*

#### Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорьев Н.А. Врач и больной: что их связывает? // Медицинская академия. — 2007. — № 6 (2351).
2. Бильрот Т. Общая хирургическая патология и терапия. Руководство для учащихся и врачей. Лекция. — СПб., 1879.
3. Вересаев В.В. Записки врача. — М., 2010.
4. Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Непосредственное исследование больного. — М., 2001.
5. Дитерихс М.М. Душа хирурга (из записок старого врача). — Л., 1925.
6. Кондаков И.М. Психология. Иллюстрированный словарь. — 2 изд., доп. — СПб., 2007.
7. Летов О.В. Проблемы медицинской этики в XX веке // Философия в XX веке: В 2-х частях. — Ч. 1. — М., 2001. — С. 150—167.
8. Мухин Н.А. От «гимна Ослеру» к нашей «суровой» действительности // Медицинская академия. — 2007. — №5 (2350).
9. Мыш В.М. Очерки хирургической диагностики. — Новосибирск, 1948. (Цит. по: Хирургия. — 1991. — № 11. — С. 140—146).
10. Салищев В.Э. Записки хирурга. — М., 1951. — 68 с.
11. Тарасов К.Е., Великов В.К., Фролова А.И. Логика и семиотика диагноза (методологические проблемы). — М., 1989. — 272 с.
12. Телечкин И.А. Немецкий хирург Фердинанд Зауэрбрух // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 70—71.
13. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Кузнецов Н.А., Родионова А.М., Черноусов Ф.А. Гипоскиллия, аскиллия — реалии современной медицины // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2012. — № 1. — С. 72—78.
14. Хирургические болезни: учебник / под ред. А.Ф. Черноусова — М., 2010. — 664 с.
15. Шептулин А.А. Вспоминая В.Х. Василенко. — М., 1997. — С. 183—189.
16. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В трех томах. — М., 1982.
17. Lowenstein J. The midnight meal and other essays about doctors, patients, and medicine. — New Haven, 1997. — 128 p.

**Е.Н. Жиренкина,**  
младший научный сотрудник лаборатории  
эпиднадзора за протозоозами отдела медицинской  
протозоологии Института медицинской  
протозоологии и тропической медицины  
им. Е.И. Марциновского Первого Московского  
государственного медицинского университета  
им. И.М. Сеченова

**E.N. Zhirenkina,**  
minor research fellow of the laboratory  
of protozoiasis surveillance of the Department  
of medical protozoology of the Institute of medical  
protozoology and tropical medicine  
named after E.I. Martsinovsky  
(the First Sechenov MSU)

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЙШМАНИОЗОВ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЙШМАНИОЗОВ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Екатерина Николаевна Жиренкина, младший научный сотрудник лаборатории эпиднадзора за протозоозами отдела медицинской протозоологии

Адрес: 119830, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 20.

Телефон: +7(903)787-76-88

E-mail: snumb@mail.ru

**Аннотация.** Метод полимеразной цепной реакции широко применяется в изучении различных аспектов лейшманиозов. Для диагностики заболевания, скрининговых исследований и идентификации возбудителя возможно использовать различные биологические материалы. Видовая идентификация лейшманий важна не только для выбора препаратов для лечения, но и для эпидемиологических исследований, чтобы определить меры профилактики.

**Annotation.** The method of polymerase chain reaction is widely used in studying of various aspects of leishmaniasis. For the diagnosis of disease, screening research and identification of the causative agent a variety of biological materials may be used. The species identification of *Leishmania* is important not only for a choice of drugs for the treatment of disease, but for epidemiological studies, for identification of different ways of preventing it.

**Ключевые слова.** ПЦР, лейшманиоз, *Leishmania*, паразитарные заболевания.

Key words. PCR, leishmaniasis, *Leishmania*, parasitic diseases.

Лейшманиозы — трансмиссивные паразитарные болезни человека и животных, вызываемые простейшими рода *Leishmania*, которые передаются кровососущими двукрылыми насекомыми — москитами рода *Phlebotomus* в Старом Свете и москитами рода *Lutzomyia* в Новом Свете. Лейшманиозы широко распространены в тропическом, субтропическом и частично в умеренном поясах всех континентов, за исключением Австралии.

Риску заражения ежегодно подвергается около 350 млн человек. Лейшманиозы зарегистрированы в 88 странах, регулярные сообщения о случаях заболевания людей лейшманиозами поступают из 33 стран. Потенциально опасной по лейшманиозам территорией России является Северный Кавказ. В

настоящее время в России регистрируются только завозные случаи.

Лейшманиозы вызывают широкий спектр болезней, которые определяются видом паразита и статусом организма хозяина. Признаки лейшманиозов могут быть переменчивы, поэтому обнаружение и видовое определение паразита крайне важны для выбора лечения и для эпидемиологических исследований, чтобы определить меры профилактики, а также для установления сроков исчезновения паразитов при лечении [21]. Все виды *Leishmania*, патогенные для человека, морфологически практически не различимы и идентификация традиционным прямым обнаружением паразитов при микроскопировании или культивировании невозможна. Ча-

сто виды *Leishmania* идентифицируют на основании их географического распределения и клинических проявлений болезни. Однако географическое происхождение — неадекватный критерий в эндемичных областях, так же как в эндемичных областях, где циркулирует несколько видов *Leishmania*. Идентификация видов, основанная только на клинических симптомах, может быть проблематичной, так как несколько видов вызывают и кожную и кожно-слизистую болезнь (*L. braziliensis*, *L. aethiopica*), в то время как другие вызывают и висцеральную, и кожную болезнь (например, *L. donovani* комплекс), а также могут иметь сходные клинические проявления с другими заболеваниями.

Метод ПЦР применим для прямой диагностики и идентификации паразита различных клинических проявлений лейшманиоза. С 1989 г. опубликовано более 400 статей, посвященных диагностике лейшманиозов, в которых описаны протоколы исследований, строение генома лейшманий, результаты обследований [28].

Несмотря на многообещающие достоинства, применение ПЦР лимитировано укомплектованностью лаборатории, требуется специализированное оборудование на всех этапах — выделения ДНК, амплификации и обнаружения продукта реакции.

ПЦР диагностика может быть низкотехнологичной (минимум оборудования), средней (обычная ПЦР лаборатория — с большим набором лабораторного оборудования) и высокотехнологичной (ПЦР в реальном времени — продукты ПЦР анализируются во время их амплификации в закрытых пробирках, исключая контаминацию). Высокотехнологичные методики требуют одной единственной установки. Преимущество ПЦР «в реальном времени» — это быстрота и высокая пропускная способность, но такое оборудование сравнительно дорого и рабочие затраты остаются высокими [10].

Первоначально система видоидентификации с помощью ПЦР разрабатывалась на основе выявления видоспецифичной ДНК с праймерами, комплементарными этой ДНК, что предполагало предварительное клонирование и секвенирование ДНК. У разных праймеров разная специфичность, так как каждая пара праймеров направлена на разные последовательности, которых от 200–300 до  $10^4$  копий на клетку [21]. В очагах удобно собрать клинические образцы (красный костный мозг, лимфатические узлы, кровь и кожные соскобы на предметных стеклах, фильтровальной бумаге), они хорошо сохраняются и могут быть доставлены в диагностическую лабораторию [9, 33, 34].

Идентификация возбудителей лейшманиозов становится все более актуальной в связи с новыми аспектами их эпидемиологии и изменениями в паразитарных системах в результате антропогенной трансформации естественных биоценозов [2].

Развитие метода ПЦР идентификации привело к использованию универсальных праймеров, позволяющих без знания ДНК-последовательности амплифицировать повторяющиеся видоспецифичные последовательности ДНК [29]. Каждый вид лейшманий — *L. major*, *L. gerbilli*, *L. turanica* — характеризуется своим, качественно различным ПЦР-паттерном [1].

В настоящее время изоэнзимный анализ — «золотой стандарт» для дифференцирования видов *Leishmania*. Однако эта техника сложна, трудоемка, требует предшествующего культивирования в пробирке, и только некоторые лаборатории мира могут выполнить этот анализ. Широко используется система Монпелье (MON), которая основана на анализе 15 ферментов [31]. Система Лондонской школы гигиены и тропической медицины (LON) основана на анализе электрофоретической подвижности 13 ферментов [20]. Альтернативно используют метод мультислокусного микросателлитного типирования [16]. Используя панель из 14 микросателлитных маркеров, был проанализирован 141 штамм *L. infantum* из Испании, Португалии и Греции, из них 107 штаммов были определены как MON-1 [19]. В 2009 г. идентифицировали возбудителя от больных ВЛ из Узбекистана и Таджикистана как самостоятельный кластер MON-1 [5]. Восемь штаммов лейшманий, выделенных от собак в Узбекистане, были идентичны идентифицированным от людей в изучаемой области [18].

Непосредственно из клинических образцов возможно изолировать ДНК и идентифицировать, а также обнаружить популяционные отличия [12]. Положение на генетическом дереве 21 штамма *L. donovani* показало корреляцию между генотипами и географическим происхождением штаммов [34].

Метод ПЦР-RFLP внутренней транскрибируемой области (ITS) может обнаружить штаммовые специфичные вариации. У разных видов лейшманий наблюдаются различные уровни генетических вариаций (*L. tropica* > *L. aethiopica* > *L. major* > *L. donovani*) [37]. Лейшманий стремительно эволюционировали в ITS рибосомальных оперонах, которые разделялись генами, кодирующими ssu (малую субъединицу) рРНК и 5.8S рРНК (ITS1), 5.8S РНК и lsu (большую субъединицу) рРНК (ITS2). Размер полиморфных амплифицируемых ITS областей был определен у нескольких видов лейшманий. Наибольший продукт  $\approx 1150$  п.н. обнаружен у *L. major*, в то время как у комплексов *L. braziliensis* и *L. mexicana* наименьший  $\approx 960$  п.н. [23]. Последующий рестрикционный анализ амплифицируемых областей позволяет идентифицировать даже неизвестный изолят на уровне вида, обнаружить межвидовые различия. Таким способом обнаружили различия в ITS1 у 64 изолятов *L. donovani* из эндемичных очагов Судана [12]. Идентифицировали 29 штаммов «ком-



плекса *L. tropica*» из различных географических областей Старого Света [36].

Идентифицировали все виды *Leishmania* рестрикцией (с энзимом Hae III) продуктов амплификации ITS1, используя клинические образцы, а также коллекционные неокрашенные и окрашенные по Романовскому—Гимзе мазки [9, 33, 34, 35]. После этих публикаций провели подобные исследования с рядом модификаций [12].

В сложных, нетипичных случаях диагноз можно поставить только по данным ПЦР [8, 24]. ПЦР показала хорошие результаты диагностики лейшманиозов и у ВИЧ+-пациентов [13].

Применение ПЦР эффективно для выделенной ДНК из гистологических и постоянных препаратов на предметном стекле. Достоверность анализов не изменялась даже после нескольких лет коллекционирования, что имеет большое значение для ретроспективного изучения статистически значимых образцов [4].

Метод ПЦР показал хорошие результаты при сравнении разных методов диагностики: чувствительность микроскопии — от 55 до 90%; культурального метода — от 55 до 76%, серологических методов — от 63 до 85%, специфичность — 82,5–100%; чувствительность ПЦР — от 85,2 до 98,5%, специфичность — 100% [6, 11, 22, 26]. Разная чувствительность ПЦР объясняется несколькими факторами: применением разных праймеров, разными способами выделения ДНК (применение разнообразных коммерческих наборов разных производителей), материалом исследования.

Сбор периферической крови менее травматичен, чем получение пунктата костного мозга, селезенки или лимфатического узла, но паразиты в таком образце ниже, и кровь может содержать ингибиторы ПЦР [29]. Кровь, собранная из пальца, может использоваться для скрининговых исследований людей [23]. В Узбекистане подобное скрининговое исследование показало высокий процент (43,6%) ПЦР-положительных детей без клинических симптомов ВЛ [3].

Предел обнаружения ДНК *L. infantum* составляет 200 пг на реакцию. В образцах крови возможно обнаружить минимум 0,5 паразитов на реакцию [12]. В лаборатории ИМП и ТМ им. Е.И. Марциновского адаптирован режим реакции, позволяющий обнаружить ДНК одной клетки паразита в препарате [3].

В отношении бессимптомного лейшманиоза собак ПЦР является также перспективным методом [14]. При диагностике ВЛ у собак наблюдалась разная чувствительность образцов, собранных от одного животного [32]. Для скрининговых исследований собак более показательна ПЦР с пунктатом лимфатических узлов, чем с периферической кровью [27].

У собак ПЦР конъюнктивальной жидкости глаз показывает хорошую чувствительность (92%) и

специфичность (100%) в обнаружении ВЛ. Эти образцы легко собрать [26]. Паразиты могут достигнуть глаз только с кровеносным током — удивительно то, что только 17% образцов сыворотки крови в то же самое время были положительны [30].

Уровни зараженности москитов лейшманиями в очагах ВЛ очень низки (0,01–1%) даже в эндемичных областях. Методом ПЦР в москитах были идентифицированы следующие ДНК *Leishmania*: *L. major* в *P. papatasi* [25], *L. infantum* в *P. major* [7], *Ph. perfiliewi* и *Ph. syriacus* [15] и *L. donovani* в *P. argenteipes* в Старом Свете; *L. mexicana* в *Lu. ayacuchensis* и *Lu. ovallesi*, *L. amazonensis* в *Lu. longipalpis*, *L. infantum chagasi* в *Lu. longipalpis* и *Lu. almerioi*, *L. peruviana* в *Lu. peruensis*, *L. (V). naiffi* в *Lu. tortura* и *L. (V). braziliensis* в *Lu. ovallesi*, *Lu. gomezi* и *Lu. neivai* в Новом Свете [17].

Дальнейшее развитие ПЦР должно быть направлено на упрощение в использовании и повышении рентабельности, особенно в отдаленных бедных районах, где лейшманиоз является эндемичным [28]. Главная проблема — стандартизация и оптимизация реакции [11]. Рекомендовано использовать контроль выделения, стандартный положительный контроль, внутренние лабораторные контроли, дублирование реакций и участие в программе внешнего контроля качества [28].

Наиболее перспективными направлениями в изучении лейшманиозов методом ПЦР являются следующие: совершенствование диагностики заболеваний, определение видовой принадлежности возбудителей, особенности эпидемиологии и эпизоотологии очагов, выявление возбудителей лейшманиозов в организме переносчиков — москитов, выявление механизмов устойчивости к лекарственным препаратам, разработка новых менее токсичных лекарственных препаратов для лечения и, возможно, химиопрофилактики.

## Список литературы

1. Булат С.А., Стрелкова М.В., Сысоев В.В. Идентификация маркерных штаммов *Leishmania major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* методом полимеразной цепной реакции с универсальным праймером // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1992. — № 1. — С. 21–22.
2. Гончаров Д.Б., Сафьянова В.М., Гибода М. и др. Анализ антигенной структуры мембранного комплекса лейшманий // Мед. паразитология и паразитар. болезни. — 1994. № 1. — С. 3–8.
3. Жиренкина Е.Н., Понировский Е.Н., Стрелкова М.В. и др. Особенности эпидемиологии висцерального лейшманиоза в Папском районе Наманганской области Узбекистана, выявленные при обследовании детей методом ПЦР // Мед. паразитология и паразитар. болезни. — 2011. — № 3. — С. 37–41.

4. *Иванова Н.В., Морозов Е.Н., Кукина И.В. и др.* Последовательность ITS1, 5.8S и ITS2 рДНК А-типа *Plasmodium vivax* и разработка метода ретроспективной ПЦР-диагностики малярии по окрашенным препаратам крови «Толстая капля» // Мол. биология. — 2001. — № 35. С. 515–525.
5. *Alam V.Z., Kovalenko D.A., Kuhls K. et al.* Identification of the agent causing visceral leishmaniasis in Uzbeki and Tajiki foci by analysing parasite DNA extracted from patients' Giemsa-stained tissue preparations // Parasitology. — 2009. — Vol. 136. — P. 981–986.
6. *Antinori S., Calattini S., Longhi E. et al.* Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral Leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: A single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature // Clinical Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 44. — P. 1602–1610.
7. *Azizi K., Rassi Y., Javadian E. et al.* First detection of *Leishmania infantum* in *Phlebotomus* (Larroussius) major (Diptera: Psychodidae) from Iran // J. Med. Entomol. — 2008. — Vol. 45. — P. 726–731.
8. *Casolari C., Guaraldi G., Pecorari M. et al.* A rare case of localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in an immunocompetent Italian host // Eur. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 6. — P. 559–561.
9. *Davila A.M., Momen H.* Internal-transcribed-spacer (ITS) sequences used to explore phylogenetic relationships within *Leishmania* // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 2002. — Vol. 94. — P. 651–654.
10. *Deborggraeve S., Claes F., Laurent T. et al.* Molecular dipstick test for diagnosis of sleeping sickness // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44. — P. 2884–2889.
11. *Deborggraeve S., Laurent T., Espinosa D. et al.* A simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of Leishmaniasis // The Journal of Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 198. — P. 1565–1572.
12. *El Tai N.O., Osman O.F., el Fari M. et al.* Genetic heterogeneity of ribosomal internal transcribed spacer (its) in clinical samples of *Leishmania donovani* spotted on filter paper as revealed by single-strand conformation polymorphisms (sscp) and sequencing // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2000. — Vol. 94. — P. 575–579.
13. *Gatti S., Gramegna M., Klersy C. et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis: The sensitivities and specificities of traditional methods and a nested PCR assay // Ann. Trop. Med. and Parasitol. — 2004. — Vol. 98(7). — P. 667–676.
14. *Iniesta L., Fernandez-Barredo S., Bulle B. et al.* Diagnostic techniques to detect cryptic leishmaniasis in dogs // Clin. and Diagn. Lab. Immunol. — 2002. — Vol. 9(5). P. 1137–1141.
15. *Jaffe C.L., Baneth G., Abdeen Z.A. et al.* Leishmaniasis in Israel and the Palestinian Authority // Trends in Parasitology. — 2004. — Vol. 20(7). — P. 328–332.
16. *Jamjoom M.B., Ashford R.W., Bates P.A. et al.* Towards a standart battery of microsatellite markers for the analysis of the *Leishmania donovani* complex // Ann. Trop. Med. and Parasitol. — 2002. — Vol. 96(3). — P. 265–270.
17. *Kato H., Gomez E.A., Cáceres A.G. et al.* Molecular epidemiology for vector research on leishmaniasis // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2010. — Vol. 7. — P. 814–826.
18. *Kovalenko D., Razakov Sh., Ponirovsky E. et al.* Canine leishmaniosis and its relationship to human visceral leishmaniasis in Eastern Uzbekistan // Parasites & Vectors. — 2011. — Vol. 4. — P. 58–63.
19. *Kuhls K., Chicharro C., Cañavate C. et al.* Differentiation and gene flow among european populations of *Leishmania infantum* MON-1 // PLoS. Negl. Trop. Dis. — Vol. 2(7).
20. *Le Blancq S.M., Peters W.* *Leishmania* in the Old World: 4. The distribution of *L. donovani* sensu lato zymodemes // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1986. — Vol. 80. — P. 367–377.
21. *Marfurt J., Nasereddin A., Niederwieser I. et al.* Identification and differentiation of *Leishmania* species in clinical samples by PCR amplification of the miniexon sequence and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis // Journal of clinical microbiology. — 2003. — Vol. 41(7). — P. 3147–3153.
22. *Moaddeb A., Alborzi A., Behzad-Behbahani A. et al.* Early diagnosis of visceral leishmaniasis by using polymerase chain reaction method on whole blood. Third World Congress on Leishmaniosis. Palermo-Terrasini Sicily, 2005.
23. *Osman O.F., Oakam L., Zijlstra E.E. et al.* Evaluation of PCR for diagnosis of visceral leishmaniasis // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 2454–2457.
24. *Paradisi M., Grosso M.G., Angelo C. et al.* Un caso di leishmaniosi lupoide in eta pediatrica diagnosticata mediante PCR // Minerva pediat. — 2001. — Vol. 53(1). — P. 33–37.
25. *Parvizi P., Mauricio I., Aransay A.M. et al.* First detection of *Leishmania major* in peridomestic *Phlebotomus papatasi* from Isfahan province, Iran: comparison of nested PCR of nuclear ITS ribosomal DNA and semi-nested PCR of minicircle kinetoplast DNA // Acta Trop. — 2005. Vol. 93. — P. 75–83.
26. *Piarroux R., Gambarelli F., Dumon H. et al.* Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture and serology for diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompromised patients // Journal of Clinical Microbiology. — 1994. — Vol. 32(3). — P. 746–749.
27. *Reale S., Maxia L., Vitale F. et al.* Detection of *Leishmania infantum* in dogs by PCR with lymph node aspirates and blood // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. P. 2931–2935.
28. *Reithinger R. and Dujardin J.-C.* Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications // Journal of Clinical Microbiology. — 2007. — Vol. 45(1). — P. 21–25.
29. *Reithinger R., Quinnell R.J., Alexander B. and Davies C.R.* Rapid detection of *Leishmania infantum* infection in dogs: comparative study using an immunochromatographic dipstick test, enzyme-linked immunosorbent assay, and PCR // Journal of Clinical Microbiology. — 2002. — Vol. 40(7). — P. 2352–2356.

30. *Reithinger R., Lambson B.E., Barker D.C. et al.* Leishmania (Viannia) spp. dissemination and tissue tropism in naturally infected dogs (*Canis familiaris*) // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2002. Vol. 96. P. 76–78.
31. *Rioux J.A., Lanotte G., Serres E. et al.* Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification // *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* — 1990. — Vol. 65. — P. 111–125.
32. *Rodgers M.R., Stephen J. and Wirth D.F.* Amplification and diagnosis of leishmania // *Exp. Parasitol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 267–275.
33. *Schonian G., Akuffo H., Lewin S. et al.* Genetic variability within the species *Leishmania aethiopica* does not correlate with clinical variations of cutaneous leishmaniasis // *Molecular and Biochemical Parasitology.* — 2000. — Vol. 106. — P. 239–248.
34. *Schonian G., El Fari M., Lewin S. et al.* Molecular epidemiology and population genetic in *Leishmania* // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2001. — Vol. 190. — P. 61–63.
35. *Schönian G., Nasereddin A., Dinse N. et al.* PCR diagnosis and characterization of *Leishmania* in local and imported clinical samples // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* — 2003. — Vol. 47(1). — P. 349–358.
36. *Schonian G., Schnur L., El Fari M. et al.* Genetic heterogeneity in the species *Leishmania tropica* revealed by different PCR-based methods // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2001. — Vol. 195. — P. 217–224.
37. *Schonian G., Schweynoch C., Zlateva K. et al.* Identification and determination of the relationships of species and strains within the genus *Leishmania* using single primers in the polymerase chain reaction // *Mol. Biochem. Parasitol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 19–29.

**Д.В. Тихонова,**  
старший преподаватель кафедры тропической  
медицины и паразитарных болезней Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**D.V. Tikhonova,**  
senior lecturer of the chair of tropical medicine and para-  
sitic diseases of the First MSU  
named after I.M. Sechenov

## ПРОБЛЕМА БЛАСТОЦИСТОЗА В МИРЕ

## THE PROBLEM OF BLASTOCYSTOSIS IN THE WORLD

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Дина Валерьевна Тихонова,** старший преподаватель кафедры тропической медицины и паразитарных болезней  
**Адрес:** 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2  
**Телефон:** 8 (495) 609-14-00 (доб. 2151)

**Аннотация.** По данным ВОЗ, в России ежегодно регистрируется около 2 млн больных паразитарными болезнями. Известно, что кишечные паразиты оказывают выраженное действие на макроорганизм, в частности снижают и угнетают формирование и сохранение иммунитета.

Доказана роль некоторых гельминтозов и протозоозов (лямблиоз, криптоспориоз) в развитии дисбиоза, сопровождающегося нарушением биоценологических взаимоотношений между патогенными бактериями и нормальной кишечной микрофлорой, что является одним из важнейших факторов, влияющих на развитие многих заболеваний, особенно имеющих хроническое течение.

В связи с этим особую актуальность приобретает широко распространенная протозойная инвазия, обусловленная паразитированием в толстом кишечнике простейших *Blastocystis hominis*. Установлено, что бластоцистная инвазия сопровождается дисбиотическими нарушениями микробиоценоза кишечника. Бластоцисты обнаруживаются при хронических дерматозах, диарейном синдроме.

Особенно актуальной проблема бластоцистоза становится в связи с резким увеличением ВИЧ-инфицированных, так как у иммунокомпроментированных лиц *Blastocystis hominis* могут вызывать хронические поражения пищеварительной системы.

В постановке диагноза бластоцистоза ведущую роль играет обнаружение бластоцист в кале микроскопическим и культуральным методом (выявление бластоцист при посеве кала). К сожалению, у существующих методов есть ряд недостатков: низкая чувствительность микроскопии с окраской, длительность культуральной диагностики. В то же время диагностика бластоцистоза затруднена обилием различных морфологических форм бластоцист. В связи с этим существует необходимость в современных высокочувствительных методах лабораторной диагностики паразитозов.

**Annotation.** According to World Health Organization data about 2 m. patients with parasitic diseases are recorded in Russia yearly. It is known that the intestinal parasites render the expressed influence on the macroorganism, in particular they lower and depress the forming of immunity. It is proved the role of some helminthiases and parasitic protozoa (giardiasis, cryptosporidiosis) in the development of dysbiosis, which is one of the important factors, that influences the development of many illnesses, especially those which have chronic course. In connection with this, special urgency acquires widespread parasitic protozoa, caused by parasitism of simplest *Blastocystis hominis* in the thick bowels. It is established that invasion of *B. hominis* is accompanied by the dysbiosis of bowels. *B. hominis* are revealed with chronic dermatitis and diarrhea.

The problem of Blastocystosis has become especially urgent in connection with the sharp increase of AIDS infected, since *B. hominis* can cause chronic diseases of digestive system. In the formulation of diagnosis of Blastocystosis the leading part plays the detection of *B. hominis* in feces by microscopic and cultural method. Unfortunately, the existing methods have a number of drawbacks: low sensitivity of microscopy with painting, the duration of cultural diagnostics. At the same time the diagnostics of Blastocystosis is hindered by the abundance of various *B. hominis* morphological forms. In connection with this there is a need for the contemporary highly sensitive methods of laboratory diagnostics of parasitic protozoa.

**Ключевые слова.** Бластоцистоз, *Blastocystis hominis*, протозоозы, гельминтозы, хронические дерматиты, диарейный синдром, микроскопия, культуральный метод.

**Key words.** Blastocystosis, *Blastocystis hominis*, parasitic protozoa, helminthiases, chronic dermatitis, diarrhea, microscopic, cultural method.



Известно, что кишечные паразитозы представляют актуальную эколого-медико-социальную проблему. Заболеваемость паразитарными болезнями в Российской Федерации (РФ) остается значительной на протяжении 90-х годов и в начале XXI века. Паразитарные болезни сохраняют лидирующее положение в структуре заболеваемости населения РФ среди всего комплекса инфекционных и паразитарных болезней (за исключением гриппа и ОРВИ). В стране ежегодно официально регистрируется более 1,3 млн больных паразитозами, среди которых отмечается рост заболеваемости кишечными протозоозами [15].

Наиболее известными возбудителями кишечных расстройств протозойной природы являются *Entamoeba histolytica*, *Lambia intestinalis* (*Giardia lamblia*) и *Cryptosporidium parvum* [4, 10].

В последние годы особую актуальность приобретает широко распространенная «новая» протозойная инвазия — бластоцистоз, обусловленная паразитированием преимущественно в толстой кишке простейших *Blastocystis hominis* [21].

Простейшие *Blastocystis hominis* выявляются в фекалиях у людей во всем мире, на разных континентах земли, особенно в тропических странах, где ими инвазировано до 40% населения [13]. Так, например, при скрининговом исследовании населения юга Италии микроскопическим методом *B. hominis* выявлялись в кале наиболее часто (в 52,7% случаев), в то время как других кишечных простейших: *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii* определили в 11,9%, *L. intestinalis* — в 4,5% случаев [31].

*B. hominis* — полиморфный паразит кишечника человека и животных — вызывает интерес не только с точки зрения дифференциальной диагностики простейших кишечника, но и с точки зрения противоречивой, неопределенной его патогенной роли [13].

*B. hominis* длительное время относили к бластомицетам. Считалось, что они принадлежат к непатогенным грибкам, дрожжам, которые достаточно часто выявляются при микроскопическом исследовании анализа кала и длительное время не привлекали внимания специалистов как энтеропатоген. В дальнейшем на основании данных электронной микроскопии в 1967 году С.Н. Zierdt отнес их к типу *Protozoa*. Исследованиями С.Н. Zierdt [47, 48, 49] было определено не только таксономическое положение *B. hominis*, но и получены первые указания на их возможную этиологическую роль в возникновении кишечной инвазии — бластоцистоза у лиц с иммунной недостаточностью, которые обозначили как болезнь Зиердта–Гаравелли [29].

На основании изучения жизненного цикла, биохимических, физиологических, генетических особенностей, данных электронной микроскопии вид *B. hominis* последние годы относят к семейству

*Blastocystidae* Zierdt, отряду *Blastocystida* Zierdt, подклассу *Gynmamoebia* Haeckel, классу *Lobosea*, Carpenter, типу *Rhizopoda* (саркодовые), подцарству *Protozoa*, царству *Prostita* [20].

До недавнего времени *B. hominis* не рассматривался как этиологический фактор патологических состояний человека. Более того, некоторые исследователи сомневаются в патогенных потенциях *B. hominis* и считают бластоцистоз не заболеванием, а безвредным транзитным носительством [32].

Тем временем определенный патогенный потенциал бластоцист был продемонстрирован еще в 1976 году в экспериментальных работах В.Р. Phillips и С.Н. Zierdt [38] по заражению мышей и морских свинок — гнотобионтов. Интенсивное инфицирование бластоцистами гнотобионтных морских свинок сопровождалось водянистой диареей, умеренной гиперемией кишечника без очевидных повреждений. Аналогичные данные были получены К.Т. Мое с соавт. [36]. Гистологические исследования препаратов толстого кишечника зараженных мышей показали интенсивную инфильтрацию слизистой клетками воспаления, отек *lamina propria* без инфильтрации бластоцист в слизистую и обнаружение паразитов только по кромке эпителия. Микроскопическое исследование слизистой кишечника инвазированных животных позволило выявить амeboидные формы *B. hominis*.

В последнее время появились работы Н.С. Elwakil и Н. Hewedil [26] по экспериментальному заражению *peros* белых мышей *B. hominis*. Гистологическое исследование толстого кишечника инфицированных животных показало наличие инфильтрации *lamina propria*, подслизистого и даже мышечного слоя с проявлением воспаления, что клинически сопровождалось у мышей симптомами острого колита. Микроскопически исследователи выявляли вакуолярные формы *B. hominis*.

В последние десятилетия пересмотрена точка зрения на патогенность *B. hominis*. В настоящее время имеется достаточное количество эпидемиологических и клинических материалов, а также лабораторных данных, подтверждающих как потенциальную, так и реальную этиологическую роль *B. hominis* в патологии человека, развивающейся на фоне снижения резистентности макроорганизма.

Накопление данных по сочетанию инвазии *B. hominis* с клиническими проявлениями дисфункции желудочно-кишечного тракта позволяет предположить участи *B. hominis* в этиологической структуре диарей при исключении других инфекционных агентов [18, 23, 27, 28, 33, 37, 40].

Прослеживается четкая тенденция роста инфицированности этими простейшими лиц старших возрастных групп, что, вероятно, связано с инволюционными изменениями организма и снижением иммунорезистентности [2, 7].

По данным литературы, при обследовании здоровых людей из группы «декретированные контингенты» бластоцисты выявляются в 0,8% случаях. При опросе здоровых людей, являющихся носителями бластоцист, 80% отмечают регулярное употребление некипяченой воды. Из всей этой группы некоторые отмечают склонность к частому стулу (2–3 раза в день), при этом у 99% лиц стул отмечается мягкий и оформленный; у других выявляется atopический дерматит или другие дерматозы [6]. Обнаружено, что инвазированность *B. hominis* среди больных atopическим дерматитом составляет 89,5%, псориазом артропатическим — 81,5%, вульгарным псориазом — 79,8%, истинной экземой — 71,7%, красным плоским лишаем — 67,7%, микробной экземой — 62,3%, тогда как в группе сравнения этот показатель не превышает 5,8%. Клиническое течение псориаза, истинной экземы, atopического дерматита на фоне бластоцистной инвазии характеризуется увеличением частоты рецидивов (более 4 раз в год), либо протекает без полной ремиссии [12].

Установлено, что, находясь в кишечнике, вирулентные штаммы бластоцист изменяют структуру микробиоценоза данного биотопа [9, 41].

Показано, что у 67% обследуемых лиц с дисбиозом кишечника выявляются данные простейшие, при этом в монокультуре *B. hominis* обнаруживаются лишь в 16–35% случаях. И, напротив, выявлена более высокая частота встречаемости ассоциаций простейших бластоцист со стафилококками (от 45–65%). По данным литературы ассоциации, бластоцист со стафилококками и клебсиеллами наблюдается в 25–50%. Исследования подтвердили, что избыточная колонизация кишечника простейшими бластоцистами обнаруживается обычно при дефиците бифидофлоры, так как при нормальном содержании бифидобактерий ( $10^9$  КОЕ/г) — только у 8,3% обследуемых в количестве не более  $10^3$  КОЕ/г [2, 9].

В исследованиях относительно патогенной роли бластоцист было показано, что проницаемость слизистой кишечника значительно выше у лиц, инвазированных *B. hominis* и *L. intestinalis*, в то время как наличие таких непатогенных простейших, как *Escherichia coli*, не приводит к повреждению слизистой кишечника [25].

В работах Н.Ф. Ильиной (2005) отмечается, что при всех хронических заболеваниях органов пищеварения бластоцисты обнаруживаются значительно чаще, чем у лиц контрольной группы. Инфицированность простейшими *B. hominis* среди лиц, страдающих заболеваниями органов пищеварения, составляет 77,71%. Наиболее высокие показатели инфицированности данными простейшими установлены при язвенной болезни — 72,22%, хроническом гастрите — 67,21% и хроническом холецистите — 71,42%. Достаточно высоким остается процент выделения бластоцист у лиц с другими заболева-

ниями пищеварительной и гепатобилиарной систем. Так, при циррозе печени он составляет 66,66%, при желчнокаменной болезни — 42,42%. Вместе с тем лица контрольной группы инвазированы *B. hominis* лишь в 6,3% случаев [7].

Структура микробиоценоза кишечника гастроэнтерологических больных при инвазии *B. hominis* по сравнению с практически здоровыми людьми характеризуется снижением доминирования основных симбионтов, таких как *Bifidobacterium* (до  $C=61,76\%$ ), *Lactobacillus* (до  $C=36,4\%$ ) и *Bacteroides* (до  $C=65,67\%$ ) и увеличением индекса постоянства транзитной микрофлоры (грибов рода *Candida* — до  $C=67,28\%$ , *Enterococcus* — до  $C=72,06$  и *Proteus* — до  $C=55,8\%$ ) [1, 19]. Последние при снижении резистентности макроорганизма могут проявлять свою патогенность. Это создает предрасположенность для развития как инфекционных, так и соматических заболеваний [3, 8].

Ряд исследователей отмечают возможную роль *B. hominis* в этиологии синдрома раздраженного кишечника [45, 46]. Однако только присутствие *B. hominis* в кишечнике не ассоциируется с его повреждением, что подтверждено эндоскопическим обследованием пациентов, инфицированных бластоцистами, с синдромом раздраженного кишечника. Поэтому все большее внимание исследователей привлекает определение факторов, которые могут быть связаны с риском проявления инфекции. Среди предрасполагающих моментов авторы отмечают инфицирование гепатитом В, носительство *Helicobacter pylori*, присутствие условно-патогенной флоры [22, 44].

Описаны случаи выявления бластоцист у людей со сниженным иммунитетом. Работы по распространению *B. hominis* и оценки их клинической значимости при ВИЧ-инфекции малочисленны. По данным разных источников, при исследовании фекалий больных ВИЧ/СПИДом микроскопическим методом в 45,6% обнаруживаются кишечные паразиты, такие как *C. hominis* — от 8,2 до 30%, *Microsporidium* — 9,4%, *Enterocytozoon bienersi* — 5,6%, *Blastocystis* — от 2,2% до 2,5%, *Cyclospora cayetanensis* и *Isospora belli* — от 1,1 до 4,4% [30, 42]. При этом в 4,9 раза чаще оппортунистические инвазии кишечными простейшими выявляются в стуле, содержащем слизь, в водянистом стуле, нежели у пациентов со стулом нормальной консистенции, что указывает на необходимость паразитологического исследования фекалий у больных СПИДом [27, 34].

Высокую интенсивность инвазии (5–6 в поле зрения) у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфицированных определяли в своих исследованиях Н.А. Давис и др. (2010), причем число ВИЧ-инфицированных с высокой интенсивностью бластоцистной колонизацией было в три раза больше, чем больных туберкулезом. Низкая интенсивность инвазии (1–2 в поле зрения) преобладала у

здоровых лиц. Клинические проявления в виде рецидивирующей диареи и эпизодов тошноты регистрировали у всех лиц с высокой интенсивностью бластоцистной инвазией и у 30–40% больных туберкулезом и ВИЧ-инфицированных. Патогенные энтеробактерии и *S. parvum* у этих групп больных были исключены [5].

Одной из наиболее существенных проблем клинической медицины, наряду с быстрой и точной идентификацией инфекционного агента, является задача оценки его этиологической значимости, варьирующей в широкий пределах. Это весьма актуально применительно к патологическим состояниям, ассоциируемым с условно-патогенными микроорганизмами и составляющими нормальную микрофлору кишечника человека [11].

Ведущими методами подтверждения диагноза бластоцистоза являются микроскопическое исследование нативных мазков или мазков, окрашенных раствором Люголя [16, 24]. Окрашивание бластоцист из культуры проводят по Романовскому–Гимзе и железным гематоксилином по Гейденгайну [14, 35]. Недостатки микроскопии состоят в том, что наиболее достоверные результаты получаются при анализе свежего материала; образцы должны использоваться опытным специалистом.

Помощь в постановке диагноза оказывает также культуральный метод. При выделении культуры *B. hominis* используют среду *Suresh* СЕМ [16]. Кроме того, для изучения бластоцист применяют электронную сканирующую микроскопию [13].

Однако диагностика бластоцистоза затруднена обилием различных морфологических форм бластоцист и низкой чувствительностью стандартных паразитологических методов исследования [43, 39]. В связи с этим существует необходимость в современных высокочувствительных методах лабораторной диагностики паразитозов.

**Заключение.** Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в последние годы, многие аспекты данной проблемы до сих пор неизвестны. Так, например, остаются не изученными распространенность *B. hominis* в популяции гастроэнтерологических больных, роль в формировании микробиоценоза человека, а также биологические свойства, определяющие участие бластоцист в патологическом процессе, что, в общем, может конкретизировать проблему взаимoadaptации микроорганизма, в частности *B. hominis* и макроорганизма.

## Список литературы

1. Барановский А.Ю., Кондрашин Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб.: Питер, 2000. — 209 с.
2. Бугеро Н.В. Сборник научных трудов «Фундаментальные науки и практика». — Томск, 2010. — 25 с.
3. Вертиев Н.Д. Дисбактериоз кишечника в клинике соматических заболеваний. — Врач, 1996. — № 11. — С. 18–19.
4. Генис Д.Е. Медицинская паразитология. М.: Медицина. — 1979. — 344 с.
5. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Гиясов Х.З. и др. *Blastocystis hominis* и непатогенные простейшие кишечника у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфицированных // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2010. — № 3. — С. 8–11.
6. Державина Т.Ю., Болдырева В.В., Говорова Е.Н. и др. Бластоцисты у людей в Тульской области // Мат. III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. — М., 2011. — 101 с.
7. Ильина Н.А. Микробиоценоз кишечника человека при бластоцистной инвазии и воздействие *Blastocystis hominis* на макроорганизм // Автореферат дис... д-ра биол. наук. — Ульяновск, 2005. — 35 с.
8. Красноперова Ю.Ю., Потатуркина-Нестерова Н.И., Ильина Н.А. и др. Характеристика кишечного микробиоценоза людей, инвазированных бластоцистами // Мат. VIII Российской Гастроэнтерологической Недели, 18–21 ноября 2002. — М., 2002. — Т. XII. — № 5. — 216 с.
9. Красноперова Ю.Ю., Симонова А.А. Ассоциации простейших *Blastocystis hominis* с микроорганизмами при дисбиозе кишечника // Вестник ОГУ. — 2010. — № 1. — С. 103–105.
10. Крылов А.А. Определитель паразитических простейших. — М., 2004. — 150 с.
11. Кулуев Б.Р., Дубровская Д.Н., Хайдарова Д.Я. и др. Идентификация генов патогенности условно-патогенных *Enterobacteriaceae* методом ПЦР // Мат. III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. — М., 2011. — 201 с.
12. Нестеров А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии // Автореферат дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 41 с.
13. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Изд-во «Фолиант», 2011. — 586 с.
14. Цыбина Т.Н., Плющева Г.Л., Сергиев В.П. и др. Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов // Методические указания, 2-е изд. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 72 с.
15. Романенко Н.А. Современные задачи санитарной паразитологии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2001. — № 4. — С. 25–29.
16. Сахарова Т.В., Гордеева Л.М., Сергиев В.П. Изучение морфологии бластоцист низших обезьян с помощью световой микроскопии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1997. — № 2. — С. 24–27.
17. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. — М.: Наука, 2006. — 572 с.
18. Смирнова М.О., Ружицкая Е.А., Пампура А.Н., Продеус Т.В. Инфекция *B. hominis* у грудного ребенка с



- пищевой аллергией // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2010. — № 3. — С. 11–15.
19. Федянин Ю.П. Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите // Медицинский журнал. — Казань, 1997. — № 3. — С. 202–204.
  20. Федянина Л.В., Продеус Т.В., Волкова И.В. Blastocystis hominis, Brumpt 1912 — загадочный организм, относящийся к простейшим кишечника // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2011. — № 2. — С. 47–52.
  21. Чайка Н.А. Блостоцистоз и СПИД // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1992. — № 4. — С. 48–51.
  22. Chen T.L., Chan C.C., Chen H.P. Clinical characteristics and endoscopic findings associated with Blastocystis hominis in healthy adults // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2003. — V. 69. — № 2. — P. 213–216.
  23. Cirioni O., Giacometti A., Drenaggi D. et al. Prevalence and clinical relevance of Blastocystis hominis in diverse patient cohorts // Eur. J. Epidemiol. 1999. — V. 15. — P. 389–393.
  24. Clark C.G., Diamond L.S. Methods for Cultivation of Luminal Parasitic Protists of Clinical Importance // Clinical Microbiology Reviews. — 2002. — V. 15. — № 3. — P. 329–341.
  25. Dagci H., Ustun S., Taner M.S. et al. Protozoon infections and intestinal permeability // Acta Tropica. — 2002. — Vol. 81. — № 1. — P. 1–5.
  26. Elwakil H.S., Hewedi I.H. Genetic analysis of Blastocystis hominis isolated from symptomatic and asymptomatic human hosts in Egypt // Parasitology Research. — 2010. — Vol. 107. — № 3. — P. 685–689.
  27. Garavelli P. Blastocystis: a new disease in the acquired immunodeficiency syndrome // International journal of STD and AIDS. — 1990. — Vol. 1. — № 2. — P. 134–135.
  28. Garavelli P., Scaglione L., Rossi M. et al. Blastocystis: a new disease in patients with leukemia // Haematologica. — 1991. — V. 76. — P. 76–80.
  29. Garavelli P.L. Blastocystosis or Zierdt-Garavelli disease // Presse medicale. — 1996. — V. 25. — № 16 — P. 777.
  30. Gassama A., Thiaw B., Dia N.M. et al. Infective etiology of diarrhea in adults with HIV infection in Dakar: a case-control study on 594 patients // Dakar medical. — 2001. — Vol. 46. — № 1. — P. 46–50.
  31. Gualdieri L., Rinaldi L., Petrullo L. et al. Intestinal parasites in immigrants in the city of Naples (southern Italy) // Acta Tropica. — 2011. — Vol. 117. — № 3. — P. 196–201.
  32. Johnson A.M., Thanou A.A., Boreham P.F. et al. Blastocystis hominis: phylogenetic affinities determined by rRNA sequence comparison // Exp. Parasitol. — 1989. — V. 68. — P. 283–289.
  33. Kaya S., Cetin E.S., Aridogan B.C. et al. Pathogenicity of Blastocystis hominis, a clinical reevaluation // Turkiye Parazitoloji Dergisi. — 2007. — Vol. 31. — № 3. — P. 184–187.
  34. Kurniawan A., Karyadi T., Dwintarsi S.W. et al. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea in Jakarta, Indonesia // Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. — 2009. — Vol. 103. — № 9. — P. 892–898.
  35. MacPherson D.W., MacQueen W.M. Morphological diversity of Blastocystis hominis in sodium acetate-acetic acid-formalin-preserved stool samples stained with iron hematoxylin // Journal of Clinical Microbiology. — 1994. — V. 32. — № 1. — P. 267–268.
  36. Moe K.T., Singh M., Howe J. et al. Experimental Blastocystis hominis infection in laboratory mice // Parasitology Research. — 1997. — Vol. 83. — № 4. — P. 267–268.
  37. Ok U.Z., Girginkardesler N., Balcioglu C. et al. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection // The American Journal of Gastroenterology. — 1999. — Vol. 94. — № 11. — P. 3245–3247.
  38. Phillips B.P., Zierdt C.H. Blastocystis hominis: pathogenic potential in human patients and in gnotobiotics // Experimental Parasitology. — 1976. — Vol. 39. — № 3. — P. 358–364.
  39. Poirier P., Wawrzyniak I., Albert A. et al. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of blastocystis parasites in human stool samples: prospective study of patients with hematological malignancies // J Clin Microbiol. — 2011. — Vol. 49. — № 3. — P. 975–983.
  40. Qiao J.Y., Zhang X., Wei Z.C. et al. Study on the biological characteristic of Blastocystis hominis: morphology, mode of reproduction and the relation to bacteria // Journal of hygiene research. — 2006. — Vol. 35. — № 6. — P. 739–742.
  41. Reinthaler F.F., Mascher F., Marth E. Blastocystis hominis-intestinal parasite or commensal? // Wiener medizinische wochenschrift. — 1988. — V. 15. — P. 545–552.
  42. Saksirisampant W., Prownebon J., Saksirisampant P. et al. Intestinal parasitic infections: prevalences in HIV/AIDS patients in a Thai AIDS-care centre // Annals of tropical medicine and parasitology. — 2009. — Vol. 103. — № 7. — P. 573–581.
  43. Stensvold R., Brillowska-Dabrowska A., Nielsen H.V. et al. Detection of Blastocystis hominis in unpreserved stool specimens by using polymerase chain reaction // The journal of parasitology. — 2006. — Vol. 92. — № 5. — P. 1081–1087.
  44. Tan K.S., Singh M., Yap E.H. Recent advances in Blastocystis hominis research: hot spots in terra incognita // International journal of Parasitology. — 2002. — Vol. 32. — № 7. — P. 789–804.
  45. Yakob J., Jafri W., Jafri N. et al. Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of Blastocystis hominis // Am J Trop Med Hyg. — 2004. — Vol. 70. — № 4. — P. 383–385.
  46. Yakob J., Jafri W., Beg M.A. et al. Blastocystis hominis and Dientamoeba fragilis in patients fulfilling irritable bowel syndrome criteria // Parasitology Research. — 2010. — Vol. 107. — № 3. — P. 679–684.
  47. Zierdt C.H., Swan J.C. Generation time and growth rate of the human intestinal parasite Blastocystis hominis // Journal of protozoology. — 1981. — Vol. 28. — № 4. — P. 483–485.
  48. Zierdt C.H. Blastocystis hominis, a longmisunderstood intestinal pathogen // Parasitol. Today. 1988. — V. 4. — P. 15–19.
  49. Zierdt C.H. B. hominis Past and future // Clin. Microbiol. Rev. — 1991. — V. 4. — P. 61–79.



**И.И. Быков,**  
к.м.н., врач-хирург университетской клинической  
больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**I.I. Bykov,**  
PhD, the surgeon of university hospital № 1  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

## THE ROLE OF MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN THE DETERMINING OF SURGICAL TREATMENT OF STOMACH CANCER PATIENTS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Игорь Игоревич Быков**, врач-хирург университетской клинической больницы № 1  
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1  
Телефон: 8-499-248-42-28  
E-mail: dok.ukbl@mail.ru

**Аннотация.** В данной работе затрагивается проблема определения способов хирургического лечения больных раком желудка.

**Annotation.** This article deals with the problem of determining of surgical treatment of the stomach cancer patients.

**Ключевые слова.** Рак желудка, molecular-genetic markers.

**Key words.** Stomach cancer, молекулярно-генетические маркеры.

В структуре онкологической заболеваемости в России рак желудка занимает 2-е место после рака легкого у мужчин и 3-е место после рака молочной железы и меланомных новообразований у женщин.

В России ежегодно регистрируется 40–50 тысяч новых случаев рака желудка. Более половины пациентов с диагнозом рака желудка поступают на лечение с III или IV стадией заболевания, когда хирургическое лечение малоэффективно.

В структуре онкологической смертности населения России рак желудка у мужчин и женщин занимает 2-е место. Ежегодно в России около 45 тысяч больных умирает от этого заболевания [2].

Улучшение результатов лечения рака желудка во многом связывают с диагностикой и лечением ранних стадий рака желудка [6].

При этом ранние формы рака желудка характеризуются отсутствием патогномичных клинических симптомов и низкой дифференциально-диагностической ролью лабораторных исследований.

Решающую роль в диагностике рака желудка играют рентгенологическое и эндоскопическое исследования с гистологическим анализом биоптатов [5].

В основе установления диагноза лежат патогистологические критерии, в то же время остается

нерешенным вопрос объективной трактовки морфологических изменений слизистой, особенно при тяжелой дисплазии в условиях хронического воспаления и при подслизистом росте опухоли [1].

Вышесказанное подтверждается и данными японских исследователей. В Японии выявляемость раннего рака желудка наиболее высокая в мире, при этом уровень «пропущенных» случаев раннего рака желудка оценивается в 19% [7].

Все перечисленное диктует необходимость поиска дополнительных критериев и методов диагностики рака желудка.

В последнее время большое значение начинают приобретать молекулярно-генетические маркеры, основанные на использовании ДНК и РНК технологий. К этим онкологическим маркерам можно отнести структурные повреждения, выявляемые в геноме опухолевой клетки. Подобные повреждения приводят к изменению экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла, к повреждению генов, кодирующих адгезионные белки и факторы активности неоангиогенеза. В связи с этим происходит изменение показателей метастатической и инвазивной активности, аномальное метилирование регуляторных областей генов-супрессоров, изменение активности

и экспрессии теломеразы в клетках опухолей [3]. Подобные онкологические маркеры являются достаточно чувствительными и специфичными, просты в лабораторном исследовании, однако их применение требует тщательной научной разработки и подготовки для внедрения в клиническую практику.

На сегодняшний день решение проблемы ранней диагностики рака желудка лежит на стыке нескольких дисциплин: молекулярной генетики, биохимии и хирургии рака желудка. Для этого необходимо создать систему молекулярно-генетических, иммуногистохимических и биохимических маркеров, определяемых в биоптатах слизистой желудка, которые помогут в более короткие сроки с большим процентом точности подтвердить или опровергнуть диагноз рака желудка, дополнив тем самым результаты гистологического исследования [4].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных раком желудка за счет внедрения молекулярно-генетических методов анализа слизистой желудка для комплексной дифференциальной диагностики рака на дооперационном этапе.

Задачи исследования следующие.

1. Разработать панель молекулярно-генетических маркеров для оценки изменений слизистой у больных раком желудка, для чего оценить частоту метилирования генов-супрессоров *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, экспрессию генов металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *TP53*, *PTGS2*, *hTERT*, а также активность теломеразы в операционном материале у больных раком желудка и в биоптатах слизистой желудка у больных неопухолевыми заболеваниями.

2. Определить связь исследуемых маркеров (аномального метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK* и экспрессии генов металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *TP53*, *PTGS2*, *hTERT*, а также активности теломеразы) с основными клиническими показателями и морфологическими характеристиками опухоли у больных раком желудка.

3. Изучить диагностическое значение полученной панели молекулярно-генетических маркеров в морфологически нормальной пограничной ткани у больных, оперированных по поводу рака желудка.

4. Установить возможность и целесообразность использования выбранной панели молекулярно-генетических маркеров для предоперационной диагностики у больных с подозрением на рак желудка в материале биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании.

5. Оценить перспективы использования молекулярно-генетических маркеров для уточнения хирургической тактики лечения больных раком желудка.

Всего в исследование было включено 156 пациентов с нозологиями: рак желудка — 106 пациентов (группа исследования) и желчнокаменная болезнь — 50 пациентов (группа сравнения), находившихся в Клинике факультетской хирургии им.

Н.Н. Бурденко УКБ № 1 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с декабря 2008 г. по декабрь 2010 г.

Все 106 пациентов группы исследования (больные раком желудка) прошли стандартное обследование, которое включало лабораторные (ОАК, ОАМ, БХАК, коагулограмму) и инструментальные (ЭКГ, ФВД, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, рентгенологическое исследование, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием) методы исследования, а также консультации профильных специалистов. Во время ЭГДС всем пациентам производили забор материала для гистологического и цитологического исследований. У 53 больных материал, полученный при ЭГДС, был исследован на молекулярно-генетические маркеры.

Все 50 пациентов из группы сравнения (больные ЖКБ) прошли предоперационное обследование, включавшее ЭГДС, при котором были получены биоптаты для проведения цитологического, гистологического исследований, а также определения молекулярно-генетических маркеров.

Всем 106 пациентам из группы исследования (больные раком желудка) было проведено плановое оперативное вмешательство: в объеме гастрэктомии 42 пациентам (40%) или резекции желудка 64 пациентам (60%) с лимфаденэктомией в объеме Д1 — 9 пациентам (8%), Д2 — 85 пациентам (87%), Д3 — 13 пациентам (12%). Во всех случаях в материале, взятом из опухоли интраоперационно, в последующем, при гистологическом исследовании, подтверждено наличие опухолевых клеток. Во всех биопсийных образцах из краев резекции подтверждено отсутствие опухолевых клеток, определен атрофический гастрит в сочетании с кишечной метаплазией и/или дисплазией различной степени.

Всем 50 пациентам из группы сравнения (больные ЖКБ) была проведена плановая холецистэктомия. Во всех биопсийных образцах от пациентов с ЖКБ было подтверждено отсутствие опухолевых клеток и установлен атрофический гастрит без кишечной метаплазии и дисплазии эпителия.

В работе использована оригинальная панель молекулярно-генетических маркеров, состоящая из трех частей.

Первая часть включала определение метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, т.е. определение непосредственно эпигенетических изменений ДНК, которые, однако, в дальнейшем могут быть и не реализованы в виде инициации роста опухоли.

Вторая часть панели молекулярных маркеров включала определение экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*, т.е. оценку реализации информации, заключенной в ДНК на этапе синтеза РНК как факта уже произошедшего и далее реализующегося в синтезе белка.

Третьей частью панели являлось определение активности теломеразы — активного белка, синтезируемого опухолевой клеткой.

Метилирование ДНК — процесс ковалентного присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида. Метилирование вызывает эффекты, способствующие полной инактивации экспрессии гена. Аномальное метилирование генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK* приводит к функциональной инактивации этих генов. Аномальное метилирование генов-супрессоров — одно из самых ранних событий канцерогенеза и может выявляться задолго до клинического проявления опухолевого роста.

Ген *CDH1* кодирует белок Е-кадгерин, который отвечает за адгезию клеток. Снижение активности гена приводит к утрате клеточных контактов и приобретению опухолевой клеткой способности к инвазии и метастазированию.

Ген *RASSF1A* — ген-супрессор, участвует в регуляции клеточной пролиферации и в апоптозе, кодирует фактор, контролирующий клеточный цикл.

Ген *MLH1* — ген-супрессор, кодирует фактор, участвующий в репарации неспаренных оснований, возникающих вследствие ошибок репликации ДНК.

Ген *N33* проявляет супрессорные функции и демонстрирует высокий уровень метилирования в различных типах опухолей, происходящих из эпителия.

Ген *DAPK* кодирует белковую киназу, обеспечивающую апоптоз и предотвращающую опухолевую прогрессию в результате ингибирования поляризации клетки. Инактивация гена DAP-киназы приводит к миграции и инвазии опухолевых клеток, препятствует апоптозу.

Матриксные металлопротеиназы — протеазы, способные лизировать все структурные компоненты экстраклеточного матрикса, продуцируются клетками стромы вокруг опухоли; их высокую продукцию связывают с метастазированием, неоангиогенезом.

ММР7 (матрилизин) — металлопротеиназа, секретируемая эпителием опухоли; ее экспрессия коррелирует с гистологической агрессивностью опухоли.

ММР9 (желатиназа В) — металлопротеиназа, определяемая в здоровых растущих клетках, играет ведущую роль в ангиогенезе, в опухоли обеспечивает неоангиогенез, тем самым способствуя росту опухоли.

Сурвивин (survivin) — эндогенный белок, относящийся к семейству белков-ингибиторов апоптоза. В норме он участвует в процессах митоза и эмбрионального развития, поэтому присутствует преимущественно в эмбриональных клетках и в нормальных соматических клетках в течение короткого периода митоза. В опухолях ген сурвивина (*BIRC5*) экспрессируется в больших количествах и подавляет апоптоз.

Циклооксигеназа-2 (COX-2) катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин H<sub>2</sub> на первой стадии биосинтеза простагландинов, тромбоксанов и простациклинов. COX-2 увеличивает темп развития кровеносных сосудов и рост опухоли, а также блокирует развитие апоптоза.

Ген циклооксигеназы-2 — *PTGS2*.

Ген *TP53* кодирует транскрипционный фактор (p53), который при повреждении генома вызывает задержку клеточного цикла в фазе G1 и способствует апоптозу. В опухолевых клетках происходит нарушение функции гена: программа апоптоза переключается на программу неограниченной пролиферации.

Теломераза — фермент, кодируемый геном *hTERT*, необходимый для поддержания стабильности хромосом в процессе деления клетки и присутствующий в норме лишь в небольшом пуле активно делящихся клеток. В злокачественной опухоли теломераза играет ключевую роль в поддержании пролиферативного потенциала клеток и дальнейшего роста опухоли.

У 53 (50%) пациентов группы исследования эндоскопически из края опухоли (точка II-э) был взят материал на этапе дооперационного обследования, т.е. по тем же принципам, по которым он отбирается для проведения предоперационного цитологического и гистологического исследований.

Забор материала для исследования маркеров в послеоперационном периоде у больных раком желудка проводили следующим образом. Первый образец ткани (точка I-о) забирали из верхнего края резекции, 5 см вверх от верхнего видимого края опухоли. Второй образец ткани (точка II-о) забирали из визуально определяемой области опухоли. Третий образец ткани (точка III-о) забирали из нижнего края резекции, 5 см вниз от нижнего видимого края опухоли. Четвертый образец ткани (точка IV-о) забирали на расстоянии 0,5 см от видимого края опухоли (рис. 1). В последующем все участки забора ткани

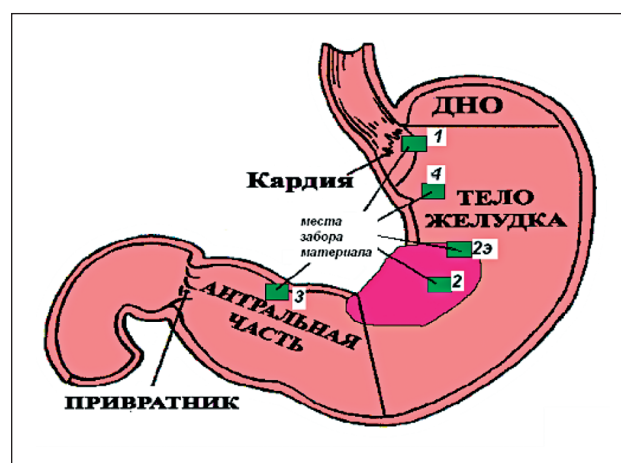


Рис. 1. Области забора тканевого материала в исследуемой группе пациентов

маркировали для возможности их идентификации патоморфологом и получения максимально точного патогистологического заключения. Для каждого образца (точки I-, II-, III-, IV-о, II-э) было проведено гистологическое исследование на выявление опухолевых клеток, при определении опухоли проводилось ее гистотипирование. У всех 106 (100%) пациентов в каждом (точки I-, II-, III-, IV-о) из образцов, полученных интраоперационно, и у 53 (50%) пациентов — из образцов, полученных эндоскопически

(точка II-э), исследовали аномальное метилирование генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK* методом метил-чувствительной ПЦР, с использованием рестрикционной эндонуклеазы HpaII. Анализ экспрессии исследуемых генов *hTERT*, металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Для чего первым этапом выделяли тотальную клеточную РНК из образцов ткани, далее проводили обратную транскрипцию

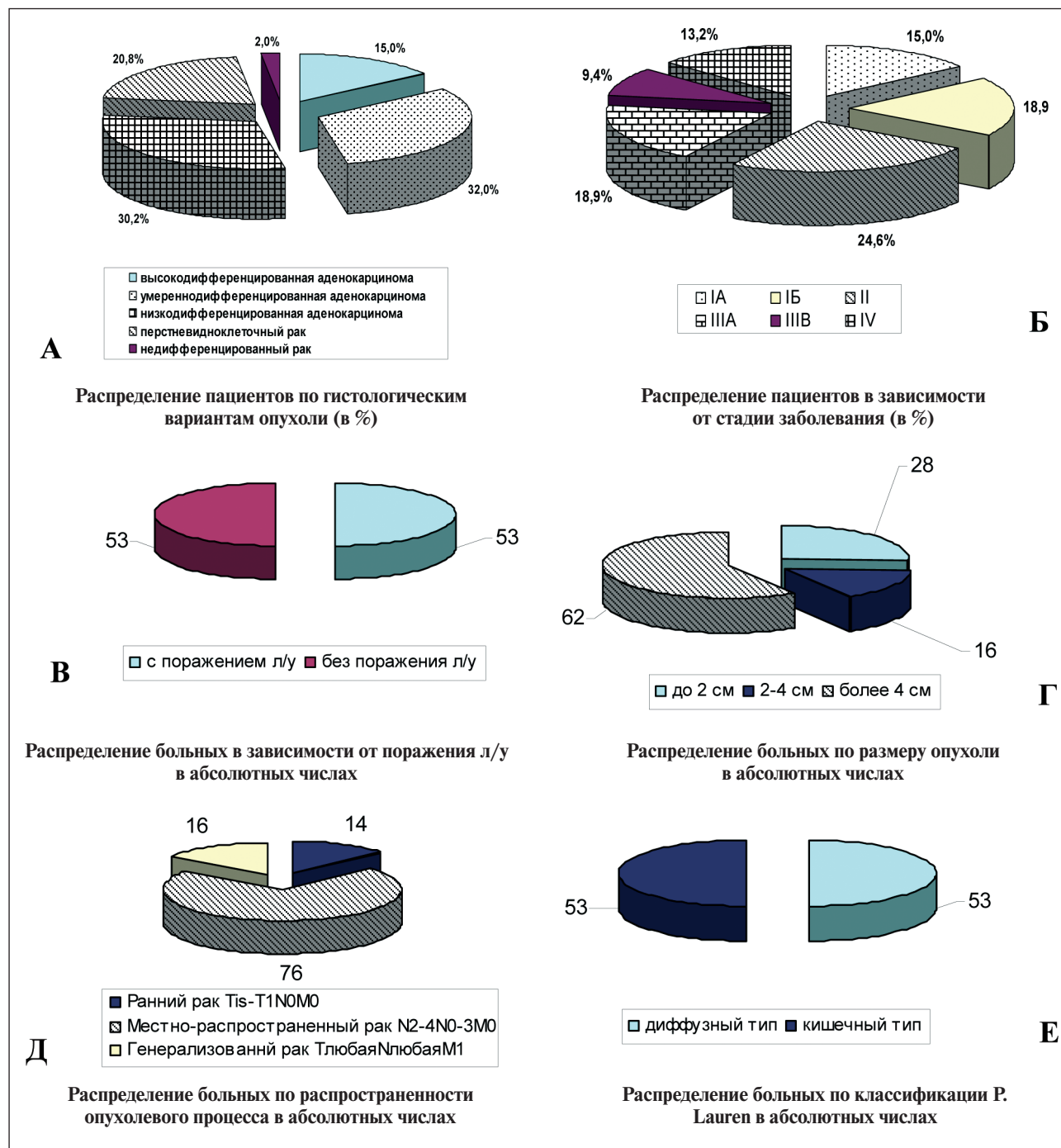


Рис. 2 (а, б, в, г, д, е). Распределение пациентов по клиническим подгруппам



(синтез кДНК) и полученную кДНК амплифицировали методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, специфичных первичной структуре кДНК исследуемых генов. Также у всех 106 (100%) пациентов в каждом (I-, II-, III-, IV-о) из образцов, полученных интраоперационно, и у 53 (50%) пациентов из образцов, полученных эндоскопически (II-э), исследовали активность теломеразы модифицированным методом TRAP.

Забор материала в группе сравнения — у больных ЖКБ — для исследования молекулярно-генетических маркеров проводили следующим образом. Эндоскопически из интактной слизистой тела желудка (точка II-э) был взят материал на этапе дооперационного обследования для последующего проведения предоперационного цитологического и гистологического исследований. В каждом из образцов (II-э) исследовали аномальное метилирование генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, экспрессию генов *hTERT*, металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53* и активность теломеразы.

Проведен анализ молекулярно-генетических маркеров внутри группы больных раком желудка по клиническим подгруппам, разделенным по ги-

стологическим вариантам опухоли, по распространенности опухолевого процесса, по классификации TNM, по классификации P. Laugen, по поражению лимфоузлов, по размеру опухоли (рис. 2).

Частота метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, экспрессия *MMP7*, *PTGS2*, активность теломеразы возрастают с увеличением размера опухоли.

Аномальное метилирование генов *N33*, *CDH1* и увеличение экспрессии *BIRC5*, *MMP7*, *PTGS2* являются маркерами негативного прогноза для рака желудка, связаны с генерализацией опухолевого процесса и метастазированием.

Метилирование гена *DAPK* является маркером благоприятного прогноза, коррелирует с малой вероятностью метастазирования в лимфатические узлы.

Частота метилирования гена *CDH1* достоверно выше, а уровни экспрессии генов *BIRC5* и *hTERT* достоверно ниже в опухолях диффузного типа, чем в опухолях интестинального типа.

Проведен анализ молекулярно-генетических маркеров в группе больных раком желудка в зависимости от области забора (точки I-, II-, III-, IV-о) (табл. 1, 2, 3).

Таблица 1

## Частота метилирования генов

| N33         | CDH1      | RASSF1A   | MLH1      | DAPK      |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| I-о точка   |           |           |           |           |
| 55,0±6,8    | 61,25±6,7 | 4,5±2,7   | 3,0±2,3   | 41,5±6,7  |
| II-о точка  |           |           |           |           |
| 61,15±6,7   | 53,25±6,8 | 14,75±4,7 | 15,15±3,7 | 35,55±6,6 |
| III-о точка |           |           |           |           |
| 58,6±6,7    | 54,2±6,8  | 2,8±2,3   | 2,9±2,3   | 40,5±6,7  |
| IV-о точка  |           |           |           |           |
| 68,05±6,5   | 65,25±6,5 | 4,85±2,7  | 5,7±3,3   | 52,65±6,8 |

Таблица 2

## Уровни экспрессии генов

| Показатель экспрессии гена | Точка забора I-о | Точка забора II-о ОПУХОЛЬ | Точка забора III-о | Точка забора IV-о | Интервал для участка II-о (95%) |
|----------------------------|------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| BIRC5                      | 0,57±0,06        | 0,97±0,06*                | 0,78±0,078         | 0,61±0,06         | 0,86–1,1                        |
| MMP9                       | 0,3±0,04         | 0,65±0,06                 | 0,38±0,04          | 0,35±0,05         | 0,54–0,77                       |
| MMP7                       | 0,3±0,06         | 0,8±0,07                  | 0,3±0,04           | 0,40±0,067        | 0,66–0,93                       |
| PTGS2                      | 0,16±0,03        | 0,52±0,06                 | 0,16±0,02          | 0,16±0,026        | 0,39–0,64                       |
| hTERT                      | 0,15±0,02        | 0,42±0,043                | 0,26±0,038         | 0,25±0,028        | 0,33–0,5                        |
| TP53                       | 0,25±0,08        | 0,27±0,05                 | 0,13±0,05          | 0,36±0,09         | 0,13–0,4                        |

Таблица 3

## Анализ активности теломеразы

| Точка забора I-о | Точка забора II-о | Точка забора III-о | Точка забора IV-о | Интервал для II-о (95%) |
|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| 31,0±4,8         | 66,1±5,8          | 32,6±4,9           | 27,6±5,1          | 77,7–54,5               |

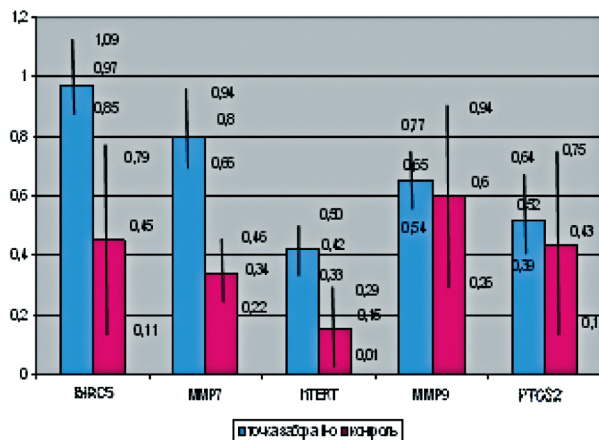


Рис. 3. Уровни экспрессии генов (95% ДИ)

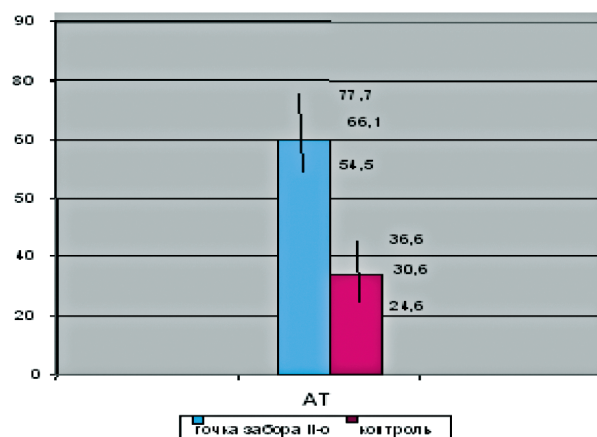


Рис. 4. Уровни активности теломеразы (95% ДИ)

Анализ активности маркеров при заборе в разных участках слизистой желудка в группе исследования показал, что в точке II-о (опухоль) метилирование генов *RASSF1A*, *MLH1*, экспрессия генов *hTERT*, *PTGS2*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5* и активность теломеразы достоверно выше, чем в точках I-, III-, IV-о (слизистая близлежащих и отдаленных от опухоли участков). Показатели маркеров прилежащих к опухоли участков и отдаленных от нее участков слизистой (I-, III-, IV-о) между собой не отличаются. Таким образом, показатели маркеров в опухоли и других участках слизистой желудка отличаются.

Анализ молекулярно-генетических маркеров в группе больных раком (группа исследования) по

отношению к группе больных ЖКБ (группа сравнения) (табл. 4, рис. 3, 4).

В группе сравнения отмечаются низкие уровни метилирования по генам *N33*, *CDH1*, *DAPK* и отсутствие метилирования по генам *RASSF1A*, *MLH1*, низкие показатели экспрессии *hTERT*, *MMP7*, *BIRC5*, низкая активность теломеразы. Таким образом, данные маркеры потенциально могут быть использованы как маркеры изменений в слизистой характерные для канцерогенеза.

Анализ молекулярно-генетических маркеров в группе больных раком желудка в зависимости от способа забора (интраоперационно и при ЭГДС, точки II-о и II-э) (табл. 5, 6, 7).

Таблица 4

## Анализ метилирования генов

| <i>N33</i>                                                        | <i>CDH1</i> | <i>RASSF1A</i> | <i>MLH1</i> | <i>DAPK</i> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|----------------|-------------|-------------|
| Группа исследования, больные раком желудка (II-о точка — опухоль) |             |                |             |             |
| 61,15±6,7                                                         | 53,25±6,8   | 14,75±4,7      | 15,15±3,7   | 35,55±6,6   |
| Группа сравнения, больные ЖКБ (II-э точка)                        |             |                |             |             |
| 12,5±5,6                                                          | 25,0±6,5    | 0,0            | 0,0         | 12,5±5,6    |

Таблица 5

## Частота метилирования генов

| N33         | CDH1      | RASSF1A   | MLH1      | DAPK      | p     |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| II-о точка  |           |           |           |           | >0,05 |
| 61,15±6,7   | 53,25±6,8 | 14,75±4,7 | 15,15±3,7 | 35,55±6,6 |       |
| II- э точка |           |           |           |           |       |
| 63,0±6,6    | 63,0±6,6  | 13,1±4,3  | 14,8±4,7  | 50,0±6,8  |       |

Таблица 6

## Анализ уровней экспрессии

| Показатель | Точка забора II-о | Точка забора II-э | р     |
|------------|-------------------|-------------------|-------|
| BIRC5      | 0,97±0,06         | 0,89±0,05         | >0,05 |
| MMP9       | 0,65±0,06         | 0,7±0,05          | >0,05 |
| MMP7       | 0,8±0,07          | 0,77±0,06         | >0,05 |
| PTGS2      | 0,52±0,06         | 0,47±0,07         | >0,05 |
| hTERT      | 0,42±0,043        | 0,49±0,05         | >0,05 |

Таблица 7

## Анализ активности теломеразы

| Показатель            | Точка II-о | Точка II-э | p     |
|-----------------------|------------|------------|-------|
| Активность теломеразы | 66,1±5,8   | 62,0±4,9   | >0,05 |

В результате проведенного исследования удалось показать принципиальную возможность определения метилирования и экспрессии выбранных генов, активности теломеразы в слизистой желудка на дооперационном этапе.

Полученный в результате эндоскопического исследования материал является достаточным по объему для осуществления молекулярно-генетических исследований.

Анализ молекулярно-генетических маркеров в группе больных раком желудка (группа исследования) в точках забора слизистой желудка отдаленных от опухоли (приблизженных к краю резекции, точ-

ки I-, III-о) по отношению к группе больных ЖКБ (группа сравнения) (табл. 8, 9, 10).

Отсутствие достоверной разницы между показателями метилирования генов *RASSF1A* и *MLH1*, уровнями экспрессии генов *hTERT*, металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, а также активностью теломеразы в исследуемой группе (больные раком желудка) в точках I-, III-о и соответствующими показателями в группе сравнения (больные ЖКБ) подтверждает, что объемы операции (субтотальная дистальная резекция или проксимальная резекция желудка), выполняемых при местно-распространенном росте опухоли, являются правомочными, поскольку выполняются в пределах не только морфологически неизмененных тканей, но и на фоне молекулярно-генетических изменений, несущих лишь возможный потенциал, который не реализован в развитии опухолевого процесса (экспрессии генов, синтезе белка).

Оценка статистических показателей диагностической ценности молекулярно-генетических маркеров рака желудка (табл. 11).

Таблица 8

## Частота метилирования генов

| Показатель | Точка забора I-о | Точка забора III-о | ЖКБ      | p     |
|------------|------------------|--------------------|----------|-------|
| N33        | 55,0±6,8         | 58,6±6,7           | 12,5±5,6 | <0,05 |
| CDH1       | 61,25±6,7        | 54,2±6,8           | 25,0±6,5 | <0,05 |
| DAPK       | 41,5±6,7         | 40,5±6,7           | 12,5±5,6 | <0,05 |

Метилирование генов *RASSF1A* и *MLH1* в группе сравнения не определялось.

Таблица 9

## Уровни экспрессии генов

| Показатель | Точка забора I-о | Точка забора III-о | ЖКБ       | p     |
|------------|------------------|--------------------|-----------|-------|
| BIRC5      | 0,57±0,06        | 0,78±0,078         | 0,45±0,17 | >0,05 |
| ММП9       | 0,3±0,04         | 0,38±0,04          | 0,6±0,17  | >0,05 |
| ММП7       | 0,3±0,06         | 0,3±0,04           | 0,34±0,06 | >0,05 |
| PTGS2      | 0,16±0,03        | 0,16±0,02          | 0,43±0,16 | >0,05 |
| hTERT      | 0,15±0,02        | 0,26±0,038         | 0,15±0,07 | >0,05 |

Таблица 10

## Активность теломеразы

| Точка забора I-о | Точка забора III-о | ЖКБ      | p     |
|------------------|--------------------|----------|-------|
| 31,0±4,8         | 32,6±4,9           | 30,6±3,0 | >0,05 |

Таблица 11

Чувствительность и специфичность, положительная и отрицательная предиктивная оценка, точность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов (ОППР), отношение шансов диагностического теста (ОШДТ) в определении диагностической ценности молекулярно-генетических маркеров рака желудка

|         | Чувс-ть | Спец-ть | ПоложитПО | ОтрицПО | Точность | ОППР  | ОПОР   | ОШДТ  |
|---------|---------|---------|-----------|---------|----------|-------|--------|-------|
| MLH1    | 16,3    | 98,0    | 100,0     | 58,0    | 53,8     | 8,15* | 0,85   | 9,6   |
| RASSF1A | 15,9    | 98,0    | 100,0     | 57,5    | 52,6     | 7,95* | 0,86   | 9,2   |
| BIRC5   | 69,8    | 87,5    | 78,6      | 60,9    | 79,5     | 5,58* | 0,35** | 15,9  |
| MMP7    | 84,9    | 87,5    | 75,0      | 75,7    | 89,7     | 6,79* | 0,17*  | 39,9  |
| hTERT   | 62,3    | 99,0    | 100,0     | 55,5    | 74,4     | 62,3* | 0,38** | 163,9 |
| AT      | 66,7    | 97,0    | 100,0     | 58,1    | 76,9     | 22,2* | 0,34** | 65,3  |

\* Наиболее полезные для диагностики тесты

\*\* Полезные для диагностики тесты

С учетом оценки статистических показателей диагностической ценности маркеров экспрессию *hTERT*, *MMP7*, *BIRC5*, а также определение активности теломеразы целесообразно использовать для дооперационной дифференциальной диагностики у пациентов с предварительным диагнозом рака желудка.

## ВЫВОДЫ

1. Параллельно с морфологическим исследованием тканевого материала, полученного при эндоскопическом исследовании, у пациентов с предварительным диагнозом рака желудка рекомендуется проводить анализ молекулярно-генетических маркеров. При этом возможно получение дополнительной диагностической информации в сомнительной клинической ситуации.

2. Для дооперационной дифференциальной диагностики у пациентов с предварительным диагнозом рака желудка могут быть использованы следующие молекулярно-генетические маркеры — экспрессия генов *MMP7*, *hTERT*, *BIRC5* и активность теломеразы.

3. Определение экспрессии генов *hTERT*, *BIRC5*, а также активности теломеразы полезно в диагностике рака; определение экспрессии *MMP7* наиболее перспективно.

4. Экспрессия гена *hTERT* показывает наибольшую вероятность злокачественного заболевания у пациентов с положительным результатом теста.

5. Исследование аномального метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, экспрес-

сии генов *MMP9*, *PTGS2* рационально проводить для оценки состояния слизистой оболочки после резекции желудка по поводу ракового процесса при динамическом наблюдении за больными с целью исключения истинного рецидива заболевания.

## Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1993 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1995. — 231 с.
3. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза: Учеб. пособие для студентов мед. вузов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 224 с.
4. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. — М.: Медицина, 2009. — 384 с.
5. Kondo T., Oue N., Mitani Y. et al. Loss of heterozygosity and histone hypoacetylation of the *PINX1* gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma // *Oncogene*. — 2005. — № 24. — P. 157–164.
6. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: Early detection or early prevention? // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2004. — Vol. 13. — P. 71–75.
7. Suzuki H. Endoscopic treatment of early cancer in Japan have we reached the limit? // *Endoscopy*. — 1998. — Vol. 30. — № 6. — 578 p.



**Ю.И. Кулинич,**  
аспирант кафедры фармацевтической  
и токсикологической химии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**Yu.I. Kulnich,**  
Post-graduate student of the chair of pharmaceutical  
and toxicological chemistry of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

## BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF THE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Юлия Игоревна Кулинич,** аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии  
**Адрес:** 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
**Телефон:** 8 (495) 248-04-37; 8 (495) 708-35-73  
**E-mail:** pharma@bk.ru

**Аннотация.** В данной статье рассматривается вопрос о специфических особенностях нестероидных противовоспалительных средств.

**Annotation.** This article observes the specific features of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

**Ключевые слова.** Нестероидные противовоспалительные средства, биофармацевтические свойства.

**Key words.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), biopharmaceutical properties.

Важнейшими биофармацевтическими свойствами, оказывающими влияние на достижение ЛВ системного кровотока, являются растворимость и проницаемость. Выделяют следующие стадии на пути проникновения ЛВ в системный кровоток: высвобождение ЛВ из ЛФ, растворение в физиологических средах ЖКТ, абсорбция через кишечную (или желудочную) мембрану.

Для того чтобы определить биофармацевтическую растворимость ЛВ, необходимо проводить эксперимент в условиях, наиболее приближенных к физиологическим параметрам организма. Рекомендуется использовать буферные растворы со значениями pH 1, 2, 4, 5, 6, 8, которые позволяют оценить поведение ЛВ в ЖКТ [2]. Возможно проводить исследования и в других буферных растворах, если это теоретически обосновано и представляет интерес для изучаемого ЛВ.

Растворимость ЛВ определяют методом встряхивания в термостатируемой колбе при постоянной температуре или другим альтернативным способом (например, на приборе для проведения теста «Растворение», с помощью потенциометрического титрования) [2, 5, 6, 8]. Применяемый метод должен имитировать растворение ЛВ в физиологических условиях организма. Испытание проводят при

температуре 37°C до полного насыщения раствора (обычно 24–48 часов) с использованием валидированных методик количественного определения, которые предусматривают построение калибровочной кривой. Определение концентрации ЛВ исследуемых образцов проводят спектрофотометрическим или хроматографическим методом.

Процесс всасывания ЛВ через эпителиальную мембрану кишечника называют абсорбцией, которая зависит от многих факторов, но прежде всего пропорциональна степени липофильности ЛВ. Абсорбция ЛВ является качественной характеристикой, которая позволяет описать процесс проникновения вещества в системный кровоток.

Для определения степени проникновения ЛВ через стенку кишечника определяют показатель кишечной проницаемости ( $P_{\text{eff in vivo}}$ ), который позволяет с количественной точки зрения оценить его всасывающую способность. Наиболее достоверную информацию о степени проницаемости ЛВ получают при проведении фармакокинетических испытаний и определении абсолютной биодоступности ( $F_a$ ), а также методом кишечной перфузии на людях [7].

Критерием «высокой» проницаемости является высокая (ЕМА, ВОЗ, РФ — более 85%, FDA — более

90%) абсолютная биодоступность, либо высокий коэффициент проницаемости, относительно внутреннего стандарта — метопролола, значение  $P_{\text{eff}}$  *in vivo* которого составляет  $1,5 \times 10^{-4}$  см/с. Полученные данные *in vivo* являются наиболее надежными. Однако такие исследования считаются достаточно трудоемкими, продолжительными и дорогостоящими, а также вовлекают в испытание здоровых добровольцев, что вызывает дополнительные этические сложности.

Существует возможность определить коэффициент проницаемости альтернативным методом на животных *in situ* (на тонком кишечнике крыс, собак и кроликов). Однако метод определения проницаемости на животных является достаточно дорогостоящим, что не позволяет использовать его для рутинных или скрининговых исследований [7].

В настоящее время наиболее часто применяют косвенные методы исследования проницаемости, которые с достаточной степенью достоверности, надежности и воспроизводимости позволяют смоделировать процессы абсорбции ЛВ через желудочную или кишечную мембрану. К таким методам относится моделирование кишечной проницаемости на монокультуре эпителиальных клеток *in vitro*, прогнозирование кишечной проницаемости с применением компьютерного моделирования *in silico* и

расчет коэффициента распределения октанол-вода ( $\log P$ ) [2].

Цель исследования — изучить биофармацевтические свойства (растворимость и проницаемость) ибупрофена, кетопрофена и пироксикама, а также подтвердить принадлежность ко II классу согласно Биофармацевтической Классификационной Системе.

Задачи исследования:

- изучить биофармацевтические свойства (растворимость и проницаемость) ибупрофена, кетопрофена и пироксикама на основании литературных данных;
- определить биофармацевтическую растворимость ибупрофена, кетопрофена и пироксикама;
- определить биофармацевтическую равновесную растворимость пироксикама.

Изучение биофармацевтической растворимости осуществляли на ультразвуковой бане при постоянной температуре в течение 24 часов в соответствии с требованиями руководства для производителей «*Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system*» (Food and Drug Administration) [5]. Кроме того, для субстанции пироксикама измерение растворимости подтвердили также на приборе для теста «Растворение».

Таблица 1

Растворимость ибупрофена, кетопрофена и пироксикама в диапазоне pH от 1 до 7,4

| Ибупрофен                                     | Значение pH |        |       |       |        |       |
|-----------------------------------------------|-------------|--------|-------|-------|--------|-------|
|                                               | 1           | 3      | 4,5   | 5,5   | 6,8    | 7,4   |
| Растворимость, мг/мл                          | 0,038       | 0,043  | 0,084 | 0,685 | 3,370  | 3,440 |
| Максимальная дозировка ЛС 400 мг <sup>1</sup> |             |        |       |       |        |       |
| D/S, мл                                       | 10526       | 9302   | 4762  | 584   | 119    | 116   |
| D <sub>0</sub>                                | 42,10       | 37,20  | 19,00 | 2,30  | 0,47   | 0,46  |
| Высокая (B)/низкая (H)                        | H           | H      | H     | H     | B      | B     |
| Кетопрофен                                    | Значение pH |        |       |       |        |       |
|                                               | 1,2         | 2,0    | 4,0*  | 5,0   | 6,8*   |       |
| Растворимость, мг/мл                          | 0,130       | 0,205  | 0,280 | 0,380 | 40,760 |       |
| Максимальная дозировка ЛС 50 мг <sup>2</sup>  |             |        |       |       |        |       |
| D/S, мл                                       | 385         | 244    | 179   | 132   | 1,2    |       |
| D <sub>0</sub>                                | 1,54        | 0,97   | 0,71  | 0,52  | 0,005  |       |
| Высокая (B)/низкая (H)                        | H           | B      | B     | B     | B      |       |
| Пироксикам                                    | Значение pH |        |       |       |        |       |
|                                               | 1,2         | 4,0*   | 5,0*  | 6,0*  | 7,0*   | 7,4   |
| Растворимость, мг/мл                          | 0,09        | 0,0320 | 0,012 | 0,198 | 1,37   | 0,26  |
| Максимальная дозировка ЛС 20 мг <sup>3</sup>  |             |        |       |       |        |       |
| D/S, мл                                       | 222         | 625    | 1667  | 101   | 14     | 77    |
| D <sub>0</sub>                                | 0,89        | 2,50   | 6,70  | 0,40  | 0,06   | 0,31  |
| Высокая (B)/низкая (H)                        | B           | H      | H     | B     | B      | B     |

**Примечание.** \*Буфер Макильвейна (смесь соответствующих объемов 0,1 М раствора лимонной кислоты и 0,2 М раствора натрия гидрофосфата; 1 — максимальная зарегистрированная дозировка ибупрофена в ЛФ «таблетки покрытые оболочкой»; 2 — максимальная зарегистрированная дозировка кетопрофена в ЛФ «капсулы»; 3 — максимальная зарегистрированная дозировка пироксикама в ЛФ «капсулы».

Определение растворимости проводили в буферных растворах со значениями pH 1, 2, 4, 5 и 6, 8, которые готовили по методикам, описанным в Европейской Фармакопее 6-го издания.

Растворимость субстанций ибупрофена, кетопрофена и пироксикама определяли, используя следующую формулу:

$$X, \text{ мг/мл} = (M \times C \times P \times D) / (V \times D_0),$$

где M — масса навески субстанции, мг;

P — разведение пробы;

C — чистота субстанции;

D — оптическая плотность изучаемой субстанции;

D<sub>0</sub> — оптическая плотность раствора стандарта;

V — объем колбы, мл.

Растворимость ибупрофена, кетопрофена и пироксикама в воде при комнатной температуре (22–24°C) не превышает 0,010 мг/мл. При повышении температуры воды до 37°C растворимость кетопрофена возрастает, но незначительно и составляет 0,253 мг/мл [10].

В табл. 1 представлены литературные значения растворимости изучаемых ЛВ в диапазоне pH от 1 до 7,4 [3, 4, 9, 10]. Как видно из данной таблицы, ибупрофен и кетопрофен при значении pH, которое соответствует физиологическому значению pH желудка (в сытом состоянии pH 1–2), обладают «низкой» растворимостью, поскольку данные ЛВ характеризуются слабыми кислотными свойствами (pKa ибупрофена и кетопрофена 4,5 и 4,4 соответственно). При значениях pH соответствующих физиологическим значениям pH тонкого кишечника (pH 5,5–7,2) ибупрофен и кетопрофен характеризуются высокой растворимостью.

Поскольку пироксикам является амфотерным соединением (кислотные свойства связаны с подвижным протоном гидроксильной группы, основные свойства — с атомом азота пиридинового кольца) с более выраженными кислотными свойствами (pKa<sub>1</sub> = 1,86, pKa<sub>2</sub> = 5,46), при низких и высоких значениях pH изучаемое вещество характеризуется высокой растворимостью и низкой растворимостью при pH от 4–5.

### Определение биофармацевтической растворимости ибупрофена, кетопрофена и пироксикама экспериментальным путем

В табл. 2 представлены результаты определения биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена в солянокислом, ацетатном и фосфатных буферных растворах. Экспериментальные значения растворимости отличаются от литературных данных (табл. 1), но подтверждают низкую растворимость при pH 1,2–4,5 и высокую растворимость при pH 6,8. Значения RSD не превышали допустимого значения 2%.

Таблица 2

#### Экспериментальные значения биофармацевтической растворимости ибупрофена

| № пробы                 | pH 1,2        | pH 4,5        | pH 6,8         |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|
| 1                       | 0,099         | 0,143         | 10,46          |
| 2                       | 0,095         | 0,147         | 10,40          |
| 3                       | 0,101         | 0,144         | 10,42          |
| <b>Среднее значение</b> | <b>0,098</b>  | <b>0,145</b>  | <b>10,43</b>   |
| RSD, %                  | 0,099         | 1,46          | 0,30           |
| D/S, мл                 | 4081,6        | 2758,6        | 38,4           |
| <b>Высокая/низкая</b>   | <b>Низкая</b> | <b>Низкая</b> | <b>Высокая</b> |

В табл. 3 представлены результаты определения биофармацевтической растворимости субстанции кетопрофена в солянокислом, ацетатном и фосфатных буферных растворах.

Экспериментальные результаты определения незначительно отличаются от литературных данных и подтверждают низкую растворимость при pH 1,2 и высокую — при pH 4,5 и 6,8.

Таблица 3

#### Экспериментальные значения биофармацевтической растворимости кетопрофена

| № пробы                 | pH 1,2        | pH 4,5         | pH 6,8         |
|-------------------------|---------------|----------------|----------------|
| 1                       | 0,116         | 0,334          | 30,76          |
| 2                       | 0,120         | 0,330          | 31,12          |
| 3                       | 0,119         | 0,332          | 30,15          |
| <b>Среднее значение</b> | <b>0,118</b>  | <b>0,332</b>   | <b>30,68</b>   |
| RSD, %                  | 1,80          | 0,60           | 1,30           |
| D/S, мл                 | 423,7         | 150,6          | 1,6            |
| <b>Высокая/низкая</b>   | <b>Низкая</b> | <b>Высокая</b> | <b>Высокая</b> |

В табл. 4 представлены результаты определения биофармацевтической растворимости субстанции пироксикама в солянокислом, ацетатном и фосфатных буферных растворах.

Таблица 4

#### Экспериментальные значения биофармацевтической растворимости пироксикама

| № пробы                 | pH 1,2         | pH 4,5        | pH 6,8         |
|-------------------------|----------------|---------------|----------------|
| 1                       | 1,060          | 0,0200        | 0,490          |
| 2                       | 1,090          | 0,0210        | 0,500          |
| 3                       | 1,100          | 0,0230        | 0,470          |
| <b>Среднее значение</b> | <b>1,083</b>   | <b>0,021</b>  | <b>0,486</b>   |
| RSD, %                  | 1,96           | 0,57          | 0,10           |
| D/S, мл                 | 18,5           | 971,0         | 41,2           |
| <b>Высокая/низкая</b>   | <b>Высокая</b> | <b>Низкая</b> | <b>Высокая</b> |

Полученные результаты свидетельствуют, что субстанция пироксикама характеризуется низкой растворимостью при pH 4,5 и высокой — при pH 1,2 и 6,8.

# **Определение биофармацевтической равновесной растворимости пироксикама на приборе для теста «Растворение»**

В табл. 5 представлены результаты определения равновесной растворимости субстанции пироксикама в солянокислом, ацетатном и фосфатных буферных растворах.

Таблица 5

**Экспериментальные значения биофармацевтической растворимости пироксикама**

| Растворимость, мг/мл | Солянокислый буфер pH 1,2 | Ацетатный буфер pH 4,5 | Фосфатный буфер pH 6,8 |
|----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| 2 ч.                 | 1,05                      | 0,021                  | 0,53                   |
| 3 ч.                 | 1,05                      | 0,022                  | 0,47                   |
| 4 ч.                 | 1,09                      | 0,022                  | 0,47                   |

Следует отметить, что для всех трех сред растворения, в которых проводили изучение растворимости субстанции, значение равновесной растворимости значительно не изменялось. Таким образом, сделано заключение о том, что в течение 4 часов было достигнуто термодинамическое равновесие процесса перехода пироксикама в раствор. В связи с этим значение концентрации пироксикама в среде растворения спустя 4 часа после начала испытания было принято за значение его равновесной биофармацевтической растворимости.

При сравнении экспериментальных данных с литературными по определению растворимости пироксикама, которые были установлены методом встряхивания в термостатируемой колбе (табл. 1), следует обратить внимание на достаточно неплохое совпадение значений растворимости в диапазоне pH, соответствующем двенадцатиперстной кишке (pH 4,0–5,0, значения растворимости от 0,12 до 0,39 мг/мл). Наблюдались существенные различия (более чем в 10 раз) в значениях растворимости для солянокислого буферного раствора. Литературные данные (растворимость около 0,09 мг/мл) кажутся недостаточно достоверными, поскольку пироксикам является амфолитом и его растворимость в кислой среде должна существенно отличаться от растворимости при значениях pH, близким к изоэлектрической точке (3,65). Расчет дозового числа ( $D_0$ ) и отношения дозы к растворимости ( $D/S$ , мл) проводили для временной точки — 4 часа (табл. 6).

Таблица 6

**Оценка равновесной растворимости субстанции пироксикама**

| Среда растворения | $D_0$ (критерий приемлемости $D_0 > 1$ ) | $D/S$ , мл (критерий приемлемости $D/S < 250$ мл) | Заключение |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
| pH 1,2            | 13,7                                     | 18,3                                              | высокая    |
| pH 4,5            | 0,27                                     | 909                                               | низкая     |
| pH 6,8            | 5,9                                      | 42,5                                              | высокая    |

На основании экспериментальных данных равновесная биофармацевтическая растворимость субстанции пироксикама в физиологическом диапазоне pH (1,0–6,8) может быть классифицирована как «низкая». В то же время его растворимость при низком значении pH переклассифицирована как «высокая». На примере субстанции пироксикама подтверждено, что значения растворимости, полученные при проведении эксперимента в ультразвуковой бане и на приборе для растворения, качественно совпадают.

## **Изучение кишечной проницаемости субстанций ибупрофена, кетопрофена и пироксикама**

Оценка проницаемости изучаемых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) проводилась на основании литературных данных, полученных при проведении фармакокинетических исследований, кишечной перфузии *in vivo* на людях и *in situ* на животных, а также *in vitro* на культуре эпителиальных клеток Caco-2. Ибупрофен, кетопрофен и пироксикам быстро и почти полностью абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, абсолютная биодоступность составляет более 90%.

Характерной особенностью для НПВС является то, что лекарственное вещество (ЛВ) легко связывается с белками плазмы крови (>90%), а именно не связанная часть ЛВ определяет его терапевтическое, а следовательно и токсическое действие на организм, поэтому заболевания, которые сопровождаются снижением количества альбумина в плазме крови, способствуют увеличению риска развития побочных эффектов. Поскольку ибупрофен и кетопрофен представляют собой рацемическую смесь, в которой только S-энантиомер оказывает фармакологическое действие, то данные ЛВ подвергаются превращению неактивного R-изомера в активный S-изомер.

Максимальная концентрация в плазме крови для ибупрофена и кетопрофена наступает через 1–2 часа после приема, а для пироксикама — через 3–5 часов. Метаболизм данных НПВС протекает в печени: путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой для ибупрофена и кетопрофена и посредством гидроксилирования пиридинового кольца боковой цепи с последующей конъюгацией для пироксикама. Выведение из организма осуществляется преимущественно через почки. Период полувыведения кетопрофена составляет 1,6–2 часа, ибупрофена — 24 часа, пироксикама — 24–50 часов.

Хорошо известно, что ЛС с коротким периодом полувыведения представляют наименьший риск из-за быстрой элиминации в случае возникновения нежелательных побочных эффектов. Изучаемые НПВС не обладают кумулятивными свойствами [1].



Таблица 7

Проницаемость ибупрофена, кетопрофена и пироксикама

| Показатель/ЛС                              | Ибупрофен           | Кетопрофен           | Пироксикам             | Эталон                            |
|--------------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| $P_{\text{eff}}$ ( <i>in vivo</i> ), см/с  | $10 \times 10^{-4}$ | $8,7 \times 10^{-4}$ | $6,65 \times 10^{-4}$  | Метопролол $1,5 \times 10^{-4}$   |
| $P_{\text{eff}}$ ( <i>in situ</i> ), см/с  | Нет данных          | $1,9 \cdot 10^{-4}$  | $2,26 \times 10^{-4}$  | Метопролол $0,2 \times 10^{-4}$   |
| $P_{\text{app}}$ ( <i>in vitro</i> ), см/с | $53 \times 10^{-6}$ | $40,6 \cdot 10^{-6}$ | $46,25 \times 10^{-6}$ | Пропранолол $27,5 \times 10^{-6}$ |
| Заключение по проницаемости                | Высокая             | Высокая              | Высокая                |                                   |

В табл. 7 представлены основные сведения по проницаемости изучаемых ЛС в сравнении с эталонными ЛС (из перечня референтных субстанций для оценки кишечной проницаемости), степень проницаемости которых принято считать «высокой» [2, 5, 7, 8, 10].

### Выводы

Таким образом, полученные литературные данные в отношении растворимости и проницаемости субстанций ибупрофена, кетопрофена и пироксикама совместно с экспериментальными результатами по оценке биофармацевтической растворимости подтверждают их «низкую» растворимость и «высокую» проницаемость и позволяют классифицировать достоверно ко II классу Биофармацевтической Классификационной Системы.

### Список литературы

- Дубиков А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: возвращаясь к основам // Медицинский совет. — 2008. — № 5–6. — С. 62–67.
- Методические рекомендации по оценке результатов изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств, а также эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биоэвейвер». — М.: ООО «Изд-во «Ремедиум», 2010.
- Potthast H. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage Forms: Ibuprofen // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2005. — Vol. 94. — № 10. — P. 2121–2131.
- Jinno J. et al. Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2000. — Vol. 89. — № 2. — P. 268–274.
- Guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. — FDA, 2000.
- Guidance on the investigation of bioequivalence. european medicines agency (EMA). — CHMP, 2010.
- Hilfinger J. Permeability Classification. *In vitro* and *in situ* methodology. URL // <http://www.aapspharmaceutica.com/meetings/files/90/13Hilfinger.pdf>
- Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release solid oral dosage forms / Technical Report Series, No 937, 40<sup>th</sup> Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. — WHO, 2006.
- Sheng J. et al. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant // European Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2006. — № 29. — P. 306–314.
- Tubic-Grozdanis M., Bolger M.B., Langguth P. Application of Gastrointestinal Simulation for Extensions for Biowaivers of Highly Permeable Compounds // The AAPS Journal. — 2008. — Vol. 10. — № 1. — P. 213–226.

**Е.Ю. Ильина,**  
*аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии  
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова*

**E.Yu. Iljina,**  
*post-graduate student of the chair of endocrinology  
and diabetology of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov*

## ИЗУЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ

## THE STUDY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS MELATONIN SECRETION AFTER CRANIOPHARYNGIOMA REMOVING

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Елена Юрьевна Ильина,** аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии  
**Адрес:** 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11  
**Телефон:** 8 (495) 124-45-00  
**E-mail:** nnvolevodz@mail.ru

**Аннотация.** Данная статья посвящена проблеме секреции мелатонина у детей и подростков после удаления краниофарингиомы.

**Annotation.** This article deals with the problem of children and adolescents melatonin secretion after removing the craniopharyngioma.

**Ключевые слова.** Секреция мелатонина, краниофарингиома.

**Key words.** Melatonin secretion, craniopharyngioma.

Краниофарингиома — редкая эмбриогенная опухоль sellarной и/или parasellarной области с низкой степенью малигнизации и достаточно высокой частотой рецидивирования. Несмотря на высокие показатели выживаемости (5-летняя выживаемость после нейрохирургического вмешательства составляет 92%), качество жизни детей после проведенного лечения снижается из-за осложнений, связанных с анатомической близостью краниофарингиомы к зрительному нерву, зрительной хиазме, гипофизу и гипоталамусу [1].

Краниофарингиома является неглиальной внутричерепной опухолью, развивающейся вследствие аномалии эмбриональной ткани. Существуют противоречивые гипотезы относительно эмбрионального происхождения опухоли. Согласно первой гипотезе краниофарингиома происходит из эктодермальных остатков кармана Ратке, согласно второй — из остатков эмбрионального эпителия передней доли гипофиза и передней воронки гипоталамуса.

Краниофарингиома является наиболее распространенной внутричерепной опухолью неглиального происхождения среди детей, составляя 1,2–4% от

всех опухолей головного мозга в общей популяции и 6–9% от всех опухолей головного мозга у детей. При общей частоте возникновения заболевания в 0,5–2 новых случаев на 1 млн населения в год, 30–50% всех случаев наблюдаются в детском и подростковом возрасте [2]. У детей и подростков пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 10 лет, однако при этом опухоль может манифестировать в любом возрасте, включая пре- и неонатальный период.

Краниофарингиома в большинстве случаев диагностируется на поздней стадии — иногда через несколько лет после появления первых симптомов. *Клиническая картина в дебюте заболевания, как правило, включает в себя неспецифические проявления внутричерепной гипертензии, такие как головная боль и тошнота.* В дальнейшем манифестируют зрительные (62–84%) и гормональные нарушения (52–87%). Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (75%), гонадотропинов (40%), адренокортикотропного гормона (25%) и тиреотропного гормона (25%). Центральный несахарный диабет наблюдается до операции у 17% детей и подростков.

Нарушение циркуляции цереброспинальной

жидкости (ЦСЖ) вследствие роста опухоли провоцирует образование гидроцефалии различной степени тяжести. В настоящее время методом выбора при лечении первичных пациентов с краниофарингиомой является радикальное удаление опухоли. Операционный доступ зависит от локализации и размера краниофарингиомы. Трансфеноидальные операции позволяют удалять опухоли, располагающиеся эндосупраселлярно. При другой локализации, как правило, опухоль удаляется транскраниально [3].

После удаления краниофарингиомы полное восстановление предоперационных эндокринных нарушений наступает лишь в единичных случаях. У 85–95% пациентов развиваются нарушения гипоталамо-гипофизарных функций, вплоть до пангипопитуитаризма. Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (88–100%), гонадотропинов (80–95%), адренкортикотропного гормона (55–88%), тиреотропного гормона (35–95%), антидиуретического гормона (80–93%) [4].

Современные возможности гормональной заместительной терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов, оперированных по поводу краниофарингиомы. Однако наиболее весомое отрицательное влияние на качество жизни этой группы пациентов оказывает развитие чрезмерного (гипоталамического) ожирения. Выраженное ожирение среди детей и подростков, развивающееся вслед за хирургической резекцией краниофарингиомы варьирует между 25–60% [5].

Основные факторы риска развития ожирения у данной группы пациентов — локализация опухоли, степень вовлечения в патологический процесс гипоталамуса, степень ожирения при диагностировании опухоли, объем и доступ нейрохирургического вмешательства [6]. Увеличение веса происходит в результате нарушения функционирования центров гипоталамуса, ответственных за насыщение, чувство голода и энергетический баланс, что приводит к гиперфагии, вегетативным нарушениям, снижению расхода энергии и гиперинсулинемии. При этом контроля над весом практически невозможно добиться путем соблюдения диеты и изменения образа жизни. Стандартные стратегии по снижению веса практически неэффективны вследствие снижения физической активности, ввиду приобретенных эндокринных, зрительных нарушений. Достаточно часто дети и подростки после удаления опухоли жалуются на повышенную дневную сонливость.

Хорошо известно, что мелатонин — гормон шишковидной железы, имеет немаловажное значение для регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза (7). Эпифиз является нейроэндокринным органом, его основная функция — передача информации о световом режиме в окружающей среде во

внутреннюю среду организма. У человека эпифиз располагается в задней части III желудочка мозга.

Основные клеточные элементы — пинеалоциты — содержат комплексы различного размера пузырьков, которые представляют собой депо мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) и биогенных аминов. Физиологический контроль эндокринной функции эпифиза осуществляется в значительной мере световым режимом. Световая информация, воспринимаемая глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. В темное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалоцитов, стимулируя, таким образом, синтез мелатонина.

Мелатонин является производным биогенного амина — серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением — вот почему производство этого гормона происходит в темное время суток. Все биологические ритмы находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Гормоном-посредником, доносящим руководящие сигналы до органов и тканей, собственно, и является мелатонин.

Поскольку у многих пациентов с супраселлярным распространением краниофарингиомы вероятнее всего происходит разрушение или нарушение работы супрахиазмального ядра гипоталамуса, целью работы явилось изучение секреции мелатонина у детей и подростков после удаления опухоли в группах с выраженным ожирением, ожирением средней степени и без ожирения. Для анализа влияния ожирения и поражения гипоталамуса на выработку мелатонина также были исследованы дети и подростки с конституционально-экзогенным ожирением и нормальным весом.

В исследование было включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы (группа 1), 22 мальчика и 15 девочек, медиана возраста составила 16,8 лет (9,8–20,3). Контрольную группу (n=34) составили дети и подростки с морбидным (конституционально-экзогенным) ожирением (группа 2), 12 мальчиков и 22 девочки, медиана возраста составила 13,6 лет (10,9–16,5).

Антропометрические измерения включали измерение роста, массы тела. Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста пациента и оценивалась в стандартных отклонениях (SDS — standard deviation score) от

среднего. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат. ИМТ оценивался индивидуально по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). SDS ИМТ рассчитывался как

$$X - X'/SD,$$

где  $X$  — lg ИМТ пациента;

$X'$  — lg среднего ИМТ для данного хронологического возраста и пола;

$SD$  — lg стандартного отклонения ИМТ для данного хронологического возраста и пола.

Диагностическим критерием ожирения считался  $SDS\ ИМТ > 2$ . В каждой группе были выделены три подгруппы в зависимости от показателя  $SDS\ ИМТ$ : подгруппа 1 — дети без ожирения ( $SDS\ ИМТ < 2$ ), подгруппа 2 — дети с ожирением средней степени выраженности ( $SDS\ ИМТ\ 2-3$ ) и подгруппа 3 — дети с выраженным ожирением ( $SDS\ ИМТ > 3$ ).

Оценка полового статуса проводилась согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул измерялся с помощью орхидометра Prader.

Гормональное исследование включало определение концентрации мелатонина в слюне методом прямого радиоиммунного анализа с помощью набора Bülhmann Direct saliva Melatonin ELISA, Bülhmann Laboratories AG, Швейцария. Образцы слюны были собраны в разное время суток (утром 06:00–08:00, днем 11:00–14:00, вечером 18:00–21:00, ночью 23:00–03:00) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL). Образцы были получены методом центрифугирования, после чего они были заморожены и хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа. В ранее проведенных работах было доказано, что концентрация мелатонина в слюне связана с концентрацией мелатонина в плазме (8).

Для субъективной оценки степени выраженности дневной сонливости использовали шкалу дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), позволяющую произвести ее оценку в баллах (9). Процедура занимает от 2 до 5 мин и проводится врачом в присутствии пациента. Требуется

попросить пациента оценить возможность уснуть в определенной ситуации (8 ситуаций) по трехбалльной шкале, где 0 — не усну никогда, 1 — небольшой шанс уснуть, 2 — умеренный шанс уснуть, 3 — усну обязательно. Возможный ранг оценки варьируется от 0 до 24 баллов: норма — 0–3 баллов; инсомния — 3–10 баллов, выраженная дневная сонливость — 10–16 баллов, нарколепсия (генетически наследуемая болезнь, связанная с поражением отдельных участков мозга) — 16–24 балла.

Статистический анализ медицинских данных проводился с использованием пакета статистических программ SPSS version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов —  $Me\ [X1/4-X3/4]$ . Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для сравнения двух зависимых выборок — критерий Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок — ранговый анализ вариаций по методу Краскела–Уоллеса с последующим попарным сравнением групп. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену и гамма-корреляции. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследование включено 37 детей и подростков после удаления краниофарингиомы, 22 мальчика и 15 девочек, медиана возраста составила 16,8 лет (9,8–20,3). Контрольную группу ( $n=34$ ) составили дети и подростки с морбидным (конституционально-экзогенным) ожирением, 12 мальчиков и 22 девочки, медиана возраста составила 13,6 лет (10,9–16,5). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

| SDS ИМТ                              | Краниофарингиома (КФ) |                 |                  | Морбидное ожирение (МО) |                  |                  |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------------|------------------|------------------|
|                                      | <2                    | 2–3             | >3               | <2                      | 2–3              | >3               |
| n                                    | 18                    | 11              | 8                | 14                      | 10               | 10               |
| Пол (д/м)                            | 7/11                  | 5/6             | 3/5              | 8/6                     | 8/2              | 6/4              |
| Возраст, годы                        | 16,2 (12,6–18,4)      | 16,1 (9,8–22,2) | 17,3 (12,4–23,5) | 13,8 (7,6–16,5)         | 12,9 (12,5–13,7) | 14,3 (12,1–14,7) |
| Возраст на момент установки диагноза | 7,0 (6,0–10,5)        | 10,0 (8,0–13,0) | 8,0 (5,25–12,75) | -                       | -                | -                |
| SDS ИМТ                              | 0,3 (1,6–1,8)         | 2,3 (2,2–2,7)   | 3,4 (3,1–4,0)    | 0,4 (0,6–0,7)           | 2,1 (2,1–2,3)    | 3,4 (3,3–3,6)    |
| ESS, баллы                           | 3 (1–8)               | 6 (1–14)        | 10 (3–17)        | 2 (0–4)                 | 2 (0–4)          | 3 (1–5)          |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.



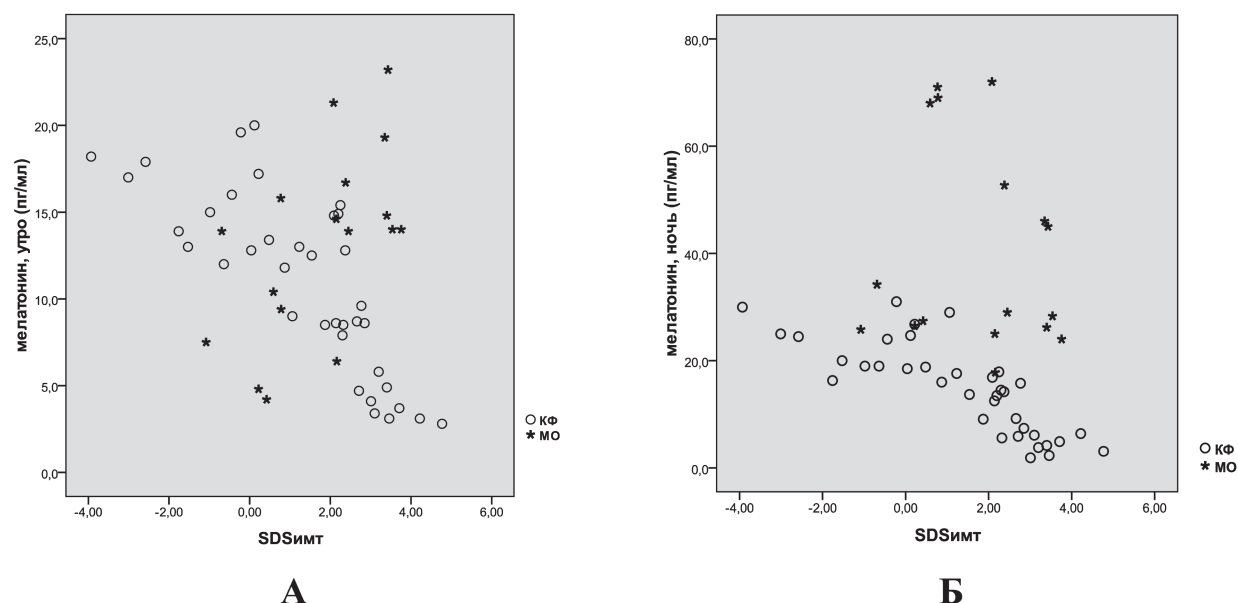


Рис. 1 а, б. Совместное распределение величины SDS ИМТ и концентрации мелатонина в слюне утром (а) и ночью (б) у детей и подростков после удаления краниофарингиомы и детей и подростков с морбидным ожирением

При исследовании степени выраженности дневной сонливости, основанном на использовании ESS, было выявлено, что дети после удаления краниофарингиомы с выраженной степенью ожирения ( $\text{SDS IMT} > 3$ ) имели статистически значимо более высокий показатель суммы баллов

по ESS ( $p < 0,01$ ), чем дети после удаления краниофарингиомы с меньшей степенью ожирения и с нормальным весом. У 11 из 37 (32%) детей после удаления краниофарингиомы показатель суммы баллов достиг 10 по ESS. У 4 из 8 (50%) детей после удаления краниофарингиомы с выраженным

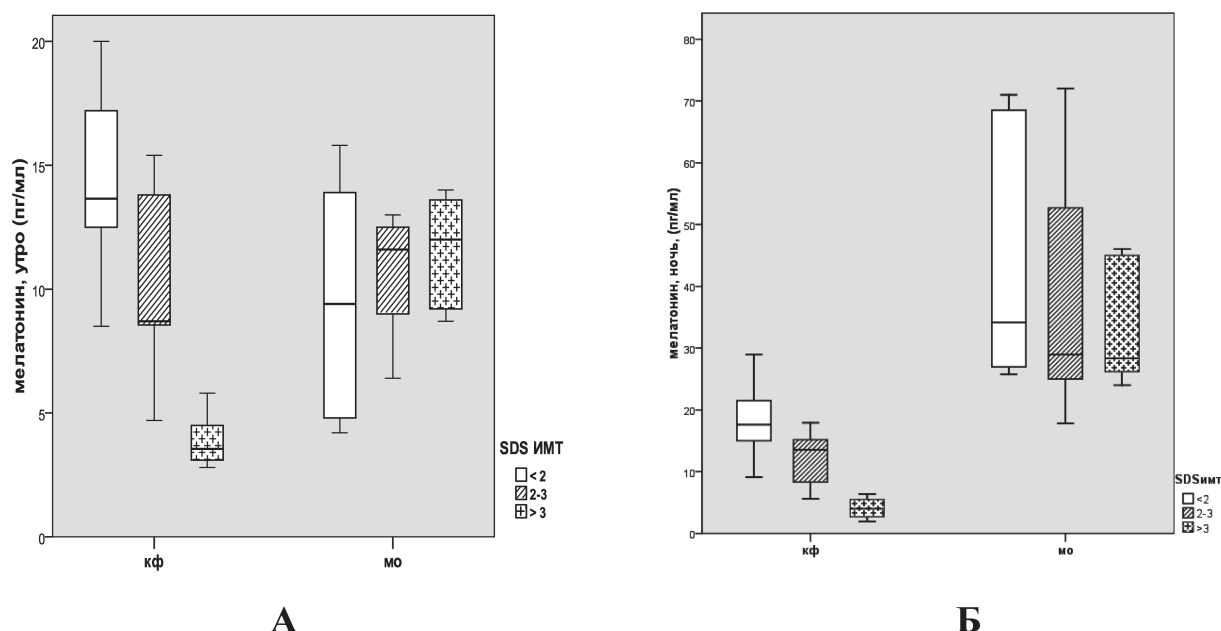


Рис. 2 а, б. Концентрация мелатонина в слюне утром (А) и ночью (Б) у детей после удаления краниофарингиомы и у детей с морбидным ожирением с разделением на подгруппы в зависимости от показателя SDS ИМТ. Подгруппа 1 — дети без ожирения ( $\text{SDS IMT} < 2$ ), подгруппа 2 — дети с ожирением средней степени выраженности ( $\text{SDS IMT} 2-3$ ), подгруппа 3 — дети с выраженным ожирением ( $\text{SDS IMT} > 3$ ). Линия в середине прямоугольника — медиана, верхняя и нижняя границы прямоугольников — 25% и 75%,  $\perp$  — min-max.

ожирением (SDS ИМТ >3) показатель суммы баллов превысил 10 по ESS. Различий показателей суммы баллов по ESS в группе морбидного ожирения в зависимости от величины SDS ИМТ выявлено не было, и сумма баллов не превышала нормативных значений.

При проведении анализа связи уровня мелатонина и ожирения из рис. 1 а, б видно, что у пациентов с разными диагнозами связь величины SDS ИМТ и концентрации мелатонина в слюне достаточно близка к прямолинейной. Однако характер этой связи в зависимости от диагноза (КФ или МО) совершенно различный, поэтому для описания связи величины SDS ИМТ и уровня мелатонина был рассчитан коэффициент корреляции в группах с разными диагнозами по отдельности.

В группе КФ мы получили достоверно отрицательную корреляционную связь между SDS ИМТ и уровнем мелатонина в слюне утром и ночью, коэффициент корреляции — соответственно (утро:  $r=-0,7$ ,  $p=0,0001$ ; ночь:  $r=-0,8$ ,  $p=0,001$ ). В группе МО корреляционной связи между SDS ИМТ и уровнем мелатонина утром и ночью получено не было.

Концентрация мелатонина днем (11:00–14:00) и вечером (18:00–21:00) статистически не отличалась у детей после удаления краниофарингиомы и контрольных пациентов (данные не приводятся). При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой связи между дневным и вечерним уровнем мелатонина в слюне с показателем SDS ИМТ и диагнозом.

В результате исследования обнаружено, что концентрация мелатонина в слюне в ночное время у всех пациентов после удаления краниофарингиомы статистически значительно ниже, чем у пациентов с морбидным ожирением ( $p<0,001$ ).

Не было выявлено статистически значимых различий между концентрацией мелатонина в слюне, собранной утром у контрольных пациентов с нормальным весом и средней степенью ожирения и пациентов после удаления краниофарингиомы с нормальным весом и средней степенью ожирения. Однако уровень утреннего мелатонина в слюне у детей с КФ и выраженным ожирением был достоверно ниже, чем у детей с МО в аналогичной подгруппе ( $p<0,001$ ).

Таким образом, у детей после удаления краниофарингиомы выявлено нарушение суточного ритма секреции мелатонина, которое выражается в резком снижении концентрации ночного мелатонина и отрицательно коррелируется с показателями ИМТ. Концентрация мелатонина у детей с морбидным ожирением не ассоциируется с ИМТ и суточный ритм секреции в данной группе сохранен.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что концентрация утреннего и ночного мелатонина у детей после удаления краниофарингиомы имеет значительную (утро:  $r=-0,31$ ,  $p=0,02$ ; ночь:  $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ) отрицательную корреляционную связь с показателями выраженности дневной сонливости (суммы баллов по ESS).

**Закключение.** Согласно полученным результатам, можно предположить, что повышенная дневная сонливость у детей и подростков после удаления краниофарингиомы связана с нарушением суточной секреции мелатонина, в частности с низким уровнем ночного мелатонина. Уровень ночного мелатонина обратно пропорционален степени ожирения (ИМТ). Таким образом, поражение гипоталамуса является не только фактором риска для развития гипоталамического ожирения, но и приводит к нарушению суточной секреции мелатонина.

### Список литературы

1. Müller H.L., Kaatsch P., Warmuth-Metz M. et al. Childhood craniopharyngioma — diagnostic and therapeutic strategies // Monatsschr. Kinderheilkunde. — 2003. — Bd. 151. — S. 1056–1063.
2. Müller H.L. et al. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up // Horm. Res. — 2008. — Vol. 69. — P. 193–202.
3. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M. Surgical management of craniopharyngiomas: experience with 168 patients // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 90. — P. 237–250.
4. Muller H.L., Bruhnken G., Emser A., Faldum A., Etavard-Gorris N., Gebhardt U., Kolb R., Sorensen N. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma // Childs Nerv. Syst. — 2005. — Vol. 21. — P. 975–980.
5. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma: current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment // Lab. Med. — 2003. — Vol. 27. — P. 377–385.
6. Muller H.L., Bueb K., Bartels U. et al. Obesity after childhood craniopharyngioma — German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life // Klin. Padiatr. — 2001. — Vol. 213. — P. 244–249.
7. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more — occurrence, control mechanisms, actions, and bioactive metabolites // Cellular and Molecular Life Sciences. — 2008. — Vol. 65(13). — P. 2001–2018.
8. Laakso M.L., Porkka-Heiskanen T., Alila A., Stenberg D., Johansson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels // J. Pineal Res. — 1990. — Vol. 9. — P. 39–50.
9. Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N., Russi E.W. German version of the Epworth Sleepiness Scale // Respiration. — 1999. — Vol. 66. — P. 440–447.

**Н.В. Батрак,**  
аспирант кафедры акушерства и гинекологии,  
медицинской генетики Ивановской государственной  
медицинской академии

**N.V. Batrak,**  
post-graduate student of the chair of obstetrics  
and gynecology, medicinal genetics of Ivanovo state  
medical academy

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

## WOMEN'S REPRODUCTIVE FUNCTION AND METABOLIC SYNDROME

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Н.В. Батрак,** аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Адрес: 153012, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8.

Телефон: 8 (4932) 32-50-42

E-mail: adm@isma.ivanovo.ru

**Аннотация.** В данной статье исследуется репродуктивная функция женщин на фоне метаболического синдрома.

**Annotation.** This article deals with the problem of women's reproductive function and metabolic syndrome.

**Ключевые слова.** Метаболический синдром, менструальная и генеративная функции.

**Key words.** Metabolic syndrome, menstrual and generative function.

Жировая ткань играет важную комплексную роль в организме человека. Большое значение имели открытия, посвященные изучению функции адипоцитов и фибробластов жировой ткани, в которых синтезируются гормоны, пептиды и другие биологически активные вещества, оказывающие на метаболизм и сердечно-сосудистую систему ауто-, пара- и эндокринные воздействия.

Ключевой вазоактивной субстанцией, продуцируемой фибробластами жировой ткани, является лептин — важный регулятор потребления пищи. Благодаря лептину происходит диалог между жировой тканью и гипоталамусом. Лептин — гормон пептидной природы, открыт в 1994 году как продукт Ob гена [8]. Он циркулирует в плазме в связанном с белком-носителем виде. Рецепторы лептина обнаружены в сердце, головном мозге, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, яичниках, тимусе, простате, кишечнике [3, 8, 9].

Установлено два типа рецепторов лептина:

— длинный рецептор находится в центре насыщения — вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в паравентрикулярном, дорсомедиальном ядрах. Лептин участвует в системе обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, особенно с нейропептидом Y, участвующим в системе регуляции энергетического запаса;

— короткий рецептор лептина находится во всех остальных, кроме мозга, органах. Открытие лептина подтвердило правомерность теории Кеннеди, согласно которой между депо жира и ЦНС существует сигнальная взаимосвязь. У большинства больных с ожирением уровень лептина повышен.

В последнее время сформулировано понятие лептинорезистентности по аналогии с инсулинорезистентностью. Существует несколько теорий лептинорезистентности:

- нарушение поступления лептина через гематоэнцефалический барьер;
- аномалии белка, связывающего лептин;
- аномалия гипоталамических центров.

При голодании и физической нагрузке уровень лептина снижается. Одной из ведущих функций лептина является также защита периферических тканей от эктопического накопления липидов. В условиях висцерального ожирения и лептинорезистентности, вероятно, усиливается влияние лептина на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина макрофагами, инициацию оксидативного стресса, повышение тонуса симпатической нервной системы, повышение артериального давления [8, 9].

Радиоиммунные методы определения уровня лептина в крови позволили выявить строгую взаимосвязь

между содержанием лептина в сыворотке крови и количеством жира в организме [8]. При сбалансированности энергии уровень лептина отражает количество триглицеридов в жировой ткани. При несбалансированном поступлении и расходе энергии (голод, переизбыток) лептин может работать как своеобразный датчик баланса энергии [8]. Установлено, что при потере 10% массы тела уровень лептина снижается на 53%, а увеличение массы тела на 10% приводит к возрастанию содержания лептина на 300% [8, 9].

На центры голода и насыщения в гипоталамусе действует не только лептин, но и некоторые другие вещества, влияющие на баланс энергии [2, 3, 5]. Например, в происхождении вкусовых ощущений участвуют опиаты, субстанция Р и холецистокинин, а пептиды, секретируемые в желудочно-кишечном тракте, действуют как сигналы насыщения [2, 5, 7]. Подавляют аппетит кортикотропный рилизинг-гормон, нейротензин и продукты распада тиреотропного рилизинг-гормона [7]. Нейропептид Y — стимулятор аппетита, который вырабатывается в нейронах аркуатного ядра, где также находятся нейроны, секретирующие гонадотропный рилизинг-гормон. На аппетит может влиять рилизинг-фактор гормона роста. В исследованиях на животных продемонстрировано, что чувство насыщения стимулируется холецистокинином, эстрогены активируют этот процесс, а прогестерон оказывает противоположное действие [4, 7].

Активное участие в регуляции аппетита принимает гормон грелин, секретируемый клетками желудка, который сигнализирует о голодании, способствуя увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела. Реципрокные отношения лептина и грелина осуществляются на уровне гипоталамуса, воздействуя на синтез нейропептида Y — стимулятора аппетита и проопиомеланокортина — блокатора аппетита [5, 8].

Такие гормоны, как адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, меланостимулирующий гормон, гормон роста и вазопрессин, стимулируют высвобождение жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови. Жировая ткань является инсулинозависимой наряду с печенью и мышцами. Инсулин тормозит активность гормоночувствительной липазы, что ведет к снижению высвобождения жирных кислот и глицерина из жировой ткани и, соответственно, уровня их в плазме крови. Инсулин усиливает липогенез [5].

Жировая ткань является после печени вторым местом секреции ангиотензина. Ферменты, конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензины I и II, также экспрессированы в жировой ткани. Влияние ангиотензина II состоит в следующем:

- ускорение дифференцировки преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простагландина I<sub>2</sub>;

- самостоятельная или опосредованная стимуляция ядерного транскрипционного фактора, который стимулирует дифференцировку эндотелия;

- стимуляция образования свободных радикалов и нарушение целостности стенки сосудов.

Ангиотензин II — проатерогенный белок, стимулирующий внутриклеточную адгезию молекул в стенку сосудов. Все эти процессы провоцируют дисфункцию эндотелия.

Уникальным продуктом секреции жировой ткани является адипонектин — своеобразный антиатерогенный фактор. Предполагаемые эффекты физиологических концентраций адипонектина [1, 3, 5]:

- уменьшает инсулинорезистентность, стимулирует фосфорилирование рецептора инсулина;

- снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протинкиназы;

- способствует снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов ЛПОНП;

- в мышечной ткани улучшает чувствительность к инсулину и стимулирует окисление свободных жирных кислот;

- тормозит адгезию моноцитов и тромбоцитов к эндотелию;

- тормозит трансформацию макрофагов в пенные клетки, миграцию и пролиферацию миоцитов;

- тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте, обусловленную факторами роста;

- тормозит захват ЛПНП атеросклеротической бляшкой;

- тормозит активность моноцитов и фагоцитов;

- снижает продукцию ФНО- $\alpha$  макрофагами;

- тормозит дифференцировку преадипоцитов.

Перечисленные защитные антиатерогенные механизмы адипонектина утрачиваются при ожирении, особенно при абдоминально-висцеральном подтипе. Важное клиническое значение имеет низкий уровень адипонектина в плазме крови, что предшествует инсулинорезистентности [1, 5, 6]. Висцеральная жировая ткань секретирует ряд цитокинов, тормозящих влияние адипонектина: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, IL-10 [5, 10].

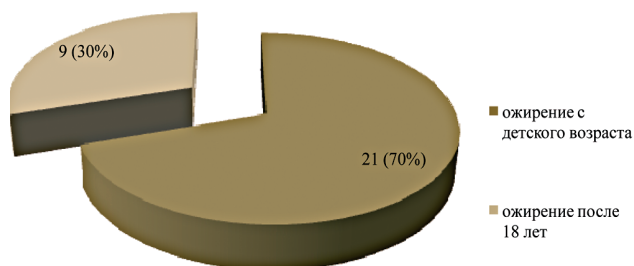
В 2001 году выделен полипептид резистин, секретируемый преимущественно адипоцитами и в меньшей мере зрелыми адипоцитами жировой ткани абдоминальной локализации. Согласно экспериментальным данным, показано, что введение рекомбинантного резистина мышам без ожирения приводит к развитию инсулинорезистентности [1, 19]. Антисыворотка к резистину улучшает чувствительность к инсулину у животных с ожирением и инсулинорезистентностью.

Жировая ткань является также мостом синтеза эстрогенов из андрогенов под влиянием фермента ароматазы.

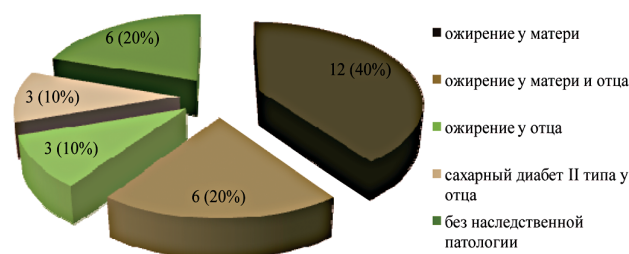


Цель нашего исследования — оценка менструальной и генеративной функций на фоне метаболического синдрома.

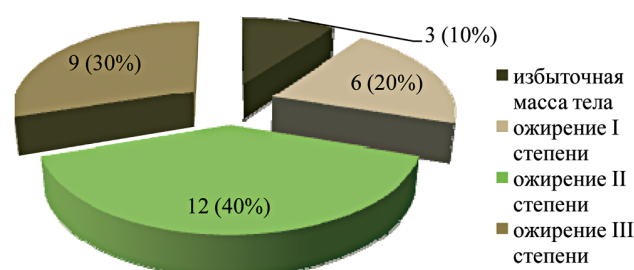
**Материалы и методы.** Нами проанализированы результаты обследования 30 женщин в возрасте 22–39 лет ( $31 \pm 5,52$ ). У 21 женщины (70%) ожирение имеется с раннего возраста с 5 до 12 лет ( $7,1 \pm 2,2$ ), у 9 увеличение массы тела наблюдалось в более поз



При этом у 12 пациенток (40%) имелась наследственная отягощенность по ожирению у матери, у 6 женщин (20%) — у матери и отца, у 3 женщин (10%) отягощенность имелась только по отцовской линии, у 3 пациенток (10%) отец страдал сахарным диабетом II типа, 6 больных (20%) наследственной патологии не имели.

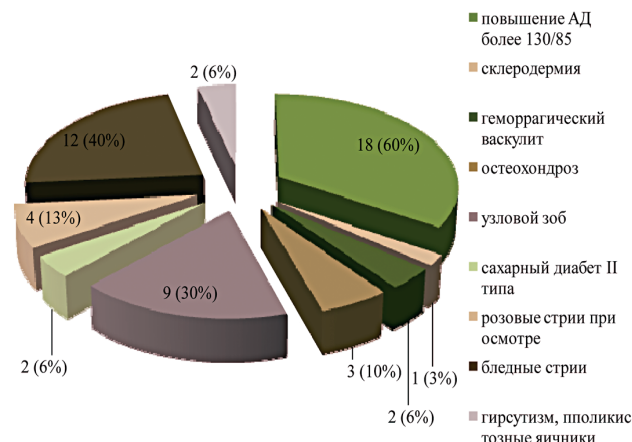


Окружность талии у всех женщин составила более 80 см. Соотношение объема талии к объему бедер у всех обследованных составило  $0,81-0,98$  ( $0,87 \pm 0,05$ ). У 3 женщин (10%) определялась избыточная масса тела (ИМТ  $28,1 \pm 1,56$ ), у 6 (20%) — ожирение I степени (ИМТ  $32,55 \pm 1,06$ ), у 12 (40%) — ожирение II степени (ИМТ  $37,87 \pm 2,02$ ), у 9 (30%) — ожирение III степени тяжести (ИМТ  $41,96 \pm 3,06$ ).

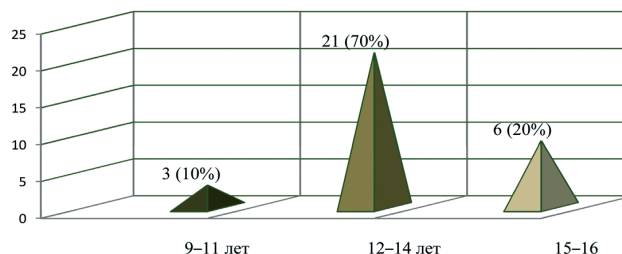


У 18 женщин (60%) отмечалось повышение артериального давления выше 130/85 мм рт.ст. Все женщины имели сопутствующие заболевания:

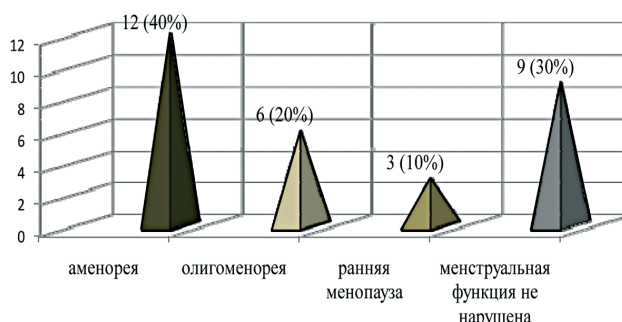
3% — склеродермия, 9% — узловой зоб, 6% — геморрагический васкулит, 10% — остеохондроз, 6% — сахарный диабет II типа, 12% — розовые стрии при осмотре, 40% — бледные стрии, у 6% — гирсутизм, поликистозные яичники по УЗИ.



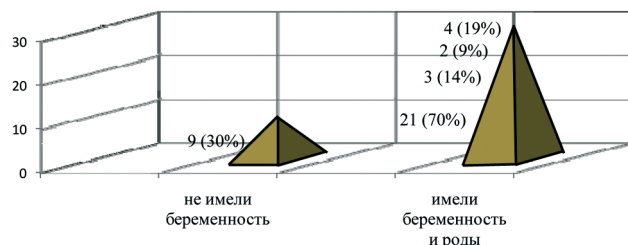
**Результаты.** У 21 женщины (70%) менархе наступило в возрасте 12–14 лет ( $12,85 \pm 0,89$ ), у 3 женщин (10%) — в возрасте 9–11 лет ( $10 \pm 0,5$ ), у 6 (20%) — в возрасте 15–16 лет ( $15,5 \pm 0,5$ ).



У всех обследованных (100%) длительность менструации составила 3–6 дней ( $3,8 \pm 1,15$ ), у 18 из них (60%) они были необильные, безболезненные, у 12 (40%) — обильные и болезненные. Длительность цикла у 27 женщин (90%) составила 26–32 дня ( $29,3 \pm 1,73$ ), у 3 (10%) — 37–49 дней ( $43,7 \pm 6,1$ ). У 12 пациенток (40%) наблюдалось нарушение менструальной функции по типу аменореи, у 6 (20%) — по типу олигоменореи, у 3 (10%) отмечалась ранняя менопауза, у 9 (30%) нарушений менструальной функции не наблюдалось.



9 женщин (30%) не имели в анамнезе беременностей, 21 женщина (70%) имела в анамнезе роды и беременности, при этом у 3 пациенток (14%) отмечалось привычное невынашивание, у 2 (9%) — отслойка плаценты по УЗИ, у 4 (19%) — многоводие.



У всех рожавших женщин родились дети 2,5–3,5 кг.

**Выводы.** Метаболическому синдрому часто сопутствуют нарушения менструальной и генеративной функции: имеет место вторичная аменорея, олигоменорея, дисменорея, ранняя менопауза. Наблюдается привычное невынашивание, отслойка плаценты, многоводие.

### Список литературы

1. Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении // Лечащий врач. — 1999. — №7. — С. 32–36.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Манухин М.А. Клинические лекции гинекологической эндокринологии. — М., 2001. — 224 с.
3. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопаузальный метаболический синдром // РМЖ. — 2001. — Вып. 2. — 9 с.
4. Bjortorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome // Ann. Med. — 1992. — Vol. 24. — P. 465–468.
5. Bray G.A. Etiology and pathogenesis of obesity // Clinical Cornerstone. — 1999. — Vol. 2. — P. 1–15.
6. Brindley D.N., Wang C.N., O'Brien L., Mei J. Insulin Resistance: the role of glucocorticoids, fatty acids and tumor necrosis factor alpha // Canadian Journal of Diabetes care. — 1998. — Vol. 22. — P. 57–61.
7. Buffenstein R., Poppitt S.D. Food intake and menstrual cycle: a retrospectivt analesis, with implications for appetite research // Physiol. Behave. — 1995. — Vol. 58. — P. 1067–1077.
8. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausalwomen // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 1580–1584.
9. Poehlman E.T., Tchernov A. Traversing the menopause: changts in energy expenditure and body composition // Coronary Artery Dis. — 1998. — Vol. 9. — P. 799–803.
10. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in United States, 1986–2000 // Art intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 2146–2148.

**А.М. Родионова,**  
*кафедра факультетской хирургии № 1  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**A.M. Rodionova,**  
*the chair of faculty surgery № 1 of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov*

## **УЧАСТИЕ СТУДЕНТОВ В МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ — НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ. ПО МАТЕРИАЛАМ XXII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

*(В поддержку созданного Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И. М. Сеченова)*

## **STUDENTS' PARTICIPATION IN INTERNATIONAL CONFERENCES AS AN INTEGRAL PART OF MEDICAL EDUCATION IN RUSSIA. ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE XXII INTERNATIONAL STUDENT CONFERENCE**

*(In support of the established Centre of innovative educational programs  
«Medicine of the Future» of the First MSMU named after I.M. Sechenov)*

---

### **КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Александра Михайловна Родионова,** кафедра факультетской хирургии № 1  
**Адрес:** 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1  
**Телефон:** 8-499-248-75-66  
**E-mail:** doc.nikkuz@yandex.ru

Традиционно в России, начиная с XIX века, в качестве обязательной составляющей медицинского образования предполагалась специализация в лучших зарубежных клиниках. В стенах нашего родного университета, сочетающего традиции русской медицинской школы и инновации, мы получаем базовое фундаментальное образование. Целью нашего ВУЗа является воспитание человека широкого кругозора и универсального образа мышления — врачей высокого профессионального уровня. Наши учителя воспитывают в нас не только профессионалов, но и людей с высоким уровнем культуры. Мы старались получить хорошую подготовку в области естественных и гуманитарных наук, чтобы работая врачом, легче определять уровень культурного и интеллектуального статуса больного, анализировать его поведение (речь, жалобы, идеи) и быть его духовным наставником (священником). Для этого нам (в настоящее время уже

выпускникам) в течение всего периода обучения приходилось учиться оформлению клинических историй болезни, по существу курсовых или дипломных работ, изучать критерии доказательности научных данных и медицинскую биологическую статистику. А динамичность нынешней жизни заставляет уже на студенческой скамье знакомиться с ведущими мировыми медицинскими центрами через участие в международных конференциях. Подчеркнем, что созданный Центр инновационных образовательных программ «Медицина будущего» предоставляет возможность учащимся этого факультета решить ранее трудно достижимую задачу — в качестве участников международных студенческих форумов ознакомиться с современными зарубежными разработками.

Так, с 21–24 сентября 2011 года в Берлине проходила представительная (900 участников) конференция «Перспективы и проблемы регенератив-

ной медицины». Приглашенными учеными были прочитаны доклады. Экспериментальным разработкам лечения ВИЧ-инфекции на генном уровне был посвящен доклад П. Кэннон (Южная Калифорния). Кэннон использовала феномен, наблюдаемый у 1% населения Кавказа, заключающийся в том, что гомозиготные по этому белку и имеющие дефект его структуры люди, устойчивы к заражению CCR5-тропных ВИЧ-1. Содокладчиком был Г. Хюттер (Гейдельберг), впервые вылечивший ВИЧ-инфицированного пациента с лейкемией (2010 г.) методом трансплантации костного мозга от генетически ВИЧ-резистентного донора.

П. Кэннон создает из стволовых клеточных структур созревшие, дифференцированные иммунокомпетентные клетки, стенка которых не способна взаимодействовать с ВИЧ-1. Известно, что белок CCR5 32 дельта (англ.: C-C chemokine receptor type 5) является основным ко-рецептором к ВИЧ-1. Гемопозитические клетки гуманизированных мышей модифицировались путем удаления уже известного фрагмента гена-CCR дельта 32. Для этого использовался совершенно новый фермент — zinc-finger nucleases (ZFNs). В результате авторы, нарушив CCR5 в человеческих CD4 + гемопозитических стволовых /прогениторных клетках-HSPCs (что обусловило как к моно-, так и биаллельное повреждение клеток), получили созревшие и дифференцированные клетки, не содержащие ключевого генетического компонента для синтеза неизмененных CCR5 белков. Было получено поликлональное потомство мышей с необратимо утраченной акцепторной функцией CCR5 белка, что делает стенку этих клеток непроницаемой для проникновения вирусных элементов. В контрольной группе через двенадцать недель после заражения выявлена массовая гибель CD4 + Т-клеток, тогда как у мышей основной группы уровень репликации ВИЧ-1 был значительно ниже, а HSPCs вообще сохранились неизмененными во всех органах и тканях. Особенно важным для клинической практики авторы считают сохранение способности к делению даже небольшого количества модифицированных CCR5 клеток, и, соответственно, их необратимому распространению в организме зараженного животного. У потомства мышей с модифицированными CCR5 клетками наблюдалось использование аутологических гемопозитических стволовых клеток, как субстрата кроветворения и иммуногенеза.

В. Циммерманн (Геттинген) с целью создания сердечной мышцы для лечения сердечной недостаточности впервые синтезировал из эмбриональных стволовых клеток человека полноценно функционирующие кардиомиоциты. Он разработал методику создания искусственного сердца с функциональными и морфологическими свой-

ствами, присущими интактному миокарду (англ.: Engineered Heart Tissue—ENT; в транскрипции авторов: 3D ткань сердца). Кардиомиоциты новорожденных крыс совмещали с жидким коллагеном типа I, матригелем и сывороткосодержащей питательной средой. Для максимального соответствия с сердцами сингенных (клонированных) крыс ENTs придавали округлую форму с внутренним диаметром 8 мм, внешним — 10 мм и толщиной 1 мм. В течение 12 дней (от начала культивирования и до момента имплантации) в ходе стимулирования  $Ca^{2+}$  и изопреналином выявлена удовлетворительная сократительная функция ENTs. Убедительно показано, что дифференциация синтезированных клеток как самостоятельной клеточной популяции продолжается даже после травматичной трансплантации. Так, электрокардиографический контроль (на 7, 14, и 28 день после имплантации) не выявил никаких функциональных изменений левого желудочка. А детальный морфологический анализ ENTs на четырнадцатый день после имплантации показал повышенную васкуляризацию и хорошо организованную структуру сердечно-мышечного трансплантата, идентичность его гистологического строения с нативным миокардом взрослых крыс. Авторы рассчитывают, что применение их методики обеспечит долгосрочное функционирование трансплантата, не будет сопровождаться аритмией, реакцией воспаления и/или отторжения и малигнизации. Уникальные разработки получения островковоподобных и эпителиальных клеток поджелудочной железы с последующей трансплантацией их в печень для лечения сахарного диабета представил Ш. Зуми (Киото). Показано, что зрелые дифференцированные клетки печени могут служить потенциальным источником функционирующих клеток внутренней секреции поджелудочной железы. Данная методика трансплантации не требует дефицитных донорских органов и позволяет проведение алло- или ксено-трансплантации островков поджелудочной железы или *in vitro* полученных островковоподобных клеток без иммуносупрессии. Этот метод в перспективе может позволить больным сахарным диабетом быть донором своих же собственных тканей и без медикаментозной коррекции поддерживать в течение длительного времени нормальный уровень глюкозы. Важной проблеме фиксации человеческих тканей и костных элементов биологическими адгезивными веществами посвящены разработки Ф. Миссершмидта (Чикаго) и Р. Стэварда (Санта-Барбара). Основу биологического клея, (способного затвердевать за 30 сек.) составил орто-дигидроксibenзил (катехол), выделенный из мелких морских организмов и гекконов. С его помощью можно быстро и эффективно лечить оскольчатые переломы, заполнять дефекты тканей, формируя



новые поверхности костных структур (зубы), восстанавливать ткани в регенеративной медицине (инъекционные методики). Возможно его промышленное применение в судостроении.

Небольшой объем настоящего сообщения не позволяет более подробно осветить содержание конференции (полное изложение материала представлено в *European Journal of Medical Research*, volume 16, supplement 1, September 21, 2011; e-mail: EurJMedRes@t-online.de). На конференции Россия и Белоруссия были представлены 12 участниками (каждая), Украина — 17. Из Москвы было 4 доклад-

чика. Следует подчеркнуть, что если в 2011 году наша alma mater была представлена на конференции всего лишь двумя участниками (автор статьи сделала доклад: «Клинические особенности острого аппендицита на разных сроках беременности»), то в 2012 году студенты созданного благодаря нашему ректору — член-корреспонденту, профессору П.В. Глыбочко нового факультета едут уже целой группой, собираясь сделать оригинальные доклады, достойные открывать секционные заседания XXIII студенческого форума (Берлин, госпиталь Шарите).

## ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ВЫШЕДШИХ В 1-1 нОМЕРЕ В 2011 ГОДУ

*Н.И. Брико, В.И. Покровский, А.Я. Миндлина*

Эпидемиология — основная профилактическая дисциплина современной медицины

*П.В. Глыбочко, К.Л. Локишин, З.К. Гаджиева, А.З. Винаров, М.Р. Тангриберганов*

Эффективность м-холинолитиков после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии простаты

*А.Г. Мустафаева*

Комплексное изучение показателей морфофизиологии у больных сахарным диабетом с разными вариантами распределения подкожного жира

*Е.А. Сагинова, М.М. Северова, М.Г. Галлямов, Н.В. Ермаков, А.В. Родина, В.В. Фомин, Н.А. Мухин*

Клиническое значение адипонектинемии в формировании поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени

*Н.Ю. Анисимова, Ю.М. Должикова, Д.В. Кокушков, Т.В. Борисова, И.О. Чикилева, С.И. Сокурено, М.В. Киселевский, А.В. Караулов*

Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в стадии обострения

*П.В. Глыбочко, Д.В. Бутнару, Е.Г. Зезеров, Ю.Г. Аляев, С.Е. Северин, Г.К. Барашков, В.А. Варшавский, А.З. Винаров, Е.А. Безруков, Е.В. Осипов, Л.И. Зайцева*

Микроэлементы при опухолях предстательной железы

*В.А. Заборова, В.Г. Арзуманян, Т.А. Артемьева, Л.М. Бутовченко, К.Г. Гуревич, М.В. Терехова*

Особенности стафилококковой микрофлоры кожи спортсменов разных специализаций

*Н.А. Шестерня, С.В. Иванников, Т.А. Жарова, Е.В. Макарова, Д.А. Тарасов, О.С. Ульянова*

Мифы и мифические взгляды в травматологии и ортопедии

*А.А. Мамедов, О.В. Нелюбина, М.А. Абиев*

Роль взаимодействия общественных организаций и специализированных медицинских центров в лечении детей с врожденной расщелиной губы и нёба

*Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич*

Биофармацевтическая классификация лекарственных веществ

*И.В. Бухтияров, М.Н. Хоменко, И.В. Иванов, А.И. Иванов, С.Л. Джергения, Л.В. Зуева, Н.И. Оленев, М.В. Поляков, А.А. Шишов, Е.В. Жаров*

Вклад отечественной авиационной и космической медицины в медико-биологическое обеспечение первого полета человека в космос

*С.И. Змеев*

Создание системы обучения в течение жизни для преподавателей высшей медицинской школы — актуальная задача

*В.Н. Трегубов, С.Г. Захаров, В.А. Щербак, Д.В. Гаврюченков*

Формирование у будущих военных врачей практических навыков по организации медицинского обеспечения войск

*П.В. Глыбочко, Е.Г. Зезеров, Ю.Г. Аляев, В.Б. Спиричев, Д.В. Бутнару, С.Е. Северин, А.З. Винаров, Н.А. Бекетова, О.Г. Переверзева, В.А. Варшавский, Е.В. Осипов, Е.А. Безруков*

Витамины и каротиноиды в динамике процесса онкогенеза предстательной железы

## ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ВЫШЕДШИХ В 3-4 НОМЕРЕ В 2011 ГОДУ

*П.В. Глыбочко, Е.Г. Зезеров, Ю.Г. Аляев, В.Б. Спиричев, Д.В. Бут-  
нару, С.Е. Северин, А.З. Винаров, Н.А. Бекетова, О.Г. Пере-  
верзева, В.А. Варшавский, Е.В. Осипов, Е.А. Безруков*  
Витамины и каротиноиды в динамике процесса онко-  
генеза предстательной железы

*А.В. Решетников, Н.Н. Богачанская, С.В. Павлов*  
Законодательное регулирование качества жизни ВИЧ-  
инфицированных в Российской Федерации

*Е.А. Арианова, М.Н. Богачук, О.И. Передеряев*  
Методы оценки качества и безопасности лекарствен-  
ных средств на основе низкомолекулярных гепаринов

*Ю.В. Медведев, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок,  
М.А. Шевелева*  
Разработка и валидация методики определения тено-  
фовира в плазме крови кроликов

*Е.А. Малашенко, В.Н. Кузина, К.И. Эллер*  
Стандартизация лекарственного растительного сырья,  
содержащего иридоиды

*Ю.Ю. Винник, В.Г. Николаев*  
Конституциональные особенности анатомии уретро-  
везикального сегмента

*Т.О. Баринская, А.А. Бурцев, А.В. Смирнов, А.Е. Петухов*  
История освидетельствования на состояние алкоголь-  
ного опьянения

*Г.В. Раменская, М.А. Шевелева, И.Е. Шохин, Ю.В. Медве-  
дев, Т.А. Ярушок*  
Определение топирамата в плазме крови кроликов ме-  
тодом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией

*С.А. Ефименко, Р.В. Шурупова*  
Концептуальные подходы к формированию социаль-  
ной роли врача-педагога в системе непрерывного по-  
следипломного образования

*А.П. Якушенкова*  
Наши выпускники в память о Перпариме Тепелена

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА имени И.М. СЕЧЕНОВА

ПРЕДЛАГАЕТ  
Вашему вниманию

## УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ

для слушателей подготовительных курсов  
по химии, биологии, русскому языку

Эти издания адресованы:

- выпускникам средней школы и абитуриентам для подготовки к единым государственным экзаменам по химии, биологии и русскому языку. Тренировочные задания по каждому предмету сгруппированы по экзаменационным темам в соответствии с требованиями ЕГЭ;
- преподавателям подготовительных курсов медицинских вузов и учителям русского языка, химии и биологии школ для эффективной организации учебного процесса в рамках подготовки выпускников школ и абитуриентов к ЕГЭ.

*Рекомендуются как учебно-методические  
пособия для подготовительных курсов*



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПОСОБИЙ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО АДРЕСУ:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
(здание НИЦ, 12-й этаж, левое крыло)  
+ 7 (495) 609 14 00 (доб. 3018)  
E-mail: izdatelstvo@mma.ru

