

Санкт-Петербургский медико-социальный институт (СПбМСИ)

Медицина и образование

ISSN: 2618-9089

№1 (3) 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



МЕДИЦИНА И ОБРАЗОВАНИЕ
Научно-практический рецензируемый журнал © 2019

Санкт-Петербургский
медико-социальный институт (СПбМСИ)

ISSN 2618-9089



ISSN 2618-9089

МЕДИЦИНА И ОБРАЗОВАНИЕ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Санкт-Петербургский медико-социальный институт (СПбМСИ)
Главный редактор
Б.И. Шулутко
Заместитель главного редактора
А.В. Лапотников

Редакционная коллегия

Д.Н. Борисов (Санкт-Петербург, Россия)
К.В. Воробьев (Санкт-Петербург, Россия)
А.В. Дробленков (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Макаренко (Санкт-Петербург, Россия)
С.Б. Мальцев (Санкт-Петербург, Россия)
И.Д. Юшкова (Санкт-Петербург, Россия)
О.П. Савватеева (Санкт-Петербург, Россия)
В.Р. Шумилкин (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет

Александр Айзикович (Израиль)
Пол Бинен (Нидерланды)
С.А. Бойцов (Москва, Россия)
Шэррон Бриннелл (Канада)
В.Н. Балин (Санкт-Петербург, Россия)
Стейн Де Батс (Бельгия)
В.А. Бронников (Пермь, Россия)
А.Г. Быстров (Санкт-Петербург, Россия);
И.В. Гайворонский (Санкт-Петербург, Россия)
М.Г. Гайворонская (Санкт-Петербург, Россия)
Карен Джейкобс (Бостон, США)
М.Д. Дидур (Санкт-Петербург, Россия)
И.Б. Зуева (Санкт-Петербург, Россия)
А.К. Иорданишвили (Санкт-Петербург, Россия)
Н.И. Ишекова (Архангельск, Россия)
Ида Калин (Швеция)
Д.А. Кузьмина (Санкт-Петербург, Россия)
В.А. Лапотников (Санкт-Петербург, Россия)
В.А. Линде (Санкт-Петербург, Россия)
Р.М. Линчак (Москва, Россия)
И.И. Макарова (Тверь, Россия)
Д.С. Медведев (Санкт-Петербург, Россия)
Б.И. Мирошников (Санкт-Петербург, Россия)
В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.А. Татарова (Санкт-Петербург, Россия)
Е.И. Ткаченко (Санкт-Петербург, Россия)
Сигне Томсоне (Латвия)
Тойни Харра (Финляндия)
Г.И. Чуваков (Великий Новгород, Россия)
В.А. Шелухин (Санкт-Петербург, Россия)
А.Г. Шлейкин (Санкт-Петербург, Россия)
Е.Ю. Юпатов (Санкт-Петербург, Россия)
К.А. Янкевич (Санкт-Петербург, Россия)

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-72323 от 14 февраля 2018 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Учредитель и издатель

Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (ЧОУВО «СПбМСИ»)
Private University Saint-Petersburg Medico-Social Institute (SPbMSI)

№ 1 (3) 2019

MEDICINE AND EDUCATION

SCIENTIFIC AND PRACTICAL
REVIEWED JOURNAL

Saint-Petersburg Medico-Social Institute (SPbMSI)
Editor-in-Chief
B.I. Shulutko
Deputy Editor-in-Chief
A.V. Lapotnikov

Editorial Collegium

D.N. Borisov (St. Petersburg, Russia)
K.V. Vorobev (St. Petersburg, Russia)
A.V. Drobленkov (St. Petersburg, Russia)
S.V. Makarenko (St. Petersburg, Russia)
S.B. Maltsev (St. Petersburg, Russia)
I.D. Yushkova (St. Petersburg, Russia)
O.P. Savvateeva (St. Petersburg, Russia)
V.R. Shumilkin (St. Petersburg, Russia)

Editorial Board

Alexander Aizikovich (Israel)
Paul Beenen (Netherlands)
S.A. Boytsov (Moscow, Russia)
Sharon Brintnell (Canada)
V.N. Balin (St. Petersburg, Russia)
Stijn De Baets (Belgium)
A.G. Bystrov (Perm, Russia)
V.A. Bronnikov (St. Petersburg, Russia)
I.V. Gaivoronsky (St. Petersburg, Russia)
M.G. Gayvoronskaya (St. Petersburg, Russia)
Karen Jacobs (Boston, USA)
M.D. Didur (St. Petersburg, Russia)
I.B. Zueva (St. Petersburg, Russia)
A.K. Jordanishvili (St. Petersburg, Russia)
N.I. Ishekova (Arkhangelsk, Russia)
Ida Kahlin (Sweden)
D.A. Kuzmina (St. Petersburg, Russia)
V.A. Lapotnikov (St. Petersburg, Russia)
V.A. Linde (St. Petersburg, Russia)
R.M. Linchak (Moscow, Russia)
I.I. Makarova (Tver, Russia)
D.S. Medvedev (St. Petersburg, Russia)
B.I. Miroshnikov (St. Petersburg, Russia)
V.M. Moiseenko (St. Petersburg, Russia)
N.A. Tatarova (St. Petersburg, Russia)
E.I. Tkachenko (St. Petersburg, Russia)
Signe Tomsone (Latvia)
Toini Harra (Finland)
G.I. Chuvakov (Veliky Novgorod, Russia)
V.A. Shelukhin (St. Petersburg, Russia)
A.G. Shleikin (St. Petersburg, Russia)
E.Y. Yupatov (St. Petersburg, Russia)
K.A. Iankevich (St. Petersburg, Russia)

Адрес: 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72, лит. А

Почтовый адрес редакции:
195271, Санкт-Петербург, а/я 30.
Телефон редакции: +7 (812) 448-39-63;
E-mail: jurnal@medinstitut.org
Сайт: www.medinstitut.org

Подписано в печать 26.09.2019
Выходит 2 раза в год. Тираж 1000 экз.
Перепечатка и любое воспроизведение в печатном или электронном виде материалов и иллюстраций из журнала «Медицина и образование» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя.

Оригинальные статьи

Р. М. Линчак
ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В РОССИИ. ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ 5

А. К. Иорданишвили, Т. В. Волкова
ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СРЕДСТВ ДЛЯ ФИКСАЦИИ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ 10

Аналитические статьи

В. Р. Шумилкин, С. Б. Мальцев, С. В. Макаренко,

А. В. Лапотников, Д. Н. Борисов
НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ 15

Обзоры, лекции, рецензии

Е. А. Белякова, И. А. Бехтерева
МЕТОД ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ОСТАТОЧНОЙ МИНИМАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ 22

А. Г. Шлейкин, А. Н. Бландов
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТОВ 26

Экспериментальные и клинические исследования

Е. Ю. Юпатов, Л. И. Мальцева, О. А. Кравцова, Д. Р. Валиева, Е. Е. Солдатова
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ПРОТРОМБОЦИТАРНОГО ОСНОВНОГО БЕЛКА РРВР У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН 30

А. В. Дробленков, Е. Ю. Панкрашова
РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ МОЗГА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ, АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ЧЕЛОВЕКА 33

Мнение

Б. И. Шулушко
ВОЙНА ЗА ЧИСТОТУ ПОНЯТИЙ: ПИЕЛОНЕФРИТ 41

Юбилейные даты

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ЯКОВА ЮРЬЕВИЧА БАГРОВА 44

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНА И ОБРАЗОВАНИЕ» 45

Original articles

R. M. Lynchak
PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN RUSSIA. MAIN ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND PERSPECTIVE 5

A. K. Jordanishvili, T. V. Volkova
CHARACTERISTICS OF THE PROSTHETIC BED WITH MEANS FOR FIXING REMOVABLE DENTURES 10

Analytical articles

V. R. Shumilkin, S. B. Maltsev, S. V. Makarenko,

A. V. Lapotnikov, D. N. Borisov
ISCIENTOMETRIC INDICATORS IN THE ACTIVITY OF MEDICAL EDUCATIONAL ORGANIZATION 15

Reviews and lectures

E. A. Belyakova, I. A. Bekhtereva
INITIAL DIAGNOSIS AND MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA BY FLOW CYTOMETRY 22

A. G. Shleikin, A. N. Blandov
IMMUNOMODULATORY AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS 26

Experimental and clinical research

E. Y. Yupatov, L. I. Maltseva, O. A. Kravtsova, D. R. Valieva, E. E. Soldatova
FEATURES OF EXPRESSION OF THE GENE OF PROTHROMBOCYTIC BASIC PROTEIN PPBP IN WOMEN WITH CHRONIC VENOUS DISEASES IN THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND FETAL LOSS SYNDROME 30

A. V. Droblenkov, E. Yu. Pankrashova
CELL REACTIONS IN THE LIMBIC CEREBRAL CORTEX AFTER ETHANOL POISONING, ALCOHOL ABSTINENCE AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN HUMANS 33

Opinion

B. I. Shulutko
THE WAR FOR THE PURITY OF CONCEPTS: PYELONEPHRITIS 41

Anniversaries

TO THE 90TH ANNIVERSARY SINCE THE BIRTH OF YAKOV. Y. BAGROV 44

REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO "MEDICINE AND EDUCATION" 45



УДК 616-042.11

ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В РОССИИ. ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Р. М. Линчак

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аннотация

За последние 10–15 лет в Российской Федерации достигнуты определенные успехи в области профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Сформирована законодательная база, создан и последовательно реализуется ряд национальных проектов в сфере здравоохранения, проводятся мониторинги их эффективности с помощью эпидемиологических исследований, однако сохраняется еще множество проблем и задач для решения. В статье приводятся данные об основных отечественных достижениях в области первичной профилактики ВСС в различных группах людей: от лиц высокого сердечно-сосудистого риска до пациентов, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью, разбираются доказанные стратегии профилактики, уровень их внедрения в клиническую практику в настоящее время, проблемы и перспективы развития в ближайшем будущем.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, профилактика, Россия

Для цитирования: Линчак Р. М. Профилактика внезапной сердечной смерти в России. Основные достижения, проблемы и перспективы // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 5–9

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается значительной проблемой общественного здравоохранения, ежегодно на нее приходится около 350 000 смертей в США, 700 000 в Европе и 4–5 млн по всему миру [1, 2]. За последние четверть века в экономически развитых странах мира внедрение эффективных программ по профилактике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) привело к значительному снижению смертности от БСК и, следовательно — от ВСС [3]. Вместе с тем количество умерших от кардиоваскулярных заболеваний в мире составляет около 17 млн человек, и 25 % из них происходит по механизму ВСС [4]. В России точное число внезапно умерших лиц неизвестно [5], одна-

PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN RUSSIA. MAIN ACHIEVEMENTS, PROBLEMS AND PERSPECTIVES

R. M. Lynchak

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Over the past 10–15 years, some progress has been made in the field of SCD prevention in the Russian Federation. A legislative base has been formed, a number of national health projects have been created and are being consistently implemented, and their effectiveness is monitored with the help of epidemiological studies, but many problems and tasks remain to be solved. The article presents data on the main domestic achievements in the field of primary prevention of SCD in various groups of people: from people with high cardiovascular risk to patients with myocardial infarction and heart failure, the proven prevention strategies are examined, the level of their introduction into clinical practice at the present time, problems and development prospects in the near future.

Keywords: sudden cardiac death, prevention, Russia

For citation: Lynchak R. M. Prevention of sudden cardiac death in Russia. main achievements, problems and perspectives. Medicine and education 2019; 1(3): 5–9

ко, применив известные коэффициенты, полученные в зарубежных эпидемиологических исследованиях, можно получить приблизительное расчетное число — 230–250 тысяч человек [6].

Известно, что более 75 % всех случаев ВСС происходят во внегоспитальных условиях, из них около 20–25 % — в местах массового скопления людей (аэропорты, вокзалы, стадионы и т. п.), каждая третья смерть происходит без свидетелей, что делает очевидным приоритет стратификации риска и профилактики ВСС [1, 7, 8, 9].

Внезапная сердечная смерть, являясь, по сути, наднозологическим понятием, объединяет ряд заболеваний, общим звеном которых выступает



аритмический (более чем в 85 % случаев — желудочковые нарушения ритма) механизм смерти [1, 5, 6, 9]. Именно поэтому круг лиц, которые имеют потенциальный риск умереть внезапно, чрезвычайно широк: от условно здоровых людей и лиц с факторами риска (ФР), такими как курение, ожирение, дислипидемия, — до лиц, уже перенесших остановку сердца с успешной реанимацией. Однако более 80 % случаев ВСС ассоциированы с теми или иными формами ишемической болезни сердца [1, 5, 6, 8].

Очевидно, что у подобных категорий людей разные риски ВСС, а значит, и подходы к профилактике ВСС должны различаться. Максимальный риск ВСС имеют больные, страдающие БСК, особенно лица, перенесшие инфаркт миокарда со сниженной систолической функцией левого желудочка и/или желудочковыми аритмиями [10, 11]. В то же время

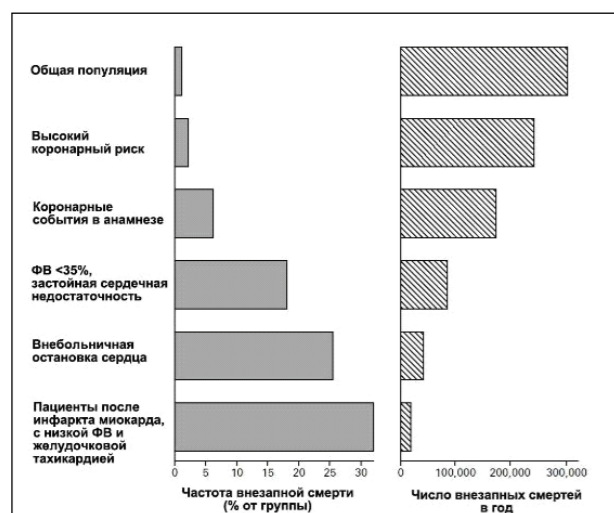


Рис. 1. Частота развития и абсолютное число ВСС в общей популяции и специфических группах пациентов (адаптировано из R. J. Myerburg и соавт., 1992).

более половины случаев ВСС происходит в общей популяции людей и в группе лиц, имеющих лишь общеизвестные факторы риска ИБС, у которых риск ВСС относительно невелик (рис. 1).

Профилактику ВСС традиционно подразделяют на первичную (комплекс мероприятий, проводимых у лиц или пациентов без эпизодов сердечного ареста в анамнезе, имеющих высокий риск развития ВСС) и вторичную (комплекс мероприятий у лиц, переживших сердечный арест) [5, 6]. Основной стратегией вторичной профилактики является установка имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), однако число выживших после эпизода внезапной смерти в нашей стране, как и число имплантаций подобных устройств, остаются неизвестными, поэтому в данной статье мы остановимся на вопросах первичной профилактики ВСС.

Ключевой задачей первичной профилактики внезапной сердечной смерти является выявление и вычленение из общей популяции людей той

когорты лиц, у которой имеется высокий и очень высокий риск ВСС, а также проведение в последующем комплекса медикаментозных и немедикаментозных мер, направленных на снижение этого риска [9]. Для реализации этой цели в Российской Федерации создана мощная правовая база. В соответствии со статьей 46 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [12] утвержден порядок диспансеризации определенных групп взрослого населения, прописанный в отдельном Приказе Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [13].

Основной целью диспансеризации является раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации, факторов риска их развития, включающих повышенный уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, повышенный уровень глюкозы в крови, курение табака, риск пагубного потребления алкоголя, нерациональное питание, низкую физическую активность, избыточную массу тела или ожирение, а также потребление наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача [13].

В рамках Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) по единому протоколу проведено обследование представительных выборок взрослого населения в возрасте 25–64 лет 11 регионов РФ (n = 18305) и выявлена высокая частота различных ФР ХНИЗ (рис. 2) [14].

Следует отметить, что более чем у половины обследованных лиц в российской популяции встречались повышенный холестерин и избыточное упо-

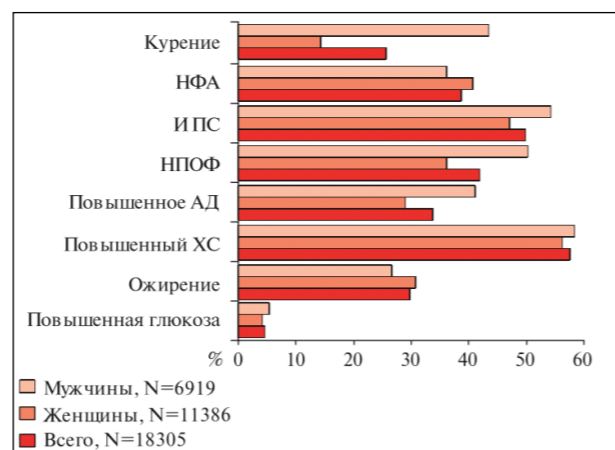


Рис. 2. Частота факторов риска ХНИЗ в Российской популяции людей (НФА — низкая физическая активность, ИПС — избыточное употребление поваренной соли, НПОФ — недостаточное потребление овощей и фруктов, АД — артериальное давление, ХС — холестерин)

ребление поваренной соли. Как минимум у каждого третьего человека определялись такие факторы, как повышенный уровень АД, низкий уровень физической активности и недостаточное потребление овощей и фруктов. Очевидно, что чем большее количество ФР встречается у одного человека, тем выше риск развития у него в последующем ХНИЗ, львиную долю которых занимают БСК. В таких случаях ключевой задачей для участкового терапевта, выявившего группу лиц с высоким и очень высоким риском развития ХНИЗ, является их коррекция с достижением целевых значений каждого из показателей. Подобная когорта лиц должна быть взята под диспансерное наблюдение, порядок прохождения которого определяется соответствующим Приказом Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н [15].

В то же время в условиях реальной клинической практики остается большой проблемой эффективность ведения подобных лиц, поскольку частота достижения целевых значений соответствующих показателей остается крайне низкой. Так, эпидемиологическое исследование представительных выборок населения 13 регионов РФ, включенных в исследование ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг., показало, что только 23 % лиц с повышенным уровнем АД достигают его целевых значений [16], а 57 % мужчин и 37 % женщин с повышенным АД вообще не принимают лекарственной терапии. Очевидно, что с введением в сентябре 2018 г. европейскими экспертами ESC/ESH новых, более жестких, целевых критериев АД показатели эффективности контроля за гипертонией в нашей стране еще больше снизятся.

По данным отечественного исследования АРГО [17], включившего данные 18 273 пациентов, в условиях амбулаторной практики у лиц с повышенным уровнем холестерина, причем очень высокого сердечно-сосудистого риска, статины назначаются менее чем в половине случаев, а частота достижения целевого уровня холестерина не превышает 7,4 %.

Проведенный по инициативе ВОЗ НИИ пульмонологии ФМБА России и ИИЦ «Статистика России» Глобальный опрос взрослого населения Российской Федерации о потреблении табака показал, что из тех лиц, кто принял решение бросить курить, остаются не курящими в течение 1 года только 11,2 % [18].

Отдельного обсуждения заслуживает та когорта пациентов, у которых риск ВСС максимальный — лица, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной систолической функцией и/или имеющие желудочковые нарушения ритма. 20–25 лет назад каждый третий человек из данной когорты в течение года после ИМ переносил внезапную остановку сердца [10, 11].

Безусловно, за последние годы, благодаря значительным успехам в борьбе с БСК, особенно в экономически развитых странах Европы, в первую очередь благодаря активной популяционной стратегии борьбы с ФР у больных с БСК, широкому примене-

нию максимально ранней реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС), расширению спектра и возможностей медикаментозной терапии, системы реабилитации, снизилась и частота ВСС [19]. В Российской Федерации начиная с 2009 г. отдельным приказом Министерства здравоохранения от 19 августа 2009 г. № 599н стала активно реализовываться программа оказания помощи при БСК — так называемая «сосудистая программа». Создание и расширение системы первичных и региональных сосудистых центров, предназначенных, в первую очередь, для оказания неотложной и экстренной специализированной помощи больным с ОКС и ОНМК, привело к существенному снижению госпитальной летальности от ИМ с 15,2 % в 2006 г. [20] до 11,8 % в 2013 г. [21]. По данным мониторинга Минздрава России (доклад главного кардиолога Минздрава России член-корреспондента РАН проф. С. А. Бойцова, ноябрь 2018), за девять месяцев 2018 г. по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. летальность при ИМ в РФ снизилась с 13,1 до 12,7 %. Однако этот показатель остается значительно выше, чем в странах Европы. Так, по данным П. Видимски (P. Widimsky) [22], еще в 2010 г. госпитальная летальность от ИМ в 30 странах Европейского союза составила в среднем 8,3 %, колеблясь от 2,8 % (в Израиле) до 14,0 % (в Турции). Следует добавить, что в качестве целевого показателя летальности при ИМ, обозначенного в программе «Здравоохранение» Указа Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах», обозначена величина 8 %.

Еще одной проблемой при оказании медицинской помощи больным с ОКС является объем и качество медикаментозной терапии. Современные рекомендации по лечению больных с ОКС с самым высоким классом доказательности — IA — предусматривают назначение как минимум в течение 1 года после события четырех классов препаратов: бета-блокаторов, аспирина, блокаторов пуриновых рецепторов P2Y12 и статинов [23]. Однако, как показывают данные российского регистра РЕКОРД-3 [24], через 6 месяцев после выписки из стационара только 57 % пациентов, перенесших ОКС, продолжают принимать двойную антитромботическую терапию, 66 % больных — статины.

Ключевая задача при возникновении ОКС — максимально раннее и полное восстановление коронарного кровотока, как минимум в симптом-связанной коронарной артерии. С классом рекомендаций IA это должно быть сделано при ОКС с подъемом сегмента ST и IC — при ОКС без подъема сегмента ST [19]. Следует отметить, что в РФ за последние 10–15 лет сделан существенный прорыв в этом направлении. Так, по данным академика РАН Б. Г. Алекяна (2015), количество медицинских центров, способных выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) больным с ИБС, увеличилось с 71 в 2004 г. до 202 в 2013 г., а количество пациентов, ко-



торым выполнено ЧКВ за этот же период, — с 451 на 100 000 населения до 2693 на 100 000 населения. За 9 месяцев 2018 г. по сравнению с аналогичным периодом 2017 г. количество выполненных ЧКВ больным с ОКС увеличилось с 87,4 на 100 000 населения до 99,3 на 100 000 населения (по данным мониторинга Минздрава России, доклад главного кардиолога Минздрава России член-корреспондента РАН проф. С. А. Бойцова, ноябрь 2018). Очевидно, эти значения далеки от оптимальных и существенно отличаются от таковых в западных странах. Так, еще в 2012 г. количество процедур ЧКВ при ОКС в США и объединенной Европе на 100 000 населения составило соответственно 219 и 183,4.

За последние годы значительно возросла доля лиц с ОКС, к которым была применена инвазивная тактика лечения. Так, по данным академика РАН Б. Г. Алеяна (2015), эта цифра увеличилась с 7 % в 2005 г. до 32 % в 2015 г. При дифференцированном рассмотрении этого показателя у больных с ОКС, имеющих или не имеющих подъем сегмента ST на ЭКГ, следует также отметить положительную динамику за 9 месяцев 2018 г. по сравнению с таким же периодом 2017 г. (по данным мониторинга Минздрава России, доклад главного кардиолога Минздрава России член-корреспондента РАН проф. С. А. Бойцова, ноябрь 2018). Так, среди больных с ОКС с подъемом ST доля лиц, которым выполнено ЧКВ, увеличилась с 46,7 до 54,7 %, а среди пациентов с ОКС без элевации ST аналогичная динамика составила с 18 до 22 %.

Следует также подчеркнуть, что в вышеназванных «майских указах» Президента России в качестве целевых значений доли интервенционного лечения при ОКС фигурируют цифры: > 70 % при наличии подъема ST и > 50 % при ОКС без подъема ST.

Еще одним высокоэффективным средством профилактики ВСС является установка ИКД определенным группам пациентов. С самым высоким классом и уровнем доказательности — IA — имплантация этих устройств показана лицам, перенесшим ИМ со сниженной систолической функцией левого желудочка и желудочковыми нарушениями ритма сердца [5, 6]. Даже при сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных после ИМ, но имеющих устойчивую желудочковую тахикардию, такая тактика ведения также может быть рекомендована с классом и уровнем доказательности IIa-C [6].

За последние 10–15 лет в России количество аритмологических центров, где имплантация ИКД выполняется рутинно, увеличилось более чем в 10 раз. Так, по данным академика РАН проф. А. Ш. Ревитши, в период с 2005 по 2016 г. число таких центров выросло с 17 до 187, а количество имплантаций ИКД — с 87 до 2316 соответственно. В то же время, если сравнить количество имплантаций ИКД на 1 000 000 населения в разных странах, то становится очевидным, что этот показатель в России (12) существенно ниже, чем в Германии (360), Италии (237),

Франции (118) и Великобритании (105) [25].

Таким образом, за последние 10–15 лет в Российской Федерации проделаны значительные шаги в области профилактики ВСС. Сформирована законодательная база, разработаны и последовательно реализуются ряд национальных проектов в сфере здравоохранения, проводятся мониторинги их эффективности с помощью эпидемиологических исследований и регистров, однако следует признать, что эта задача еще далека от окончательного решения. Основные проблемы, на которых предстоит сконцентрировать внимание в ближайшие годы, нам представляются следующими:

- Частота выявления ФР в российской популяции людей остается высокой, при этом целевых уровней ФР достигает только 10–30 % человек;
- Внедрение сосудистой программы в РФ привело к снижению летальности от ИМ более чем на 30 %. Однако этот показатель остается значительно выше, чем в странах Евросоюза;
- В течение 6 мес. после ОКС 20–30 % пациентов прекращают прием медикаментов;
- За последние 10 лет число ЧКВ-центров, так же как и количество эндоваскулярных процедур по реваскуляризации миокарда, выросло в 8–10 раз, однако эти значения остаются значительно меньше, чем в США и странах Евросоюза;
- Количество выживших после остановки сердца в РФ неизвестно. За последние 10 лет количество имплантаций ИКД выросло в 25 раз, однако эти значения остаются в разы ниже, чем в западных странах. 📧



Литература

1. Schwartz P. J., Kautznerand J., Camici P. G. et al. Sudden cardiac death. *International Journal of Cardiology* 2017; 237: 2–82.
2. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W. AHA statistical update. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update A Report From the American Heart Association. Circulation* 2018; 137: e67–e492.
3. Niemeijer M. N, van den Berg M. E, Leening M. J et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990–2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 123–129.
4. Mendis S. P, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
5. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // *Вестник аритмологии*. 2017. № 89. С. 1–104.
6. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. 247 с.
7. Мазур Н. А., Никитин Ю. П., Гафаров В. В. Результаты двухлетнего эпидемиологического изучения инфаркта миокарда в Новосибирске // *Терапевтический архив*. 1981. № 8. С. 10–13.
8. Линчак Р. М., Недбайкин А. М., Семенов Е. В., Юсова И. А., Струкова В. В. Частота и структура внезапной сердечной смерти трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смерти трудоспособного населения Брянской области) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. № 12(1). С. 45–50.
9. Бокерия Л. А., Ревитши А. Ш., Неминуций Н. М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. 272 с.
10. Myerburg R. J. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 2001; 12: 369–81.
11. Myerburg R. J., Kessler K. M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–20.
12. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.12.2017 № 49214).
14. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. № 13 (6). С. 4–11.
15. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.02.2013 № 27072).
16. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. № 13 (4). С. 4–14.
17. Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. № 11 (3). С. 253–260.

18. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. Страновой отчет, 2010. 185 с.

19. Priori S. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.

20. Самородская И. В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2009. № 1. С. 25–29.

21. Крючков Д. В., Херасков В. Ю., Максимов С. А. и др. Некоторые медико-социальные факторы вероятности госпитальной летальности при инфаркте миокарда // *Вестник РАМН*. 2013. № 11. С. 30–33.

22. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal* 2010; 31: 943–957.

23. Roffi M. et al. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320

24. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. От имени всех участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. 2016. № 4. С. 16–24.

25. Hindricks G., Camm J., Merkely B. et al. *The EHRA White Book 2016. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries*. 558 p.



УДК 616.316.-003.4-02:159.942

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СРЕДСТВ ДЛЯ ФИКСАЦИИ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ

А. К. Иорданишвили^{1,2}, Т. В. Волкова³¹ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия³ СПб ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 29» Фрунзенского района, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье отмечено, что с увеличением продолжительности жизни возрастает утрата естественных зубов. Лица пожилого и старческого возраста из-за экономических соображений не всегда могут позволить себе протезирование современными несъемными конструкциями зубных протезов, в том числе на денальных и скуловых имплантатах. Используя съемные зубные протезы различных конструкций, пациенты стремятся улучшить их функционирование, для чего созданы специальные кремы (гели) для фиксации зубных протезов. В то же время не проводились клинико-социологические исследования их потребления пациентами разных возрастных групп, а также влияния этих средств на слизистую оболочку протезного ложа.

Целью исследования являлось изучение состояния слизистой оболочки протезного ложа, особенности фиксации съемных зубных протезов с учетом пола и возраста пациентов, а также определение целесообразности применения пациентами средств для фиксации зубных протезов.

Для этого проведено клинико-социологическое исследование, в котором участвовали 283 (130 мужчин и 153 женщины) протезоносителя в возрасте от 39 до 92 лет, на предмет оценки состояния слизистой оболочки протезного ложа и поля, полноценности съемных зубных протезов, а также использования ими средствами для фиксации съемных зубных протезов. У всех пациентов были акриловые съемные зубные протезы на одну или обе челюсти. При наличии у пациентов жалоб на недостаточную фиксацию протезов им рекомендовали к ежедневному использованию крем для фиксации протезов. Спустя 14 суток пациентов осматривали повторно и оценивали динамику жалоб на фиксацию съемных зубных протезов, а также изменения слизистой оболочки протезного ложа.

Установлено, что, независимо от пола и возрастной группы, пациенты, пользующиеся частичны-

CHARACTERISTICS OF THE PROSTHETIC BED WITH MEANS FOR FIXING REMOVABLE DENTURES

A. K. Jordanishvili^{1,2}, T. V. Volkova³¹ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia³ Dental polyclinic № 29 Frunze district, St. Petersburg, Russia

Abstract

The article notes that with increasing life expectancy, the loss of natural teeth increases. Due to economic considerations, elderly and old people are not always able to afford prosthetics with modern non-removable denture structures, including dental and cheekbone implants. Using removable dentures of various designs, patients seek to improve their functioning, for which special creams are created (gels) for fixing dentures. At the same time, there were no clinical and sociological studies on their consumption by patients of different age groups, as well as the effect of these agents on the mucous membrane of the prosthetic bed.

The aim of the study was to study the state of the mucous membrane of the prosthetic bed, the features of fixation of removable dentures taking into account the sex and age of the patients, as well as the determination of the feasibility of using patients to fix dentures.

On this end, a clinical and sociological study was conducted, in which 283 (130 men and 153 women) prosthetic carriers from 39 to 92 years old participated, to assess the state of the mucous membrane of the prosthetic bed and the field, the usefulness of removable dentures, and their use fixing removable dentures. All patients had acrylic removable dentures on one or both jaws. If patients had complaints about insufficient fixation of the prostheses, they were recommended to use a cream for fixing prostheses for daily use. After 14 days, patients were examined again and evaluated the dynamics of complaints about the fixation of removable dentures, as well as changes in the mucous membrane of the prosthetic bed.

It has been established that, regardless of gender and age group, patients using partial and complete dentures rarely, in 4.3 % of cases, use different means-creams for fixing dentures, although 40.8 % have poor fixation and (or) stabilization of removable acrylic partial and

ми и полными съемными зубными протезами редко, в 4,3 % случаев, используют различные средства-кремы для фиксации зубных протезов, хотя у 40,8 % отмечается неудовлетворительная фиксация и (или) стабилизация съемных акриловых частичных и полных зубных протезов, а также в 51,9 % случаев выявляются воспалительные изменения со стороны слизистой оболочки протезного ложа. Коррекция съемных протезов, а также ежедневное использование крема для фиксации зубных протезов позволили в течение двух недель сократить на 72,5 % жалобы пациентов на неудовлетворительную фиксацию и (или) стабилизацию съемных зубных протезов, а также устранить имеющиеся воспалительные изменения тканей протезного ложа у 86,4 % пациентов.

Ключевые слова: съемные зубные протезы, средства для фиксации зубных протезов, протезное ложе, особенность потребления средств для фиксации зубных протезов, слизистая оболочка полости рта, фиксация и стабилизация съемных зубных протезов.

Для цитирования: Иорданишвили А. К., Волкова Т. В. Характеристика протезного ложа при использовании средств для фиксации съемных протезов // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 10-14

Актуальность исследования

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни людей, в том числе в Российской Федерации (РФ) [2, 21]. С возрастом люди теряют естественные зубы из-за основных стоматологических заболеваний, главным образом хронических периапикальных и пародонтальных очагов одонтогенной инфекции и их обострений [15, 20]. Утрата естественных зубов (частичная, полная) обуславливает возникновение стойко нарушенных функций жевания, речи, эстетики зубных рядов и лица и, в конечном счете, приводит к возникновению зубочелюстных деформаций, другой стоматологической и соматической патологии, связанной с нарушением степени измельчения пищи и её ферментативной обработки в полости рта [4, 18].

Для профилактики стоматологической и соматической патологии, обусловленной утратой естественных зубов, применяют зубное протезирование.

В большом количестве клинических наблюдений пациентам не удаётся изготовить несъемные или условно-съемные зубные протезы, фиксированные на естественных зубах или имплантатах (денальных и/или скуловых [1]), особенно лицам старших возрастных групп, главным образом из-за экономических соображений [8, 11]. Такие зубные протезы являются дорогостоящими, в то время для пенсионеров РФ съемные зубные протезы (кроме «гибких»

full dentures, as well as in 51.9 % of cases, inflammatory changes from the side of the mucous membrane of the prosthetic bed are detected. Correction of removable dentures, as well as daily use of a denture fixation cream, made it possible within two weeks to reduce by 72.5 % of patients complaints about poor fixation and (or) stabilization of removable dentures, as well as to eliminate existing inflammatory changes in 86.4 % of patients tissue prosthetic bed.

Keywords: removable dentures, means for fixing dentures, prosthetic bed, features of consumption of means for fixing dentures, oral mucosa, fixation and stabilization of removable dentures.

For citation: Jordanishvili A. K., Volkova T. V. Characteristics of the prosthetic bed with means for fixing removable dentures. Medicine and education 2019; 1(3):10 -14

зубных съемных протезов из нейлона) используют для восстановления зубных рядов в государственных (муниципальных и ведомственных) стоматологических учреждениях за счёт средств бюджета, то есть бесплатно для пациента.

Частичные и полные съемные акриловые зубные протезы практически не имеют противопоказаний, не требуют одонтопрепарирования, полностью восстанавливают целостность зубных рядов, а также гигиеничны и эстетичны [3]. Однако они всё же имеют ряд отрицательных свойств: недостаточно восстанавливают функцию жевания, имеются проблемы с их фиксацией и стабилизацией, передают жевательное давление на слизистую оболочку протезного ложа, изменяют тактильную, температурную и вкусовую чувствительность в полости рта, способствуют размножению микроорганизмов, в том числе условно-патогенных и патогенных, нарушают функцию речи, обостряют «отвергаемые» рефлексы и воспринимаются как инородное тело [3]. Кроме того, при пользовании съемными зубными протезами часто возникают воспалительные изменения слизистой оболочки протезного ложа, особенно при наличии сопутствующей коморбидной патологии [5, 7, 10, 19, 22].

Поэтому, используя съемные зубные протезы различных конструкций, пациенты стремятся улучшить их функционирование, а также устранить воспалительные изменения протезного ложа, для

чего созданы специальные кремы (гели) для фиксации зубных протезов [17]. Клинические исследования показали, что их применение действительно улучшает фиксацию [13] и уменьшает психические расстройства [9, 12]. Это подтверждается объективными исследованиями, а именно изучением качества ночного сна, уровня дневного стресса и динамики коэффициента восстановления [6]. Поэтому использование кремов (гелей) для фиксации зубных протезов является важным элементом индивидуальных гигиенических стоматологических лечебно-профилактических мероприятий [14, 16]. В то же время не проводились клинико-социологические исследования их потребления пациентами разных возрастных групп, а также влияния этих средств на слизистую оболочку протезного ложа.

Цель работы — изучить состояние слизистой оболочки протезного ложа, особенности фиксации съемных зубных протезов с учетом пола и возраста пациентов, а также определить целесообразность применения такими пациентами средств для фиксации зубных протезов.

Материал и методы исследования

Проведен опрос, осмотр полости рта и оценка съемных зубных протезов у 283 (130 мужчин и 153 женщины) протезоносителей в возрасте от 39 до 92 лет (рис. 1) на предмет оценки состояния слизистой оболочки протезного ложа и поля, полноценности съемных зубных протезов, а также применения ими средств для улучшения фиксации съемных зубных протезов. Все обследованные пациенты пользовались акриловыми съемными зубными протезами: частичными или полными (рис. 2) на одну или обе челюсти.

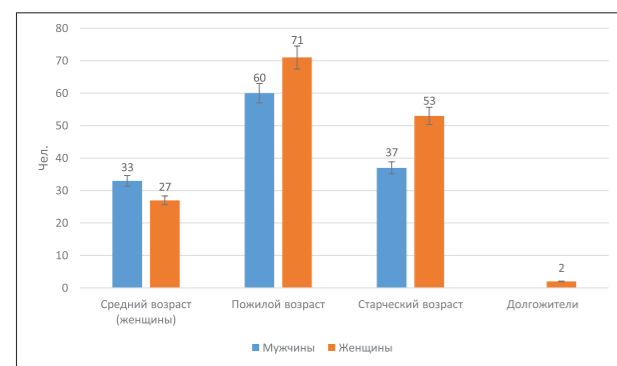


Рис. 1. Половозрастной состав обследованных протезоносителей

При наличии у пациентов жалоб на недостаточную фиксацию протезов им рекомендовали к ежедневному использованию крем для фиксации протезов КОРЕГА для сопоставимости результатов исследования. Спустя 14 суток этих пациентов осматривали повторно и оценивали динамику жалоб на фиксацию съемных зубных протезов, а также динамику изменений слизистой оболочки протезного ложа.

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа «Statistica for Windows, v.6.0». Для суждения о достоверности различий встречаемости частоты явлений использовали критерий χ^2 Пирсона, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

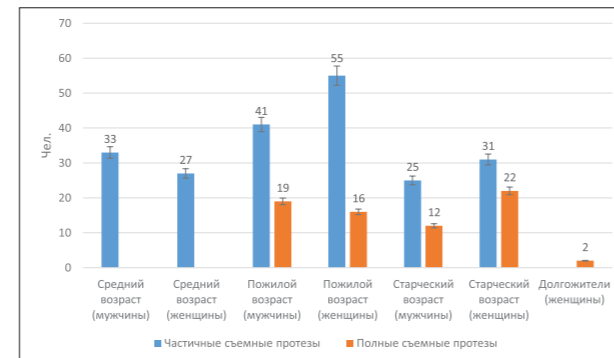


Рис. 2. Характеристика съемных зубных протезов у обследованных пациентов (чел.)

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе опроса и осмотра полости рта пациентов разных возрастных групп выяснили, что жалобы на неудовлетворительную фиксацию съемных акриловых зубных протезов предъявляли 115 (40,78 %) чел. (рис. 3) из числа лиц, которые не пользуются кремом для фиксации зубных протезов. Крем для фиксации съемных зубных протезов использовался протезоносителями ($p \leq 0,01$), независимо от пола, редко (рис. 4). Его применяли ежедневно или от случая к случаю 5 (3,85 %) мужчин и 7 (4,58 %) женщин. На рисунке 5 представлена частота использования пациентами разных кремов для фиксации зубных протезов. Отметим, что выбор пациентами крема для фиксации зубного протеза осуществлен согласно рекомендациям работника аптеки. Следует также подчеркнуть, что среди этих лиц у 3 (25 %) чел. фиксация съемных зубных протезов была неудовлетворительной, что связано с переломом кламмеров частичного съемного протеза (1 чел.) и выраженным несоответствием базисов полных протезов тканям протезного ложа (2 чел.) из-за выраженной атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей и частых реставраций зубных протезов ($p \leq 0,05$).

Воспалительные изменения слизистой оболочки протезного ложа среди лиц, пользовавшихся кремом для фиксации съемного протеза, визуально определялись лишь у 1 (8,33 %) женщины старческого возраста ($p \leq 0,01$), пользовавшейся неполноценными полными съемными протезами (балансировали на протезном ложе в связи с атрофией альвеолярных отростка и части) обеих челюстей

и страдающей сахарным диабетом 2-го типа. Из лиц, не применявших крем для фиксации протезов (рис. 6), воспалительные изменения слизистой оболочки протезного ложа были выявлены у 140 (51,85 %) человек ($p \leq 0,01$).

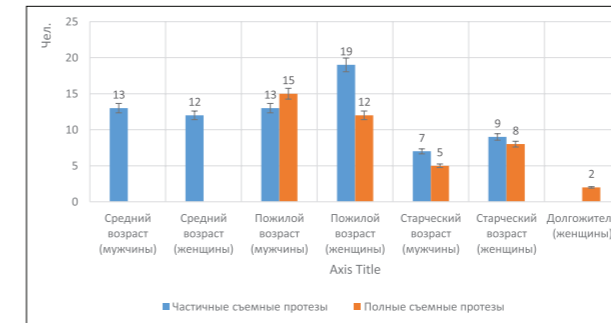


Рис. 3. Количество пациентов разных возрастных групп, предъявляющих жалобы на неудовлетворительную фиксацию съемных зубных протезов с учетом пола и конструкции зубного протеза, (чел.)

Всем пациентам, имевшим неудовлетворительную фиксацию съемных зубных протезов (115 чел.), а также воспалительные изменения слизистой оболочки протезного ложа (140 чел.) была выполнена коррекция протезов (уточнение границ базиса, снятие малых шероховатостей с внутренней поверхности базиса протеза), а также даны рекомендации по ежедневному применению ими крема для фиксации зубных протезов КОРЕГА. При контрольном осмотре этих пациентов жалобы на неудовлетворительную фиксацию сохранились у 27 (23,48 %) чел. ($p \leq 0,01$). Это было обусловлено длительными сроками пользования этими протезами, базисы которых не в должной мере соответствовали рельефу тканей протезного ложа. Была дана рекомендация по замене съемных зубных протезов на новые. Воспалительные изменения со стороны слизистой оболочки протезного ложа при использовании крема для фиксации зубного протеза КОРЕГА купировались у 121 (86,43 %) чел. ($p \leq 0,01$). У 19 (13,57 %) чел. воспалительные явления тканей протезного ложа сохранялись, что обуславливалось неточностью прилегания

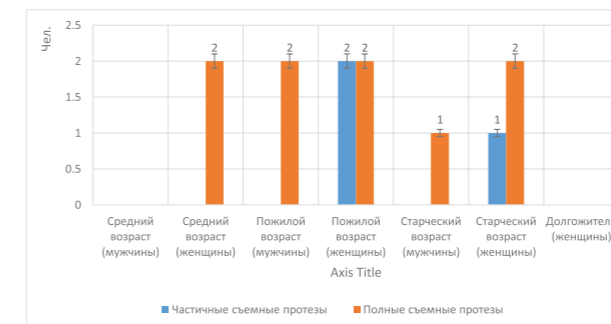


Рис. 4. Частота использования крема для фиксации зубных протезов пациентами различных возрастных групп с учетом пола и конструкции зубного протеза (чел.)

базиса протеза к естественным зубам, обуславливая хроническую травму десны, или к слизистой оболочке неба, альвеолярного отростка (части) челюстей, также обуславливая хронизацию воспалительного процесса, определяемую как застойную гиперемия слизистой оболочки полости рта.



Рис. 5. Частота использования разных средств для фиксации зубных протезов, применяемых пациентами, (чел.)



Рис. 6. Встречаемость воспалительных изменений слизистой оболочки протезного ложа у пациентов различных возрастных групп с учетом пола и конструкции зубного протеза (чел.)

Заключение

Проведенное клинико-социологическое исследование показало, что, независимо от пола и возрастной группы, пациенты, пользующиеся частичными и полными съемными зубными протезами, редко, в 4,3 % случаев, используют различные средства-крема для фиксации зубных протезов, хотя у 40,8 % отмечается неудовлетворительная фиксация и (или) стабилизация съемных акриловых частичных и полных зубных протезов. А также в 51,9 % случаев выявляются воспалительные изменения со стороны слизистой оболочки протезного ложа. Коррекция съемных протезов, а также ежедневное использование крема для фиксации зубных протезов КОРЕГА позволили в течение двух недель сократить на 72,5 % жалобы пациентов на неудовлетворительную фиксацию и (или) стабилизацию съемных зубных протезов, а также устранить имеющиеся воспалительные изменения тканей протезного ложа у 86,4 % пациентов. Таким образом, для улучшения фиксации и стабилизации съемных зубных протезов, а также профилактики и устранения воспали-



тельных процессов слизистой оболочки протезного ложа пациентам, пользующимся частичными и полными съёмными акриловыми зубными протезами, целесообразно рекомендовать для ежедневного использования крем для фиксации зубных протезов.

Литература

1. Абрамов Д. В. Стоматологические конструкционные материалы: патофизиологическое обоснование к оптимальному использованию при дентальной имплантации и протезировании / Д. В. Абрамов, А. К. Иорданишвили. СПб.: Нордмедиздат, 2011. 162 с.
2. Гериатрия: руководство для врачей / под ред. проф. Л. П. Хорошиной. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019. 704 с.
3. Иорданишвили А. К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МедПресс-информ, 2007. 248 с.
4. Иорданишвили А. К. Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста / А. К. Иорданишвили [и др.] // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23, № 4. С. 644-651.
5. Иорданишвили А. К. Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп / А. К. Иорданишвили, Е. В. Филиппова, Д. А. Либих, Г. А. Рыжак // Институт стоматологии. 2012. № 4 (57). С. 80-81.
6. Иорданишвили А. К. Влияние метода фиксации полных съёмных протезов на эффективность пользования и психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста / А. К. Иорданишвили, Е. В. Веретенко, Л. Н. Солдатова [и др.] // Институт стоматологии. 2014. № 4 (65). С. 28-34.
7. Иорданишвили А. К. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата: учебное пособие / А. К. Иорданишвили. СПб.: Человек, 2015. 140 с.
8. Иорданишвили А. К. Геронтостоматология: учебное пособие / А. К. Иорданишвили. СПб.: Человек, 2015. 214 с.
9. Иорданишвили А. К. Психическое здоровье пожилых людей при пользовании полных съёмных зубных протезов: миф или реальность? / А. К. Иорданишвили // Стоматология. 2017. Т. 96, № 5. С. 56-61.
10. Иорданишвили А. К. Лечение травматического протезного стоматита у людей пожилого и старческого возраста при синдроме «сухого рта» / А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко // Стоматология. 2018. Т. 97, № 3. С. 30-34.

11. Иорданишвили А. К. Психическое здоровье протезоносителей при пользовании съёмными зубными протезами / А. К. Иорданишвили // Клиническая стоматология. 2018. № 1 (85). С. 64-67.
12. Иорданишвили А. К. Профилактика психологической дезадаптации в период привыкания к съёмным зубным протезам // Экология и развитие общества. 2018. № 3 (26). С. 24-28.
13. Комаров Ф. И. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта / Ф. И. Комаров, Ю. Л. Шевченко, А. К. Иорданишвили // Пародонтология. 2017. № 2. С. 13-15.
14. Реакция слизистой оболочки протезного ложа в период адаптации пациентов к съёмным зубным протезам / А. К. Иорданишвили, Л. Н. Солдатова и др. // Стоматология. 2016. № 6. С. 44-47.
15. Самсонов В. В. Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп / В. В. Самсонов, А. К. Иорданишвили // Экология и развитие общества. 2012. № 3 (5). С. 73-74.
16. Сравнительная оценка методов стоматологической реабилитации при последствиях огнестрельных ранений челюстно-лицевой области / А. К. Иорданишвили, А. К. Кувшинова, М. И. Музыкин, А. А. Сериков // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 9. С. 43-47.
17. Стоматологическое здоровье нации и пути его сохранения (вклад военных стоматологов в профилактику и лечение заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта) / А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко, В. В. Самсонов, В. Ф. Черныш, Л. Н. Солдатова // Пародонтология. 2015. № 1 (74). С. 78-80.
18. Ткаченко Т. Б. Влияние стоматологического статуса на качество жизни пациентов старших возрастных групп / Т. Б. Ткаченко // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, № 2. С. 327-320.
19. Филиппова Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта у людей пожилого и старческого возраста / Е. В. Филиппова, А. К. Иорданишвили, Д. А. Либих // Пародонтология. 2013. № 1 (66). С. 60-63.
20. Canaan T. J. Variations of structure and appearance of the oral mucosa / T. J. Canaan, S. C. Meehan // Dent. Clin. North. Am. 2005. Vol. 49, no. 1. P. 1-4.
21. Gandolfo S. Oral medicine / S. Gandolfo, C. Scully, M. Carrozzo. Edinburgh-New-York: Churchill Livingstone, 2006. 195 p.
22. Hayflick L. New approaches to old age / L. Hayflick // Nature. 2000. Vol. 403. P. 365.



УДК 614.2

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

В. Р. Шумилкин, С. Б. Мальцев, С. В. Макаренко, А. В. Лапотников, Д. Н. Борисов

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На основе изучения современного состояния применения наукометрических показателей в оценке деятельности медицинских образовательных организаций высшего образования в Российской Федерации исследованы роль и место наукометрических баз данных, индексов оценки научной работы и результативности деятельности специалистов образовательного профиля. Дана сравнительная оценка наукометрических показателей медицинских вузов России и определены подходы к их применению в оценке качества учебной и научной работы руководящими и регулирующими органами. Исследована роль наукометрических показателей в оценке работы диссертационных советов на базе медицинских образовательных организаций. Определены пути повышения эффективности деятельности сотрудников медицинских образовательных организаций в интересах роста престижа медицинского вуза и его популярности среди абитуриентов.

Ключевые слова: научная деятельность, критерии оценки, наукометрическая работа, индексы, научная электронная библиотека, медицинская образовательная организация.

Для цитирования: Шумилкин В. Р., Мальцев С. Б., Макаренко С. В., Лапотников А. В., Борисов Д. Н. Наукометрические показатели в деятельности медицинской образовательной организации // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 15-21

SCIENTOMETRIC INDICATORS IN THE ACTIVITY OF MEDICAL EDUCATIONAL ORGANIZATION

V. R. Shumilkin, S. B. Maltsev, S. V. Makarenko, A. V. Lapotnikov, D. N. Borisov

St. Petersburg Medical and Social institute, St. Petersburg, Russia

Abstract

On the basis of the study of the current state of application of scientometric indicators in assessing the activities of medical educational institutions of higher education in the Russian Federation, the role and place of scientometric databases, indices of evaluation of scientific work and performance of specialists of educational profile. A comparative assessment of scientometric indicators of medical universities in Russia and approaches to their use in assessing the quality of educational and scientific work of the governing and regulatory bodies. The role of scientometric indicators in the evaluation of dissertation councils on the basis of medical educational organizations is investigated. The ways of increasing the efficiency of medical educational organizations in the interests of increasing the prestige of the medical University and its popularity among students are determined.

Keywords: scientific activity, evaluation criteria, scientometric work, index, scientific electronic library, medical high school.

For citation: Shumilkin V. R., Maltsev S. B., Makarenko S. V., Lapotnikov A. V., Borisov D. N. Scientometric indicators in the activity of medical educational organization. *Medicine and education* 2019; 1 (3): 15-21



Оценка эффективности научной деятельности специалистов является одной из важнейших проблем с момента зарождения науки. Несмотря на значительный прогресс в развитии наукометрических показателей, в настоящее время нет общепризнанного оптимального способа измерения объема и качества результатов научных исследований.

Проблема оценки результативности научной деятельности с помощью наукометрических показателей приобрела особую актуальность, поскольку данные индикаторы совместно с экспертными заключениями стали использоваться на всех этапах процесса управления наукой [1].

В последние годы наблюдается возрастание интереса к наукометрическим показателям, что во многом связано с возможностью автоматизации процесса оценки с применением наукометрических баз данных. В оценке деятельности медицинских образовательных организаций в настоящее время используются наукометрические показатели, полученные из Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и основных наукометрических (цитатно-аналитических) международных баз данных — Web of Science, Scopus, Google Scholar. Отличительной особенностью указанных баз от многочисленных электронных каталогов научной информации является возможность учета не только отдельной работы как единицы научного труда, но и числа ее упоминаний в других научных трудах (цитирований), что дает возможность автоматизировать процесс расчета наукометрических показателей отдельных авторов и их организаций.

Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) — единственная наукометрическая система РФ, содержащая более 4,5 млн публикаций, а также информацию о цитировании этих публикаций из более чем 4000 журналов. Важной особенностью РИНЦ является то, что в нем каталогизируется большинство результатов публикации научных и учебных трудов, которые создаются в научных и учебных организациях, включая методические пособия и иные учебные и научные труды, тогда как в зарубежных базах — только научные статьи ведущих журналов. РИНЦ поддерживается на платформе научной электронной библиотеки (НЭБ) (<http://elibrary.ru>), определенной Правительством РФ в качестве основной площадки для публикации результатов научной деятельности и расчета наукометрических индексов отдельных сотрудников и их организаций. Лишь часть наиболее ценных размещаемых в НЭБ трудов попадает в РИНЦ. В свою очередь, внутри РИНЦ находится так называемое «ядро РИНЦ», куда попадают наиболее рейтинговые издания РФ [2]. Ядро РИНЦ составляет список журналов, который, по мнению экспертных групп НЭБ, представлен наиболее авторитетными изданиями, достойными включения в международные цитатно-аналитические базы, в частности в Российский индекс научного цитирования (RSCI) на платформе WoS.

Scopus является наиболее крупной из общепризнанных международных наукометрических баз данных и несколько раз в год обновляет список включенных в нее журналов. Издания, включенные в международную базу данных Scopus, находятся на портале SCImago Journal & Country Rank (SJR) (www.scimagojr.com).

Web of Science (WoS) является наиболее авторитетной и требовательной к качеству представляемых материалов баз данных по научному цитированию в мире и находится в ведении Института научной информации (Institute of Scientific Information — ISI). База данных научного цитирования Web of Science состоит из трех разделов:

Science Citation Index Expanded (База по естественным наукам), **Social Sciences Citation Index** (База по социальным наукам) и **Arts and Humanities Citation Index** (База по искусству и гуманитарным наукам).

Помимо основной базы (так называемого «ядра» WoS), в ней находятся база Emerging Sources Citation Index (ESCI) и, что немаловажно для российских авторов, база Russian Science Citation Index (RSCI), в которую попадают наиболее авторитетные издания из «ядра» РИНЦ.

Академия Google (Google Scholar) — поисковая система по полным текстам научных публикаций всех форматов и дисциплин. База работает с ноября 2004 года и в настоящее время аккумулирует наибольшее количество научных публикаций, однако процесс рецензирования и отбора данных, попадающих в базу, практически отсутствует.

С помощью наукометрических показателей оценивается качество научно-исследовательской работы в научно-образовательных организациях, в том числе в медицинских вузах [3].

С момента своего появления наукометрические методы получают весьма неоднозначные оценки в научном сообществе. При этом как сторонники этих методов, так и их противники признают, что эти методы лишь косвенно свидетельствуют о качестве научных исследований и реальном вкладе ученого в развитие предметной области [4, 5].

Еще в июне 2008 г. Международный союз математиков распространил доклад, в котором говорится, что статистика цитирований может дать только ограниченную и неполную оценку качества проведенного исследования и что необходимо очень осторожно и корректно использовать эту статистику [6].

В настоящее время на долю российских ученых приходится лишь около 2 % цитирований в научных журналах, которые индексируются в ведущих зарубежных базах данных [7].

Основные критические замечания использования наукометрических методов связаны со следующими моментами:

— неточность наукометрических оценок, которая возникает из-за неполноты информационной базы, используемой для анализа;

— несовершенство применяемого инструментария (упрощенный аппарат математической статистики, введение ряда допущений, которые редко выполняются на практике);

— неадекватное использование наукометрических показателей в качестве единственного критерия оценки многогранной научно-исследовательской деятельности;

— провоцирование ученых к «накрутке» показателей различными способами в связи с использованием данных индикаторов для оценки научной деятельности.

Каждый год в наукометрии разрабатываются и затем проверяются на практике несколько десятков различных показателей, которые могут быть использованы для оценки эффективности научной деятельности. От того, как именно они применяются и для каких целей, зависят результаты проводимой оценки.

Наукометрические индикаторы делят на три основные группы:

— показатели на основе количества публикаций;

— показатели на основе количества цитирований;

— расчетные показатели (индексы) на основе количества публикаций и их цитирований [8].

Для определения качества научных периодических изданий используется такой показатель, как импакт-фактор, который является инструментом измерения ценности журнала путем вычисления среднего числа цитирований на статью за определенный промежуток времени.

Наиболее обобщенным показателем на основе количества публикаций считается общее число публикаций исследователя или организации, которое получается из библиографических баз данных и показывает именно то число работ, которое вошло в базу данных соответствующей информационно-поисковой системы. Для России это прежде всего периодические издания, вошедшие в систему РИНЦ, и журналы из перечня ВАК. В настоящее время одним из основных наукометрических показателей является индекс цитирования — суммарное количество ссылок на работы автора в научных публикациях. В России индекс цитирования с каждым годом все больше внедряется в сферу науки и образования. Сегодня этот показатель активно используется в следующих направлениях:

— для оценки деятельности российских ученых и научно-образовательных организаций в целом;

— при проведении экспертизы заявок на финансирование в рамках федеральных целевых программ и других конкурсов;

— для аттестации научно-педагогических работников и оценки результативности их научной деятельности в научно-образовательных учреждениях;

— издателями научной литературы и научно-технических периодических изданий для прогнозирования востребованности работ конкретного автора у целевой аудитории.



Ключевым наукометрическим показателем является индекс Хирша, разработанный Х. Хиршем в 2005 году. Введение данной методики оценки он аргументировал ее преимуществами перед такими критериями оценки, как количество работ, деленное на общее количество цитирований, или количество цитирований, приходящихся на одну работу. Согласно данному Хиршем определению, организация имеет индекс h , если h из его статей цитируются не менее h раз каждая, в то время как оставшиеся статьи цитируются не более чем h раз каждая [9].

Общепризнано, что индекс Хирша обеспечивает более адекватную рейтинговую оценку исследователей, имеющих значительный стаж научной деятельности, чем могут дать такие показатели, как общее число публикаций или число цитирований [10].

В общем числе публикаций выделяют еще два не менее важных показателя: число статей в журналах, входящих в WoS или Scopus, и число статей в журналах, входящих в перечень ВАК.

Учитывая возрастающую важность формирования наукометрических показателей медицинских специалистов целесообразно сформулировать ряд положений, формирующих политику управления наукометрической работой в медицинских образовательных организациях.

Положение № 1. Отсутствие информированности медицинских специалистов о современных тенденциях развития системы наукометрии и требованиях руководящих документов, предъявляемых к оценке результатов научной работы сотрудников, научных коллективов и организаций.

Управленческое решение:

— проведение руководством медицинского вуза системных мероприятий по информированию сотрудников о состоянии данного вопроса;

— организация сотрудничества с отечественными и международными системами наукометрии по авторизованному доступу к базам данных научной информации.

Положение № 2. Отсутствие регистрации медицинских специалистов в основных отечественных и зарубежных системах.

Управленческое решение:

— проведение целенаправленной политики по обязательной регистрации всех сотрудников медицинской организации в наукометрических системах;

— создание механизма проверки авторизаций пользователей — сотрудников медицинской организации;

Положение № 3. Неадекватное представление научной деятельности сотрудников в системах наукометрии.

Управленческое решение:

— использование встроенных возможностей систем наукометрии по редактированию данных



ученого — к примеру, ручной поиск публикаций в РИНЦ с последующей привязкой к профилю;

— объединение дубликатов своих профилей в наукометрических системах.

Отдельно необходимо отметить возможность хранения данных о собственных публикациях в сервисах международных систем наукометрии, а также возможность их автоматической синхронизации и хранения в одном из международных стандартов обмена библиографической информации (RIS, EndNote, Mendeley и т. д.).

Опыт работы с РИНЦ показывает, что по различным причинам в нем представлено лишь от 20 до 30 % трудов сотрудников медицинской образовательной организации, что значительно снижает как показатели самого сотрудника, так и вуза в целом. Основными причинами данного положения является отсутствие предоставления в РИНЦ сведений о новых публикациях, а также неправильная ассоциация авторов с их профилями пользователей в РИНЦ, что напрямую влияет на рейтинг организации пользователя.

Рейтинг организации во многом зависит от публикационной активности ее авторов, которая, в свою очередь, зависит от возможностей осуществить публикацию в кратчайшие сроки. Большинство научных изданий имеет так называемый «портфель» статей, готовых к изданию, и при росте популярности издания и невозможности существенно нарастить объем и периодичность выпуска номеров сроки между написанием статьи и ее опубликованием существенно возрастают.

При выборе издания для публикации необходимо учитывать, что еще в 2017 г. из РИНЦ было исключено 344 журнала, обладающих недостаточными признаками научности издания, и данная работа продолжается. При этом практика по искусственному повышению наукометрических индексов (в первую очередь h-индекса) была во многом пресечена, что не замедлило отразиться на абсолютных показателях авторов и их организаций. В этот же период тезисы материалов конференций перестали попадать в расчет показателей авторов и их организаций.

Возможности наукометрической работы для пользователей их и организаций

При работе в зарубежных наукометрических системах возможности отдельных пользователей или представителей организаций существенно ограничены и сводятся по факту только к идентификации пользователей со своими научными трудами, а также объединению дубликатов авторов статей в один профиль. В отличие от зарубежных систем РИНЦ предлагает достаточно широкий функционал изменения сведений о научных трудах в зависимости от прав доступа к системе.

После регистрации в РИНЦ у каждого сотрудника появляется возможность добавления туда своих работ в неперiodических изданиях, где он является

единственным автором (диссертация, автореферат, монография). Также можно уточнять список своих публикаций и цитирований, удалить ошибочно привязанные публикации и цитирования однофамильцев, добавлять в свой профиль публикации, не привязанные ранее по тем или иным причинам, а также цитирования.

Алгоритм работы с публикациями в НЭБ состоит из 4 простых шагов. С любой страницы сайта можно перейти на начальную страницу в раздел «Авторы», где можно актуализировать свои публикации и ссылки (рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм индивидуальной работы пользователей с РИНЦ

У каждого пользователя есть две возможности самостоятельно занести свои работы в НЭБ:

— заключить бесплатный электронный индивидуальный договор с НЭБ;

— опубликовать статью, которая попадет в НЭБ со ссылками на свои работы.

На базе НЭБ возможно связать свои профили в РИНЦ и других наукометрических системах (рис. 2).

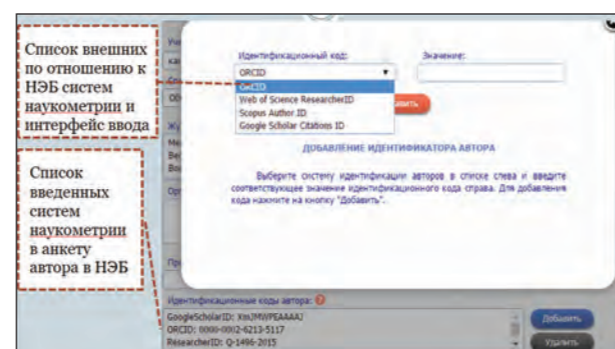


Рис. 2. Связь авторского профиля в РИНЦ с другими наукометрическими системами

Заключение медицинской образовательной организацией договора с НЭБ позволяет проводить дополнительную работу с системой Science Index для авторов (SI) в РИНЦ, позволяющую:

— просматривать, анализировать и отбирать публикации и ссылки на свои публикации;



— добавлять найденные публикации в перечень своих работ;

— анализировать публикационную активность и цитируемость по большому числу библиометрических показателей;

— удалять ошибочно занесенные публикации или ссылки;

— осуществлять поиск по списку цитируемой литературы;

— идентифицировать организации в публикациях в качестве основного места работы авторов.

Рейтинг медицинской образовательной организации в РИНЦ

Для оценки наукометрических показателей организации используются сложившиеся в РИНЦ критерии оценки организации, которые делятся на 2 группы показателей — показатели за все время и за 5 последних лет.

Основными показателями для сравнения являются расчетные показатели (индексы), которые формируются из публикаций и цитирований за все время существования организации:

— h-index (индекс Хирша организации) — основной инструмент сравнения;

— g-index (индекс цитируемости всех статей организации);

— i-index (показатель числа авторов организации с высокими h-индексами).

Индекс Хирша организации — это число статей организации, на которые сослались не меньше количество раз. Его удобно рассчитывать после упорядочивания публикаций по убыванию по количеству цитирований. Как только номер статьи в списке становится больше числа ссылок на нее, индекс Хирша будет равен номеру предыдущей статьи.

Чтобы сравнивать организации одного профиля (уровня, принадлежности и т. д.), в РИНЦ созданы референтные группы сравнения отдельных организаций. Помимо сравнения в референтной группе организаций, также возможно сужение результатов поиска по конкретному региону РФ.

Таким образом, исходя из методики расчета наукометрических показателей и оценки научной деятельности образовательных организаций, для повышения рейтинга медицинской образовательной организации одним из основных направлений наукометрической работы должен стать поиск наиболее высокорейтинговых публикаций сотрудников организации (с числом цитирований выше настоящего уровня). Также необходимо проводить поиск авторов, которые еще не зарегистрированы в РИНЦ, зарегистрированы на другие организации или не осуществили привязку своих высокорейтинговых публикаций к авторскому профилю, что позволило бы аффилировать эти публикации со своей организацией.

Основными проблемами несоответствия наукометрических показателей организации в РИНЦ ре-

альному состоянию являются следующие:

- публикация может отсутствовать в РИНЦ даже при наличии большого числа ее цитирований;

- цитирования на публикацию могут присутствовать в РИНЦ в виде неправильного библиографического описания и находиться в непривязанных (или вообще отсутствующих) ссылках, пока ответственный от организации или сам автор их не найдет и не привяжет;

- цитирования на публикацию могут быть привязаны к другой (похожей) публикации, в том числе к другому тому, переизданию, публикации с похожим названием или автором.

Сравнение медицинских образовательных организаций в РИНЦ

Для медицинских образовательных организаций наиболее удобным инструментом сравнения являются сравнение по рейтингу наукометрических показателей с использованием родственных референтных групп сравнения в РИНЦ, таких как:

- все организации РФ;
- вузы РФ;
- медицинские вузы РФ.

Несмотря на то, что РИНЦ предоставляет наиболее полные условия для сравнения результативности научной деятельности организаций в области медицинского образования, неравномерность численности сотрудников медицинских вузов может дать будущим абитуриентам и руководящим органам РФ в области образования и науки неполную картину при оценке качества научно-педагогических кадров. Так, среди вузов медицинского направления (58 вузов) лишь шесть имеют численность сотрудников, зарегистрированных в РИНЦ, более 2000 человек (рис. 3).

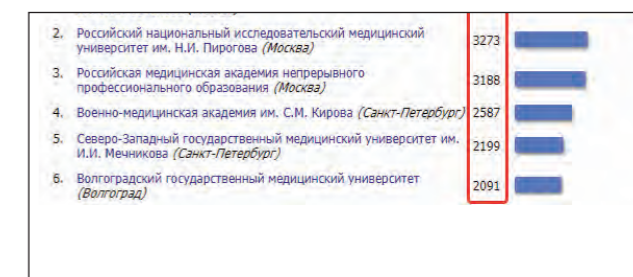


Рис. 3. Численность персонала медицинских вузов РФ в РИНЦ

Еще 17 вузов имеют численность от 1 до 2 тысяч сотрудников, а 35 вузов — менее 1000 человек.

Абсолютное число научных публикаций, цитирований и других наукометрических показателей может дать представление об общем вкладе медицинского вуза в отечественную медицинскую науку (рис. 4).

Однако, учитывая, что подавляющее количество пользователей составляют профессорско-препода-



| № | Название организации | Показатель |
|-----|--|------------|
| 1. | Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва) | 29634 |
| 2. | Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва) | 20247 |
| 3. | Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград) | 12377 |
| 4. | Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва) | 11035 |
| 5. | Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург) | 10115 |
| 6. | Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) | 8906 |
| 7. | Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва) | 8323 |
| 8. | Башкирский государственный медицинский университет (Уфа) | 8115 |
| 9. | Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж) | 7848 |
| 10. | Самарский государственный медицинский университет (Самара) | 7767 |

Рис. 4. Рейтинг ведущих медицинских вузов РФ по числу публикаций за 5 лет

вательский состав вуза и задействованы в учебном процессе, более корректным было бы сравнение наукометрических показателей вузов, а также эффективности проводимой в них научной и наукометрической работы в соотношении абсолютных показателей к числу профессорско-преподавательского состава (рис. 5).

В настоящее время в автоматизированном режиме относительное сравнение возможно лишь для числа публикаций на 1 сотрудника, однако целесообразно было бы распространить данный подход на большинство показателей.

Наукометрическое обеспечение работы диссертационных советов

В соответствии с рекомендацией президиума ВАК от 17 марта 2017 г. экспертным советам ВАК при рассмотрении ходатайства организации о создании диссертационных советов необходимо руководствоваться необходимостью достижения организацией не менее 3 из 4 рекомендованных показателей результативности ее научной деятельности в части наличия научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации, подготовки кандидатов и докторов наук, наличия аспирантов.

В число требований к организации, на базе которой функционирует диссертационный совет, входит наличие (за 5 лет) не менее 10 публикаций в WoS, Scopus и профессиональных базах данных, не менее 50 публикаций в журналах из перечня ВАК и не менее 10 цитирований в международных базах

по соответствующим областям науки.

В число индивидуальных требований к членам диссертационных советов входят:

- научные публикации в международных цитатно-аналитических базах (не менее 3);
- научные публикации в изданиях ВАК (по РИНЦ) (не менее 5).

Учитывая, что учет отечественных журналов, входящих в международные базы, может также осуществляться на базе РИНЦ, и платные подписки на международные базы зачастую данные по количеству публикаций в Scopus и WoS также берутся из РИНЦ.

Заключение

Исследование показало, что в настоящее время существует проблема адекватного представления наукометрической информации и расчета наукометрических индексов специалистов медицинских образовательных организаций в РИНЦе и международных наукометрических базах данных. Вместе с тем имеются ряд организационных решений, способствующих решению вопросов повышения наукометрических показателей, которые необходимо внедрять в процессы управления деятельностью вуза.

Для эффективного управления научно-образовательной деятельностью медицинской образовательной организации высшего образования необходимо проведение всесторонней информационной поддержки и создание системы объективной оценки результатов научной деятельности.



| № | Название организации | Показатель |
|-----|--|------------|
| 1. | Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург) | 24,10 |
| 2. | Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования (Краснодар) | 9,68 |
| 3. | Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины (Санкт-Петербург) | 9,00 |
| 4. | Читинская государственная медицинская академия (Чита) | 8,41 |
| 5. | Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Рязань) | 8,18 |
| 6. | Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск) | 8,19 |
| 7. | Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА им. К.И. Скрябина (Москва) | 8,10 |
| 8. | Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь) | 7,62 |
| 9. | Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург) | 7,35 |
| 10. | Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово) | 7,16 |

Рис. 5. Рейтинг ведущих медицинских вузов РФ по числу публикаций на одного сотрудника

Для адекватного отражения публикационной активности организации в РИНЦ все авторы должны зарегистрироваться в системе Science Index для авторов (получить SPIN-код).

Наиболее перспективными направлениями наукометрической работы, использующимися в других образовательных организациях, являются:

- изменение обязанностей сотрудников с внесением в их трудовой договор пункта об обязательной регистрации и ежеквартальной актуализации (редактировании) своего авторского профиля в наукометрических системах;

— введение механизма материального стимулирования сотрудников и подразделений организации в целом в зависимости от их публикационной активности (в том числе по так называемой «дорожной карте»).

- необходима максимально полная индексация всех результатов научной деятельности образовательной организации (статей, трудов конференций, монографий, НИР, патентов и др.) в РИНЦ и других наукометрических базах данных.

Литература

1. Полянин А. Д. Недостатки индексов цитируемости и Хирша и использование других наукометрических показателей / А. Д. Полянин // Математическое моделирование и численные методы. 2014. № 1 (1). С. 131-144.
2. Назаренко М. А. Проблемы качества образования в области управления и стандартизации больших данных / М. А. Назаренко // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 11-1. С. 61-62.

3. Вялков А. И., Глухова Е. А. Оценка качества научно-исследовательской деятельности медицинской организации с помощью наукометрических показателей / А. И. Вялков, Е. А. Глухова // Здравоохранение Российской Федерации. 2013. № 3. С. 3-5.

4. Полянин А. Д. Недостатки индексов цитируемости и Хирша и использование других наукометрических показателей / А. Д. Полянин // Математическое моделирование и численные методы. 2014. № 1 (1). С. 131-144.

5. Marx W., Cardona M. The Citation Impact outside References-Formal versus Informal Citations. Scientometrics, 2009, vol. 80, no. 1, pp. 1-21.

6. Podlubny I. Comparison of Scientific Impact Expressed by the Number of Citations in Different Fields of Science. Scientometrics, 2005, vol. 64, no. 1, pp. 95-99.

7. Ефимова Г. З. Анализ эффективности наукометрических показателей при оценке научной деятельности / Г. З. Ефимова // Вестник Тюменского государственного университета. 2012. № 8. С. 101-108.

8. Штовба С. Д. Обзор наукометрических показателей для оценки публикационной деятельности ученого / С. Д. Штовба, Е. В. Штовба // Управление большими системами: сборник трудов. Специальный выпуск 44 — Наукометрия и экспертиза в управлении наукой / под ред. Д. А. Новикова, А. И. Орлова, П. Ю. Чеботарева. М.: ИПУ РАН, 2013. С. 262-276.

9. Podlubny I. Comparison of scientific impact expressed by the number of citations in different fields of science. Scientometrics, 2005, vol. 64, no. 1, pp. 95-99.

11. Кабакова Е. А. Использование наукометрических показателей при оценке научной деятельности / Е. А. Кабакова // Вопросы территориального развития. 2014. № 8 (18). С. 5.



УДК 616-006.448: 57.083.3

МЕТОД ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ОСТАТОЧНОЙ МИНИМАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Е. А. Белякова^{1,2}, И. А. Бехтерева^{1,2}¹ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В настоящее время многопараметрическая проточная цитофлуориметрия (ПЦ) широко используется для первичной диагностики и дифференциального диагноза плазмноклеточных дискразий. Оценка иммунофенотипа, который может быть крайне вариабельным, позволяет не только с легкостью разграничить реактивный плазмоцитоз и пролиферацию опухолевых плазматических клеток (ПК), но и оценить ряд прогностически значимых маркеров, влияющих на течение заболевания и его исход. С внедрением в клиническую практику новых таргетных препаратов для лечения множественной миеломы (ММ) значительно увеличилась беспрогрессивная выживаемость и общая выживаемость пациентов. Стало очевидно, что исторически используемые критерии полной ремиссии не отражают реальную глубину ответа на терапию, что в результате приводит к возникновению рецидива. Возникла необходимость в разработке более чувствительных методов оценки остаточной минимальной болезни (МОБ), одним из которых является проточная цитометрия. Совершенствование проточных цитометров, компьютерных программ для обработки электронных файлов и создание международных стандартизированных подходов, унифицирующих эту методику, позволяют сопоставить ее чувствительность с молекулярно-биологическими методами.

Ключевые слова: проточная цитофлуориметрия, множественная миелома, плазматическая клетка, минимальная остаточная болезнь.

Для цитирования: Белякова Е. А., Бехтерева И. А. Метод проточной цитофлуориметрии в первичной диагностике и мониторинге остаточной минимальной болезни множественной миеломы // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 22–25

INITIAL DIAGNOSIS AND MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA BY FLOW CYTOMETRY

E. A. Belyakova^{1,2}, I. A. Bekhtereva^{1,2}¹ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Abstract

Currently, multiparameter flow cytometry is widely used for the primary diagnosis and differential diagnosis of plasma cell dyscrasias. Assessment of the immunophenotype, which can be extremely variable, makes it possible not only to easily distinguish reactive plasmacytosis from proliferation of malignant plasma cells, but also to evaluate a number of prognostically significant markers affecting the course of the disease and its outcome. With the introduction of new target therapy for the treatment of multiple myeloma into clinical practice, the progression-free patient survival rate as well as the overall survival rate, significantly increased. It became obvious that the historically used criteria for complete remission do not reflect the real depth of the response to the therapy, which results in a relapse. There is a need to develop more sensitive methods for evaluating minimal residual disease, one of which is flow cytometry. Improving flow cytometers, computer programs for processing electronic files and creating international standardized approaches that unify this technique allow us to compare its sensitivity with molecular biological methods.

Keywords: flow cytometry, multiple myeloma, plasma cell, minimal residual disease.

For citation: Belyakova E. A., Bekhtereva I. A. Initial diagnosis and minimal residual disease in multiple myeloma by flow cytometry. Medicine and education 2019; 1 (3): 22–25



Введение

Спектр диагностических возможностей проточной цитометрии очень широкий: это не только первичная диагностика, но и возможность последующего высокочувствительного мониторинга остаточного опухолевого клона в течение терапии. Принцип метода основан на регистрации флуоресценции и светорассеяния от каждой отдельно взятой клетки в клеточной суспензии. Преимуществом этого метода является возможность оценить физические свойства клеток (размер и гранулярность), а также экспрессию на отдельно взятой клетке до 8–13 различных поверхностных и внутриклеточных маркеров, конъюгированных с флуорохромами. К достоинствам мультипараметрического и многоцветного анализа можно отнести короткое время анализа за счет высокой скорости и анализ большого количества клеток (до 108 клеток). Относительными недостатками методики можно считать короткое время хранения биообразцов и невозможность отсроченной диагностики.

Первичная диагностика ММ

С клинической точки зрения ПЦ важна в первую очередь для первичной и дифференциальной диагностики плазмноклеточных дискразий. За короткий промежуток времени (около 1,5–2 часов) можно получить полные данные о размере и суммарном иммунофенотипе опухолевой популяции. ПЦ позволяет отличить нормальные и реактивные плазмциты от клональных опухолевых ПК. Основным видом биоматериала для работы на проточном цитометре является аспират костного мозга. К сожалению, процент плазматических клеток, выявляемый в аспирате костного мозга методом ПЦ, зачастую значительно меньше по сравнению с миелограммой или трепанобиоптатом, так как это связано с гемодилюцией аспирата путевой кровью при заборе. Альтернативными вариантами биоматериала могут стать свежие биоптаты лимфатических узлов, мягких тканей и паренхиматозных органов, которые подвергаются гомогенизации для создания жидкой клеточной суспензии. После приготовления образца и сбора необходимого количества клеток необходимо идентифицировать в пробе ПК, оценить их количество и фенотип. Идентификация плазмцитов основана на выделении их популяции на двухпараметрических графиках CD138/CD38 и CD45/CD38 с учетом прямого и бокового светорассеяния (*forward-scattered light (FSC)*, *side-scattered light (SSC)*). Большинство нормальных плазмцитов не экспрессируют пан-В-клеточные маркеры (CD20, CD22), на их мембране отсутствует поверхностная экспрессия иммуноглобулинов (Ig), и они демонстрируют политипическую цитоплазматическую экспрессию легких цепей Ig. Для оценки aberrantности фенотипа плазмцитов в настоящее время чаще всего используют комбинацию антител CD45, CD19, CD56, CD117, CD27, CD28, CD81. Большинство нормальных плазмцитов имеют фенотип CD38+

CD138+, CD19+, CD45+, CD27+, CD81+, CD28-, CD56-, CD117-, CD200-, CD20- и поликлональные легкие цепи иммуноглобулинов 2, 3. На опухолевых ПК менее интенсивная, по сравнению с нормальными плазмцитами, экспрессия CD38 и, наоборот, более яркая экспрессия CD138. Основными aberrantными признаками опухолевых плазмцитозов являются: отсутствие экспрессии CD19, часто CD45, а также вариабельная экспрессия CD56, CD20, CD117, CD200 и монотипическая экспрессия к или λ легких цепей иммуноглобулинов (рис. 1). CD81 и CD27 в большинстве случаев отсутствуют на мембране опухолевых плазмцитозов или же имеют сниженную оптическую плотность по сравнению с нормальными [3, 4, 5]. Также выделяют небольшую группу нормальных плазматических клеток с атипичным паттерном экспрессии маркеров: CD19-, CD45^{dim to neg}, CD20+, CD27^{dim}, CD28+, CD56+, CD117+, CD200+. Данные клетки поликлональные, и их количество обычно не превышает 30 % от общего пула нормальных плазмцитозов [3, 6]. Исключение составляет лишь маркер CD117, который практически никогда не экспрессируется на нормальных ПК.

Важно понимать, что анализ отдельно взятых маркеров на ПК не даст должного результата. Основным преимуществом ПЦ является одномоментная оценка всех маркеров на отдельно взятой клетке. Так, например, нормальные долгоживущие ПК могут иметь сниженную оптическую плотность экспрессии CD19, CD38, CD45, CD81, а также повышенную экспрессию CD28 и CD56, что в целом является фенотипом опухолевых ПК. Но в отличие от опухолевых плазмцитозов они демонстрируют политипическую цитоплазматическую экспрессию легких цепей Ig.

Этот метод крайне важен в дифференциальной диагностике ММ и В-клеточных неходжкинских лимфом с плазмцититарной дифференцировкой, таких как лимфоплазмцититарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема или лимфома маргинальной зоны. ПК, ассоциированные с неходжкинской лимфомой, фенотипически отличаются от ПК, являющихся субстратом ММ, на них чаще всего

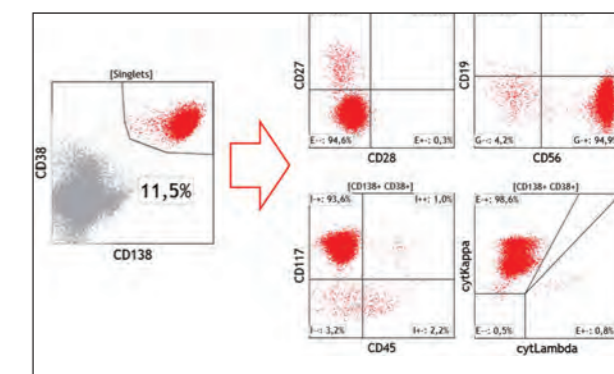


Рисунок 1. Первичная диагностика ММ. Опухолевые ПК составляют 11,5 % от всех клеток костного мозга. Суммарный фенотип: CD38+ CD138+ cytKappa+ CD45- CD19- CD56+ CD27- CD28- CD117+.



выявляется экспрессия CD19, CD45 и поверхностная экспрессия Ig, а экспрессия CD56 обнаруживается крайне редко [7]. Кроме того, с помощью ПЦ можно оценить иммунофенотип и клональность зрелых лимфоцитов в неходжкинских лимфомах, даже если их количество невелико.

Оценка точного количества плазмочитов и их фенотипа позволяет дифференцировать моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), тлеющую миелому от развернутой симптоматической ММ. Более двадцати лет назад М. Окуэту (Ocqueteau) с коллегами установил, что МГНГ в 100 % случаев характеризуется одновременным присутствием нормальных и опухолевых ПК, тогда как при ММ этот процент значительно ниже — 22 % [8].

В настоящее время изучаются различные фенотипические маркеры и их сочетания, которые могут быть полезны для оценки риска трансформации МГНГ и тлеющей ММ в симптоматическую ММ. Одно из первых исследований оценки трансформации МГНГ и тлеющей ММ в симптоматическую ММ было выполнено группой испанских ученых и основывалось на наличии $\geq 95\%$ опухолевых ПК среди общей популяции ПК костного мозга. Пациенты, удовлетворяющие этому критерию, имели кумулятивную вероятность прогрессии в симптоматическую ММ 25 % в течение 5 лет против 5 % пациентов с долей опухолевых плазмочитов менее 95 %. При использовании этого же критерия у пациентов с тлеющей ММ кумулятивная вероятность прогрессии в активную ММ через 5 лет составила 64 % против 8 % [9, 10]. И наоборот, группа первично диагностированных пациентов с ММ, у которых на момент постановки диагноза было более 5 % остаточных нормальных ПК, продемонстрировали более низкую инфильтрацию ПК в костном мозге, более высокий уровень гемоглобина, более длительную беспрогрессивную выживаемость и общую выживаемость в целом [11].

Антитела, рутинно используемые в диагностике ММ, также имеют свою прогностическую значимость. CD117 (протоонкоген c-KIT) является рецептором тирозинкиназы и в норме экспрессируется тучными клетками и миелоидными предшественниками. Этот маркер aberrантно коэкспрессируется у 70 % пациентов с МГНГ и 30 % пациентов с ММ, ассоциируется с более благоприятным прогнозом, так как происходит нарушение хоуминга (возврата) опухолевых ПК в костный мозг, они перенаправляются в различные ниши для миелоидных предшественников, оставляя при этом пространство в костном мозге для резидуальных нормальных ПК [12, 13]. Экспрессия на ПК костиммуляционного Т-клеточного маркера CD28, наоборот, является прогностически неблагоприятным фактором. В среднем экспрессия этого маркера обнаруживается примерно в 35 % ММ и связана с повышенной пролиферативной активностью, цитогенетическими аномалиями высокого риска (негипердиплоидный набор хромосом, транслокации t(11;14), t(4;14), делеция del(13q)) [14]. Последние

исследования указывают на увеличение химиотерапевтической резистентности CD28 позитивных опухолевых ПК за счет их взаимодействия с дендритными клетками [15]. Неблагоприятное прогностическое значение играет также маркер CD19, который выявляется лишь у 5 % пациентов с ММ. Уровень экспрессии CD19 регулируется гликопротеином из группы тетраспонинов CD81. Таким образом, CD81 рассматривается в настоящее время в качестве негативного прогностического маркера для пациентов с симптоматической ММ, а также как маркер риска прогрессирования тлеющей миеломы [16]. Прогностическое значение других часто используемых маркеров, таких как CD20, CD45, CD56 или CD200, недостаточно для того, чтобы считать их независимыми [17].

Оценка МОБ

В настоящее время существует доказанная прямая связь между глубиной ответа на полихимиотерапию и длительностью беспрогрессивной выживаемости и общей выживаемости. Исторически критерии полной ремиссии включали в себя отрицательные результаты иммунофиксации сыворотки крови и мочи, исчезновение солидных плазмочитов и наличие $< 5\%$ ПК в костном мозге [18]. В контексте внедрения новых методов таргетной терапии глубина ответа у пациентов с ММ значительно улучшилась, что потребовало внедрения в практику новых методов оценки МОБ, таких как секвенирование нового поколения (*Next Generation Sequencing*, NGS), проточная цитометрия и использование других методов визуализации (компьютерная томография и позитронно-эмиссионная компьютерная томография). В настоящее время все эти методы оцениваются лишь в контексте клинических испытаний, но продолжают активно изучаться и стандартизоваться, чтобы в будущем использоваться в рутинной практике. Международная рабочая группа по миеломе в 2016 году установила, что для определения МОБ требуется минимальная чувствительность 1×10^{-5} ядродержащих клеток и выше, как для метода сиквенса, так и для проточной цитометрии [19]. Технология NGS достаточно хорошо стандартизирована и обычно достигает уровня чувствительности 1×10^{-6} . Метод ПЦ также может легко достичь уровня чувствительности 1×10^{-5} и даже 1×10^{-6} , но только при использовании стандартизированных подходов, например таких, как *EuroFlow* [20, 21]. Современные протоколы оценки МОБ методом ПЦ должны удовлетворять определенным критериям нижнего предела обнаружения (*Lower Limit of Detection*, LOD) и нижнего предела количественной оценки (*Lower Limit of Quantification*, LOQ). Анализ на минимальную резидуальную болезнь должен быть нацелен на LOD 0,001 %, что требует сбора минимум 3×10^6 клеток костного мозга, а в идеале — LOQ 0,001 %, который требует, по меньшей мере, сбора и анализа 5×10^6 клеток костного мозга в одной пробе [22]. Но даже при соблюдении LOD и LOQ фактическая чувствительность теста



будет зависеть от качества образца и корректного ведения протокола. На этапе анализа полученных данных проводится оценка гемодилюции костного мозга путевой кровью и, при необходимости, оцениваются популяции эритроидных, миелоидных и В-лимфоидных предшественников. В протоколе оценки МОБ используется специальная стратегия гейтирования (выделения) ПК, которая обязательно включает в себя дискриминацию клеточных дуплетов и дебриса. В качестве моноклональных антител рутинно используются CD19, CD45, CD38, CD138, CD56, CD81, CD117, CD27, легкие цепи иммуноглобулинов к/λ (рис. 2) [6].

Учитывая современные тенденции, оценка МОБ становится ключевым исследованием для пациентов с ММ. Большинство экспертов сходятся во мнении, что МОБ-негативный статус является одним из лучших прогностических показателей, заложенных в основе беспрогрессивной и общей выживаемости. Хочется надеяться, что текущие и будущие клинические испытания определят оптимальные методики оценки МОБ, что потенциально будет влиять на терапевтические стратегии.

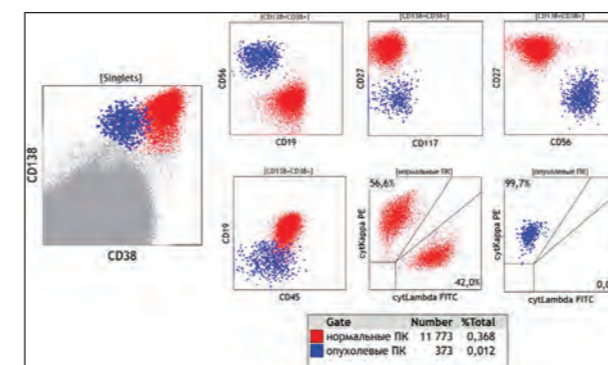


Рисунок 2. МОБ ММ. Красным цветом выделена популяция нормальных политипических ПК, синим — резидуальные монотипические ПК с aberrантным фенотипом (0,012 % при анализе 3x10⁶ событий).

Литература

- Raja K. R. M., Kovarova L., Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders // *British Journal of Haematology* 2010; 149 (3): 334–351. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08121.x.
- Jelinek T., Bezdekova R., Zatopkova M. et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders // *Blood Cancer Journal* 2017; 7 (10): e617–e617. doi: 10.1038/bcj.2017.90.
- Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2015; 90 (1): 61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.
- Paiva B., Merino J., San Miguel J. F. Utility of flow cytometry studies in the management of patients with multiple myeloma // *Current Opinion in Oncology* 2016; 28 (6): 511–517. doi: 10.1097/cco.0000000000000331.
- Olteanu H. Role of flow cytometry in the diagnosis and prognosis of plasma cell myeloma // *Surg Pathol Clin* 2016; 9: 101–116.23.
- Paiva B., Puig N., Cedena M. T. et al. Differentiation stage of myeloma plasma cells: biological and clinical significance // *Leukemia* 2016; 31 (2): 382–392. doi: 10.1038/leu.2016.211.

- Seegmiller A. C., Xu Y., McKenna R. W. et al. Immunophenotypic Differentiation Between Neoplastic Plasma Cells in Mature B-Cell Lymphoma vs Plasma Cell Myeloma // *American Journal of Clinical Pathology* 2007; 127: 176–181. doi: 10.1309/5EL22BH45PHUPM8P.
- Ocqueteau M., Orfao A., Almeida J. et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma // *Am J Pathol.* 1998. Jun; 152 (6): 1655–65.
- Perez-Persona E., Vidriales M.-B., Mateo G. et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells // *Blood* 2007; 110 (7): 2586–2592. doi: 10.1182/blood-2007-05-088443.
- Pérez-Persona E., Mateo G., García-Sanz R. et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells // *British Journal of Haematology* 2010; 148 (1): 110–114. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07929.x.
- Paiva B., Vidriales M.-B., Mateo G. et al. The persistence of immunophenotypically normal residual bone marrow plasma cells at diagnosis identifies a good prognostic subgroup of symptomatic multiple myeloma patients // *Blood* 2009; 114 (20): 4369–4372. doi: 10.1182/blood-2009-05-221689.
- Mateo G., Montalbán M. A., Vidriales M.-B. et al. Prognostic Value of Immunophenotyping in Multiple Myeloma: A Study by the PETHEMA/GEM Cooperative Study Groups on Patients Uniformly Treated With High-Dose Therapy // *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (16): 2737–2744. doi: 10.1200/jco.2007.15.4120.
- Schmidt-Hieber M., Perez-Andres M., Paiva B. et al. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features // *Haematologica* 2010; 96 (2): 328–332. doi: 10.3324/haematol.2010.031872.
- Yuan C. M., Stetler-Stevenson M. Role of Flow Cytometry of Peripheral Blood and Bone Marrow Aspirates in Early Myeloma // *Seminars in Hematology* 2011; 48: 32–38. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.005.
- Murray M. E., Gavile C. M., Nair J. R. et al. CD28-mediated pro-survival signaling induces chemotherapeutic resistance in multiple myeloma // *Blood* 2014; 123 (24): 3770–3779. doi: 10.1182/blood-2013-10-530964.
- Paiva B., Gutiérrez N.-C. et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients // *Leukemia* 2012; 26 (8): 1862–1869. doi: 10.1038/leu.2012.42.
- Arana P., Paiva B. et al. Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma: a PETHEMA/GEM study on 1265 patients enrolled in four consecutive clinical trials // *Leukemia* 2017; 32 (4): 971–978. doi: 10.1038/leu.2017.320.
- Durie B. G. M., Harsousseau J.-L., Miguel J. S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006; 20 (9): 1467–1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
- Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma // *The Lancet Oncology*. 2016; 17 (8): e328–e346. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30206-6.
- van Dongen J. J. M., Lhermitte L., Bottcher S. et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes // *Leukemia*. 2012; 26 (9): 1908–1975. doi: 10.1038/leu.2012.120.
- Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma // *Leukemia*. 2017; 31 (10): 2094–2103. doi: 10.1038/leu.2017.29.
- Arroz M., Came N., Lin P. et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2015; 90 (1): 31–39. doi: 10.1002/cyto.b.21228.



УДК 577.154.25:616-092.18

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТОВ

А. Г. Шлейкин, А. Н. Бландов

Аннотация

Рассмотрены собственные и литературные данные о применении антиоксидантов в процессах иммунитета и в лечении нейродегенеративных заболеваний. Обосновывается поиск новых нейропротекторных средств, обладающих мультифакторным действием, для терапии травматических повреждений нервной системы.

Ключевые слова: антиоксиданты, нервные болезни.

Для цитирования: Шлейкин А. Г., Бландов А. Н. Иммуномодулирующее и нейропротекторное действие антиоксидантов // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 26–29

Антиоксиданты (АО) выполняют роль многофункциональных регуляторов иммунитета и широкого спектра жизненно важных клеточных функций. Большая часть их биологических функций связана с ограничением реакций свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцируемых свободными радикалами кислорода и азота.

В контролируемых количествах эндогенные прооксиданты участвуют в нормальных физиологических процессах. В частности, они регулируют продолжительность жизни белковых молекул, участвуют в интерферонзависимых реакциях иммунитета, запускают механизм антистрессорной защиты. При неконтролируемом СРО формируется окислительный стресс, являющийся патофизиологическим звеном различных видов патологии, в том числе преждевременного старения, нарушений неспецифической резистентности и иммунитета [1].

Продукты СРО и ПОЛ снижают стабильность биологических мембран, участвуют в цитолизе и в аутоиммунных реакциях, угнетают функцию лимфоцитов, вызывают повреждения структуры белков, в том числе ферментов, снижают синтез иммуноглобулинов [2]. На рис. 2 представлена схема, иллюстрирующая роль антиоксидантов в реакциях иммунитета.

Во время ишемии и реперфузионных повреждений тканей продуцируются свободные радикалы кислорода, вызывающие ПОЛ клеточных мембран, что приводит к распаду мембран и увеличению проницаемости микрососудов. ПОЛ активируется свободным железом, полученным из гемоглобина, высвобождаемым из экстравазированных эритро-

IMMUNOMODULATORY AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ANTIOXIDANTS

A. G. Shleikin, A. N. Blandov

Abstract

Own and literature data on the use of antioxidants in the processes of immunity and in the treatment of neurodegenerative diseases are considered. It justifies the search for new neuroprotective agents with multifactorial effects for the treatment of traumatic lesions of the nervous system.

Keywords: antioxidants, nervous diseases.

For citation: Shleikin A. G., Blandov A. N. Immunomodulatory and neuroprotective effects of antioxidants. *Medicine and education* 2019; 1 (3): 26–29

цитов. Ингибируются Na/K- и Ca- АТФазы, что увеличивает клеточный приток ионов кальция, которые активируют фосфолипазу А2, что приводит к выделению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Продукция метаболитов, таких как активирующий тромбоциты фактор, простагландин Е2 и лейкотриен В4, усиливает воспаление. Активные кислорода и лейкотриен В4 активируют нейтрофилы в поврежденных тканях. ПОЛ клеточных мембран инициируют дальнейшее образование свободных радикалов кислорода и активацию фосфолипазы А2. В конечном итоге происходит гибель клеток с утечкой цитоплазматических компонентов и арахидоновой кислоты во внеклеточную среду. Реакции ПОЛ, протекающие в сосудистом эндотелии, вызывают повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, связанного с травмой и ишемическим повреждением, что приводит к длительному спазму сосудов головного мозга после субарахноидального кровоизлияния.

При ишемии, и особенно во время реперфузии, в митохондриях образуются супероксидные анионы (O₂⁻). Другими источниками свободных радикалов включают окисление моноаминовых нейротрансмиттеров моноаминоксидазой и активированными нейтрофилами, которые проникают в ЦНС после травмы и гипоксемии. Супероксиддисмутаза расщепляет O₂⁻ до пероксида водорода (H₂O₂), который восстанавливается в высоко реакционноспособный гидроксильный радикал (—ОН). Эта реакция катализируется ионами железа. Свободные радикалы (—ОН, O₂⁻) обычно удаляются связанными с мембраной эндогенными антиоксидантами, особенно витамином Е. При первичном повреждении



головного мозга повышенное образование этих радикалов подавляет механизмы эндогенной защиты. ЦНС особенно чувствительна к ПОЛ, поскольку ее мембранные липиды богаты полиненасыщенными жирными кислотами [3].

Для обезвреживания агрессивных продуктов — активных форм кислорода и других свободных радикалов, образуемых в процессе фагоцитоза, в ксантиноксидазной и некоторых других реакциях, используются эндогенные АО. С целью повышения устойчивости организма к действию различных повреждающих факторов в комплексной терапии широкого спектра заболеваний применяются антиоксидантные препараты [4, 5]. Наиболее часто назначаются аскорбиновая кислота (АК) и токоферол (ТФ) в различных сочетаниях с другими витаминами, липоевой кислотой, некоторыми аминокислотами и минеральными веществами.

Японскими учёными синтезирован новый антиоксидантный препарат ЕРС-К1, состоящий из соединённых через фосфодиэфирную связь молекул АК и ТФ [6] (рис. 2). Отличительной чертой данного препарата является сочетание в одном веществе гидрофобной части (ТФ), позволяющей внедряться в липидный слой мембран и полярной (АК), взаимодействующей с гидрофильными веществами. Препарат оказался эффективной ловушкой гидроксильных радикалов, и его терапевтическое применение интенсивно изучается. В качестве адаптогенного средства, повышающего неспецифическую резистентность организма при лучевой болезни, рекомендуется препарат, содержащий АК, гистидин и триптофан. Лицам, подвергающимся действию вибрации, укачивания и физических нагрузок, назначают поливитаминный состав, включающий АК и ТФ. Аналогичные средства, содержащие также ретинол, рутин, глутаминовую кислоту и метионин, рекомендуются в восстановительном периоде после тяжёлых нагрузок и для ускорения адаптации к вредным условиям окружающей среды [2]. В комплексные препараты антиоксидантного действия включают селен, который входит в состав Se-зависимой пероксидазы, катализирующей разложение органических перекисей и перекиси водорода [7]. Важным внутриклеточным АО служит

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ К СХЕМЕ:

- <= ферментативные реакции
- ← участие в образовании или активация
- (-) инактивация
- МФ** — макрофаги
- Н** — нейтрофилы
- БАЗ** — базофилы
- МОН** — моноциты
- ТХ** — Т-хелперы
- В** — В-лимфоциты
- TNF** — фактор некроза опухолей
- IFN** — интерферон
- IL** — интерлейкин
- TGF** — трансформирующий фактор роста

Активные формы кислорода:

- O₂⁻** — супероксидный анион
- ОН** — гидроксильный радикал
- ¹O₂** — синглетный кислород
- ONOOH** — пероксинитрит
- АООН** — органический пероксид

Антиоксидантные ферменты:

- Г6ФДГ** — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа
- ГП** — глутатионпероксидаза
- ГР** — глутатионредуктаза
- ГСТ** — глутатионтрансфераза
- КАТ** — каталаза
- ПО** — пероксидаза
- СОД** — супероксиддисмутаза
- ЦП** — церулоплазмин

Низкомолекулярные антиоксиданты:

- ТФ** — токоферол
- АК** — аскорбиновая кислота
- Г-SH** — восстановленный глутатион

Коферменты:

- НАДФ+** окисленный никотинамид-аденинуклеотидфосфат
- НАДФН** восстановленный —

Окисленные продукты:

- ДК** — диеновые конъюгаты
- МДА** — малоновый диальдегид
- ДАК** — дегидроаскорбиновая кислота
- GS-SG** — окисленный глутатион

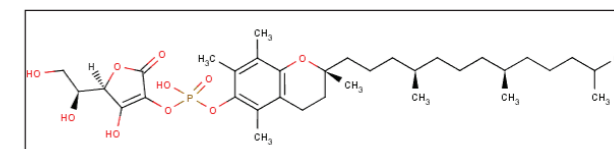


Рис. 2. Структура антиоксидантного препарата ЕРС-К1 [5]

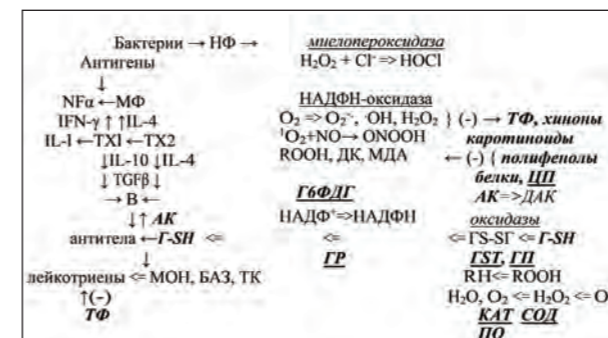


Рис. 1. Схема взаимодействия антиоксидантной и иммунной систем [2]



трипептид глутатион, однако его применение ограничивается неспособностью проходить через плазматические мембраны клеток.

Благодаря антиоксидическому и мембраностабилизирующему действиям АО применяются не только в качестве адаптогенов и общеукрепляющих средств, но также и в терапевтических целях.

Особое значение придаётся АО в коррекции патологических состояний нервной системы. Это обусловлено тем, что нервная ткань характеризуется высоким содержанием ненасыщенных липидных компонентов, подверженных реакциям перекисного окисления, высоким уровнем метаболизма кислорода, наличием свободного, не связанного с ферритином железа, способного запускать реакции СРО, а также низкой активностью ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, спинномозговая жидкость содержит меньше трансферрина, чем плазма крови, для связывания железа. Эти обстоятельства служат обоснованием для применения АО при нервной патологии. Накоплен большой экспериментальный и клинический материал о том, что гиперпродукция продуктов СРО и дефицит АО способствуют развитию или усугубляют течение нейродегенеративных заболеваний [8, 9].

В частности, были установлены снижение антиоксидантного статуса у больных рассеянным склерозом и положительный эффект применения АО при этом заболевании [10]. К наиболее опасным неврологическим заболеваниям, являющимся причиной высокой смертности пациентов, относятся последствия травм спинного мозга. После первичной травмы в нервной ткани развиваются вторичные поражения, включающие реакции ПОЛ. Установ-

лено, что травматическая болезнь головного мозга сопровождается развитием окислительного стресса, который выражается в повышении содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также в снижении активности ферментов антиоксидантной защиты — каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. Поэтому применяемая на ранней стадии болезни антиоксидантная терапия, направленная на обезвреживание индукторов и продуктов СРО, предотвращает развитие дальнейших осложнений [11].

В настоящее время в качестве наиболее перспективных нейропротекторов рассматриваются гидрофобные стероидные АО, аналоги глюкокортикоидов и эстрогенов [12]. К ним относятся 21-аминостероиды, известные под названием «лазароиды» [13]. Благодаря структурному сходству с холестерином лазароиды способны внедряться в липидный слой биологических мембран. Аналогично глюкокортикоидам эти вещества обладают мембраностабилизирующим действием, но лишены побочных, зависящих от рецепторов эффектов. Лазароиды оказались эффективными ловушками пероксинитрита, образующегося из супероксида и оксида азота [14], и ингибиторами железо-зависимого ПОЛ [15]. По данным ряда авторов, лазароиды в значительной степени ослабляют посттравматическую дегенерацию и способствуют восстановлению нервной ткани [16].

Одно из этих соединений, тирилазад мезилат (U-74006F), было выбрано для клинической разработки в качестве парентерального нейрозащитного средства. В экспериментальных моделях травм головы с двусторонней окклюзией сонной артерии тирилазад уменьшал продукцию гидроксильных радикалов в головном мозге подопытных животных подобно витамину Е, а также защищал ткани мозга и снижал их повреждение [17]. Однако у ряда пациентов этот препарат ухудшает исход при остром ишемическом инсульте, что ограничивает его клиническое применение.

Проводятся исследования действия новых соединений — производных пиримидин-4(1H)-она на показатели антиоксидантной активности повреждённых тканей. В опытах на животных с использованием модели черепно-мозговой травмы было найдено, что данные вещества снижают образование продуктов окисления и нормализуют уровень ферментов антиоксидантной защиты [18]; клинические испытания препаратов ещё не проводились.

Поскольку в патогенезе посттравматических осложнений наряду с активацией СРО и ПОЛ участвуют также факторы воспаления, апоптоза, некроза, регенерации и другие [19], то очевидна необходимость поиска новых, мультифакторных терапевтических средств, обладающих комплексным действием, и способных более эффективно восстанавливать поражённые нервные структуры, действуя на различные ключевые звенья патологического процесса. ☞

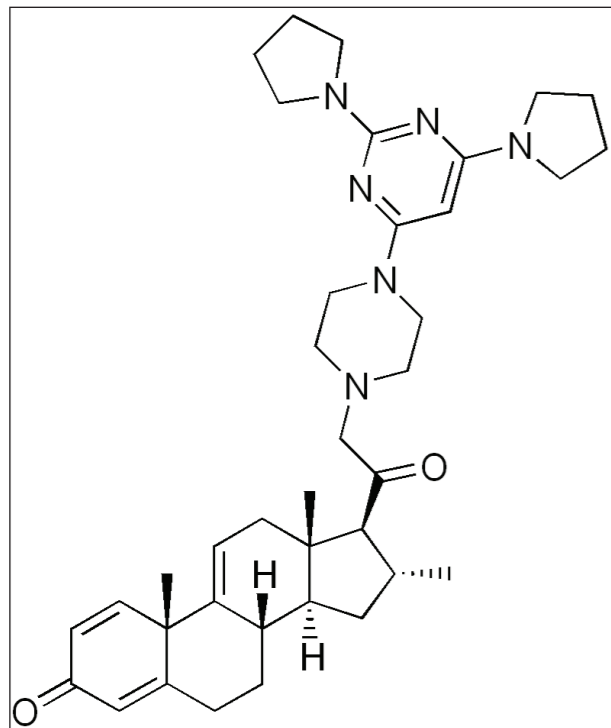


Рис. 3. Структура тирилазада мезилата (U-74006F) [15]



Литература

- Соколовский В. В., Шлейкин А. Г. Роль окислительно-восстановительных процессов в организме при действии повреждающих факторов // Живые системы под внешним воздействием. СПб.: Гидрометеониздат, 1992. С.132-136.
- Шлейкин А. Г. Сопряженность антиоксидантной и иммунной систем организма при развитии аутоиммунных процессов // Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз. СПб.: Роза мира, 2003. С.88-100.
- Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Илюха В. А., Кяйвярайнен Е. И. Нейрохимия. М.: Дрофа, 2010. 398 с.
- Шлейкин А. Г. Обоснование антиоксидантной профилактики заболеваний у работников микробиологических производств // Гигиена труда. 1991. № 9. С.30-32.
- Соколовский В. В. Антиоксиданты в профилактике и терапии заболеваний. Международные медицинские обзоры. 1993. № 1. С.11-14.
- Takayama H., Hamner C. E., Caccitolo J. A., Hisamochi K., Pearson P. J., Schaff H. V. (2003). A Novel Antioxidant, EPC-K1, Stimulates Endothelial Nitric Oxide Production and Scavenges Hydroxyl Radicals. *Circulation Journal*, 67 (12), 1046-1052. <https://doi.org/10.1253/circj.67.1046>.
- Зыбина Н. Н., Бисага Г. Н., Фролова М. Ю. «Окислительный стресс» при рассеянном склерозе // Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз. СПб.: Роза мира, 2003. С.101-125.
- Шлейкин А. Г. Антиоксидантная система и нервная патология // Рассеянный склероз: основы здоровья. СПб.: Лики России, 1994. С.131-140.
- Путилина Ф. Е., Галкина О. В., Ещенко Н. Д., Диге Г. П., Красовская И. Е. Свободнорадикальное окисление. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2008. 161 с.
- Головкин В. И., Шлейкин А. Г., Полканова Е. К. Антиоксидантное действие Чаванпраша при рассеянном склерозе // Медико-социальные аспекты рассеянного склероза: материалы конференции. СПб, 2001. С. 22-23.
- Александров М. В., Соколовский В. В., Федорова Т. Ф. и др. Агрегация клеток крови и окислительный стресс в патогенезе ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсулт. Приложение. М., 2004. Вып. 10. С.39-46.
- Зорина, И. И., Галкина, О. В., Ещенко, Н. Д. Антиоксидантные и цитопротекторные свойства ряда аналогов эстрогенов in vitro // Медицинский академический журнал. 2016. 16 (3). С.130-132.
- Chabrier P. E., Auguet M., Spinnewyn B., Auvin S. et al. BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipidperoxidation: a promising neuroprotective strategy // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999. 96 (19). P.10824-10829.
- Bao F. Liu D. Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces apoptotic cell death and activates caspase-3 // *Neuroscience* 2003. 116 (1). P.59-70. 1.
- Bydon M., Lin J., Macki M., Gokaslan Z. L., Bydon A. The current role of steroids in acute spinal cord injury. *World Neurosurg* 2014. 82 (5). P.848-854.
- Maria R. C. Lazaroids and neuroprotection: What Benefit? *J. of Pharmacol. & Clin. Res.* 2017. 2 (2). P.001-002.
- Kavanagh R. J., Kam P. C. A. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *Br. J. Anaesth.* 2001. 86. P. 110-19.
- Воронков А. В., Хури Е. И., Поздняков Д. И., Кульбекова Ю. Е., Кобин А. А. Антиоксидантная активность производных пиримидин-4(1H)-она при черепно-мозговой травме в условиях эксперимента // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 1. С.8-10.
- Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней: Избранные разделы. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та 2004. 204 с.



УДК 618.3-06

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ПРОТРОМБОЦИТАРНО- ГО ОСНОВНОГО БЕЛКА PPBP У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН

Е. Ю. Юпатов¹, Л. И. Мальцева¹, О. А. Кравцова²,
Д. Р. Валиева², Е. Е. Солдатова³

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань, Россия

² ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Россия

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия

Аннотация

В статье представлены результаты когортного проспективного исследования 54 женщин с физиологически протекающей беременностью и синдромом потери плода. Определение активности гена протромбоцитарного основного белка PPBP определяли в 22–24-ю, 32–34-ю недели беременности, отдельно у первобеременных и повторобеременных женщин. В результате исследования показано, что экспрессия гена PPBP растет с прогрессированием физиологической беременности, но значительно снижается у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, потери беременности, PPBP.

Для цитирования: Юпатов Е. Ю., Мальцева Л. И., Кравцова О. А., Валиева Д. Р., Солдатова Е. Е. Особенности экспрессии гена протромбоцитарного основного белка PPBP у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 30–32

Введение

На сегодняшний день невынашивание беременности (НВ) является одной из наиболее серьезных социальных проблем [1]. По данным литературы, встречаемость невынашивания беременности составляет 10–25 % от всех беременностей и не снижается уже на протяжении нескольких лет.

Известны наиболее частые причины невынашивания беременности: инфекция, недостаточность лютеиновой фазы, тромбофилии, тромбоз, отслойка плаценты, многоплодная беременность, многоводие [2]. В целом, из данных литературы понятно, что в основе акушерской патологии лежит хроническая гипоксия, причиной которой является дисфункция эндотелия, вызывающая изменение экспрессии ряда генов [3, 4, 5, 6, 7]. Причем изменения в веноз-

FEATURES OF EXPRESSION OF THE GENE OF PROTHROMBO- CYTIC BASIC PROTEIN PPBP IN WOMEN WITH CHRONIC VE- NOUS DISEASES IN THE PHYSI- OLOGICAL PREGNANCY AND FETAL LOSS SYNDROME

Е. Y. Yupatov¹, L. I. Maltseva¹, O. A. Kravtsova²,
D. R. Valieva², E. E. Soldatova³

¹ Kazan State Medical Academy – FGBOU DPO RMANPO'S branch of the Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

² Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology of KFU, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The article presents the results of a cohort prospective study of 54 women with physiological pregnancy and fetal loss syndrome. Proplatelets basic protein (PPBP) gene expression was determined at 22–24, 32–34th week of pregnancy. As a result of the study, it was determined that the PPBP gene expression increases with the progression of physiological pregnancy, but significantly decreases in women with a history of miscarriage.

Keywords: endothelial dysfunction, pregnancy loss, PPBP.

For citation: Yupatov E. Y., Maltseva L. I., Kravtsova O. A., Valieva D. R., Soldatova E. E. Features of expression of the gene of prothrombotic basic protein PPBP in women with chronic venous diseases in the physiological pregnancy and fetal loss syndrome. Medicine and education 2019; 1 (3): 30–32

ной системе матери, которые происходят у всех женщин в результате адаптации организма к состоянию беременности, сопровождаются увеличением частоты тяжелых осложнений гестации: ранний токсикоз и гестоз (10 %), хроническая внутриутробная гипоксия плода (10 %), патология пуповины (24–26 %), несвоевременное излитие околоплодных вод (22–24 %), слабость родовой деятельности (15 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (2 %), кровотечение в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде (18 %), послеродовой эндометрит (7 %) [8]. Ранее нами была подтверждена дисфункция эндотелия вен у беременных женщин с синдромом потери плода с помощью определения изменений экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM, VCAM, гена ги-



поксии HIF1a [9]. Роль именно венозной гипоксии у них подтверждается повышением экспрессии гена ICAM1, который преимущественно выявляется на эндотелии вен и свидетельствует о повреждении структуры венозной стенки. На ранних сроках гестации наблюдается небольшой уровень экспрессии молекул клеточной адгезии, так как изменения венозной гемодинамики только еще развиваются, в то время как к третьему триместру экспрессия возрастает, особенно у женщин с повторной беременностью. Значит, риск развития акушерской патологии у женщин с хроническими заболеваниями вен возрастает с каждой последующей беременностью.

Так как при неразвивающейся беременности происходит нарушение эмбриохориального кровообращения в сочетании с дистрофическими и некробиотическими изменениями ворсин хориона, нарушение функции эндотелия вновь образованных сосудов, гипоксия ткани и, вследствие этого, экспрессия генов, определяющих запуск механизмов, отторгающих беременность, требует всестороннего изучения.

По данным литературы, протромбоцитарный основной белок PPBP, высвобождающийся в больших количествах из активированных тромбоцитов, участвует в реакции повреждения эндотелия венозных сосудов и считается биомаркером гипоксии ткани [8, 9].

Целью нашего исследования является оценка относительного уровня экспрессии гена протромбоцитарного основного белка PPBP в сыворотке крови беременных женщин с хроническими заболеваниями вен на различных сроках гестации при физиологически протекающей беременности и осложненной синдромом потери плода для подтверждения гипоксии эндотелия при данной патологии.

Материалы и методы

Исследование проведено на базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в сотрудничестве с кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

Были обследованы беременные женщины с хроническими заболеваниями вен на фоне физиологического течения беременности (35 чел.) и 19 — с синдромом потери плода (СПП), имеющие в анамнезе привычное невынашивание и недонашивание беременности. Женщины с физиологическим течением беременности были разделены на 2 группы: 16 пациенток — на сроках 16–26 недель — составили первую группу, а 15 — на сроках 32–38 недель — вторую. Первобеременных женщин было 21, повторнобеременных — 33. По экстрагенитальным заболеваниям, данным общеклинического обследования первобеременные и повторнобеременные достоверно не различались. Пациентки обеих групп имели характерные «венозные» жалобы без видимых изменений поверхностных вен: боль и тяжесть в икроножных мышцах, боль по ходу вены, утомляемость конечностей, отечность, зуд. Характерно было появление жалоб вечером и исчезновение их к утру или после нагрузки, усиление выраженности симптомов летом, появление дискомфорта в ногах после долгого нахождения в статическом положении. У 9 (16,6 %) беременных была выраженная варикозная трансформация вен нижних конечностей и вульвы. 84,8 % повторнобеременных имели в анамнезе один и более медицинский аборт, 51,5 % —

отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, 48,4 % — нормальные роды, у трех беременных имелся рубец на матке. Из 19 беременных с СПП 11 были в сроке 19–22 недели гестации, 8 — 29–34 недели. Предыдущая беременность у 21 % этих женщин прервалась в первой половине беременности, у 79 % преждевременные роды произошли в третьем триместре, 26,3 % имели рубец на матке после кесарева сечения в предыдущую беременность. Текущая беременность у 42% женщин осложнилась преэклампсией умеренной степени тяжести.

Анализ экспрессии генов проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих зондов и праймеров (*Applied Biosystems*, Hs00234077_m1) на амплификаторе CFX96 (*BioRad*, США). В качестве референсного гена использовали ген ACTB (*Hs01060665_g1*).

Экстракцию РНК проводили из 200 мкл цельной периферической крови с использованием реагента EtractRNA (Евроген, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Количество и качество выделенных образцов РНК оценивали спектрофотометрическим методом (*NanoDrop Lite Spectrophotometer*, *ThermoScientific*).

Синтез кДНК осуществляли методом обратной транскрипции с использованием генсамерных праймеров с помощью набора для синтеза кДНК MMLV RT kit (Евроген, Россия).

Расчет относительного уровня экспрессии RQ проводили методом 2-ΔΔCt (Livak K. и Schmittgen T., 2002), который показывает, во сколько раз изменяется экспрессия целевых генов у исследуемых групп по сравнению с группой контроля. ΔΔCt рассчитывалось как ΔΔCt = ΔCt (исследуемой группы) — ΔCt (группы контроля), при этом ΔCt = ΔCt (целевого гена) — ΔCt (референсного гена).

Статистический анализ данных проводили с применением программы Microsoft Excel 2007. Достоверность различий определялась с использованием непараметрического статистического критерия t-тест, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, экспрессия гена PPBP достоверно снижена в группе с невынашиванием беременности по сравнению с нормальной беременностью в 3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

| Исследуемая группа | PPBP | | |
|----------------------------|------|-----------|---------------|
| | RQ | 95 % ДИ | t-test |
| Здоровые беременные (n=35) | 1 | 0,18–0,23 | $p \leq 0,05$ |
| СПП (n=19) | 0,3 | 0,08–0,1 | $p \geq 0,05$ |
| СПП I-II триместр (n=10) | 1,7 | 0,34–0,42 | $p \leq 0,05$ |
| СПП III триместр (n=9) | 7,8 | 0,65–1 | $p \leq 0,05$ |

Таблица 1. Относительный уровень экспрессии генов PPBP у женщин с физиологической беременностью и СПП

Так как данный белок является одним из факторов активации хемотаксиса нейтрофилов, его снижение у пациенток с синдромом потери плода свидетельствует о снижении защитной реакции организма при системном воспалении, которое вызывает эндотелиальную дисфункцию, что и определяет повторную потерю беременности.

Вместе с тем изучение динамики изменения экспрессии PPBP у женщин с физиологически протекающей беременностью и пациенток с СПП показало, что при нормальной беременности данный бе-



лок практически не меняется на протяжении всей гестации, а у беременных, имеющих в анамнезе выкидыши, обнаруживается увеличение экспрессии протромбоцитарного основного белка с прогрессированием беременности.

Такая динамика у женщин в группе с СПП показывает постоянно растущую потребность организма матери в защитной активности нейтрофилов, что свидетельствует о нарастании системного воспаления с течением гестации.

При сравнении относительного уровня экспрессии РРВР у первобеременных и повторнобеременных женщин оказалось, что у повторнобеременных обеих групп она ниже, чем у первобеременных ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ экспрессии протромбоцитарного основного белка и биохимических показателей крови, обычно исследуемых у беременных женщин, показал, что среди составленных корреляционных пар признаков выявлены пары с коэффициентом корреляции (r) свыше 0,75. Оказалось, что обратная умеренная корреляционная связь наблюдалась между показателями экспрессии РРВР и уровня лейкоцитов в периферической крови у беременных с СПП, то есть чем ниже экспрессия протромбоцитарного основного белка, тем выше показатель лейкоцитов крови ($p > 0,05$), что подтверждает роль РРВР как маркера гипоксии эндотелия у данных пациентов.

Обсуждение

РРВР — (Pro-Platelet Basic Protein) представляет собой ген, кодирующий фактор роста тромбоцитов, который относится к семейству хемокинов СХС. Этот фактор роста является мощным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов, стимулирует синтез ДНК, митоз, гликолиз, накопление внутриклеточного цАМФ, секрецию простагландина E2, синтез гиалуроновой кислоты и сульфатированного гликозаминогликана, образование и секрецию активатора плазминогена синовиальными клетками, является противомикробным белком с бактерицидной и противогрибковой активностью [10].

Известно, что воздействие моноцитов человека на бактерии или микробные компоненты вызывает в несколько раз большую экспрессию производных РРВР. Их повышенная экспрессия после воздействия микроорганизмов позволяет быстрее реагировать на патогены.

Во время беременности эмбрион достаточно чувствителен к воздействию различных неблагоприятных факторов. В ранние сроки беременности, когда формирующаяся плацента еще не обладает защитными функциями в полном объеме, повреждение эндотелия сосудов приводит к формированию тканевой гипоксии и в результате — к прерыванию беременности.

Изучение поведения биохимических маркеров в целом помогает акушерам-гинекологам формировать группы риска по развитию различных осложнений беременности, а понимание особенностей экспрессии генов — разрабатывать меры профилактики и лечения. Так, проведенное исследование экспрессии гена протромбоцитарного основного белка с течением беременности, выявившее низкую его экспрессию с каждой последующей беременностью, не только подтверждает роль воспаления как причинного фактора повреждения эндотелия вен, но и частично объясняет основы привычного невынашивания беременности у женщин с хроническими заболеваниями вен.

Заключение

У женщин с хроническими заболеваниями вен относительный уровень экспрессии гена РРВР в периферической крови значительно снижен при невынашивании беременности по сравнению с пациентками, у которых беременность протекает без осложнений ($p < 0,05$). У первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью уровень экспрессии гена РРВР увеличивается к 3-му триместру беременности, тогда как у повторнородящих экспрессия исследуемого гена снижена независимо от особенностей течения беременности. Экспрессия гена РРВР не влияет на такие биохимические показатели, как уровень гемоглобина и фибриногена, и напротив, обратно связана с содержанием лейкоцитов у женщин с привычным невынашиванием беременности. ☞

Литература

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (1): 63.
2. Савельева Г. М., Аксененко В. А., Андреева М. Д. и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН 2) / Савельева Г. М., Аксененко В. А., Андреева М. Д., Бакина М. И., Башмакова Н. В., Боровкова Л. В., Брюхина Е. В., Буштырева И. О., Волков В. Г., Гурьев Д. Л., Данькова И. В., Доброхотова Ю. Э., Егорова А. Т., Иванова Т. В., Константинова О. Д., Коротких И. Н., Кравченко Е. Н., Крамарский В. А., Кулешов В. М., Лебедева Е. Ю., Мальцева Л. И., Манухин И. Б., Мартиросян С. В., Михельсон А. Ф., Олина А. А., Пашов А. И., Рогожина Е. И., Сахаутдинова И. В., Селихова М. С., Серова О. Ф., Синчихин С. П., Сичинава Л. Г., Тапильская Н. И., Цхай В. Б., Ярмолинская М. И. // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 8. С. 111-121.
3. He M. Increased Toll-like receptor-myeloid differentiation factor 88 expression at the maternal-fetal interface is associated with spontaneous abortion / He M., Y. Zhou, M. Jiang, F. Li, M. Yang, Y. Fan, Deng D. // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017; 82 (6): 553-62.
4. Bao S. H. Increased expression of Toll-like receptor 3 in decidual natural killer cells of patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. / S. H. Bao, W. Shuai, J. Tong, L. Wang, P. Chen, J. Sun, J. Eur. // *Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 165 (2): 326-30.
5. Potter J. A. Viral single stranded RNA induces a trophoblast pro-inflammatory and antiviral response in a TLR8-dependent and-independent manner / J. A. Potter, M. Garg, S. Girard, V. M. Abrahams // *Biol. Reprod.* 2015; 92 (1): 17.
6. Лебедева О. П. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О. П. Лебедева, С. П. Пахомов, О. Н. Ивашова, Н. Ю. Старцева, М. И. Чурносос // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 2. С. 39-43.
7. Zhang X. Q. A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion / J. Li, Y. Gu. [et al.] // *Environ Health Prev. Med.* 2011. Vol. 16(4). P. 273-278.
8. Серов В. Н. Жаров Е. В. Современные принципы диагностики и лечения хронической венозной недостаточности у беременных. М.: ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий. 2007. 24 с.
9. Юпатов Е. Ю., Мальцева Л. И., Кравцова О. А., Валиева Д. Р., Солдатова Е. Е. Особенности экспрессии генов ICAM1, VCAM1 и HIF1 у женщин с физиологическим течением беременности и при синдроме потери плода / Е. Ю. Юпатов, Л. И. Мальцева, О. А. Кравцова, Д. Р. Валиева, Е. Е. Солдатова // *Практическая медицина.* 2017. № 7 (108). С. 72-77.
10. Stankiewicz A. Social stress increases expression of hemoglobin genes in mouse prefrontal cortex [Text] / J. Goscik, A. Swiergiel, A. Majewska [et al.] // *BMC Neurosci* 2014; 15:130. doi: 10.1186/s12868-014-0130-6.

УДК 615.099.036.8

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ МОЗГА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ, АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ЧЕЛОВЕКА

А. В. Дробленков^{1,2}, Е. Ю. Панкрашова³

- ¹ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия
² ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»
³ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Аннотация

Реактивные изменения нейронов и клеток макроглии в коре головного мозга, развивающиеся при остром отравлении этанолом (ОЭ) и алкогольной абстиненции (АА), до сих пор исчерпывающе не изучены. Вместе с тем ОЭ и АА часто являются причиной смерти или сопутствуют ей у людей с ранними признаками алкогольной болезни. Поэтому актуальность настоящей работы обусловлена как естественнонаучным интересом к проявлениям реакций основных типов нейральных клеток в ходе развития и регрессии ОЭ, так и потребностью повышения качества медицинской дифференциальной диагностики ОЭ и АА при помощи гистологических методов. Поскольку при ОЭ диффузное воздействие этанола на мозговые клетки усугубляется локальным влиянием на нейроны избыточного количества дофамина и норадреналина, высвобождаемого из терминалей аксонов ядер среднего мозга, объектом исследования послужили слои III и V передней лимбической коры (ПЛК) головного мозга, содержащие большое количество дофаминергических и норадренергических окончаний. Гистологические срезы поля 246 после окрашивания по Нисслю исследовали у здоровых людей ($n = 5$), после смерти от ОЭ (в периоде резорбции этанола, $n = 5$) и при АА (в конце элиминации этанола, $n = 5$) у людей с ранними признаками алкогольной болезни. Подсчет числа и доли нейронов в идентификационных группах (неизмененные/малоизмененные, гипохромные, сморщенные гиперхромные, клетки «тени»), числа клеток-сателлитов и отношения клеток-сателлитов к числу малоизмененных нейронов (глиоцито-нейрональный индекс), установление средней площади тел нейронов производили в горизонтальных фрагментах ПЛК площадью 1 мм². Воздействие этанола на головной мозг провоцирует развитие острой (или преходящей), отсроченной и

CELL REACTIONS IN THE LIMBIC CEREBRAL CORTEX AFTER ETHANOL POISONING, ALCOHOL ABSTINENCE AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN HUMANS

A. V. Droblenkov^{1,2}, E. Yu. Pankrashova³

- ¹ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia
² Municipal budget health agency «Bureau of Forensic Medicine»
³ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

Abstract

The reactions of neurons and macroglia cells in the cerebral cortex, developing in acute ethanol poisoning (EP) and alcohol withdrawal (AW) have not yet been fully studied. However, EP and AW are often the cause of death or accompany it in people with early signs of alcohol disease. Therefore, the relevance of this work is due both to the natural science interest in the manifestations of reactions of the main types of neural cells in the course of development and regression of EP, and the need to improve the quality of medical differential diagnosis of EP and AW using histological methods. Since in EP diffuse effects of ethanol on brain cells are aggravated by the local effect on neurons of excess dopamine and noradrenaline released from the axonal terminal axons of the midbrain, the object of the study was layers III and V of the anterior limbic cortex (ALC) of the brain containing a large amount of dopaminergic and noradrenergic endings. Histological sections of the field 24b after staining according to Nissl were examined in healthy people ($n = 5$), after death from EP (in the period of ethanol resorption, $n = 5$) and in AW (at the end of ethanol elimination, $n = 5$) in people with early signs of an alcohol disease. Counting the number and proportion of neurons in identification groups (unchanged / low-altered, hypochromic, wrinkled hyperchromic, “shadowly” cells), the number of satellite cells and the ratio of satellite cells to the number of low-altered neurons (glyocyto-neuronal index), establishing the average area of neuron bodies produced in horizontal ALC fragments within the area of 1 mm². The study proposed to distinguish between acute (or transient), delayed and chronic response of neuronal cells. The acute reaction that develops during EP is expressed by acute swelling of neurons and is a consequence of a combination of altering factors:



хронической реакции нейральных клеток. Острая реакция, развивающаяся при ОЭ, выражается отеком-набуханием нейронов и является следствием комбинации альтерирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов, избыточное высвобождение которых вызывает гиперполяризацию нейронов ПЛК.

Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III ПЛК, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку в периоде АА (элиминации этанола) она регрессирует и переходит в отсроченную. Последняя заключается в увеличении и преобладании доли атрофически уменьшенных в размерах малоизмененных и атрофически сморщенных нейронов, усилении фагоцитарной активности погибших нейронов, а также развитии компенсаторно-приспособительной реакции сателлитной формы глии, наиболее выраженной в слое III. Отсроченная реакция нейронов обусловлена ослаблением и прекращением острых влияний токсикантов, в результате которых на первый план выступают признаки предшествовавших длительных интоксикационных влияний этанола, его токсичных метаболитов и повышенных концентраций катехоламинов, вызвавшие атрофию клеток. Хроническая реакция клеток выражается значительным увеличением доли нейронов-«теней», числа клеток макроглии и атрофическим сморщиванием нейронов. У людей с ранними проявлениями алкогольной болезни признаки острого повреждения нейронов сочетаются с признаками атрофических.

Ключевые слова: отравление этанолом, алкогольная абстиненция, клеточные реакции, лимбическая церебральная кора.

Для цитирования: Дробленков А. В., Панкрашова Е. Ю. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 33–40

Актуальность. При смерти от алкогольной кардиомиопатии часто обнаруживаются следы этанола в моче при отсутствии его в крови и преходящие признаки острого ОЭ во внутренних органах, в частности лизис кардиомиоцитов [1], диффузная жировая дистрофия гепатоцитов и отек-набухание нейронов коры головного мозга [2–5], что предполагает смерть во время АА. Резкое увеличение при абстиненции концентрации в крови ацетальдегида и катехоламинов [6] может являться истинной причиной токсического повреждения миокарда и проводящей системы сердца. Судебно-гистологическая и патолого-анатомическая диагностика АА (особенно) и ОЭ (при отсутствии выраженного лизиса кардиомиоцитов и острой паренхиматозной дистрофии внутренних

the toxic effects of ethanol and the overproduction of catecholamines, the excessive release of which causes hyperpolarization of ALC neurons. The acute reaction is more pronounced in the dopaminergic layer III of the PLC than in layer V. It is transient, since in the period of AA (ethanol elimination) it regresses and becomes delayed. The latter is to increase and dominate the proportion of atrophic reduced in the size of lowly-changed and atrophic wrinkled neurons, increased phagocytic activity of dead neurons, as well as the development of compensatory-adaptive reaction of the satellite form of glia, the most pronounced in layer III. Delayed reaction of neurons is due to the weakening and cessation of acute effects of toxicants, as a result of which the signs of previous long-term intoxication effects of ethanol, its toxic metabolites and increased concentrations of catecholamines, which caused cell atrophy, come to the fore. Chronic cell response is expressed by a significant increase in the proportion of neurons-“shadows — , the number of cells of the macroglia and atrophic wrinkling of neurons. In people with early manifestations of alcohol disease, signs of acute neuronal damage are combined with signs of atrophic.

Keywords: ethanol poisoning, alcohol withdrawal, cellular reactions, limbic cerebral cortex.

For citation: Droblenkov A. V., Pankrashova E. Yu. Cell reactions in the limbic cerebral cortex after ethanol poisoning, alcohol abstinence and chronic alcohol intoxication in humans. *Medicine and education* 2019; 1 (3): 33–40

органов) до сих пор вызывает затруднения. Они связаны не только с наличием противоречий в интерпретациях реакций различных типов клеток головного мозга при ОЭ, АА и хронической алкогольной интоксикации разными авторами, но и с существованием в мозгу формаций, различающихся по степени уязвимости их клеточных элементов. К числу последних относится мезокортиколимбическая дофаминергическая система (МДС). Факты уязвимости ее нейронов малоизвестны, а причины этой уязвимости малопонятны.

Так, одни авторы считают признаками ОЭ набухание, хроматолиз, распространенный лизис ядер, цитоплазмы нейронов, наблюдаемые преимущественно в сенсомоторной коре и полосатом теле,



коре и ядрах мозжечка, ретикулярной формации и секреторной части гипоталамуса, а также ишемические изменения единичных нейронов [2, 4]. По мнению других, при ОЭ в коре большого мозга преобладают распространенные ишемические изменения нейронов с кариопикнозом, сморщиванием тел нейронов и слабо выраженной глиальной реакцией [7, 8]. При экспериментальном моделировании ОЭ в МДС у молодых интактных крыс было выявлено, что нейроны подвергаются острому набуханию [3]. Для АА принято считать характерной массовую гибель нейронов (образование клеток-«теней») [9]. При хронической этаноловой интоксикации, как принято считать, реакциями клеток мозга являются: уменьшение числа и лизис части нейронов, пролиферация клеток макроглии по ходу капилляров [7, 10].

Особенная уязвимость нейронов МДС выявлена не только при ряде воздействий на головной мозг, таких как хроническая алкогольная интоксикация [11] и стресс [12], но и у здоровых молодых организмов по сравнению с формациями, не относящимися к дофаминергической системе [13]. При экспериментальном остром ОЭ степень острого набухания нейронов оказалась более выражена в дофаминергическом парангиральном ядре среднего мозга и ПЛК, чем в слое V поля I [3, 11], не относящимся к МДС.

Объектом большинства прежних исследований клеточных реакций головного мозга при ОЭ была совокупность нейронов и клеток нейроглии в III и V слоях неокортекса: по-видимому, авторы не видели причины их раздельного изучения. Между тем известно, что психоактивные вещества воздействуют на рецепторы дофаминергических нейронов, резко увеличивая высвобождение дофамина (преимущественно) и норадреналина при остром ОЭ, а также значительно снижая высвобождение этих медиаторов при абстиненции [14, 15]. Известны также и особенности распределения в неокортексе у приматов и человека дофаминергических и норадренергических волокон [16, 17]. Аксоны дофаминергических нейронов комплекса ядер вентральной области покрышки среднего мозга, также норадренергических нейронов голубоватого места моста формируют ствол медиального пучка переднего мозга, проецирующийся на поверхности полушарий, главным образом, в переднюю цингулярную и медиальную префронтальную кору. При этом наибольшая численная плотность дофаминергических волокон выявлена в слое III поля 246, тогда как численная плотность норадренергических волокон преобладает в слоях V и VI.

Известно также, что дофамин и норадреналин в высоких концентрациях обладают нейротоксическим действием [14, 18, 19]. Даже умеренное повышение высвобождения норадреналина, происходящее на стадии проэструс маточно-овариального цикла, вызывает в постсинаптической части нейронов миндалевидного тела повреждение органелл

и набухание матрикса цитоплазмы [20]. Поэтому динамические патологические изменения кортикальных клеток при ОЭ и АА наиболее вероятны в слоях III и V ПЛК.

Цель настоящего исследования — установление особенностей реакций нейронов и клеток макроглии в лимбической церебральной коре при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека.

Материал и методы. Были исследованы тела нейронов и клетки макроглии в гистологических срезах средней части слоя III и слоя V переднего цингулярного поля 246 головного мозга в ходе судебно-медицинского вскрытия 3 групп людей в возрасте 24–45 лет. Группу здоровых людей (n = 5) составили умершие на месте от тупой сочетанной травмы или кататравмы при дорожно-транспортном происшествии, у которых в гистологических препаратах внутренних органов признаки патологических изменений отсутствовали. Во 2-ю группу вошли люди (n = 5), умершие от ОЭ. При последующем судебно-гистологическом исследовании в препаратах внутренних органов людей этой группы были выявлены начальные признаки алкогольной болезни: стеатоз печени и поджелудочной железы, алкогольная кардиомиопатия и энцефалопатия, хронический индуративный панкреатит. В препаратах внутренних органов этих людей признаки иной соматической патологии и выраженной алкогольной болезни (алкогольный гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия) отсутствовали. Содержание этанола в крови этих людей было в пределах 4,10–6,22 ‰. Третью группу (n = 5) составили люди, при смерти которых была диагностирована алкогольная кардиомиопатия и аналогичные слабо выраженные признаки алкогольной болезни. В моче этих людей методом газовой хроматографии определен этанол в концентрации 0,03–0,75 ‰, тогда как в крови этанол отсутствовал. При данных условиях принято делать вывод об употреблении этанола за несколько часов до смерти [1], то есть диагностировать фазу элиминации этанола [7] при алкогольном абстинентном синдроме [6].

Фрагменты головного мозга были вырезаны при аутопсии не позже чем через 12 часов после наступления смерти, фиксированы в 10%-ом растворе нейтрального забуференного формалина, плотные в изопропиловом спирте и залиты в парафин по стандартной схеме. Срезы толщиной 3 мкм были окрашены крезильным фиолетовым по методу Ниссля в комбинации с реактивом Шиффа (Bio-Optica, Italy). Микроскопирование производили с помощью микроскопа Leica DM2500 (Германия), для изменения площади использовали компьютерную программу Imagescore (Электронный анализ, Россия), для фотографирования — цифровой фотоаппарат Leica DFC290 (Германия). Подсчет нейронов был произведен после их идентификации по светооптическим характеристикам [21] на неизме-



ненные или малоизмененные, гипохромные (преимущественно набухшие), сморщенные гиперхромные и тeneвидные. Подсчет нейронов и клеток макроглии в площади 1 мм² — в 4 последовательных квадратах со стороной 250 мкм. Определены средние параметры количества и доли тел нейронов в идентификационной группе, число клеток макроглии, клеток-сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс (отношение количества клеток-сателлитов к количеству неизмененных или малоизмененных нейронов). Параметры нейроно-глиальных взаимоотношений были использованы в данном исследовании в связи с известным компенсаторно-приспособительным влиянием клеток олигодендроглии (преимущественно) и астроглии на нейроны (передача аминокислот, РНК, глюкозы и синтез факторов роста) [22–26]. Параметры нейроно-глиальных взаимоотношений оказались динамичными при морфологическом исследовании разных моделей интоксикаций: опиатной [23, 27] и алкогольной [3]. Ошибка среднего арифметического была определена по методике для малых выборок [28]. Значимыми считали различия средних при значениях критерия Стьюдента $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Большинство тел нейронов в слоях III и V поля 246, обладавшие пирамидной, треугольной, полигональной или овальной, преимущественно слегка выпуклой формой клеточной поверхности, округлым светлым ядром и крупным ядрышком, содержали мелкие глыбки хроматофильной субстанции, распределенные как вблизи ядра, так и в иных любых частях цитоплазмы, за исключением основания отростков. На всем протяжении контур поверхности тела и ядра этих нейронов был отчетливым. Нейроны данного фенотипа были квалифицированы как неизмененные (рис. 1, рис. 2а и рис. 3а). Единичные нейроны были гипохромными, лишенными хроматофильных глыбок, некоторые из них имели сморщенную форму и участки стертости контура клеточной и ядерной поверхности. Также единичными были нейроны, имевшие гиперхромные цитоплазму и ядро, сморщенную форму. Отдельные нейроны, представленные слабо окрашенным, сморщенным ядром или его фрагментами, а также слабо окрашенными сморщенными фрагментами цитоплазмы, лишенными четких контуров поверхности, являлись погибшими тeneвидными клетками. Некоторые нейроны-«тени» находились в процессе фагоцитоза клетками нейроглии. На разном расстоянии от тел нейронов располагались тела клеток олигодендроглии и астроглии, которые отличались от тел нейронов характерным строением ядра и варьирующимся по толщине светлым ободком цитоплазмы. Единичные клетки макроглии являлись клетками-сателлитами.

При ОЭ в обоих исследованных слоях лимбической коры тела многих нейронов были набухшими, слабо окрашенными — гипохромными. Они не содержали хроматофильных глыбок или содержали

их небольшие скопления, оттесненные на периферию; визуально размер гипохромных нейронов был меньше большинства неизмененных нейронов у здоровых людей, некоторые гипохромные нейроны содержали нечеткие контуры плазмолеммы и оболочки ядра и были сморщенными (см. рис.1, 2б и 3б). Значительная часть нейронов была представлена также тeneвидной формой клеток, в том числе фагоцитируемых. Нейроны, содержавшие многочисленные хроматофильные глыбки, были единичными и визуально отличались от неизмененных клеток у здоровых людей малыми размерами тел. Тела астроцитов при ОЭ, как и многие нейроны, были набухшими, тогда как строение тел клеток олигодендроглии при ОЭ и у здоровых людей не различалось. Клетки-сателлиты располагались часто вблизи тел малоизмененных и гипохромных нейронов.

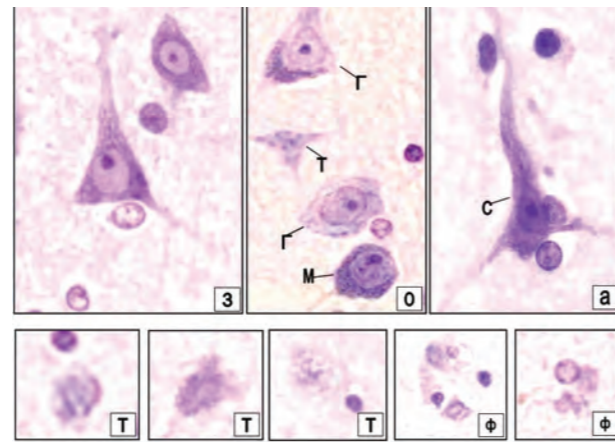


Рис. 1. Изменения тел нейронов передней лимбической коры головного мозга при отравлении этанолом (о), алкогольной абстиненции (а) по сравнению с фенотипом клеток у здоровых людей (з). Типы нейронов: М — малоизмененный, Г — гипохромные, С — сморщенный гиперхромный, Т — клетки-«тени», Ф — фагоцитируемые клетки-«тени». Окраска кризидоловым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. х 10, об. х 63

Доля малоизмененных нейронов при ОЭ в слоях III и V поля 246 сократилась по сравнению с нормой соответственно в 6,3 и 2,4 раза (табл. 1). Данное количественное изменение произошло, главным образом, за счет значительного роста долей гипохромных и тeneвидных нейронов. Кратность увеличения доли гипохромных нейронов в слое III составила 7,6, а в слое V — 4,3 раза. Кратность увеличения доли клеток-«тени» в слоях III и V составила 2,3–3,1 раза, и ее значения в обоих слоях ПЛК значительно не различались ($p > 0,05$). Кратность увеличения признаков фагоцитоза в обоих слоях ПЛК возросла незначительно ($p > 0,05$). Доля сморщенных гиперхромных нейронов при ОЭ значительно не изменилась ($p > 0,05$). Площадь тел малоизмененных нейронов при ОЭ уменьшилась в 1,5–1,6 раза (табл. 2).



| Слой коры поля 246 | Условное воздействие этанола | Доля и количество фенотипических форм нейронов | | | | | Суммарное количество нейронов |
|---------------------|------------------------------|--|---------------------------|------------------------|-------------------------|--|-------------------------------|
| | | неизмененных/малоизмененных | измененных жизнеспособных | | тeneвидных | фагоцитируемых тeneвидных x «(% от клеток-тени)» | |
| | | | гипохромных | пикноморфных | | | |
| III слой (середина) | Нет | 75,3±10,4 (62,8±8,6) | 8,2±2,8 (6,8±2,4) | 5,0±2,2 (4,2±1,8) | 11,5±4,4 (9,6±3,6) | 25,0±15,6 (2,4±3,0) | 100% (83,4±19,6) |
| | Отравление | 12,2±4,2* (12,4±4,4) | 61,0±14,0* (62,2±14,2) | 1,8±0,8 (1,8±0,8) | 25,0±6,4* (26,4±6,2) | 37,0±6,6 (9,7±2,8) | 100% (102,8±25,4) |
| | Абстиненция | 26,2±7,6** (24,0±7,0) | 39,7±8,6** (36,4±7,8) | 4,4±1,8** (4,0±1,6) | 29,6±3,3* (38,0±4,3) | 28,5±3,9** (10,8±1,5) | 100% (90,8±24,4) |
| V слой | Норма | 81,4±11,2 (86,6±11,8) | 8,6±4,0 (9,2±4,4) | 1,0±0,8 (1,0±0,8) | 9,0±4,2 (9,6±4,4) | 18,8±13,6 (1,8±1,4) | 100% (106,4±21,4) |
| | Отравление | 33,5±3,8* (42,8±4,6) | 37,3±3,4* (47,6±4,4) | 0,8±0,8 (1,0±1,0) | 28,4±6,8* (36,3±7,8) | 20,0±4,6 (7,9±2,6) | 100% (127,7±17,8) |
| | Абстиненция | 35,5±10,0* (36,4±10,2) | 22,6±6,2** (23,2±6,4) | 6,4±2,2** (6,6±2,2) | 35,5±3,7* (33,8±4,5) | 43,4±6,6** (21,6±3,3) | 100% (102,5±26,6) |

Таблица 1.

Количество и долевое соотношение фенотипических форм измененных нейронов в передней цингулярной коре на площади 1,0 мм² при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n=5)

Примечание. Сверху в ячейке указано удельное количество нейронов, снизу в скобках — их абсолютное число. * — различия с параметром у здоровых людей значимо ($p < 0,05$); ** — различия с параметром при отравлении этанолом значимы ($p < 0,05$).

Количество клеток макроглии и глиоцито-нейрональный индекс в слоях III и V ПЛК у людей с ранними признаками алкогольной болезни при ОЭ несколько увеличились ($p < 0,05$), тогда как число клеток сателлитов значительно изменено не было (табл. 3).

При АА малоизмененные нейроны, содержавшие большое число хроматофильных глыбок, так же как и при ОЭ, отличались от неизмененных нейронов у здоровых людей уменьшенным размером тел (рис. 2в, 3в, табл. 2). Площадь их тел в обоих исследованных слоях ПЛК, по сравнению с этим параметром при ОЭ, несколько уменьшилась ($p < 0,05$). Доля малоизмененных нейронов в слое III по сравнению с их долей при ОЭ возросла в 2,2 раза ($p < 0,05$). Увеличение же доли малоизмененных клеток в слое V при АА значительным не было ($p > 0,05$), поскольку при ОЭ доля нейронов этого фенотипа была исход-

но высокой (33,5±3,8 %). Доля гипохромных набухших нейронов в обоих исследованных слоях ПЛК при АА сократилась (в 1,5 раза; $p < 0,05$), тогда как доля клеток-«тени» значительно не изменилась ($p > 0,05$). Число и доля фагоцитируемых тeneвидных нейронов и доля сморщенных гиперхромных нейронов, по сравнению с долями этих клеток при ОЭ, в обоих слоях ПЛК значительно возросла ($p < 0,05$).

Количество клеток макроглии в обоих исследованных слоях ПЛК, по сравнению с числом этих клеток при ОЭ, значительно не изменилось ($p > 0,05$). Число клеток-сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс значительно возросли, по сравнению с этими параметрами при ОЭ, только в слое III (в 11,2 и 4,3 раза соответственно, $p < 0,05$). Кратность увеличения глиоцито-нейронального индекса в слое V ПЛК составила всего 1,8 раза, причем значительно различия в числе клеток-сателлитов в этом слое

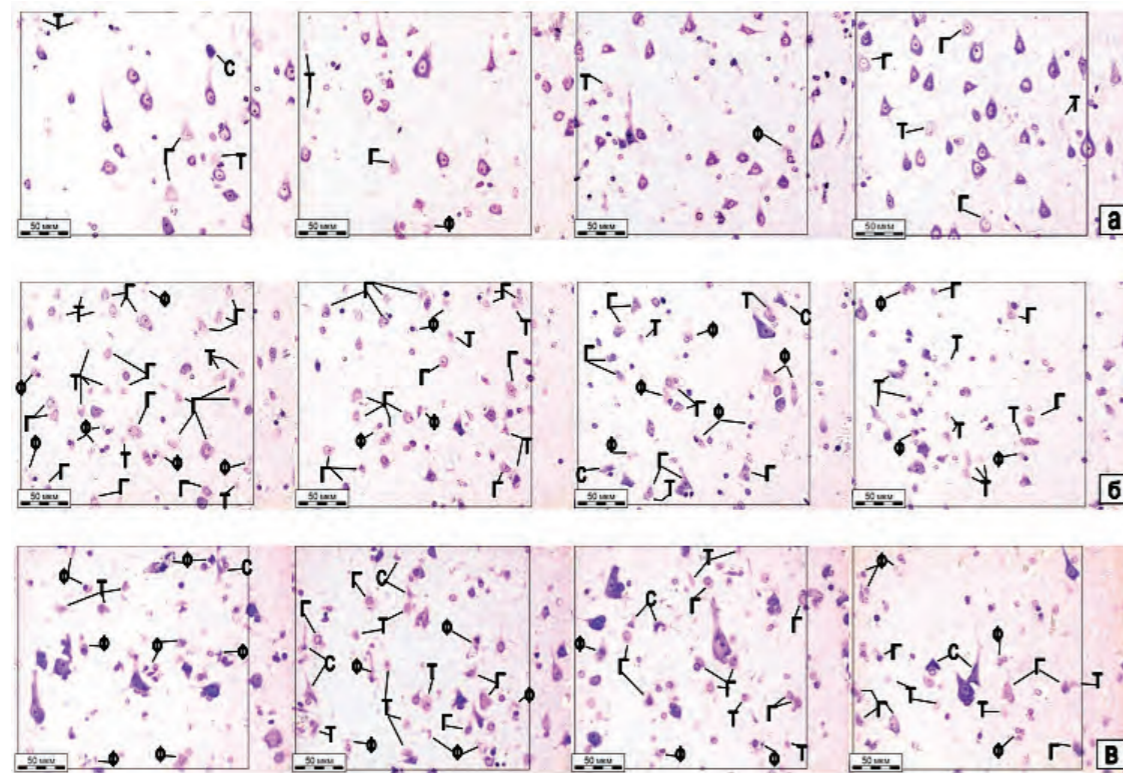


Рис. 2. Изменения нейронов и клеток макроглии в 4 последовательных квадратах общей площадью 1 мм² слоя III передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Типы нейронов: Г — гипохромные, С — сморщенный гиперхромный, Т — клетки «тени», Ф — фагоцитируемые клетки «тени» (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Окраска крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. х 10, об. х 40.

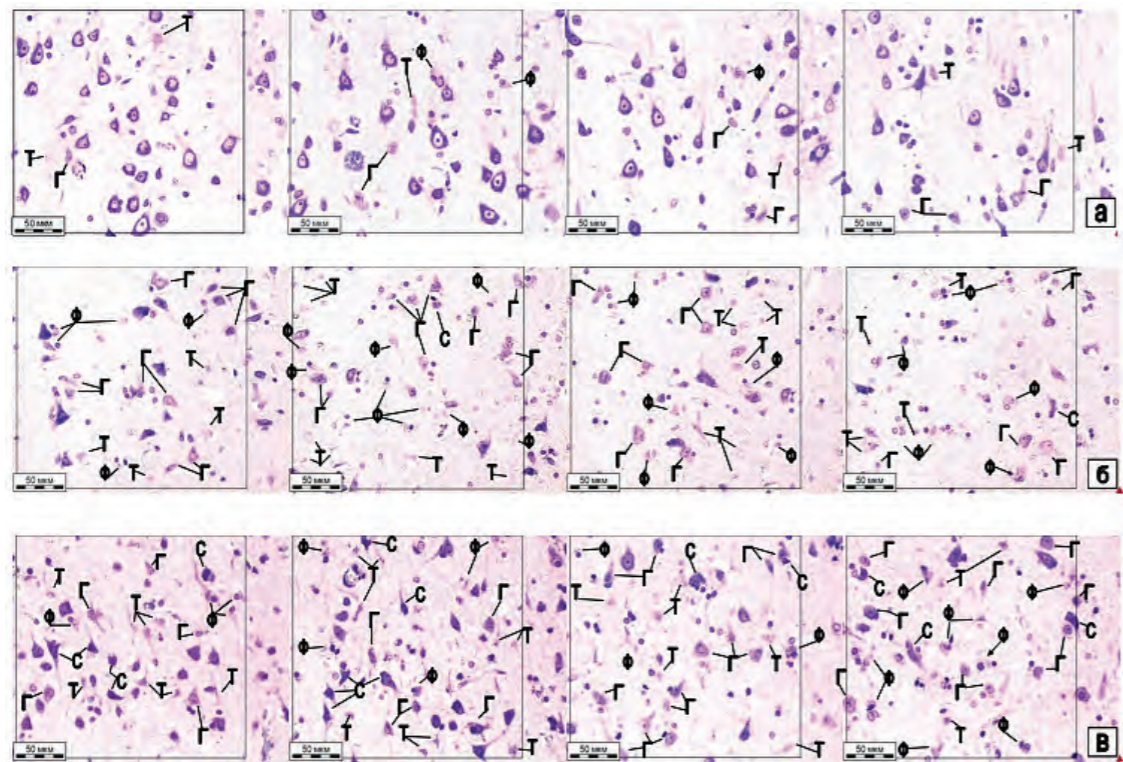


Рис. 3. Изменения нейронов и клеток макроглии в 4 последовательных квадратах общей площадью 1 мм² слоя V передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Обозначения те же, что на рис. 2. Окраска крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. х 10, об. х 40.



| Слой поля 246 | Воздействие | Площадь (мкм ²) |
|---------------|-------------|-----------------------------|
| III | Нет | 266,2±6,2 |
| | Отравление | 179,0±7,5* |
| | Абстиненция | 153,4±6,6** |
| V | Нет | 479,3±8,1 |
| | Отравление | 294,9±7,0* |
| | Абстиненция | 260,1±9,3** |

Таблица 2. Площадь неизмененных и малоизмененных нейронов передней цингулярной коры у здоровых людей, при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n = 5) (табл. 3).

Примечание. * — различие с параметром клеток у здоровых людей значимо (p < 0,05); ** — различие с параметром клеток при отравлении значимо (p < 0,05). нейроны при ОЭ уменьшились в 1,5–1,6 раза (табл. 2). Количество клеток макроглии и глиоцито-нейрональный индекс в слоях III и V ПЛК у людей с ранними признаками алкогольной болезни при ОЭ несколько увеличились (p < 0,05), тогда как число клеток сателлитов значительно изменено не было (табл. 3).

при ОЭ и АА отмечено не было (p > 0,05). Обсуждение полученных результатов. Наличие небольшого количества измененных нейронов, в том числе фагоцитируемых клеток «тени» в слоях III и V ПЛК, подтверждает данные, полученные в прежних исследованиях [3, 13] об особенной уязвимости поля 246, принимающего ствол медиального пучка переднего мозга, передающего катехоламины, часто при ряде условий, в том числе физиологических [20], оказывающих токсическое влияние на нервные клетки. При ОЭ альтеративное влияние на нейроны и клетки астроцитарной формы глии складывается из токсичного влияния на клетки как самого этанола, вызывающего увеличение текучести клеточных мембран [29], так и избыточных количеств дофамина и норадреналина [14, 18, 19]. Доля гипохромных отечных форм нейронов слоя III превышала в 1,9 раза долю нейронов этого типа в слое V, тогда как значимых различий в долевых пропорциях нейронов других типов между слоями III и V при ОЭ не наблюдалось (p > 0,05). Значительно более выраженная реакция на острую интоксикацию нейронов в слое III может быть следствием как значительно

| Слой коры поля 246 | Условное воздействие этанола | Количество клеток макроглии | | Глиоцито-нейрональный индекс |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------|
| | | совокупное | сателлитов | |
| Слой III (середина) | Нет | 68,0±4,3 (8,6) | 8,2±1,6 (3,2) | 0,10±0,01 (0,02) |
| | Отравление | 87,4±5,7* (11,4) | 7,8±1,5 (3,0) | 0,18±0,05* (0,10) |
| | Абстиненция | 103,2±7,3* (14,6) | 25,8±2,2** (4,4) | 0,79±0,39** (0,78) |
| Слой V | Норма | 74,2±2,1 (4,2) | 18,4±1,0 (2,0) | 0,18±0,03 (0,06) |
| | Отравление | 122,8±8,4* (16,8) | 13,2±2,5 (5,0) | 0,22±0,07 (0,14) |
| | Абстиненция | 112,4±9,1 (18,2) | 10,4±1,9 (3,8) | 0,40±0,09** (0,18) |

Таблица 3. Изменения количества клеток макроглии слоя III и недоаминопептивного слоя V передней цингулярной коры в 1,0 мм² площади при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n = 5). Примечание. * — различие с параметром у здоровых людей значимо (p < 0,05); ** — различие с параметром при отравлении этанолом значимы (p < 0,05). В скобках приведены значения среднего квадратического отклонения.



большей нейротоксичности дофамина, так и особенно высокой плотности расположения аксонов дофаминергических нейронов в данном слое, имеющих многочисленные зоны накопления (варикозности) и синапсы, способствующие деполяризации плазмолеммы нейронов [30], в сравнении со слоем V. Набухание, гипохромия нейронов, сморщивание-гиперхромия нейронов и трансформация их в клетку «тени» при ОЭ и АА в дофаминергическом слое III, помимо непосредственного токсического влияния этанола, может быть выражением некроза и апоптоза, опосредованных гиперпродукцией дофамина [31].

При АА токсическое влияние этанола и нейроминов на нейроны регрессирует. Так как катехоламины, как и ацетальдегид, не преодолевают гематоэнцефалический барьер [32], по крайней мере в начальную фазу алкогольной болезни, увеличение их концентрации в крови при алкогольном абстинентном синдроме не может усугубить повреждение нейронов в этот период, следовательно, вероятно допустить существование процесса восстановления нейронов в периоде абстиненции, поврежденных этанолом и катехоламинами при отравлении.

Выводы. Воздействие этанола на головной мозг провоцирует развитие острой (или преходящей), отсроченной и хронической реакции нейральных клеток. Острая реакция, развивающаяся при ОЭ, выражается отеком-набуханием нейронов и является следствием комбинации альтерирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов, избыточное высвобождение которых вызывает гиперполяризацию нейронов ПЛК. Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III ПЛК, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку в периоде АА (элиминации этанола) она регрессирует и переходит в отсроченную. Последняя заключается в увеличении и преобладании доли атрофически уменьшенных в размерах малоизмененных и атрофически сморщенных нейронов, усилении фагоцитарной активности погибших нейронов, а также развитии компенсаторно-приспособительной реакции сателлитной формы глии, наиболее выраженной в слое III. Отсроченная реакция нейронов обусловлена ослаблением и прекращением острых влияний токсикантов, в результате которых на первый план выступают признаки предшествовавших длительных интоксикационных влияний этанола, его токсичных метаболитов и повышенных концентраций катехоламинов, вызвавшие атрофию клеток. Хроническая реакция клеток выражается значительным увеличением доли нейронов-«теней», числа клеток макроглии и атрофическим сморщиванием нейронов. У людей с ранними проявлениями алкогольной болезни признаки острого повреждения нейронов сочетаются с признаками атрофических.

Литература

- Капустин А. В. Об определении степени алкогольного опьянения // Суд.-мед. эксперт. 1994. № 4. С. 17–20.
- Галева Л. Ш. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга и некоторых внутренних органов при алкогольной интоксикации: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1973.
- Дробленков А. В., Шабанов П. Д. Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости. СПб.: Art-Xpress, 2014. 256 с.
- Борисова Н. Ф., Желамбекова И. В. К дифференциальной диагностике алкогольной энцефалопатии // Новости науки и техники (Медицина; вып. Алкогольная болезнь). ВИНТИ, 1998. Т. 4. С. 3–5.
- Pentschew A. Intoxicacionen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u Histologie. Hrsg. von O. O. Lubarsch, F. Henke, R. Rossle. Berlin-Gottengen - Heidelberg, 1958. V. 2. P. 1907–2502.
- Афанасьев В. В., Рубитель Л. Т., Афанасьев А. В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб: Интермедика, 2002. 92 с.
- Пиголкин Ю. И., Богомолова И. Н., Богомолов Д. В. и др. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / под ред. проф. Ю. И. Пиголкина. М.: МИА, 2006. 376 с.
- Уткина Т. М., Лютикова Т. М., Акшутина Г. А. и др. Сравнительный анализ морфологических изменений в различных отделах мозга при остром отравлении этанолом // Сб. науч. трудов под ред. проф. Г. А. Пашиняна. М.: ММСИ им. Н.А. Семашко, 1991. С. 135–137.
- Тезиков Е. Б. Патогенез повреждения сердца и мозга при синдроме отмены этанола: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
- Пауков В. С., Угрюмов А. И. Патологическая анатомия алкогольной болезни. Обзор // Новости науки и техники (Медицина, вып. Алкогольная болезнь). ВИНТИ, 1997. Т. 5. С. 1–4.
- Дробленков А. В., Шабанов П. Д. Диагностика алкогольной интоксикации по микро-морфологическим изменениям нейронов и нейроглии мезоаккумбалингуглярной дофаминергической системы в эксперименте // Суд.-мед. эксперт. 2009. Т. 52, № 6. С. 25–28.
- Дробленков А. В., Шабанов П. Д. Морфология ишемизированного мозга. СПб.: Art-Xpress, 2018. 208 с.
- Дробленков А. В. Патологические изменения нейронов мезокортиколимбической дофаминергической системы у здоровых людей и крыс // Морфология. 2010. Т. 137. Вып. 3. С. 11–17.
- Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб: Лань, 2002. 206 с.
- Rosetti Z. I., Hmaidan Y., Gessa G. L. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats // Eur. J. Pharmacol. 1992. V. 221. № 2. P. 227–234.
- Levitt P., Rakic P., Goldman-Rakic P. Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence histochemical analysis // J. Comp. Neurol. 1984. V. 227. № 1. P. 23–36.
- Steward O. Functional neuroscience. New-York: Springer, 2000. 549 p.
- Уранова Н. А. Дофаминергическая система мозга при шизофрении (ультраструктурно-морфологическое исследование): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 32 с.
- Richards J. G. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain. In: T. Malmfors, H. Thoenen. 6-hydroxydopamine and catecholamine neurons. Amsterdam: North-Holland Publ., 1971. P. 151–161.
- Ахмадеев А. В. Структурно-функциональная организация палеоамигдалы: фундаментальные закономерности и прикладные аспекты: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Саранск, 2009.
- Жаботинский Ю. М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М.: Наука, 1965. 323 с.
- Певзнер Л. З. Функциональная биохимия нейроглии. Л.: Наука, 1972. 198 с.
- Должанский О. В. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга при хронических опийных наркоманиях: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
- Dai X., Lercher L. D., Clinton P. M. et al. The trophic role of oligodendrocytes in the basal forebrain // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 13. P. 3846–3853.
- Hyden H. Behavior, neural function and RNA // Progr. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. 1967. V. 6. P. 187–218.
- Wilkins A., Majed H., Layfield R. et al. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 12. P. 4967–4974.
- Дробленков А. В., Карелина Н. Р., Шабанов П. Д. Изменения нейронов и глиоцитов мезоаккумбалингуглярной системы при перинатальном воздействии морфина у крыс // Морфология, 2009. Т. 136. Вып. 6. С. 35–37.
- Лакин Г. Ф. Биометрия: учебное пособие для биологических специальностей вузов. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.
- Le Bourhis B. Tolerance et dependence a regard de l'alcohol // Vie Med. 1985. V. 66. № 24. P. 111–115.
- Aguilar J. I., Dunn M., Mingote S. et al. Neuronal Depolarization Drives Increased Dopamine Synaptic Vesicle Loading via VGLUT // Neuron. 2017. V. 95. № 5. P. 1074–1088.
- Callizot N., Combes M., Henriques A., Poindron P. Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins // PLoS One. 2019. V. 14. № 4. E0215277. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215277>.
- Hedreen J. C., Chalmers J. P. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine, a histological and histochemical study // Brain Res. 1972. V. 37. P. 1–36.

УДК 616.61-002.3

ВОЙНА ЗА ЧИСТОТУ ПОНЯТИЙ: ПИЕЛОНЕФРИТ

Б. И. Шулуток

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

Аннотация

Работа посвящена проблеме хронического пиелонефрита. До недавнего времени пиелонефрит был если не единственным, то, бесспорно, доминирующим заболеванием в группе неиммунных воспалительных болезней почек. В последние годы на проблему стали смотреть шире, и в МКБ-10 отдельной рубрики «Пиелонефрит» нет, он включен в группу тубулоинтерстициальных болезней, причем только как проявление инфекционного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН).

Автор считает, что если под пиелонефритом понимать классическое определение, что хронический пиелонефрит есть инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевыводящих путей и тубулоинтерстициальной ткани почек, на долю которого приходится 55,2 % всех больных с заболеванием почек, то в таком толковании болезни, именуемой «Пиелонефрит», нет вовсе. То, что ранее называлось хроническим пиелонефритом, сегодня описывается как заболевание под названием «Рефлюкс-нефропатия». А механизм прогрессирования патологического процесса в почке, приводящего к развитию почечной недостаточности, обусловлен не повторяющимися обострениями воспалительного процесса, а есть проявление сосудистой ишемии, что подтверждается характером ренопротекции при любом почечном заболевании.

Ключевые слова: пиелонефрит, рефлюкс-нефропатия, Россия

Для цитирования: Шулуток Б. И. Война за чистоту понятий: пиелонефрит // Медицина и образование: научный журнал. 2019. № 1 (3). С. 41–43

Однажды задумался и оглянулся назад: картина была ужасная, «земля покрыта кровью»: я всю жизнь сражался. Не подумайте, что у меня было столько врагов. Напротив, среди моих идейных противников было много милейших людей, моих друзей и даже единомышленников по многим вопросам. Но красной чертой по всей моей жизни проходил тезис «доверяй, но проверяй» (помните, как при коммунизме?). Я говорю не о глобальном недоверии, но, если говорить о профессиональной деятельности, я всегда сопоставлял то, что написано, с реальной жизнью, и очень часто приходилось задумываться о несоответствии написанного реальности. «Нет повести печальнее на свете», чем доказывать, что черное — это белое, что самого частого заболевания (исключая ОРВИ) не существует вовсе...

Все начиналось с того, что внедрение пункционной биопсии почек сопровождалось, с моей точки зрения, одной очень важной методической ошибкой. Биопсию выполнял хирург, анализировал патологоанатом, он же делал заключение по биоптату. Клиницисту оставалось увидеть все это глазами патолога и сформулировать рекомендации для больного. Я убежден в порочности такого метода. Мой учитель В. Г. Смагин с первого дня моего прихода в клинику факультетской



THE WAR FOR THE PURITY OF CONCEPTS: PYELONEPHRITIS

B. I. Shulutko

Saint-Petersburg Medico-Social Institute

Abstract

The work is devoted to the problem of chronic pyelonephritis. Until recently, pyelonephritis was, if not the only, then, undoubtedly, the dominant disease in the group of non-immune inflammatory kidney diseases. In recent years, the problem began to look wider, and in the ICD-10 separate heading “Pyelonephritis” — is not, it is included in the group of tubulointerstitial diseases, and only as a manifestation of infectious TIN.

The author believes that if by pyelonephritis to understand the classical definition that chronic pyelonephritis is an infectious and inflammatory disease of the mucous membrane of the urinary tract and tubulointerstitial kidney tissue, which accounts for 55.2% of all patients with kidney disease, then in this interpretation of the disease, called “Pyelonephritis”, no. What was previously called chronic pyelonephritis is now described as a disease called “Reflux nephropathy”. And the mechanism of progression of the pathological process in the kidney, leading to the development of renal failure, is not due to repeated exacerbations of the inflammatory process, but there is a manifestation of vascular ischemia, which is confirmed by the nature of renoprotection in any renal disease.

Keywords: pyelonephritis, reflux nephropathy, ICD-10.

For citation: Shulutko B. I. The War for the Purity of Concepts: Pyelonephritis. Medicine and education 2019; 1 (3): 41–43

терапии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (сейчас — Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова) нацелил меня, как нефролога, на участие во всех этапах этого процесса.

Итак, к истокам... Все начиналось с работ великого чешского нефролога Яна Брода (J. Brod). Его работы кардинально меняли существовавшие ранее представления о воспалительных заболеваниях почек. Правда, он работал во времена представлений о единстве острых и хронических заболеваний, так что к нему претензий нет.

Так вот, Ян Брод поставил эксперимент на животных. В мочевой пузырь вводилась взвесь микробов, животное подвешивалось вниз головой. Через некоторое время исследовалось содержимое лоханки. Микробы не определялись. Меняли условия опыта: после введения в мочевой пузырь брюшко животного перевязывали, сдавливая мочеточники. Нарушенная уродинамика приводила к обсеменению микробами лоханки. Исчезала необходимость переворачивать животное. Таким образом, впервые было показано, что нарушение уродинамики — важнейший патогенетический механизм распространения уроинфек-

ции по мочеиспускательной системе. Я не знаю, были ли описаны рефлюкс ранее Брода, но опыты последнего позволили изучить механизм этого явления. В своей книге Брод описал еще один эксперимент с введением взвеси микробов в почечную артерию. Спустя некоторое время в исследованной моче этих микробов обнаружено не было. При искусственном пережатии почечной артерии и создании тканевой ишемии микробы нейтрализованы не были, что и было зафиксировано присутствием их в моче. Опыты были очень «чистыми», однако глобальных выводов Брод не делал. Зато «уцепились» за эти работы советские ученые Е. М. Тареев и А. Я. Пытель.

Академик Е. М. Тареев был в СССР законодателем «моды» в нефрологии середины XX века. Клиническое толкование нефропатий по Тарееву проходит красной чертой в работах сотрудников как его клиники, так и многих других. Не случайно его ученик Н. А. Мухин до самой своей смерти ссылался на Е. М. Тареева [1]. Вторую главную роль в тандеме нефрология и урология играл А. Я. Пытель. Эти же люди были основоположниками взглядов на тубулоинтерстициальные патологические процессы. А. Я. Пытель, издав перевод замечательной книги Брода «Пиелонефрит», полностью «синхронизировал» учение о воспалении почечной ткани с представлениями Брода. Была сформулирована концепция первичного и вторичного пиелонефрита, суть которой в следующем: хронический пиелонефрит (ХПТ) — это бактериальное обсеменение в условиях ишемии, приводящее к диффузному воспалению почечной ткани и, как следствие, формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) в исходе. И А. Я. Пытель, как главный уролог СССР, законодательно «насадил» свой взгляд на ХПТ как единственно верный. Эта концепция вошла во все учебники, руководства. Основываясь на данной теории, больным, в случае установки диагноза «Пиелонефрит», назначались интенсивные курсы антибиотикотерапии, плюс профилактически ежемесячно пожизненно пятидневные курсы антибиотиков (О. Л. Тиктинский). Хронический пиелонефрит (ХПТ) стал считаться основной причиной хронической почечной недостаточности (ХПН). Началась такая вакханалия! Для диагноза ХПТ достаточно было обнаружить лейкоциты и бактерии в моче и найти расширение почечной лоханки.

В последующем сформулированные критерии (общие представления о пиелонефрите, деление его на первичный и вторичный) были обязательны для отечественных нефрологов и урологов. Если взять любое учебное пособие, любую монографию по нефрологии, то в разделе, касающемся пиелонефрита, была помещена именно эта информация. Так, например, в книге С. И. Рябова «Нефрология» (2000) можно прочитать все вышеизложенное.

Показательно, что упоминания о тубулоинтерстициальных нефритах в их современном понимании в отечественной литературе появились лишь в 80-х годах, хотя за рубежом уже было много подобных исследований. Нам приятно отметить, что первая публикация о тубулоинтерстициальном нефрите в отечественных журналах была наша [2].

Из меня, «чистого» клинициста, жизнь делала морфолога. Я много читал по данной теме, но основную информацию получал из регулярных посещений патологоанатомического отделения. Попадались патологоанатомы разной квалификации, но я благодарен им всем. Каждый мне рассказывал много того, что было для меня ново и интересно. И вот, спустя некоторое время после начала погружения в патоморфологию почек, я начал задавать вопросы. Вот одни из них: у лиц старше 45–50 лет на наружной поверхности почек обнаруживались небольшие бугорки. На мой вопрос: что это такое? — все патологи уверенно отвечали, что это следы ХПТ. И, действительно, — почитайте морфогенез пиелонефрита, и вы прочтете, что очаги тканевого воспаления заканчиваются рубцеванием и втяже-

нием капсулы почек и рядом, естественно, формируются выпячивания. Я это принял, и даже озвучивал в своих лекциях и докладах.

И вот однажды я попросил сделать мне несколько срезов ткани почки, проходящих через названные зоны. Представляете мой ужас — я почти нигде (!) не нашел следов воспаления! Все обнаруженное укладывалось в картину ишемического фиброза. «Эврика!» я не кричал, а пошел к опытнейшему патологу Борису Абрамовичу Зусю, и все это показал ему. Он согласился с тем, что увиденное — это следы инфарктов почек. Однако вернемся к пиелонефриту. Нужно ли повторять, что апологеты пиелонефрита в понимании Брода в лице Тареева, Пытеля и их коллег ничего иного, чем давно устоявшееся восприятие ХПТ, знать не хотели. Справедливости ради нужно упомянуть, что книга Брода была и у меня одной из первых книг по нефрологии. Принятую (навязанную) нам концепцию упомянутые авторы додумали сами (все-таки они были учеными и главными специалистами страны). Я не рискую сказать, что у Яна Брода этих глупостей не было. Но я обещаю вам показать, что придуманное заболевание — это лишь плод воображения наших корифеев.

Конечно, в 2019 году можно и посмеяться над суженым кругозором тех, кто трудился 40 лет тому назад. Мы и сами иногда меняли свое мнение. Но история с ХПТ — это классика давления на врачей не очень придуманными концепциями.

Но давайте продолжим. Итак, ХПТ рассматривали как «самый распространенный неспецифический воспалительный процесс с преимущественным поражением канальцевой системы почки, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся поражением почечной лоханки (пиелит), чашечек и паренхимы почки (в основном её межпочечной ткани). Хронический пиелонефрит составляет 60–65 % случаев от всей воспалительной патологии мочевого пузыря. Вовлечение в воспаление все новых участков функционирующей почечной ткани вызывает ее гибель и развитие ХПН». Это определение во многих рекомендациях встречается по сегодняшний день. В уже упомянутой монографии С. И. Рябова слово в слово повторяется данная дефиниция. И дальше у него же: «При обследовании больных, получавших лечение по разным схемам, установлено наличие кишечной палочки в моче у 80 % больных с неадекватным лечением в условиях поликлиники, у 60 % — при проведении планового лечения в амбулаторных условиях и у 30 % — при лечении в стационаре».

Согласно прежним представлениям, для течения хронического пиелонефрита характерно чередование периодов обострения и стихания (ремиссии) патологического процесса. Поэтому в почках одновременно выявляются полиморфные изменения — очаги воспаления в различных стадиях, рубцовые участки, зоны неизменной паренхимы, типичные (?) для хронической почечной недостаточности.

Какова же эволюция теории пиелонефрита?

От первичного ХПТ отказались быстро, так как гематогенный генерализованный воспалительный процесс — явление практически невозможное. Вариант сосудистого обсеменения возможен при инфекционном эндокардите с возникновением гнойных очагов эмболии микробного материала с формированием септических очагов. Другого не дано.

Возможен диффузный воспалительный процесс — ХТИН (хронический тубулоинтерстициальный нефрит) — мультифакторное абактериальное диффузное воспалительное и/или метаболическое заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани. В основе развития лекарственной нефропатии лежит повышенная чувствительность к определенным лекарственным препаратам (предрасположенность, «фактор риска»), развивающаяся на фоне врожденных (аномалии) или приобретен-

ных (травмы, заболевания почек) нарушений, приводящих к расстройству гемодинамики в почке.

Сенсибилизация характеризуется повышенной выработкой IgE, выбросом медиаторов анафилаксии. В процесс вовлекается система простагландинов, что еще в большей степени нарушает уже измененную микроциркуляцию с развитием отека и повреждением интерстиция. Лишь в единичных случаях прием распространенных лекарственных препаратов вызывает непосредственно токсический эффект с развитием поражения почек без аллергического компонента.

Фактором, предопределяющим уязвимость почек, может быть врожденный дефект почечной ткани, проявляющийся явной или скрытой наследственной нефропатией. В ее основе лежат различные генетические дефекты, что определяет большую вариабельность клинико-морфологических проявлений. К наследственным нефропатиям относятся некоторые почечные дисплазии, составляющие около 20 % от общего количества нефропатий. Очевидно, что к знакомому «пиелонефриту» это отношения не имеет.

Даже ВОЗ в МКБ-10 отдельной рубрики пиелонефриту не дали и включили в группу тубулоинтерстициальных болезней, причем только как проявление инфекционного ТИН. Писался этот документ в конце 80-х годов, тогда отказаться от пиелонефрита было точно невозможно: никто бы не понял.

Мы уже давно осознали, что пророков нет. Нет ни в своем отечестве, ни за рубежом. Заблуждения встречаются у всех. Разночтения — тем более. Каждый мнит себя Бетховеном и пишет свою музыку. Это мы любим ссылаться на авторитеты. Так как же быть с пиелонефритом? Да и вообще, существует ли он? Вопросы не риторические. Так, по материалам L. Tierney и St. McPhee (1994) на аутопсии группа всех тубулоинтерстициальных воспалительных заболеваний составляет всего лишь 1,9 % всех нефропатий, из этих 1,9, 1,7 % составил острый ТИН и только 0,2 % — хронический. Вы можете удивиться, но в этом последнем официальном документе хронического пиелонефрита нет вовсе! Но «потеряли» хронический пиелонефрит не вчера. В монографии С. Tisher и В. Brenner (1994) пиелонефрит (без подразделения на острый и хронический) рассматривается вместе с рефлюкс-нефропатией (РН). Это не случайно. Действительно, на каком альтернативном симптоме в реальной практике врача строится дифференциальная диагностика РН и пиелонефрита? Только не говорите о данных УЗИ! Если верить заключениям большинства УЗИ-специалистов, пиелонефрит встречается чаще атеросклероза.

Мы осознаем, что смириться с нереальностью самого факта существования пиелонефрита — это уже перебор. Ну как же так? Мы столько писали, учили, лечили... и вдруг его нет?! А как быть с учебными программами? А как обучать студентов и врачей, что мы, такие всезнающие, многие годы заблуждались? Ну, так и скажите! Это лучше, чем упорствовать в заблуждении. Действительно, прежде чем сесть за эту статью, автор много думал, неоднократно выступал по проблеме пиелонефрита. Если внимательно почитать наши статьи и монографии по данной теме, то станет очевидным, что сегодняшние взгляды автора не выскокили, как черт из табакерки, а стали результатом эволюции.

Более того, мы (я и мои ученики и коллеги) обсуждали эту проблему со многими нефрологами и нашли полное понимание! Только это позволило нам предложить вам подобное видение вопроса.

Итак, еще раз сформулирую «выстраданное»: если под пиелонефритом понимать классическое определение, что «хронический пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочеиспускательных путей и тубулоинтерстициальной ткани почек, на долю которого приходится 55,2 % всех больных с заболеванием почек», то в таком толковании заболевания, именуемого «пиелонефрит», не существует!!!

Но, как только мы попытались об этом сказать, услышали такое!!! Пришлось собирать по крохам все новые сведения, которые легли в основу отрицания самого частого заболевания. А поскольку тема пиелонефрита уже давно никого не волнует, к ней никто с анализом не обращается. И вот после многолетней работы, долгих размышлений, анализа собранного материала мы пришли к выводу, что то, что называлось хроническим пиелонефритом и не приемлетс нами, описано под названием «Рефлюкс-нефропатия». Мы сознательно не хотим углубляться в проблему воспалительных заболеваний почек вообще и рефлюкс-нефропатии в частности. Если есть желание вникнуть в нефрологию, пожалуйста, прочтите нашу монографию «Стандарты диагностики и лечения» [3]. Прочитайте и убедитесь сами.

Что приятно? Сегодня диагноз ХПТ вы почти не встретите. Вроде бы можно и успокоиться. Но есть еще один момент, которого хочется коснуться в связи с темой ХПТ. А именно — механизмы прогрессирования патологических процессов в почке. Тот же Е. М. Тареев считал иммуновоспалительный процесс основной причиной прогрессирования и основным морфологическим маркером обострения почечного заболевания. Этот подход всегда отстаивали ученики его школы. В Ленинграде апологетом обострения воспаления как причины прогрессирования выступал С. И. Рябов. И, как обычно, не признавал альтернативных взглядов, поэтому накал наших с ним споров был всегда достаточно велик.

Проблема танатогенеза слишком сложна, чтобы пускаться в рассуждения в рамках этой статьи. Все это есть у нас в монографии [3]. Здесь приведем самые общие соображения. Любой прогрессирующий воспалительный процесс, даже приводящий к рубцеванию, носит очаговый характер. Теоретически возможно, но практически никогда при очаговых процессах диффузного склероза не бывает и, следовательно, терминальной недостаточности органа также не будет. Прекрасный пример этого — печень, исключение — сердце, где утрата мышечной массы более чем на 30 % приводит к необратимой недостаточности.

Наш опыт морфологических исследований показал, что по характеру того же нефросклероза можно судить о его природе. Так вот, диффузный нефросклероз имел всегда сосудистый генез. Иначе говоря, те обострения нефропатии, о которых говорили И. Е. Тареев и С. И. Рябов и которые они расценивали как отражение воспаления, по нашему глубокому убеждению, есть проявление сосудистой ишемии. И это не теоретический спор, а важнейший практический вывод. Вся ренопротекция один к одному напоминает кардиопротекцию при ишемической болезни сердца. И пиелонефриту, как очаговому воспалительному процессу, здесь нет места. Кстати, сами апологеты прежних взглядов в последних клинических рекомендациях пиелонефрит не упоминают вовсе [4].

В заключение хочется сказать, что автор всю свою сознательную жизнь в медицине бьется за чистоту понятий. На многие проблемы иногда стоит взглянуть заново, естественно, не с чистого листа, но с незамутненной головой и опираясь на свой опыт. Когда-нибудь нужно называть вещи своими именами, что мы и пытались сделать в настоящей статье.

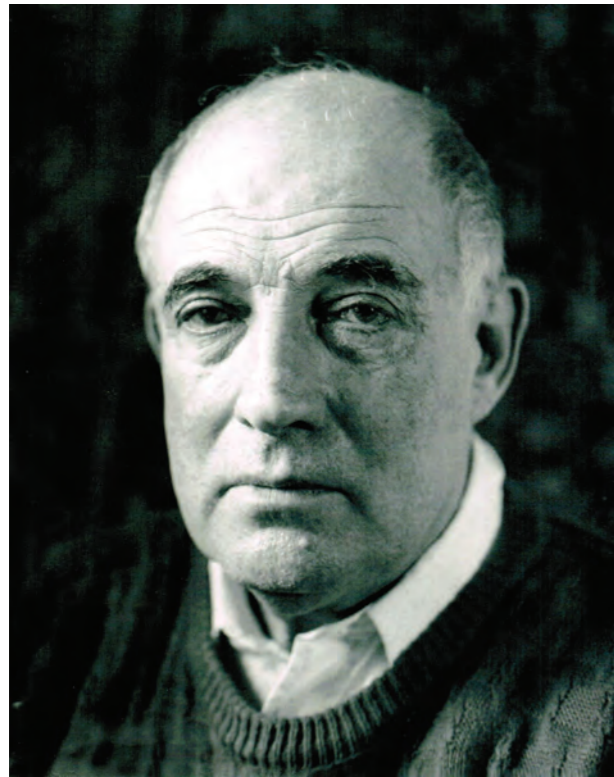
Литература

1. Мухин Н. А., Глыбочко П. В., Свистунов А. А. и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. Тер. Архив. 2015. 87(6). С 4–9.
2. Шулуток Б. И., Иванова Т. Г. Интерстициальный нефрит. Тер. арх. 1978, 50, 5, 120–126.
3. Шулуток Б. И., Макаренко С. В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 5-е изд. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
4. Шилов Е. М. и др. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР. 2019. 816 с.



В. Р. Шумилкин

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ЯКОВА ЮРЬЕВИЧА БАГРОВА



Яков Юрьевич Багров родился 18.08.1929 года в г. Златоусте, в медицинской семье. Его отец, Ю.Б. Багров, был хирургом. В 1948 году Яков Юрьевич поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт, это был блестящий период в жизни 1-го Меда — лекции читали Л.А. Орбели (физиолог), Н.Г. Хлопин (гистолог), В.И. Воячек (отоляринголог), Т.С. Истаманова (терапия), после окончания института работал врачом-терапевтом в г. Беломорске, в Карелии, затем врачом «Скорой помощи» в Ленинграде. В 1958-1961 гг. он закончил аспирантуру на кафедре факультетской терапии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института которую возглавлял А.А. Кедров, а с 1961 г. и до последних дней жизни работал в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН — сначала младшим, затем старшим, потом ведущим и главным научным сотрудником и, наконец, заведующим лабораторией сравнительной физиологии и биохимии тканевых барьеров. Доктор медицинских наук (1986), Я. Ю. Багров опубликовал более ста научных работ, в том числе был соавтором коллективной монографии «Очерки психофармакологии человека» (1968) и автором монографии «Водно-солевой гомеостаз при недостаточ-

ности кровообращения» (1984), которая стала настольной книгой врачей самых разных профессий — нефрологов, терапевтов, кардиологов, анестезиологов. Как ученый, Яков Юрьевич обладал необыкновенно широким взглядом не только на проблемы водно-солевого гомеостаза, которыми много лет занимался непосредственно, но и на физиологию и биологию в целом. Он обладал удивительным даром рассматривать физиологию с точки зрения эволюционного развития, что особенно проявилось в его трудах: «Эволюция и болезнь», «Клиническая физиология: выдумка или реальность?». Глубокое понимание механизмов развития отеков, описанных в работах «Генерализованные отеки: патогенез и лечение», «Роль почки в гормональных механизмах гомеостаза», «Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма», показывает гибкость и пластичность регуляции водно-солевого обмена и предлагает механизмы для коррекции. Лучше всего раскрывает позицию Якова Юрьевича как врача, гражданина: «Синдром кадавра» — разговор литератора с ученым», опубликованный в журнале «Нева» № 4 за 2004 год. Я.Ю. Багров вел большую педагогическую работу, до самых последних дней оставался практикующим врачом. В круг его друзей входили ученые, поэты, режиссеры, журналисты... Яков Юрьевич любил и глубоко понимал историю, литературу, музыку, точные науки. Сам писал стихи, серьезные и «на случай», но всегда талантливые и уместные. Он был удивительно добрым человеком, проявлял настоящий интерес к людям, обладал непоказной скромностью. Честность, прямота, безупречная гражданская позиция, мужество, внутреннее достоинство и всеобъемлющее чувство юмора — вот — что всегда отличало Якова Юрьевича.



ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНА И ОБРАЗОВАНИЕ»

В научно-практическом журнале «Медицина и образование» публикуются научные обзоры, теоретические и обзорные статьи, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие важнейшие достижения медицинской науки и современного образования, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов и иные материалы.

Оформление

• Материалы предоставляются в редакцию в печатном и электронном виде в формате .doc, .docx или .rtf. Текст статьи печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman, кегль 14, ин-

тервал — 1,5, абзацный отступ — 1,25 см (5 пунктов), выравнивание по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее — по 30 мм, правое — 15 мм.

• Общий объем представленной рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и не более 1 иллюстрации. Дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках не допускается.

• Нумерация страниц — внизу по центру. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте. Не допускается вводить аббревиатуры в название статьи.

• В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации. Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. Формулы должны быть созданы с использованием компонента **Microsoft Equation** или в виде четких картинок.

ОБРАЗЕЦ:

УДК 612.826: 616-092.9

А.В. Дробленков^{1, 2}, П.С. Бобков¹, Асауленко¹, З.П. Никитина И.Л.³

ПАРАМЕТРЫ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К АНДРОГЕНАМ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОНОВ АРКУАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА

¹ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Москва

³ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Аннотация

Работа посвящена установлению реактивных изменений, количества рецепторов к андрогенам (АР), особенностей их распределения в нейронах медиального аркуатного ядра гипоталамуса (МАЯ) при экспериментальном гипогонадизме, а также обратимости этих изменений после заместительной терапии. У самцов крыс Вистар (16 особей) моделировали гипогонадизм путем удаления одной гонады на 2-3 день после рождения и исследовали гистологические срезы каудальной части МАЯ у молодых животных (4 мес.) при отсутствии и осуществлении заместительной терапии. Контрольную группу составляли интактные самцы аналогичного возраста (8 особей). В площади

Ключевые слова: медиальное аркуатное ядро, гипогонадизм, рецепторы к андрогенам, нейроны, реактивные изменения.

A.V. Droblenkov^{1,2}, P.S. Bobkov¹, Z.P. Asaulenko¹, I.L. Nikitina³

PARAMETERS OF ANDROGEN RECEPTORS EXPRESSION, DETERMINING THE STATE MORPHOFUNCTIONAL NEURONS OF THE ARCUATE NUCLEUS HYPOTHALAMUS

¹ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg

² Institute of Experimental Medicine, Moscow

³ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

Abstract

This article is devoted to establish the reactive changes, the quantity of receptors for androgens (AR), and the features of their distribution in the neurons of the medial arcuate nucleus of the hypothalamus (MAN) under experimental hypogonadism, and the reversibility of these changes after restorative therapy with testosterone. Wistar rats (total number 16) hypogonadism was modeled by removal of one gonad on day 2-3 of postnatal life and histological sections of caudal MAN were examined in young animals (4 months) in the absence and implementation of substitution therapy. The control group consisted of intact males of similar age (total number 8). In the middle part

Key words: medial arcuate nucleus, hypogonadism, androgen receptors, neurons, reactive changes.



1. УДК, присваиваемый автором на основании ключевых слов.

2. Сведения об авторах:

а) ФИО автора полностью (на русском и английском языках). На английском языке сначала указывается имя, потом отчество, после него – фамилия – Ivan I. Ivanov.

б) место работы и должность (на русском и английском языках) – в том варианте, как оно представлено в официальных документах / на веб-страницах ВУЗов или научных учреждений.

в) e-mail автора.

3. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное прописными буквами без разрядки и без выделения.

4. Аннотация на русском и английском языках (каждая — 200–250 слов). Заголовок на русском языке – «Аннотация», на английском языке – «Abstract».

Аннотация не должна выделяться курсивом, подчеркиванием и т. п. Текст не должен быть разделен на абзацы.

В аннотации не допускается цитирование и ссылки на другие работы. Аббревиатуры должны быть расшифрованы.

Аннотация должна содержать:

— описание основной цели исследования;

— краткое описание методологии;

— обобщить наиболее важные результаты исследования и их значение

5. Ключевые слова на русском и английском (по-английски — Keywords) языках (не более 10).

6. Текст статьи должен включать: введение; актуальность; обоснование; цель работы; материал и методику исследования; результаты исследования; обсуждение; заключение/выводы. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез.

Таблицы

Текст может содержать таблицы, подписи к которым должны приводиться над таблицей с выравниванием по ширине.

Иллюстрации

Должны быть встроены в текст статьи, иметь номер и описание. Вместе с файлом статьи нужно присылать zip-архив (или ссылку на облако) с пронумерованными файлами иллюстраций, номера которых соответствуют номерам иллюстраций в файле статьи. Описание иллюстрации не должно быть частью иллюстрации. Если описание содержится в самом рисунке, то его надо переписать текстом.

Графические рисунки должны быть хорошего качества. Если есть надписи, то текст должен отображаться четко. Разрешение фотографий 300 dpi.

Количество рисунков и таблиц не ограничено.

7. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками, источники оформляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». Ссылка на журнал «Медицина и образование» обязательна. Если источник имеет до 4 авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4 авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ:

Монографии

Иванова И.И. Название книги. СПб.: Наука. 2004. 250 с.

Статьи в журналах, сборниках

Иванов И.И. Название статьи // Название журнала. 2004. № 13(1). С. 27-36.

Материалы из сети «Интернет».

Иванова И.И.. Название материала. [Электронный ресурс]. URL: <http://medicina/80788.html> (дата обращения 21.07.2018)

Сведения об авторах

На отдельной странице помещают контактную информацию, содержащую сведения об одном авторе, с которым редакция и заинтересованные лица могут вести переписку. Она должна быть оформлена на русском и английском языках и содержать следующую информацию: фамилия, имя, отчество (полностью); ученая степень и звание; основное место работы и должность; полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Далее размещают сведения обо всех авторах: полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса; фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень и звание, должность, основное место работы/учебы. Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках.

Ответственность авторов

Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения. Статья должна быть подписана всеми авторами. Все материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом – направлением от организации, в которой выполнялась работа.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание предоставляемых в редакцию материалов, в том числе наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Объем заимствований не должен превышать 20%. Цитаты и самоцитирование собственных работ, опубликованных ранее также учитывается как заимствование. В отдельных случаях объем заимствований может быть превышен. О повышенном объеме заимствований и цитат стоит отдельно оповещать редакцию.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ. Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям.

Журнал издается в печатном виде. Электронная версия выпуска публикуется на сайте учредителя (www.medinstitut.org).

Контактная информация: тел.: +7(812) 448-39-63, e-mail: jurnal@medinstitut.org.