

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Денис Ребриков, д. б. н.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Александр Эттингер, д. м. н.

РЕДАКТОРЫ Валентина Гейдебрехт, Лилия Егорова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Нина Тюрина

ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марина Доронина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. В. Белоусов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

М. Р. Богомилский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. К. Боженко, д. м. н., к. б. н., профессор (Москва, Россия)

Н. А. Былова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)

Р. Р. Гайнетдинов, к. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н. (Москва, Россия)

А. В. Гудков, PhD, DSc (Буффало, США)

Н. В. Гуляева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Е. И. Гусев, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. Н. Даниленко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

И. И. Затевахин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Ю. Г. Кжышковска, д. б. н., профессор (Гейдельберг, Германия)

Ю. В. Котелевцев, к. х. н. (Москва, Россия)

М. А. Лебедев, PhD (Дарем, США)

Н. Е. Мантурова, д. м. н. (Москва, Россия)

С. А. Мошковский, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Д. Б. Мунблит, MSc, PhD (Лондон, Великобритания)

В. В. Негребецкий, д. х. н., профессор (Москва, Россия)

А. А. Новиков, д. б. н. (Москва, Россия)

Н. В. Полунина, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Г. В. Порядин, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Г. М. Савельева, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. Ф. Семиглазов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Т. А. Славянская, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

А. Спаллоне, д. м. н., профессор (Рим, Италия)

В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. А. Степанов, член-корр. РАН, д. б. н., профессор (Томск, Россия)

С. В. Сучков, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Х. П. Тахчиди, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Г. Е. Труфанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

О. О. Фаворова, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

М. Л. Филипенко, к. б. н., в. н. с. (Новосибирск, Россия)

Р. Н. Хазипов, д. м. н. (Марсель, Франция)

Н. Л. Шимановский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Л. Н. Шишкина, д. б. н., с. н. с. (Новосибирск, Россия)

Р. И. Якубовская, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <http://vestnikrgmu.ru/login>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@vestnikrgmu.ru

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@vestnikrgmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997

Журнал включён в Scopus с 2017 года

Scopus[®]

Журнал включён в WoS с 2018 года

WEB OF SCIENCE[™]

Индекс Хирша (h²) журнала по оценке Google Scholar: 3

Google
scholar

Журнал включён в РИНЦ, IF 2017: 0,304

**НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU**

Журнал включён в Перечень 27.01.2016 (№ 1760)



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Здесь находится открытый архив журнала

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.24075/vrgmu.2018-05

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012769 от 29 июля 1994 г.

Учредитель и издатель — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 17.12.2018

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

BULLETIN OF RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL JOURNAL OF PIROGOV RUSSIAN NATIONAL
RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Denis Rebrikov, DSc

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Alexander Oettinger, DSc

EDITORS Valentina Geidebrekht, Liliya Egorova

TECHNICAL EDITOR Nina Tyurina

TRANSLATORS Ekaterina Tretiyakova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina

EDITORIAL BOARD

Belousov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Bogomilskiy MR, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Bozhenko VK, DSc, CSc, professor (Moscow, Russia)

Bylova NA, CSc, docent (Moscow, Russia)

Gainetdinov RR, CSc (Saint-Petersburg, Russia)

Ginter EK, member of RAS, DSc (Moscow, Russia)

Gudkov AV, PhD, DSc (Buffalo, USA)

Gulyaeva NV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gusev EI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Danilenko VN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Zatevakhin II, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Kzyshkowska YuG, DSc, professor (Heidelberg, Germany)

Kotelevtsev YuV, CSc (Moscow, Russia)

Lebedev MA, PhD (Darem, USA)

Manturova NE, DSc (Moscow, Russia)

Moshkovskii SA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Munblit DB, MSc, PhD (London, Great Britain)

Negrebetsky VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Novikov AA, DSc (Moscow, Russia)

Polunina NV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Poryadin GV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Savelieva GM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Semiglazov VF, corr. member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Slavyanskaya TA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Spallone A, DSc, professor (Rome, Italy)

Starodubov VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Stepanov VA, corr. member of RAS, DSc, professor (Tomsk, Russia)

Takhchidi KhP, corr. member of RAS, DSc (medicine), professor (Moscow, Russia)

Suchkov SV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Trufanov GE, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Favorova OO, DSc, professor (Moscow, Russia)

Filipenko ML, CSc, leading researcher (Novosibirsk, Russia)

Khazipov RN, DSc (Marsel, France)

Shimanovskii NL, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Shishkina LN, DSc, senior researcher (Novosibirsk, Russia)

Yakubovskaya RI, DSc, professor (Moscow, Russia)

SUBMISSION <http://vestnikrgmu.ru/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@vestnikrgmu.ru

COLLABORATION manager@vestnikrgmu.ru

ADDRESS ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997

Indexed in Scopus since 2017

Scopus[®]

Indexed in RSCI. IF 2017: 0,304

**НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU**

Indexed in WoS since 2018

WEB OF SCIENCE[™]

Listed in HAC 27.01.2016 (no. 1760)



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Five-year h-index is 3

**Google
scholar**

Open access to archive

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.24075/brsmu.2018-05

The mass media registration certificate no. 012769 issued on July 29, 1994

Founder and publisher is Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 17.12.2018

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

ОБЗОР	5
Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения Н. В. Полунина, Ю. П. Пивоваров, О. Ю. Милушкина Preventive medicine is a cornerstone of health promotion Polunina NV, Pivovarov YuP, Milushkina OYu	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	14
Дорсопатии: актуальность профилактических осмотров для ранней диагностики, выявления факторов риска и коморбидных заболеваний И. Н. Денисов, Т. В. Заугольников, Т. С. Попова, Т. Е. Морозова Dorsopathies: routine checkups as a procedure necessary for early diagnostics, risk factors and comorbidities identification Denisov IN, Zaugolnikova TV, Popova TS, Morozova TE	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	21
Оценка эффективности медико-организационных мероприятий по профилактике кариозных поражений у лиц трудоспособного возраста И. С. Копецкий, П. С. Виргильев, Л. В. Побожьева, И. Н. Ступаков Evaluation of effectiveness of medical and organizational caries prevention measures designed for working population Kopetsky IS, Virgilyev PS, Pobozhieva LV, Stupakov IN	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	27
Гигиеническая оценка условий профессионального обучения подростков с ограниченными возможностями: проблемы и пути оптимизации Ю. В. Елисеева, А. А. Войтович, О. Ю. Милушкина, А. В. Истомина, Ю. Ю. Елисеев Hygienic assessment of handicapped adolescents vocational training conditions: problems and optimization opportunities Eliseeva YuV, Voytovich AA, Milushkina OYu, Istomin AV, Eliseev YuYu	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	35
Профилактика синдрома эмоционального выгорания у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений Н. В. Полунина, Л. С. Солтамакова Prevention of staff burnout in humanities teachers of higher educational institutions Polunina NV, Soltamakova LS	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	42
Определение территорий риска по уровню алиментарно-зависимых заболеваний с учетом региональных особенностей структуры питания населения Н. Ю. Самодурова, Н. П. Мамчик, А. В. Истомина, О. В. Клепиков, Г. Г. Соколенко Identification of districts at risk of nutrient-related diseases based on the local diet Samodurova NYu, Mamchik NP, Istomin AV, Klepikov OV, Sokolenko GG	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	48
Гигиеническая характеристика химического состава воды подземных водоисточников Рязанской области Д. А. Соловьёв, А. А. Дементьев, Н. М. Ключникова, Н. И. Прохоров Hygienic characteristics of the chemical composition of groundwater in Ryazan region Solovyev DA, Dementiev AA, Kluchnikova NM, Prokhorov NI	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	53
Особенности физиологических показателей школьников 7–12 лет при занятиях ментальной арифметикой, включающих физические упражнения с переключением внимания В. В. Горелик, С. Н. Филиппова, Т. П. Кнышева Physiological indicators of schoolchildren of 7–12 years of age peculiar to mental arithmetic sessions combined with attention switching physical exercises Gorelik VV, Filippova SN, Knysheva TP	
МНЕНИЕ	62
Нарушения мочеиспускания и сочетанные нарушения функции тазовых органов у детей: подходы к диагностике, лечению и профилактике А. Б. Моисеев, А. А. Миронов, О. Б. Кольбе, Е. Е. Вартапетова, В. В. Полунина, А. А. Аль-Сабунчи, В. С. Полунин, Г. Н. Буслаева Urinary disorders and bladder-bowel dysfunction in children: approaches to diagnosis, treatment and prevention Moiseev AB, Mironov AA, Kolbe OB, Vartapetova EE, Polunina VV, Al-Sabunchi AA, Polunin VS, Buslaeva GN	

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

70

Исследование распределения поглощенной дозы при фотон-захватной терапии с интратуморальным введением дозоповышающего агента в меланоме B16F10

А. А. Липенгольц, Е. С. Воробьева, А. А. Черепанов, М. А. Абакумов, Т. О. Абакумова, А. В. Смирнова, Ю. А. Финогонова, Е. Ю. Григорьева, И. Н. Шейно, В. Н. Кулаков

Evaluation of absorbed dose distribution in melanoma B16F10 during contrast enhanced radiotherapy with intratumoral administration of dose-enhancing agent

Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Cherepanov AA, Abakumov MA, Abakumova TO, Smirnova AV, Finogenova YuA, Grigorieva EYu, Sheino IN, Kulakov VN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

76

Исследование уровня двунитевых разрывов ДНК и механизмов клеточной гибели при воздействии на клетки рака легкого и меланомы фотонного излучения сверхвысокой мощности

Т. М. Кулинич, Е. Г. Крастелев, Ю. А. Быков, В. П. Смирнов, А. М. Шишкин, А. В. Иванов, В. К. Боженко

Investigation of the level of DNA double-strand breaks and mechanisms of cell death under irradiation of lung cancer and melanoma cells with ultra-high dose rate photon radiation

Kulinich TM, Krastelev EG, Bykov YuA, Smirnov VP, Shishkin AM, Ivanov AV, Bozhenko VK

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

83

Тестирование моноклональных антител к Т-клеточному рецептору, ассоциированному с анкилозирующим спондилитом

М. А. Израельсон, А. В. Степанов, Д. Б. Староверов, И. А. Шагина, А. К. Мисорин, М. А. Щемелева,

А. В. Евстратьева, Е. М. Мерзляк, Е. А. Богданова, О. В. Британова, С. А. Лукьянов

Testing of monoclonal antibodies against the T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis

Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, Shagina IA, Misorin AK, Schemeleva MA, Evstratieva AV, Merzlyak EM, Bogdanova EA, Britanova OV, Lukanov SA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

93

Таргетное секвенирование у больных с клинически диагностированным наследственным нарушением липидного обмена и острым коронарным синдромом

А. О. Аверкова, В. А. Бражник, Г. И. Шпешилов, А. А. Рогожина, О. С. Королева, Е. А. Зубова, А. С. Галевич, С. Н. Терещенко, О. И. Боева, Д. А. Затеищиков

Targeted sequencing in patients with clinically diagnosed hereditary lipid metabolism disorder and acute coronary syndrome

Averkova AO, Brazhnik VA, Speshilov GI, Rogozhina AA, Koroleva OS, Zubova EA, Galyavich AS, Tereshenko SN, Boyeva OI, Zateyshchikov DA

МНЕНИЕ

100

Биолюминесцентный имиджинг: новые возможности

З. М. Осипова, А. С. Щеглов, И. В. Ямпольский

Bioluminescent imaging: new opportunities

Osipova ZM, Shcheglov AS, Yampolsky IV

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

104

Инструментальная пальпация в эндоскопической хирургии почек: опыт применения

Р. Ф. Солодова, М. П. Толстых, Т. К. Исаев, Р. Н. Трушкин, В. И. Вторенко, В. М. Староверов, М. Э. Соколов

Instrumental palpation in endoscopic renal surgery: case reports and analysis

Solodova RF, Tolstykh MP, Isaev TK, Trushkin RN, Vtorenko VI, Staroverov VM, Sokolov ME

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

111

Синтез и исследование противоопухолевой активности полиакрилатов золота (III)

А. В. Шibaева, Н. В. Позднякова, В. В. Спиридонов, М. С. Смирнова, Д. Б. Корман, Л. А. Островская, К. А. Абзаева, А. В. Белякова, Ю. К. Бирюкова, М. В. Зылькова, К. П. Иванов, А. Б. Шевелев, В. А. Кузьмин

Synthesis of Au (III) polyacrylates and study of their tumoricidal activity

Shibaeva AV, Pozdniakova NV, Spiridonov VV, Smirnova MS, Korman DB, Ostrovskaya LA, Abzaeva KA, Belyakova AV, Biryukova YuK, Zylkova MV, Ivanov KP, Shevelev AB, Kuzmin VA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

119

Оценка влияния полиморфизмов генов ABCB1 и CYP3A5 на степень изменения протромбинового времени под влиянием ривароксабана у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

Д. А. Сычев, Р. М. Миннигулов, К. А. Рыжикова, И. Ю. Юдина, А. В. Лычагин, Т. Е. Морозова

Evaluation of the rivaroxaban-influenced effect of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on prothrombin time in patients after total hip or knee replacement surgery

Sychev DA, Minnigulov RM, Ryzhikova KA, Yudina IYu, Lychagin AV, Morozova TE

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА – ОСНОВА СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Н. В. Полунина, Ю. П. Пивоваров, О. Ю. Милушкина [✉]

Педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Профилактическая медицина — это комплекс медико-социальных мероприятий, направленных на охрану и укрепление здоровья населения, предупреждение возникновения заболеваний, устранение факторов риска их возникновения. Она включает как медицинские мероприятия, так и создание благоприятных условий труда и быта, отдыха и физического воспитания, организацию здорового и полноценного питания различных групп, оздоровление окружающей среды, повышение благосостояния и улучшение условий жизни населения. В статье представлен обзор научных исследований по оценке воздействия на здоровье населения, в том числе детского, различных факторов внешней среды, предложены конкретные мероприятия по профилактике, опирающиеся на эти исследования, и меры, которые разрабатываются по нивелированию негативных для здоровья факторов и активному внедрению в повседневную жизнь позитивных факторов. Профилактическая модель современного здравоохранения России направлена на предупреждение развития заболеваний детского и взрослого населения, увеличение продолжительности жизни граждан, формирование установок к здоровому образу жизни и создание безопасных условий окружающей среды.

Ключевые слова: профилактика, формирующие здоровье факторы, взрослое население, детское население, здоровый образ жизни

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Юрьевна Милушкина
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; olmilushkina@mail.ru

Статья получена: 04.09.2018 **Статья принята к печати:** 05.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.058

PREVENTIVE MEDICINE IS A CORNERSTONE OF HEALTH PROMOTION

Polunina NV, Pivovarov YuP, Milushkina OYu [✉]

Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Preventive healthcare encompasses a broad range of medical and social interventions aimed at protecting and promoting public health, averting diseases or reducing the risk of their development. Preventive measures seek to create conducive working conditions and good resting environment, promote physical exercise, healthy nutrition, personal hygiene and sanitation, and eventually improve the well-being of the population. This article reviews a number of research works into the impact of various factors on the health of adults and children. Based on their findings, we propose measures for reducing the effects of harmful factors and incorporating positive factors in our daily life. The model of preventive healthcare adopted in Russia is aimed at preventing adult and child morbidity, increasing life expectancy, promoting positive attitude to health, and creating safe environment.

Keywords: prevention, health factors, adults, children, healthy lifestyle

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga Yu. Milushkina
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; olmilushkina@mail.ru

Received: 04.09.2018 **Accepted:** 05.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.058

Важность совместных социально-экономических и медико-организационных действий в профилактической медицине

Важнейшей задачей государства и общества является сохранение и укрепление здоровья населения [1, 2]. Перед отечественным здравоохранением всегда стояла и стоит в настоящее время задача поиска путей, направленных на позитивные сдвиги в состоянии здоровья детей и взрослых. Именно поэтому среди принципов, лежащих в основе организации системы здравоохранения, главным является социально-профилактическое направление, реализация которого позволяет сохранять здоровье [3].

Социально-профилактическое направление здравоохранения — это комплекс социально-экономических и медицинских мероприятий, направленных на укрепление и сохранение здоровья населения. Профилактическое направление здравоохранения не может быть сведено лишь к отдельным медицинским мерам, в том числе к осуществлению

гигиенических мероприятий, проведению вакцинации, соблюдению санитарного законодательства и другим. Претворение государством различных аспектов профилактического направления является одним из факторов, влияющих на сознание людей, на внедрение в их повседневную деятельность элементов здорового образа жизни.

В связи с этим реализация профилактического направления предполагает осуществление в комплексе социально-экономических и медико-организационных действий. Профилактическое направление, таким образом, всесторонне охватывает социальную сферу жизни населения: создание благоприятных условий труда и быта, отдыха и физического воспитания, организацию здорового и полноценного питания различных групп, улучшение условий окружающей среды, повышение благосостояния и улучшение условий жизни населения, что в свою очередь способствует гармоничному развитию физических и духовных сил человека. В таком

широком аспекте профилактика выходит за пределы медицины и системы здравоохранения, превращается в социально-профилактическое направление деятельности государства.

В число мер входят не только лечебно-профилактические, но и самые разнообразные психологические, биологические и социально-экономические воздействия, которые чаще всего направлены на преодоление факторов риска, характеризующих нездоровый образ жизни, неблагоприятные производственно-бытовые условия.

Разделение профилактических мероприятий на социально-экономические, психолого-социальные, социально-гигиенические и медицинские весьма условно, главным является достижение высоких показателей здоровья населения, что возможно только при совместных усилиях заинтересованных сторон и комплексной реализации всех аспектов профилактического направления.

Становление профилактической медицины как науки

Концепция профилактики начинала формироваться с понимания значимости предупреждения появления болезней, предотвращения их тяжелого течения. Постепенно накапливался опыт и формировался свод санитарных правил по безопасности питьевой воды, пищевых продуктов, естественной и искусственной освещенности, по микроклиматическим параметрам для жилых и общественных зданий, радиационной безопасности, по соблюдению личной гигиены, следованию принципам, предохраняющим от заразных болезней, гигиеническим рекомендациям по режиму дня, регламентации сна и отдыха, приему пищи, проведению закаливающих процедур, физической активности [4, 5]. Научными исследованиями были установлены взаимосвязь и единство организма и внешней среды, показана роль социальных факторов в сохранении здоровья и предупреждении болезней, что позволило сформулировать основные направления общественной профилактики через оздоровление условий коллективной жизни [6-8].

В марте 1919 г. в нашей стране профилактическое направление, включающее «проведение широких оздоровительных и санитарных мер, имеющих целью предупреждение развития заболеваний», было провозглашено как ведущее направление отечественного здравоохранения. В настоящее время оно не потеряло своего значения. В директивных документах подчеркивается, что реализация профилактики в виде осуществления системы социально-экономических и медицинских мероприятий направлена «на предупреждение и расширение сокращения болезней, ликвидацию массовых инфекционных заболеваний, на дальнейшее увеличение средней продолжительности жизни» [1].

Стратегическим направлением социальной политики государства является разработка различных мероприятий по охране и укреплению здоровья населения, что особенно актуально в настоящее время, когда усиливается экологический кризис, когда в стране имеют место неблагоприятные демографические показатели, когда уровень заболеваемости важнейшими неэпидемическими болезнями среди различных возрастно-половых и социальных групп достаточно высок.

В таком понимании профилактическое направление становится основой социальной политики нашего государства и общества в области здравоохранения, основой стратегии по охране и улучшению здоровья населения.

Под профилактикой (от греч. *prophylacticos* — предохранение, предупреждение) в медицине понимается многосторонняя деятельность государства и системы здравоохранения, включающая выявление причин заболеваний и травм, устранение или нивелирование их негативного воздействия на человека. Различают индивидуальную и общественную профилактику; первичную профилактику, когда эти меры направлены на борьбу с непосредственной причиной заболевания, и вторичную профилактику, когда воздействие оказывают на условия и факторы, способствующие предотвращению причин возникновения осложнений имеющегося заболевания или травмы.

Социально-гигиенические факторы в формировании здоровья населения

Конкретные мероприятия по профилактике базируются на установлении роли различных факторов в формировании здоровья населения и соответственно разработке способов нивелирования негативных для здоровья факторов и активного внедрения в повседневную жизнь позитивных факторов. С этой целью проводятся социально-гигиенические исследования как за рубежом, так и в нашей стране, в том числе в РНИМУ им. Н. И. Пирогова на кафедре гигиены и кафедре общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения, результаты которых успешно реализуются. Изучение особенностей здоровья и его факторной обусловленности должно проводиться непрерывно и с учетом постоянно меняющихся условий окружающей среды и состояния здоровья населения.

Опубликованные работы дали возможность все факторы, оказывающие влияние на показатели здоровья, систематизировать и распределить на четыре группы:

- 1) социально-экономические условия и образ жизни;
- 2) условия внешней среды;
- 3) биологические факторы;
- 4) деятельность служб системы здравоохранения.

Образ жизни

Наибольшее влияние на здоровье человека оказывает образ жизни (более 50% среди всех факторов). Примерно 20–25% приходится на загрязнение окружающей среды, 15–20% на биологические факторы и примерно 10–15% составляет деятельность органов и учреждений здравоохранения. Приведенные данные подтверждены в исследованиях других авторов [9].

Следует учитывать, что представленное соотношение удельного веса факторов, влияющих на здоровье, относится как к благоприятным показателям, так и к неблагоприятным. По отношению к нездоровью эти факторы выступают в качестве факторов риска, создающих неблагоприятный фон и тем самым способствующих возникновению болезни, а в отношении благоприятных критериев здоровья — в качестве позитивных характеристик, способствующих сохранению и поддержанию здоровья.

Следует помнить, что охрана и укрепление здоровья важны не только для лиц с неудовлетворительными показателями состояния здоровья [10, 11], но и для представителей здорового контингента, не имеющих отклонений в состоянии здоровья [12–17], поскольку результат реализации мероприятий по оптимизации здоровья у различных групп населения способствует

успешному экономическому развитию государства, поддержанию его стабильности и социальной безопасности.

В настоящее время имеется более 40 определений понятия «образ жизни», в том числе здорового и нездорового. Наиболее часто образ жизни характеризуется как собирательное понятие, включающее социально-гигиенические, психологические, медицинские и экономические критерии. В то же время дано краткое, но емкое определение образа жизни как общественного явления, неразрывно связанного со способом производства, которое характеризует «определенный способ деятельности индивидов, определенный вид их жизнедеятельности, их определенный образ жизни» [18].

Иными словами, под *образом жизни* понимается определенный исторически сложившийся вид активности человека, группы людей, населения в материальной и нематериальной (духовной) сферах жизни. Изучению образа жизни значительное внимание уделяют представители различных специальностей (психологи, психиатры, философы, юристы, социологи, врачи и др.), все они исследуют мотивацию и характер поведенческих актов человека и группы людей с различных сторон, поскольку деятельность (активность) человека проявляется в самых разнообразных сферах и оказывает непосредственное влияние на его здоровье.

Проведенные исследования позволили определить воздействие социальных условий жизни на состояние здоровья отдельных лиц и групп людей. Результаты этих комплексных социально-гигиенических исследований выявили корреляционную связь между социально-гигиеническими факторами и показателями здоровья. Отмечено, что при одних и тех же условиях деятельность человека и состояние его здоровья неоднозначны, поэтому следующая группа подобных исследований была посвящена изучению различных аспектов образа жизни и их роли в формировании здоровья населения. Условно были выделены такие формы деятельности, как трудовая и внетрудовая, которые в свою очередь подразделяются на профессиональную, общественно-политическую, познавательную, культурно-просветительскую, бытовую, воспитательную и иные формы деятельности. Необходимо учитывать, что различные виды активности человека, с одной стороны, характеризуются своими критериями и оценками, а с другой стороны, взаимосвязаны и дополняют друг друга, что позволяет дать всесторонний анализ образа жизни и установить его влияние на состояние здоровья изучаемой группы населения.

Трудовая деятельность

Неотъемлемой частью жизни человека является *трудовая деятельность*, которая во многом не только определяет целостную характеристику образа жизни, но и оказывает существенное влияние на различные показатели здоровья. Среди параметров, характеризующих производственно-трудовую активность, наиболее значимы для здоровья продолжительность трудового стажа, характер сложившегося морально-психологического климата, наличие профессиональных вредностей [12, 19–21].

Между трудовым стажем и состоянием здоровья определена прямая достоверная корреляционная зависимость ($r = + 0,639$; $m = \pm 0,08$), а величина трудового стажа коррелирует с возрастом работающих ($r = + 0,714$; $m = \pm 0,09$) и с морально-психологическим климатом ($r = + 0,513$; $m = \pm 0,07$). Выявлено, что среди работающих

старшего трудоспособного возраста имеется прямая достоверная корреляционная зависимость уровня хронической заболеваемости от возраста ($r = + 0,924$; $m = \pm 0,03$; $p < 0,01$) и с морально-психологическим климатом ($r = + 0,708$; $m = \pm 0,04$; $p < 0,01$).

Ухудшение состояния здоровья с увеличением возраста и стажа работы диктует необходимость более детального изучения данных факторов, влияющих на здоровье. Отмечено, что среди лиц, у которых на работе сложился благоприятный морально-психологический климат, длительность стажа работы не оказывает негативного влияния на здоровье [17, 22, 23].

Известно, что на состояние здоровья человека значимое влияние оказывает работа во вредных условиях. В среднем у 25–35% женщин и у 57–63% мужчин трудовая деятельность была связана с наличием профессиональных вредностей различного характера (химических, температурных, гипокинетических, радиационных и т. д.). Особенно неблагоприятно длительное воздействие вредных факторов на организм человека.

В последнее время наиболее часто в разряд профессионально вредных относят работу на компьютере, особенно в течение длительного времени (более 6 ч в день непрерывной работы) [22, 24]. Учитывая тенденцию все более широкого использования компьютерной техники во всех сферах производственной и бытовой деятельности, следует признать, что в настоящее время воздействие компьютера и мобильного телефона на организм является одним из ведущих и пока малоизученных факторов риска. Весьма неблагоприятно воздействие сразу нескольких факторов риска, связанных с производственным процессом. Установлено, что у 37–42 человек из 100 опрошенных имело место сочетание 2–3 неблагоприятных факторов производственной среды, причем среди мужчин это наблюдается достоверно чаще, чем среди женщин.

Важнейшей проблемой в настоящее время является бесконтрольное использование детьми и подростками информационно-коммуникационных устройств. Суммарная продолжительность использования таких устройств школьниками в учебные дни составляет около 7 ч в день, юношами-студентами — около 8,5 ч, а девушками-студентками — около 10 ч в день. Длительность непрерывного пользования составляет около 1,5–2 ч. Зачастую устройства используются не только в стационарных условиях (на рабочем месте школьника и студента дома, в классе, аудитории), но и в «дороге» (местах, где организована зона wi-fi, в том числе в транспорте). Весьма популярны для этого коридоры, холлы и рекреационные помещения. Именно там на переменах и в перерывах школьники и студенты используют электронные устройства. Среди жалоб, возникающих при этом у школьников и студентов, чаще всего отмечаются головная боль, усталость глаз, боль в области глаз, расплывчатость изображения, ощущение мельканий перед глазами, т. е. жалобы, укладывающиеся в понятие «астенопия». Установлены достоверные различия в количестве жалоб, предъявляемых школьниками и студентами: у студентов возникает достоверно больше жалоб ($p < 0,05$) на боли в области глаз и расплывчатость изображения. Возникновение усталости глаз сопряжено с частотой использования компьютера (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7; $p < 0,001$), ноутбука (коэффициент сопряженности Пирсона 0,7; $p < 0,001$); планшета (коэффициент сопряженности Пирсона 0,6; $p < 0,001$) [25].

Внетрудовая активность

Внетрудовая активность является важнейшей стороной образа жизни и включает в себя отношения людей в браке, организацию своего жилища, отношение к существующему материальному достатку, распределение и выполнение обязанностей между членами семьи, соблюдение семейных традиций, характер проведения досуга и другие аспекты жизнедеятельности в быту.

Анализ жилищных условий с учетом типа квартиры, численности проживающих на данной площади и соответственно плотности заселения квартиры, планировки квартиры, наличия подсобных помещений, степени благоустройства и комфортабельности имеющегося жилья показал, что ведущим фактором является удовлетворенность населения своими жилищными условиями. Так, среди лиц, проживающих в объективно неудовлетворительных жилищных условиях, 21,3% жителей вполне удовлетворены ими, а среди проживающих в объективно хороших жилищных условиях 27,1% жителей не удовлетворены таковыми [13, 26–31]. При этом в первую очередь на здоровье оказывает влияние именно степень удовлетворенности, которая является составной частью психоэмоционального состояния человека ($r = + 0,416$; $m = \pm 0,06$; $p < 0,01$).

Результаты исследований свидетельствуют, что только 18–23% опрошенных удовлетворены своим материальным положением, а 26–32% населения оценивают его как неудовлетворительное. В целом население трудоспособного возраста в 52–56% случаев характеризует свое материальное положение как «жизнь от зарплаты до зарплаты». Несмотря на это 70–74% семей имеют машину, 68–72% имеют дачный участок, 38–42% имеют возможность проводить отпуск вне постоянного места жительства. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что более половины лиц трудоспособного возраста можно отнести к группе со средним уровнем дохода.

Психоэмоциональное состояние занимает важное место в характеристике образа жизни и во влиянии на здоровье обследуемых. Психоэмоциональное состояние включает характер сложившихся взаимоотношений между членами семьи, наличие или отсутствие внутрисемейных конфликтов, степень соблюдения определенных традиций. В целом психоэмоциональное состояние оценивается уровнем удовлетворенности сложившегося в семье микроклимата. Следует учитывать, что на психоэмоциональное состояние семей оказывает также степень удовлетворенности материально-бытовыми условиями. Полученные данные показали, что в целом в большинстве обследованных семей имеет место хорошее (28–32%) и удовлетворительное (49–53%) психоэмоциональное состояние их членов. В семьях с неудовлетворительным психоэмоциональным состоянием отмечены частые и трудноразрешимые конфликтные ситуации, которые, как правило, были обусловлены неудовлетворительными материально-бытовыми условиями, разногласиями по воспитанию детей и внуков, злоупотреблением спиртными напитками, наличием вредных привычек, тяжелыми переживаниями. Выявлено, что с увеличением возраста удельный вес лиц, отмечающих наличие трудноразрешимых конфликтных ситуаций, заметно сокращается с 21–23% в возрасте 30–40 лет до 18–19% в возрасте 40–50 лет и до 16–17% в возрастной группе 50–60 лет и старше. Обращает на себя внимание, что между состоянием здоровья и психоэмоциональным

состоянием установлена прямая корреляционная зависимость ($r = + 0,328$; $m = \pm 0,05$; $p < 0,01$).

Использование регрессионного анализа позволило получить данные о взаимосвязи медико-биологических и социальных факторов и морфофункционального состояния детей и подростков. Получены следующие стандартизированные коэффициенты регрессии: прием лекарств матерью во время беременности (0,36), порядковый номер родов (–0,27), состав семьи (0,27), образование отца (0,25), конфликтная семейная обстановка (0,24) [32].

Учитывая значимую роль психоэмоционального состояния на здоровье человека, были проанализированы причины, оказывающие позитивное влияние на формирование положительного психоэмоционального статуса. Имеющиеся данные свидетельствуют, что подавляющее большинство обследованных среди факторов, способствующих формированию положительного психоэмоционального статуса, выделяют наличие гарантированного рабочего места (80–84%), материальный достаток (78–80%), хорошие жилищные условия (70–74%) и доброжелательные взаимоотношения между членами семьи (64–68%), отсутствие конфликтов в семье (52–56%), удовлетворенность отдыхом (44–48%). Детальное изучение ответов респондентов выявило существенные различия между мужчинами и женщинами в ранговом распределении названных выше причин, оказывающих позитивное влияние на психоэмоциональное состояние. Так, если мужчины на первое место поставили гарантированность работы и доброжелательные взаимоотношения между членами семьи, то женщины — материальный достаток и хорошие жилищные условия. Для более старших респондентов повышается ценность сохранения здоровья членами семьи, наличие в семье доброжелательных взаимоотношений и отсутствие конфликтных ситуаций. В целом респонденты называли 2–3 причины, способствующие положительному психоэмоциональному климату в семье.

Медицинская активность

Особое место среди характеристик образа жизни занимает медицинская активность, которая оказывает самое непосредственное влияние на здоровье, поэтому при осуществлении профилактической работы среди населения главное внимание должно быть уделено воспитанию позитивных привычек и устранению негативного отношения к этой необходимости. Медицинская активность включает своевременные посещения врача с лечебной и профилактической целями, выполнение рекомендаций медицинского персонала, избавление от вредных привычек, повышение уровня медицинской грамотности, своей и окружающих. Медицинская активность включает в себя такие формы медицинского поведения, как отношение человека к питанию, занятиям физкультурой и спортом, к употреблению алкоголя, курению, к поддержанию в норме массы своего тела, к необходимости обращения к врачу в случае заболевания, проведению профилактического обследования, соблюдению гигиенических норм, режима дня и другие признаки [31, 33–37].

Перечисленные проявления медицинской активности человека зависят во многом от общего уровня культуры, образования, психологической установки, условий жизни, благосостояния, состояния здравоохранения и других факторов. Среди факторов образа жизни, характеризующих медицинскую активность и оказывающих

самое непосредственное влияние на здоровье, ведущее место принадлежит уровню медицинской грамотности. Прежде всего он проявляется в наличии или отсутствии интереса к медицинской информации, к желанию получения знаний о влиянии факторов риска на здоровье, о возможностях и технологиях по его сохранению.

Особое место в повышении уровня медицинской грамотности занимает чтение медицинской литературы, просмотр соответствующих телепередач, посещение лекций и бесед, проводимых медицинскими работниками, поскольку все они дают информацию о здоровье, о факторах риска и методах их нивелирования [20, 27, 28, 38–40].

Полученные данные свидетельствуют, что только 27–38 человек из 100 стремятся получить подобную информацию. Среди пациентов, имеющих хроническую патологию и состоящих под диспансерным наблюдением, этот показатель выше (65–70 человек из 100 опрошенных). Обращает на себя внимание тот факт, что повышенный интерес населения к получению медицинских знаний, как правило, связан с состоянием их здоровья. Пациенты с хроническими заболеваниями достоверно в 2 раза чаще читают медицинскую литературу в сравнении с лицами, не имеющими хронического заболевания.

Установлено, что из каждых 100 респондентов, повышающих уровень медицинской грамотности, читают научно-популярную медицинскую литературу 68,1 человек, изучают специальную медицинскую литературу 9,4 человека, смотрят специальные телевизионные программы 41,6 человек, регулярно слушают радиопередачи на медицинские темы 15,2 человека, беседуют с врачом 11,2 человека, а слушают лекции специалистов по наиболее актуальным проблемам медицины лишь 1,6 человек. Полученные данные свидетельствуют о необходимости уделения большего внимания санитарно-просветительской работе, способствующей пробуждению интереса к научно-популярной литературе, видео- и аудиопродукции, телепередачам на медицинские темы, направленным на сохранение здоровья населения.

Медицинская грамотность в значительной мере определяет медицинское поведение. Важнейшим его проявлением является отношение к необходимости посещения врача с лечебной и профилактической целью, к готовности выполнять советы и рекомендации специалиста. Результаты исследования показали, что наиболее частым поводом для обращения к врачу является заболевание, однако в первый день обращается лишь 24–32% заболевших. Кроме заболевания поводом обращения к врачу у каждого второго респондента является оформление различных медицинских документов (листка нетрудоспособности, различных справок, санаторно-курортной карты и т. д.). Обращает на себя внимание, что 24–30% населения трудоспособного возраста самостоятельно инициируют проверку своего здоровья, но при этом лишь 10–12% считает необходимым обратиться к врачу за получением совета по его сохранению. Установлено, что даже в тех случаях, когда пациенты имели хроническое заболевание и состояли на диспансерном учете, только 64–68% из них посещали врача регулярно.

Известно, что полноценный ночной отдых восстанавливает душевные и физические силы организма. Однако результаты исследования свидетельствуют, что лишь 10–18% взрослого населения имеют достаточную продолжительность ночного сна. Значительная часть респондентов указывает на более низкую

продолжительность ночного отдыха: у 34–42% населения длительность ночного сна составляет менее 6 ч. Помимо длительности ночного сна важной характеристикой ночного отдыха является степень удовлетворенности им. Установлено, что 42–58% населения удовлетворены своим сном и его продолжительностью, однако среди женщин таковых достоверно в 1,4–1,8 раза выше, чем среди мужчин. Для нормализации сна женщины в сравнении с мужчинами чаще в 2,0–2,5 раза употребляют лекарственные препараты против бессонницы.

Снижается продолжительность ночного сна и у подростков. Отход ко сну у школьников чаще происходит в 22:00–23:00 (45,9%), реже в 23:00–24:00 (35,6%), еще реже в 00:00–01:00 (11,5%). Наиболее часто отход ко сну у студентов происходит в 23:00–24:00 (60,7%), реже в 00:00–01:00 (34,1%). Такое позднее время отхода ко сну снижает время ночного сна у школьников до $431,0 \pm 70$, мин (в среднем 7 ч), у студентов — до $402,7 \pm 89,5$ мин (в среднем 6,5 ч) [41, 42].

Одним из последствий сложившегося типа поведения человека, его образа жизни (характера питания, отношения к двигательной активности) является степень соответствия имеющегося веса его оптимальному значению, поскольку несоответствие массы тела нормальному значению (как избыток, так и недостаток массы тела) может способствовать возникновению различных заболеваний. Установлено, что за своим весом следят чуть менее половины 42–48% опрошенных, причем женщины в сравнении с мужчинами делают это достоверно в 1,5–2,0 раза чаще. При анализе причин, вынуждающих следить за весом, выявлено, что основным побудительным моментом, заставляющим контролировать свой вес, у пациентов, имеющих хронические заболевания, является ухудшение состояния здоровья (20–32%), а в группе лиц, не имеющих хронических заболеваний, стремление сохранить стройную фигуру (22–32%), причем у молодых достоверно чаще, чем у лиц более старшего возраста. Отмечено, что лишь 25–37% лиц с избыточным весом стремятся использовать различные методы для его нормализации, что свидетельствует о наличии низкой медицинской активности у значительной части населения. Результаты опроса показали, что среди опрошенных, следующих советам врача, достоверно ($p < 0,05$) больше в 1,5 раза тех, кто следит за своим весом.

Как правило, в качестве меры, способствующей нормализации массы тела, используется изменение образа жизни, в том числе изменение питания и активное внедрение в повседневный быт двигательной активности. Изучение характера питания в одном из экспериментов показало, что 52–58% взрослого населения нарушают режим питания, в том числе у 34–38% опрошенных имеет место нерегулярный прием пищи, у 26–34% он сокращен в течение дня до двух раз, у 23–28% — прием избыточного количества мучных продуктов, соли, копченостей, сладостей и других продуктов. Сравнительный анализ выявил, что среди лиц с хроническими заболеваниями достоверно ($p < 0,05$) в 1,9–2,4 раза больше лиц с различными нарушениями питания, чем среди опрошенных, не имеющих хронических заболеваний.

В случае недостаточной двигательной активности, как правило, имеет место не только появление избыточной массы тела, но и застойные явления в органах малого таза, что способствует развитию нарушений со стороны репродуктивных органов, ухудшению других показателей здоровья ($r = -0,418$; $m = \pm 0,0022$; $p < 0,0001$). Полученные

данные свидетельствуют, что значительная часть населения (74–82%) ведет малоподвижный образ жизни, причем женщин среди них достоверно ($p < 0,05$) в 1,5–2,0 раза больше, чем мужчин.

К одному из важнейших аспектов образа жизни, характеризующих медицинское поведение населения и оказывающих самое непосредственное влияние на здоровье, относится курение. Установлено, что удельный вес курящих среди остального населения колеблется от 28 до 43%. Более половины из числа «курильщиков» (54–62%) выкуривают в сутки до 20 сигарет и имеют стаж курения 5–10 лет, составляя группу со средним уровнем интенсивности курения. Кроме того, рядом с курящими находится 21–37% населения (пассивное курение). В целом с учетом активного и пассивного курения значительная часть населения были отнесены к группе риска, что влечет ухудшение здоровья, особенно подрастающего поколения. Анкетирование по поведенческим факторам риска среди школьников позволило установить, что в настоящее время среди 15-летних подростков регулярно курят 12,7% девушек и 15,1% юношей, пробовали курить 54,6% девушек и 48,1% юношей. Наиболее распространенный возраст начала курения среди юношей — 14 лет, среди девушек — 13 лет, самый ранний возраст составил 6 и 8 лет соответственно. Об употреблении алкоголя 1 раз в месяц и реже указали 32,0% юношей и 29,1% девушек, совсем не употребляют алкоголь 64,1% опрошенных юношей и 58,1% девушек. Анализ распространенности вредных привычек среди подростков и молодежи показывает, что образ жизни мальчиков и девочек практически не различается и девочки подвержены влиянию негативных поведенческих факторов наравне с мальчиками. Получены статистически значимые связи между снижением силы кистей рук и частотой курения ($r = -0,74$; $p < 0,05$), возрастом, в котором начато курение ($r = -0,33$; $p < 0,05$), временем, проводимым за компьютером ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и занятиями спортом ($r = 0,34$; $p < 0,05$) [43].

Анализ результатов исследований, проведенных на кафедре общественного здоровья и здравоохранения РНИМУ им. Н. И. Пирогова, позволил дать комплексную оценку медицинской активности населения. В зависимости от полученной суммы баллов обследованные были распределены на три группы по уровню выраженности изученных критериев. Большинство обследованных лиц трудоспособного возраста (53–57%) относятся к группе со средним уровнем выраженности изученных показателей, каждый четвертый-пятый обследованный (22–26%) вошел в группу с преимущественно неблагоприятными значениями перечисленных выше факторов, лишь каждый пятый (18–22%) респондент имел благоприятные показатели не менее чем по 70% изученных факторов.

Учитывая значимость медицинской активности на состояние показателей здоровья населения, при разработке оздоровительных программ необходимо акцентировать внимание на формирование у населения

более активной медицинской позиции. Тем более, что среди указанных критериев преобладают такие, выполнение которых зависит только от желания и убежденности самих пациентов в необходимости сохранения своего здоровья. В связи с этим программа медико-социальной реабилитации должна включать в первую очередь меры воздействия на управляемые факторы образа жизни, а при ее реализации следует обучать пациентов активизированию позитивных и нивелированию негативных составляющих своей медицинской активности.

Важны сочетание убежденности лиц, принимающих решения по изменению внимания к своему здоровью и здоровью окружающих, и активной роли государства и системы здравоохранения в ориентации населения на укрепление своего здоровья, а также достаточное ресурсное обеспечение для осуществления различных оздоровительных мероприятий [33]. Повышение медицинской грамотности — залог успешной работы с пациентами по изменению их образа жизни. Оно позволит устранить в поведении человека вредные привычки и обратить большее внимание на благоприятные для здоровья особенности образа жизни. Формирование стремления к здоровому образу жизни должно стать базой профилактических программ, стержнем стратегии по охране и укреплению здоровья [44–46].

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении медицинской активности среди населения и уровня медицинской грамотности (коэффициент корреляции между указанными признаками: $r = -0,523$; $m = \pm 0,0024$; $p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рычагом для профилактики является воспитание гигиенических навыков и санитарное просвещение, осуществление которого возлагается на медицинских работников различного уровня. Сюда можно включить беседы у постели пациентов в лечебно-профилактических учреждениях и в семьях, тематические лекции, наглядные средства массовой информации, демонстрации специально подготовленных фильмов, организацию тематических радио- и телепередач. В основу воспитания гигиенических навыков заложено конкретное воплощение различных гигиенических, профилактических программ. Отечественное здравоохранение обладает достаточными ресурсами для выполнения задач профилактической медицины [47–50].

Залогом сохранения жизни и здоровья граждан России является профилактическая модель современного здравоохранения, направленная на предупреждение развития заболеваний в период от младенчества до пожилого и старческого возраста, увеличение продолжительности жизни населения, формирование установок к здоровому образу жизни и создание безопасных условий окружающей среды, воспитания и обучения, профессиональной деятельности.

Литература

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года Указ Президента РФ № 204 от 7 мая 2018 года. Доступно по ссылке: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/>
2. О национальном проекте «Здравоохранение». Брифинг Вероники Скворцовой по завершении заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам. Доступно по ссылке: http://government.ru/dep_news/33207/
3. Лисицын Ю. П., Полунина Н. В. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. М.: Медицина, 2002; 416 с.
4. Онищенко Г. Г. Актуальные задачи гигиенической науки

- и практики в сохранении здоровья населения. Гигиена и санитария. 2015; (3): 5–9.
5. Чучалин А. Г., Онищенко Г. Г., Колосов В. П., Курганова О. П., Тезиков Н. Л., Манаков М. П. и др. Респираторные инфекции у детей: результаты реализации региональной программы вакцинопрофилактики. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016; (4): 197–202.
 6. Андреева Е. Е., Онищенко Г. Г., Клейн С. В. Гигиеническая оценка приоритетных факторов риска среды обитания и состояния здоровья населения г. Москвы. Анализ риска здоровью. 2016; (3): 23–34.
 7. Ракитский В. Н. Проблемы современной гигиены. Гигиена и санитария. 2015; 94 (4): 4–7.
 8. Онищенко Г. Г., Ракитский В. Н., Синода В. А., Трухина Г. М., Луценко Л. А., Сухова А. В. Сохранение здоровья работников при внедрении здоровьесберегающей технологии. Здравоохранение Российской Федерации. 2015; 59 (6): 4–8.
 9. Лисицын Ю. П., редактор. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения в 2 томах. М.: Медицина, 1987; (1); 149 с.
 10. Чемезов А. С. Медико-социальное исследование репродуктивного здоровья беременных женщин и мероприятия по его улучшению [диссертация]. М., 2013.
 11. Авсаджанишвили В. Н., Полунина Н. В., Полунина В. В. Роль медицинской активности в формировании здоровья детей, страдающих болезнями органов дыхания. Вестник РГМУ. 2013; (2): 70–5.
 12. Карповский А. Г. Состояние здоровья, образ жизни и медико-социальная реабилитация населения старшего трудоспособного возраста [диссертация]. М., 2006.
 13. Полунина Н. В., Пшибиева С. В., Аль-Гарахи Т. А., Полунина В. В. Некоторые аспекты сохранения здоровья лиц медико-социального риска с позиции гуманизма. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2007; (1): 54–9.
 14. Полунина Н. В., Гончарова А. В., Костин А. П., Копецкий И. С. Медико-организационные аспекты реабилитации больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями челюстно-лицевой области в амбулаторных условиях. Российский медицинский журнал. 2010; (5): 4–8.
 15. Юмукян А. В. Особенности состояния здоровья и образа жизни юношей-подростков на современном этапе развития общества. Вестник РГМУ. 2012; (1): 75–9.
 16. Полунина Н. В., Курцер М. А., Кутакова Ю. Ю., Чемезов А. С., Черепнина А. Л. Эффективность реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам с неблагоприятным течением беременности. Вестник РГМУ. 2012; (6): 76–80.
 17. Дубович Е. Г., Полунина Н. В., Кешишян Е. С., Сахарова Е. С. Роль психологического состояния родителей в эффективности медико-социальной реабилитации недоношенного ребенка с тяжелыми формами ретинопатии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (1): 104–8.
 18. Маркс К., Энгельс Ф. Сочинения. 1974; 3: 19.
 19. Тимерзянов М. И., Полунина Н. В., Милушкина О. Ю., Пивоваров Ю. П., Полунин В. С., Аль Сабунчи А. А. и др. Гигиеническая оценка условий труда в учреждениях исправительной системы: проблемы и пути решения. Вестник РГМУ. 2017; (6): 42–6.
 20. Агаджанян Н. А., Радыш И. В. Качество и образ жизни студенческой молодежи. Экология человека. 2009; (5): 3–8.
 21. Жабоева С. Л. Организационно-методические основы моделирования персонализированных программ профилактики возраст-ассоциированных заболеваний и оценка их эффективности [диссертация]. М., 2017.
 22. Доронкин М. В. Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья и организации медицинской помощи сотрудникам органов внутренних дел [диссертация]. М., 2007.
 23. Авдеев М. В. Научное обоснование модели профилактической деятельности центров здоровья [диссертация]. СПб., 2015.
 24. Дубович Е. Г. Научное обоснование организации медико-социальной реабилитации детей раннего возраста, родившихся недоношенными [диссертация]. М., 2013.
 25. Скоблина Н. А., Милушкина О. Ю., Татаринчик А. А., Федотов Д. М. Гигиенические проблемы использования информационно-коммуникационных технологий школьниками и студентами. Здоровье населения и среда обитания. 2017; 294 (9): 52–5.
 26. Соломатин Д. В. Медико-социальная реабилитация женщин с нарушениями репродуктивного здоровья (комплексное социально-гигиеническое исследование) [диссертация]. М., 2007.
 27. Максимова Т. М., Лушкина Н. П. Состояние здоровья и проблемы медицинского обеспечения пожилого населения. М.: ПЕР СЭ, 2012; 224 с.
 28. Зиатдинов А. И. Медико-социальные аспекты профилактики заболеваний среди часто болеющих студентов медицинского университета [диссертация]. Казань, 2007.
 29. Кабочкин А. А. Медико-социальное исследование здоровья беременных, рожениц и родильниц в крупном промышленном центре [диссертация]. М., 2015.
 30. Неволин Ю. С. Научное обоснование организации работы межтерриториального центра здоровья для детей [диссертация]. М., 2016.
 31. Зелионко А. В. Обоснование организационно-профилактических мероприятий по совершенствованию системы формирования здоровьесберегающего поведения и улучшения качества жизни населения [диссертация]. СПб., 2007.
 32. Милушкина О. Ю. Закономерности формирования морфофункциональных показателей детей и подростков в современных санитарно-гигиенических и медико-социальных условиях [диссертация]. М., 2013.
 33. Максимова Т. М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. М.: ПЕР СЭ, 2002; 186 с.
 34. Майорова Е. К. Современные особенности заболеваемости детей мегаполиса и пути ее снижения [диссертация]. СПб., 2014.
 35. Агафонов А. И. Гигиенические основы укрепления здоровья детей и подростков методами физического воспитания [диссертация]. Оренбург, 2015.
 36. Нагаев Р. Я. Медико-социальные аспекты охраны здоровья подростков 10–17 лет на уровне субъекта Российской Федерации [диссертация]. М., 2016.
 37. Найденкова Н. Е. Совершенствование организационных технологий профилактической помощи работающему населению в центре здоровья [диссертация]. М., 2016.
 38. Бережной В. Г. Социально-гигиенические аспекты состояния здоровья и условий жизни сельских жителей и обоснование мероприятий по их оздоровлению [диссертация]. М., 2016.
 39. Тюмина О. В., Мельников В. А. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием. М.: Академия естествознания, 2016; 210 с.
 40. Сухарев А. Г., Игнатова Л. Ф., Стан В. В., Шелонина О. А., Цыренова Н. М., Лукашова Ю. А. Медико-социальная оценка образа жизни школьников. Российский педиатрический журнал. 2014; (3): 37–40.
 41. Скоблина Н. А., Милушкина О. Ю., Татаринчик А. А., Федотов Д. М. Место гаджетов в образе жизни современных школьников и студентов. Здоровье населения и среда обитания. 2017; 292 (7): 41–3.
 42. Пивоваров Ю. П., Дагаева З. А., Шеина Н. И. Изучение образа жизни учащихся медико-биологических классов города Москвы. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 264 (3): 13–15.
 43. Милушкина О. Ю. Физическое развитие и образ жизни современных школьников. Вестник РГМУ. 2013; (3): 68–71.
 44. Кононова И. В. Научное обоснование совершенствования организации медицинской и социальной помощи населению старше трудоспособного возраста в субъекте Российской Федерации [диссертация]. Оренбург, 2016.
 45. Осыкина А. С. Социально-гигиеническая оценка состояния здоровья и качества жизни студентов медицинского ВУЗа Удмуртской республики [диссертация]. М., 2016.
 46. Обкин В. С., Скобельщина К. Н., Иванова А. И. Влияние социальных факторов на семейный досуг дошкольника.

- Социологические исследования. 2013; 350 (6): 62–70.
47. Кучма В. Р., Сухарев А. Г. Гигиена детей и подростков как раздел профилактической медицины. Гигиена и санитария. 2015; 94 (6): 66–70.
 48. Стародубов В. И., Сон И. М., Сененко А. Ш., Короткова А. В., Леонов С. А., Цешковский М. С. и др. Общественное здравоохранение и формирование единого профилактического пространства. Менеджер здравоохранения. 2016; (4): 6–13.
 49. Хабриев Р. У., Киргизова Н. С. Новый критерий оценки

общественного здоровья. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н. А. Семашко. 2017; (1): 303–7.

50. Бойцов С. А., Самородская И. В., Семенов В. Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: экономические факторы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (6): 335–9.

References

1. O nacional'nyh celjah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda Ukaz Prezidenta RF #204 ot 7 maja 2018 goda. Dostupno po ssylke: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/>
2. O nacional'nom proekte «Zdravoohranenie». Brifing Veroniki Skvorcovej po zavershenii zasedanija prezidiuma Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federacii po strategicheskomu razvitiyu i prioritetnym proektam. Dostupno po ssylke: http://government.ru/dep_news/33207/
3. Lisicyн JuP, Polunina NV. Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: uchebnik. M.: Medicina, 2002; 416 s.
4. Onishhenko GG. Aktual'nye zadachi gigienicheskoy nauki i praktiki v sohraneni zdorov'ja naselenija. Gigiena i sanitarija. 2015; (3): 5–9.
5. Chuchalin AG, Onishhenko GG, Kolosov VP, Kurganova OP, Tezиков NL, Manakov MP. i dr. Respiratornye infekcii u detej: rezul'taty realizacii regional'noj programmy vakcinoprofilaktiki. Pediatrija. Zhurnal im. GN Speranskogo. 2016; (4): 197–202.
6. Andreeva EE, Onishhenko GG, Klejn SV. Gigienicheskaja ocenka prioritetnyh faktorov riska srede obitanija i sostojanija zdorov'ja naselenija g. Moskvy. Analiz riska zdorov'ju. 2016; (3): 23–34.
7. Rakitskij VN. Problemy sovremennoj gigieny. Gigiena i sanitarija. 2015; 94 (4): 4–7.
8. Onishhenko GG, Rakitskij VN, Sinoda VA, Truhina GM, Lucenko LA, Suhova AV. Sohranenie zdorov'ja rabotnikov pri vnedrenii zdorov'e- i resursosberegajushhej tehnologii. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2015; 59 (6): 4–8.
9. Lisicyн JuP, redaktor. Rukovodstvo po social'noj gigiene i organizacii zdavoohranenija v 2 tomah. M.: Medicina, 1987 (1); 149 s.
10. Chemezov AS. Mediko-social'noe issledovanie reproduktivnogo zdorov'ja beremennyh zhenshhin i meroprijatija po ego uluchsheniju [dissertacija]. M., 2013.
11. Avsadzhanishvili VN, Polunina NV, Polunina VV. Rol' medicinskoj aktivnosti v formirovanii zdorov'ja detej, stradajushhих boleznjami organov dyhanija. Vestnik RGMU. 2013; (2): 70–5.
12. Karpovskij AG. Sostojanie zdorov'ja, obraz zhizni i mediko-social'naja rehabilitacija naselenija starshogo trudosposobnogo vozrasta [dissertacija]. M., 2006.
13. Polunina NV, Pshibieva SV, Al-Garahi TA, Polunina VV. Nekotorye aspekty sohraneniya zdorov'ja lic mediko-social'nogo riska s pozicii gumanizma. Obshhestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij. 2007; (1): 54–9.
14. Polunina NV, Goncharova AV, Kostin AP, Kopeckij IS. Mediko-organizacionnye aspekty rehabilitacii bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevanijami i povrezhdenijami cheljustno-licevoj oblasti v ambulatornyh uslovijah. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2010; (5): 4–8.
15. Jumukjan AV. Osobennosti sostojanija zdorov'ja i obraza zhizni junoshej-podrostkov na sovremennom jetape razvitiya obshhestva. Vestnik RGMU. 2012; (1): 75–9.
16. Polunina NV, Kurcer MA, Kutakova JuJu, Chemezov AS, Cherepnina AL. Jeffektivnost' realizacii meroprijatij po sovershenstvovaniju medicinskoj pomoshhi zhenshhinam s neblagoprijatnym techeniem beremennosti. Vestnik RGMU. 2012; (6): 76–80.
17. Dubovich EG, Polunina NV, Keshishjan ES, Saharova ES. Rol' psihologicheskogo sostojanija roditelej v jeffektivnosti mediko-social'noj rehabilitacii nedonoshennogo rebenka s tjazhelymi formami retinopatii. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012; 57 (1): 104–8.
18. Marks K, Jengel's F. Sochineniya. 1974; 3: 19.
19. Timerzjanov MI, Polunina NV, Milushkina OJu, Pivovarov JuP, Polunin VS, Al Sabunchi AA i dr. Gigienicheskaja ocenka uslovij truda v uchrezhdenijah ispravitel'noj sistemy: problemy i puti reshenija. Vestnik RGMU. 2017; (6): 42–6.
20. Agadzhanjan NA, Radysh IV. Kachestvo i obraz zhizni studencheskoj molodezhi. Jekologija cheloveka. 2009; (5): 3–8.
21. Zhaboeva SL. Organizacionno-metodicheskie osnovy modelirovanija personificirovannyh programm profilaktiki vozrast-associirovannyh zabolevanij i ocenka ih jeffektivnosti [dissertacija]. M., 2017.
22. Doronkin MV. Kompleksnoe social'no-gigienicheskoe issledovanie sostojanija zdorov'ja i organizacii medicinskoj pomoshhi sotrudnikam organov vnutrennih del [dissertacija]. M., 2007.
23. Avdeev MV. Nauchnoe obosnovanie modeli profilakticheskoy dejatel'nosti centrov zdorov'ja [dissertacija]. SPb., 2015.
24. Dubovich EG. Nauchnoe obosnovanie organizacii mediko-social'noj rehabilitacii detej rannego vozrasta, rodivshihhsja nedonoshennymi [dissertacija]. M., 2013.
25. Skoblina NA, Milushkina OJu, Tatarinchik AA, Fedotov DM. Gigienicheskie problemy ispol'zovanija informacionno-kommunikacionnyh tehnologij shkol'nikami i studentami. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2017; 294 (9): 52–5.
26. Solomatin DV. Mediko-social'naja rehabilitacija zhenshhin s narushenijami reproduktivnogo zdorov'ja (kompleksnoe social'no-gigienicheskoe issledovanie) [dissertacija]. M., 2007.
27. Maksimova TM, Lushkina NP. Sostojanie zdorov'ja i problemy medicinskogo obespechenija pozhilogo naselenija. M.: PER SJe, 2012; 224 s.
28. Ziatdinov AI. Mediko-social'nye aspekty profilaktiki zabolevanij sredi chasto bolejuushhих studentov medicinskogo universiteta [dissertacija]. Kazan', 2007.
29. Kabochkin AA. Mediko-social'noe issledovanie zdorov'ja beremennyh, rozhenic i rodil'nic v krupnom promyshlennom centre [dissertacija]. M., 2015.
30. Nevolin JuS. Nauchnoe obosnovanie organizacii raboty mezhterritorial'nogo centra zdorov'ja dlja detej [dissertacija]. M., 2016.
31. Zelionko AV. Obosnovanie organizacionno-profilakticheskikh meroprijatij po sovershenstvovaniju sistemy formirovanija zdorov'esberegajushhego povedenija i uluchshenija kachestva zhizni naselenija [dissertacija]. SPb., 2007.
32. Milushkina OJu. Zakonomernosti formirovanija morfofunkcional'nyh pokazatelej detej i podrostkov v sovremennyh sanitarno-gigienicheskikh i mediko-social'nyh uslovijah [dissertacija]. M.: 2013.
33. Maksimova TM. Sovremennoe sostojanie, tendencii i perspektivnye ocenki zdorov'ja naselenija. M.: PER SJe, 2002; 186 c.
34. Majorova EK. Sovremennye osobennosti zabolevaemosti detej megapolisa i puti ee snizhenija [dissertacija]. SPb., 2014.
35. Agafonov AI. Gigienicheskie osnovy ukreplenija zdorov'ja detej i podrostkov metodami fizicheskogo vospitanija [dissertacija]. Orenburg, 2015.
36. Nagaev RJa. Mediko-social'nye aspekty ohrany zdorov'ja podrostkov 10–17 let na urovne sub'ekta Rossijskoj Federacii [dissertacija]. M., 2016.

37. Najdenova NE. Sovershenstvovanie organizacionnyh tehnologij profilakticheskoj pomoshhi rabotajushhemu naseleniju v centre zdorov'ja [dissertacija]. M., 2016.
38. Berezhnoj VG. Social'no-gigienicheskie aspekty sostojanija zdorov'ja i uslovij zhizni sel'skih zhitelej i obosnovanie meroprijatij po ih ozdorovleniju [dissertacija]. M., 2016.
39. Tjumina OV, Mel'nikov VA. Zdorov'e zhenshin pozdnego reproduktivnogo vozrasta s besplodiem. M.: Akademiya estestvoznaniya, 2016; 210 s.
40. Suharev AG, Ignatova LF, Stan VV, Shelonina OA, Cyrenova NM, Lukashova JuA. Mediko-social'naja ocenka obraza zhizni shkol'nikov. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2014; (3): 37–40.
41. Skoblina NA, Milushkina OJu, Tatarinchik AA, Fedotov DM. Mesto gadzhetov v obraze zhizni sovremennyh shkol'nikov i studentov. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2017; 292 (7): 41–3.
42. Pivovarov JuP, Dagaeva ZA, Sheina NI. Izuchenie obraza zhizni uchashhihsja mediko-biologicheskikh klassov goroda Moskvy. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2015; 264 (3): 13–15.
43. Milushkina OJu. Fizicheskoe razvitie i obraz zhizni sovremennyh shkol'nikov. Vestnik RGMU. 2013; (3): 68–71.
44. Kononova IV. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya organizacii medicinskoj i social'noj pomoshhi naseleniju starshe trudosposobnogo vozrasta v sub'ekte Rossijskoj Federacii [dissertacija]. Orenburg, 2016.
45. Osykina AS. Social'no-gigienicheskaja ocenka sostojanija zdorov'ja i kachestva zhizni studentok medicinskogo VUZh Udmurtskoj respubliky [dissertacija]. M., 2016.
46. Obkin VS, Skobelcina KN, Ivanova AI. Vlijanie social'nyh faktorov na semejnij dosug doskol'nika. Sociologicheskie issledovanija. 2013; 350 (6): 62–70.
47. Kuchma VR, Suharev AG. Gigiena detej i podrostkov kak razdel profilakticheskoj mediciny. Gigiena i sanitarija. 2015; 94 (6): 66–70.
48. Starodubov VI, Son IM, Senenko ASH, Korotkova AV, Leonov SA, Ceshkovskij MS i dr. Obshhestvennoe zdravoohranenie i formirovanie edinogo profilakticheskogo prostranstva. Menedzher zdravoohraneniya. 2016; (4): 6–13.
49. Habriev RU, Kirgizova NS. Novyj kriterij ocenki obshhestvennogo zdorov'ja. Bjuliten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja im. NA Semashko. 2017; (1): 303–7.
50. Bojcov SA, Samorodskaja IV, Semenov VJu. Vlijanie medicinskih i nemedicinskih faktorov na smertnost' naselenija: jekonomicheskie faktory. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. 2016; 24 (6): 335–9.

ДОРСОПАТИИ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И. Н. Денисов¹, Т. В. Заугольников¹, Т. С. Попова^{1,2}✉, Т. Е. Морозова¹

¹ Кафедра общей врачебной практики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

² ООО Клиника «Первый доктор», Москва

Лечебно-профилактические мероприятия по ранней диагностике дорсопатий являются актуальной задачей врачей первичного звена здравоохранения. Это обусловлено тем, что сочетание дорсопатий с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) формирует коморбидность, которая неблагоприятно влияет на их течение и исходы, увеличивает обращаемость населения за медицинской помощью, ухудшает качество жизни пациентов. Целью работы было определить значение профилактических осмотров в диагностике дорсопатий, сопутствующих ХНИЗ, и выявлении факторов риска (ФР). Проведен ретроспективный анализ базы данных амбулаторных карт пациентов сельской амбулатории Тверской области за 2015–2017 гг. Исследовали распространенность дорсопатий и ФР ХНИЗ. При статистической обработке применяли точный критерий Фишера и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (КРКС). Было показано, что дорсопатия чаще всего сочеталась с артериальной гипертензией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, имеет сильную корреляционную связь с сопутствующими ХНИЗ (КРКС = 0,506); возрастом (КРКС = 0,383); более слабую с гиподинамией (КРКС = 0,146) и слабую с видом деятельности пациента (интеллектуальным или физическим трудом) (КРКС = 0,07). Профилактические осмотры улучшают диагностику дорсопатии — число выявляемых случаев заболевания растет с увеличением количества обследуемых в рамках профилактических осмотров пациентов. Таким образом, необходимо шире проводить профилактические осмотры для работающего населения с целью раннего выявления дорсопатии и эффективной ее профилактики.

Ключевые слова: профилактические осмотры, дорсопатия, факторы риска, коморбидность, жители села

Благодарности: главному врачу Мокшинской амбулатории Конаковского района Тверской области Л. В. Тяжеловой за содействие при сборе материала для статьи и предоставление помещения для работы с документацией.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Сергеевна Попова
Северный бульвар, д. 7Б, г. Москва, 127566; bluesfinks@mail.ru

Статья получена: 06.09.18 **Статья принята к печати:** 05.11.18

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.065

DORSOPATHIES: ROUTINE CHECKUPS AS A PROCEDURE NECESSARY FOR EARLY DIAGNOSTICS, RISK FACTORS AND COMORBIDITIES IDENTIFICATION

Denisov IN¹, Zaugolnikova TV¹, Popova TS^{1,2}✉, Morozova TE¹

¹ Department of General practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

² First Doctor clinic, Moscow

Early detection of dorsopathies is an urgent task for primary care physicians, since such conditions can combine with other chronic noncommunicable diseases (NCD) and adversely affect the course all comorbidities, consequently disimproving the quality of life of patients and increasing the frequency of their requests for medical assistance. This study aimed to determine the value of routine checkups in the context of detection of dorsopathies, NCD, and identification of risk factors (RF). We have retrospectively analyzed the patient records database of a rural outpatient clinic in the Tver region (years 2015 to 2017). The prevalence of dorsopathies and NCD RF were the subjects investigated. Fisher's exact test and Spearman's rank correlation coefficient (SRCC) were applied for the purposes of statistical processing of the results. We discovered that dorsopathy most often was a comorbidity to arterial hypertension and gastrointestinal tract diseases; it was strongly related to the NCD (SRCC = 0.506), age (SRCC = 0.383), slightly less so — to hypodynamia (SRCC = 0.146), type of the patient's occupation (intellectual or physical labor) (SRCC = 0.07). Routine checkups improve the rate of detection of dorsopathy: the more patients undergo such examinations, the more cases of dorsopathy are diagnosed. Thus, it is necessary to increase the number of working people attending the checkups in order to detect dorsopathies early and prevent them effectively.

Keywords: preventive medical examination, dorsopathy, risk factors, comorbidity, village resident.

Acknowledgment: authors of the study express their gratitude to L.V. Tyazhelova, head physician of the Mokshino outpatient clinic (Konakovo district, Tver region) for assistance in collecting material for the article and providing a room to work with the papers

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatyana S. Popova
Severnoy Boulevard, 7B, Moscow, 127566; bluesfinks@mail.ru

Received: 06.09.18 **Accepted:** 05.11.18

DOI: 10.24075/brsmu.2018.065

Профилактика и лечение хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) обозначены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как приоритетный проект второго десятилетия XXI в., направленный на улучшение качества жизни населения мира [1]. Профилактическая работа проводится по двум основным направлениям: формирование здорового образа жизни и ранняя диагностика ХНИЗ, выявление факторов риска (ФР) ХНИЗ с последующей своевременной коррекцией. Второе направление осуществляется в рамках системы здравоохранения. Особенная роль возлагается на врачей первичного звена: врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики (семейных врачей), профилактическая работа которых должна занимать не менее 30–40% их рабочего времени [2].

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС) широко распространены и включают более 150 различных заболеваний и синдромов, обычно связанных с болью и нарушением работы костно-мышечного аппарата. В развитых странах эти заболевания являются одной из самых частых причин инвалидности в силу старения демографических групп, проживающих на наиболее густонаселенных территориях. ВОЗ в 2000 г. объявила Международную декаду костно-суставных заболеваний (The Bone and Joint Decade 2000–2010), призванную привлечь внимание общественности всех стран мира к существующей проблеме. В рамках декады большое значение придавалось изучению медико-социальной и экономической нагрузки на общество заболеваний опорно-двигательного аппарата, всестороннему осмыслению ФР, которые оказывают влияние на формирование костно-мышечной патологии, ее прогрессирование, и наличие сопутствующей патологии (коморбидности) [3]. По данным, опубликованным в 2016 г., каждый третий житель Европы, жалующийся на боли в мышцах, костях и суставах, отмечает ограничение движений. Различия по этому показателю между странами составляют от 18% в Ирландии до 46% в Хорватии [4]. Боль в области поясницы является наиболее распространенной жалобой, о которой сообщают 11% всех пациентов. В два раза чаще боль встречается у пожилых людей (в возрасте 55 лет и старше). Чаще у женщин (37%), чем у мужчин (27%) [4].

В связи с демографическими изменениями (старение населения) и связанными с образом жизни ФР ХНИЗ прогнозируется дальнейшее увеличение роста этой группы патологий. БКМС часто сочетаются с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Сложность лечения больных с такой коморбидностью составляет одну из причин повышенной летальности этих пациентов [5, 6].

Целью работы было определить значение профилактических осмотров в ранней диагностике дорсопатии, выявлении сопутствующих ХНИЗ и их ФР.

Таблица. Количественные показатели профилактических осмотров взрослого населения и выявленных случаев дорсопатии в Мокшинской амбулатории в период с 2011 по 2016 г.

Показатели	Период отчетности, год					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Численность прикрепленного населения, чел.	2237	2216	2217	2206	2217	2202
Количество посещений амбулатории, раз	6122	6640	5587	5963	6784	5963
Количество профилактических осмотров, раз	1033	1128	1033	1493	1776	1493
Выявленные случаи дорсопатии, чел.	257	253	281	299	327	347
Количество лиц с дорсопатией, находящихся под диспансерным наблюдением на конец отчетного года, чел.	257	263	280	299	324	345

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали отчетные формы Мокшинской сельской амбулатории двух участков врачей общей практики Конаковского района Тверской области: основные показатели 2011–2016 гг.: годовые отчеты (формы 30, 12), «Медицинские карты амбулаторного больного» (УФ № 025/у); «Контрольные карты диспансерного наблюдения» (УФ № 030/у); «Карты учета дополнительной диспансеризации работающего гражданина» (УФ № 131/у-ДД-10) и другие учетные формы профилактических и дополнительных диспансеризаций работающих граждан. Был выполнен ретроспективный анализ базы данных за 2015–2017 гг. Для анализа возрастных особенностей формирования коморбидности у пациентов с дорсопатиями из общей базы данных были отобраны 1203 карты больных с диагнозом дорсопатии. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, наличие диагноза дорсопатии, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, отсутствие установленного ранее диагноза дорсопатии. У этих больных анализировали следующие показатели: время появления первых жалоб, дата постановки диагноза дорсопатии, наличие ФР и присутствие сопутствующих заболеваний.

Протокол исследования № 10–16 от 9 ноября 2016 г. одобрен местным комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Деление на возрастные группы и категории проводили согласно классификации ВОЗ: молодой (18–44 года), средний (44–60 лет), пожилой (60–75 лет), старческий (75–90 лет), долгожители (90+ лет).

Диагностические критерии ФР и патологических состояний и заболеваний устанавливали согласно критериям, рекомендованным Приложением № 2 Приказа Минздрава России от 3 декабря 2012 г. № 1006н.

Статистическая обработка

При планировании работы величину выборки пациентов Мокшинской амбулатории определяли при помощи модулей Sample size программ COMPARE 2 3.85 и DESCRIBE 3.18 пакета WinPEPI© 11.65 (автор и правообладатель программ JH Abramson). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием точного критерия Фишера. Для изучения связи между дорсопатией и ФР, другими ХНИЗ использовали КРКС. Пороговое значение статистической значимости составляло 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С увеличением количества обследованных на профилактических осмотрах увеличивается выявление

дорсопатии даже при уменьшении активных посещений амбулатории и количества прикрепленных к амбулатории пациентов (на 2,6% (159 человек) и на 1,6% (35 человек) соответственно) (таблица; рис. 1 и 2).

Распространенность ФР ХНИЗ с учетом гендерного деления у 1203 жителей сельской местности (540 мужчин и 663 женщины) представлена на рис. 3. Наиболее распространенными ФР у мужчин были курение (73%) и гиперхолестеринемия (ГХС) (17,3%). Преобладающим ФР у женщин была избыточная масса тела (39,8%).

По распространенности артериальная гипертензия (АГ) заняла 1-е место: 516 пациентов (42,9% из всех обследованных, 42 892,76 случаев на 100 000 человек). Из них 207 мужчин (38,3% из всех обследованных мужчин) и 309 женщин (46,6% из всех обследованных женщин). Гендерные различия статистически значимы ($p = 0,004$). Дорсопатия по распространенности заняла 2-е место. Эта патология диагностирована у 347 пациентов (28,8% от общего числа обследуемых) и составила 28 844,56 случаев на 100 000 человек. Из них 147 мужчин (27,2% из всех обследованных мужчин) и 200 женщин (30,2% из всех обследованных женщин). Гендерные различия статистически незначительны ($p = 0,277$). На 3-м месте по распространенности были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЗЖКТ) (кроме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки): 141 пациент (11,7% из всех обследованных, 11 720,69 случаев на 100 000 человек). Из них 44 мужчины (8,1% из всех обследованных мужчин) и 97 женщин (14,6% из всех обследованных женщин).

Гендерные различия статистически значимы ($p = 0,001$) (рис. 4). В 2016 г. среди молодых пациентов (18–44 лет) дорсопатия зарегистрирована у 83 человек (23,9% из всех больных дорсопатией); у пациентов среднего возраста (44–60 лет) — 127 случаев (36,6%); пожилого возраста (60–75 лет) и старше — 137 случаев (39,5%).

В разные годы с 2011 по 2016 г. 99,1–100% пациентов с установленным диагнозом «дорсопатия» состояли на диспансерном учете у врача общей практики Мокшинской амбулатории (см. таблицу).

У 31,7% пациентов дорсопатия встречалась в виде единственного имеющегося заболевания; в сочетании с одним заболеванием — 28,5%; двумя и более заболеваниями — 40% (от общего числа пациентов с дорсопатией).

Чаще всего дорсопатия сочеталась с АГ — 191 случай (55,0% из всех больных дорсопатией), ЗЖКТ (кроме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки) — 67 случаев (19,3%). Реже сопутствующим заболеванием были ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 33 (9,5% от всех больных дорсопатией), ожирение — 27 (7,8%), сахарный диабет (СД) — 20 (5,8%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 17 (4,9%), хронические заболевания органов дыхания (ХЗОД) — 15 (4,3%). При всех перечисленных сопутствующих заболеваниях, кроме ИБС, дорсопатией преимущественно болеют женщины. У пациентов с дорсопатией в сочетании с СД или ожирением количество болеющих женщин значительно превышает число мужчин: 2,7% мужчин и 8,0% женщин (при наличии

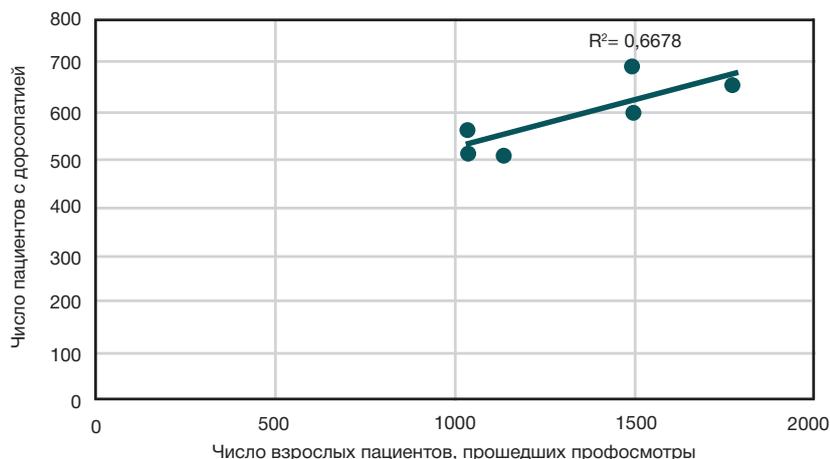


Рис. 1. Увеличение числа пациентов с дорсопатией в зависимости от увеличения пациентов, обследуемых в ходе профосмотров в 2011–2016 гг.

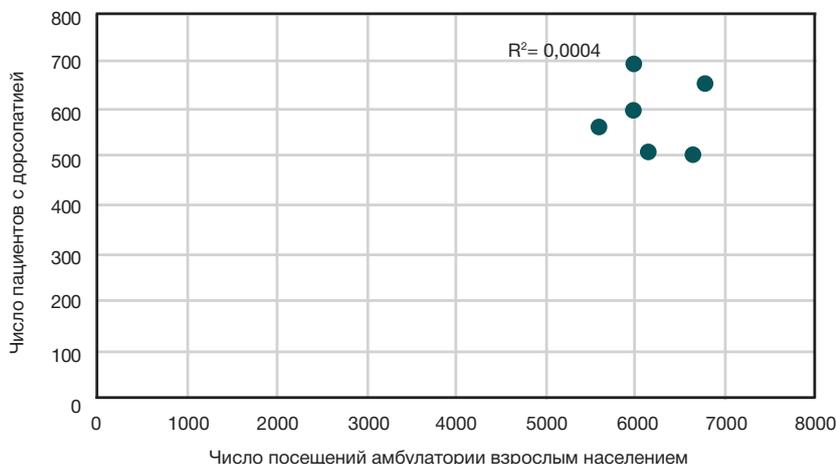


Рис. 2. Точечная диаграмма распределения числа пациентов с дорсопатией и количеством активных посещений Мокшинской амбулатории взрослыми пациентами в 2011–2016 гг.

СД) и 1,4% мужчин и 12,5% женщин (при сопутствующем ожирении). Сочетание дорсопатии и ИБС распространено в равной степени среди мужчин и женщин (9,5%).

Значения КРКС между дорсопатией и ФР ХНИЗ в исследуемой популяции на селе в 2016 г. представлены на рис. 5. Наиболее сильная прямая корреляционная связь прослеживается между дорсопатией и наличием у пациента сопутствующих ХНИЗ (КРКС = 0,506); дорсопатией и возрастом (КРКС = 0,383). Более слабую прямую корреляционную связь дорсопатия имеет с гиподинамией (КРКС = 0,146) и еще меньше она зависит от вида деятельности пациента (интеллектуального или физического труда) (КРКС = 0,07). Сильную обратную корреляционную связь дорсопатия имеет с отсутствием сопутствующей патологии (КРКС = -0,406); слабую обратную корреляционную связь со злоупотреблением алкоголя (КРКС = -0,006). В исследуемой выборке пациентов с дорсопатией (347 пациентов) гендерные различия не были статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В Российской Федерации (РФ) в 2016 г. по классу БКМС (по МКБ-10: М00-М99), в которые входит дорсопатия, была зарегистрирована заболеваемость в 2953,2 случаях на 100 000 человек (в общем по стране) и в 9402,5 случаях

на 100 000 человек сельского населения. В Центральном федеральном округе этот показатель составил 8707,4 случая на 100 000 человек сельского населения. По Тверской области в 2016 г. — 11 179,5 случаев на 100 000 человек сельского населения [7]. Таким образом, данные по дорсопатии в Мокшинской сельской амбулатории (28 844,56 случаев на 100 000 человек) в 2016 г. выше в 3,1 раза среднестатистических показателей по классу БКМС (куда входит дорсопатия), выявленных в РФ среди сельского населения, и в 3,3 раза выше этого показателя по Центральному федеральному округу среди сельского населения. Численность сельских жителей старше трудоспособного возраста в РФ с 2004 по 2013 г. возросла на 2,5% и продолжает увеличиваться [8]. Тверская область входит в перечень субъектов РФ с наибольшей долей (в %) лиц старше трудоспособного возраста в структуре сельского населения и занимает 2-е место в Центральном федеральном округе по этому показателю (на 1 января 2016 г.): 32,4% [9]. Высокую частоту дорсопатии в исследуемой популяции можно объяснить старением населения (по нашим данным, наиболее сильная прямая корреляционная связь наблюдается между дорсопатией и возрастом (КРКС = 0,383) (рис. 4).

Статистические данные Мокшинской амбулатории по дорсопатии (28 844,56 случаев на 100 000 человек) в 2,6 раз выше, чем в среднем по Тверской области по классу

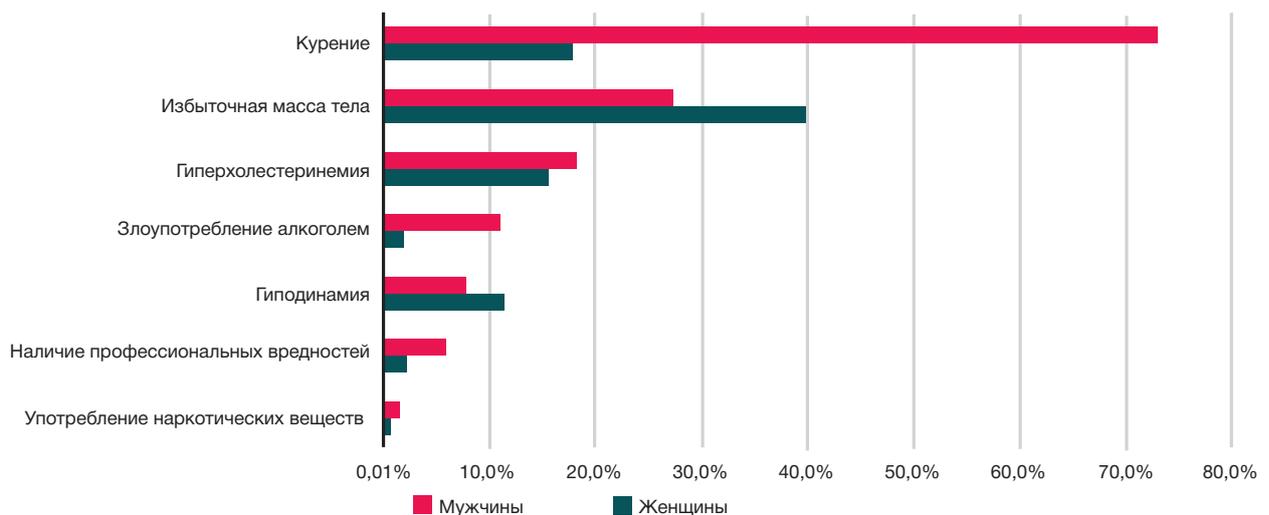


Рис. 3. Распространенность ФР с учетом гендерных признаков у 1203 жителей сельской местности. За 100% взято 540 мужчин и 663 женщины. ГД — гиподинамия, ГХС — гиперхолестеринемия, ЗА — злоупотребление алкоголем, ИМТ — избыточная масса тела

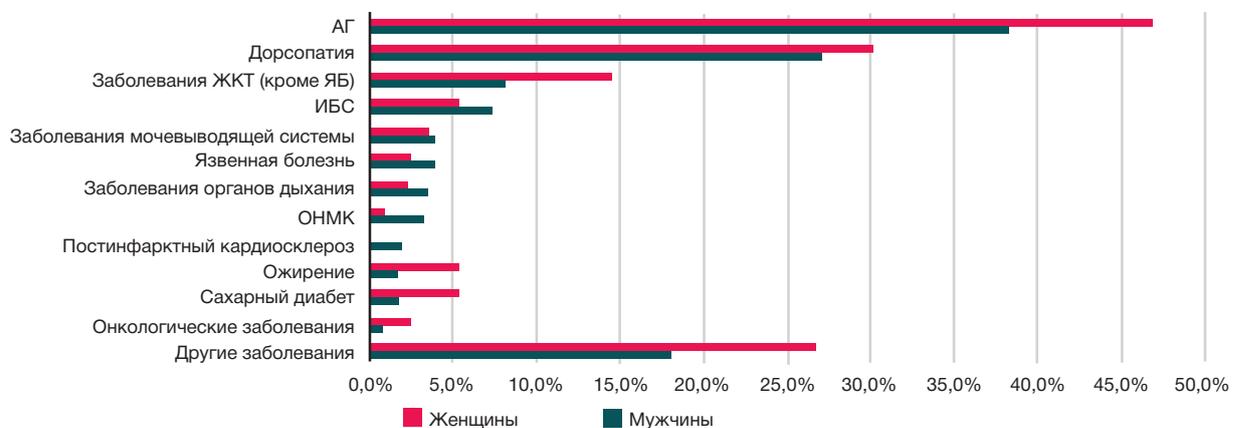


Рис. 4. Структура ХНИЗ у 1203 жителей сельской местности. За 100% взято 540 мужчин и 663 женщины. АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ (кроме ЯБ) — заболевания желудочно-кишечного тракта (кроме ЯБ), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ХЗМС — хронические заболевания мочевыводящей системы, ХЗОД — хронические заболевания органов дыхания, ЯБ — язвенная болезнь

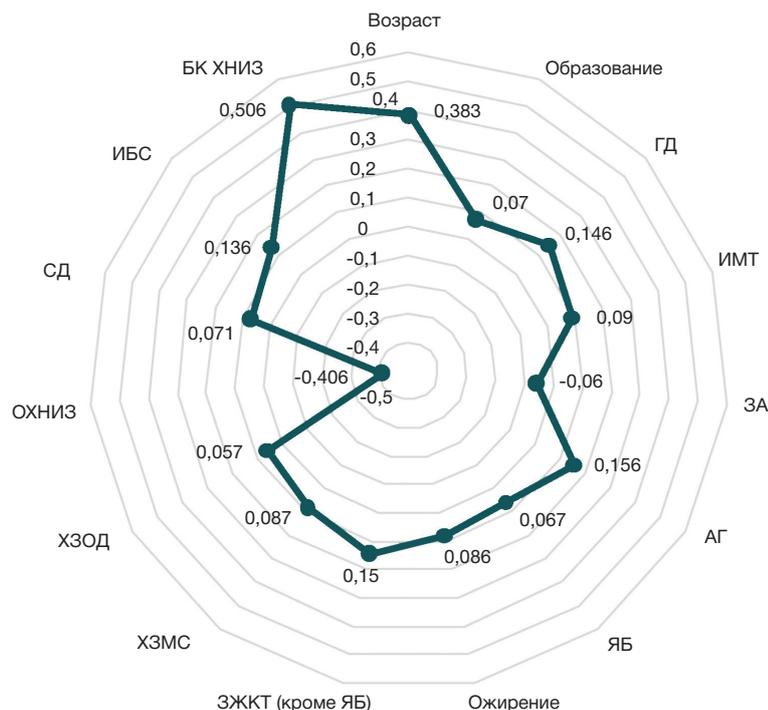


Рис. 5. Значения коэффициентов ранговой корреляции Спирмана между дорсопатией и другими факторами в исследуемой популяции сельских жителей. АГ — артериальная гипертензия, ГД — гиподинамия, ЗА — злоупотребление алкоголем, ЗЖКТ (кроме ЯБ) — заболевания желудочно-кишечного тракта (кроме ЯБ), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — избыточная масса тела, БК ХНИЗ — большое количество хронических неинфекционных заболеваний, ОХНИЗ — отсутствие хронических неинфекционных заболеваний, СД — сахарный диабет, ХЗМС — хронические заболевания мочевыводящей системы, ХЗОД — хронические заболевания органов дыхания, ЯБ — язвенная болезнь

БКМС среди сельского населения, по данным Росстата за 2016 г. [7]. Такие показатели по дорсопатии нуждаются в дальнейшем исследовании этого заболевания и выявлении причин его распространения в данной популяции.

На международном уровне нет единого общепринятого определения и качества оценки дорсопатии. Чаще всего она входит в состав исследований по хронической боли опорно-двигательного аппарата (ХБОДА) — боль длительностью не менее трех месяцев в течение прошедшего года. Самыми большими тиражируемыми кросс-секционными исследованиями, использующими идентичные вопросы для изучения распространенности ХБОДА, являются исследования, проведенные в Норвегии среди взрослого населения в возрасте 20 лет и старше в 1995–1997 гг. (N = 92,936) и 2006–2008 гг. (N = 94,194): распространенность ХБОДА значительно увеличилась в течение 11 лет, была выше у женщин пожилого возраста (50 лет и старше), у «курильщиков» и пациентов с ожирением. Наиболее заметный рост распространенности ХБОДА в течение 11 лет был среди участников в возрасте 20–29 лет. Рост ХБОДА был статистически значим среди обоих полов и объяснялся у молодых пациентов распространением гиподинамии за счет использования компьютеров и мобильных телефонов [10]. Данные этого исследования совпадают с нашими результатами по Мокшинской сельской амбулатории в 2016 г.

В Республике Беларусь в 2011 г. распространенность дорсопатии составила $8008,5 \pm 4804,6$ случаев на 100 000 человек (в зависимости от региона) [11]. Даже при максимальном показателе распространенности дорсопатии в Беларуси (12813,1 случай на 100 000 человек) данные Мокшинской амбулатории за 2011 г. в 1,7 раз больше (21366,34 случая на 100 000 человек).

Интересна работа американских ученых по определению тензора структуры трабекулярной костной

ткани [12]. Исследование доказывает связь БКМС с гиподинамией (в нашей популяции КРКС между двумя этими показателями равен 0,146). Ссылаясь на закон Вольфа, экспериментальным методом авторы доказали, что для правильного формирования костной структуры важно наличие умеренной нагрузки на костно-мышечный аппарат.

Для проведения вторичной профилактики дорсопатии рекомендуют организовывать школы для пациентов с болью в спине [13]. На занятиях необходимо объяснять важность умеренной двигательной активности, максимального исключения ФР ХНИЗ [14, 15], лечения сопутствующей патологии и физиотерапевтического лечения. Такие школы активно работают во многих странах, например в Австралии [16].

Выводы

В структуре ХНИЗ жителей сельской местности Тверской области дорсопатия занимает 2-е место как у пациентов занимающихся тяжелым физическим трудом, так и у людей умственного труда. Результаты исследования продемонстрировали, что профилактические осмотры увеличивают выявляемость дорсопатии и ФР ХНИЗ даже при уменьшении числа посещений амбулатории и являются эффективным инструментом для проведения первичной и вторичной профилактики дорсопатии.

Дорсопатии имеют сильную корреляционную связь с сопутствующими ХНИЗ, возрастом; более слабую — с гиподинамией и слабую — с видом деятельности пациента (интеллектуальным или физическим трудом). Среди пациентов с дорсопатией в сочетании с СД или ожирением количество болеющих женщин значительно превышает количество мужчин. Сочетание дорсопатии с ИБС распространено в равной степени среди мужчин и женщин.

При ведении пациентов с дорсопатией на сельском врачебном участке врачам общей практики рекомендовано организовывать школы для пациентов с болью в спине, в которых нужно объяснять пациентам необходимость умеренной двигательной активности, исключения ФР ХНИЗ, лечения коморбидных заболеваний; важность

физиотерапевтического лечения. В образовательные программы врачей общей практики должны быть включены вопросы ведения пожилых пациентов, проживающих в сельской местности, и влияния малоподвижного образа жизни, связанного с компьютеризацией общества, на развитие дорсопатии.

Литература

1. Здоровье-2020: основы европейской политики и стратегия для XXI века. Доступно по ссылке: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf.
2. Бойцов С. А., Чучалин А. Г., редакторы. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013; 136.
3. WHO Scientific Group. Burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Technical Report Series. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003: 1–218. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42721>.
4. EUMUSC.NET. Musculoskeletal Health in Europe. Available from: <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/30%20August%20Final%20draft%20report.pdf> [accessed 10 April 2016].
5. Мазуров В. И., Лесняк О. М., редакторы. Остеоартрит. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-нот, 2017; с. 51–78.
6. Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. и др. Артериальная гипертензия, связанная с соматической патологией, в современной практике внутренних заболеваний. Здоровье. 2014; 6 (1): 94–8.
7. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник Росстат. М., 2017; 170.
8. Шляфер С. И. Оценка состояния здоровья сельского населения старше трудоспособного возраста в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014; (5): 13–19.
9. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2017 г. Бюллетень. Доступно по ссылке: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094.
10. Hagen K, Linde M, Heuch I, Stovner LJ, Zwart JA. Increasing prevalence of chronic musculoskeletal complaints: a large 11-year follow-up in the general population (HUNT 2 and 3). *Pain Med.* 2011; 12 (11): 1657–66. DOI:10.1111/j.1526-4637.2011.01240.x.
11. Антипова С. И., Валькевич В. П., Антипов В. В., Савина И. И. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в Беларуси — проблема здоровья и качества жизни. Медицинские новости. 2013; (5): 50–55.
12. Киченко А. А., Тверье В. М., Няшин Ю. И., Заборских А. А. Экспериментальное определение тензора структуры трабекулярной костной ткани. Российский журнал биомеханики. 2011; 4 (54): 78–93.
13. Острая неспецифическая боль в спине. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). 2015; 15 с. Доступно по ссылке: <http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%92%D0%9E%D0%9F30.PDF>.
14. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. В книге: Насонов Е. Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 339–59.
15. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 37–39. Доступно по ссылке: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
16. Parreira P1, Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Koes BW, Poquet N, et al. Back Schools for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Aug 3; 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011674.pub2.

References

1. Zdorov'e-2020: osnovy evropejskoj politiki i strategija dlja XXI veka. Dostupno po ssylke: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf.
2. Bojcov SA, Chuchalin AG, redaktory. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnyh zabojevanij. Rekomendacii. M., 2013; 136.
3. WHO Scientific Group. Burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Technical Report Series. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003: 1–218. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42721>.
4. EUMUSC.NET. Musculoskeletal Health in Europe. Available from: <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/30%20August%20Final%20draft%20report.pdf> [accessed 10 April 2016].
5. Mazurov VI, Lesnjak OM, redaktory. Osteoartrit. Revmatologija. Farmakoterapija bez oshibok: rukovodstvo dlja vrachej. M.: E-noto, 2017; с. 51–78.
6. Nikolaev JuA, Mitrofanov IM, Poljakov VJa i dr. Arterial'naja gipertenzija, svjazannaja s somaticheskoi patologiej, v sovremennoj praktike vnutrennih zabojevanij. Zdorov'e. 2014; 6 (1): 94–8.
7. Zdravooxranenie v Rossii. 2017: Statisticheskij sbornik Rosstat. M., 2017; 170.
8. Shljafer SI. Ocenka sostojanija zdorov'ja sel'skogo naselenija starshe trudospobnogo vozrasta v Rossijskoj Federacii. Problemy social'noj gigieny, zdavooxranenija i istorii mediciny. 2014; (5): 13–19.
9. Chislennost' naselenija Rossijskoj Federacii po polu i vozrastu na 1 janvarja 2017 g. Bjulleten'. Dostupno po ssylke: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094.
10. Hagen K, Linde M, Heuch I, Stovner LJ, Zwart JA. Increasing prevalence of chronic musculoskeletal complaints: a large 11-year follow-up in the general population (HUNT 2 and 3). *Pain Med.* 2011; 12 (11): 1657–66. DOI:10.1111/j.1526-4637.2011.01240.x.
11. Antipova SI, Valkevich VP, Antipov VV, Savina II. Bolezni kostno-myshechnoj sistemy i soedinitel'noj tkani v Belarusi — problema zdorov'ja i kachestva zhizni. Medicinskie novosti. 2013; (5): 50–55.
12. Kichenko AA, Tver'e VM, Njashin Jul, Zaborskih AA. Jeksperimental'noe opredelenie tenzora struktury trabekuljarnoj kostnoj tkani. Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2011; 4 (54): 78–93.
13. Ostraja nespecificeskaja bol' v spine. Rukovodstvo dlja vrachej obshhej praktiki (semejnyh vrachej). 2015, 15 s. Dostupno po ssylke: <http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%92%D0%9E%D0%9F30.PDF>.
14. Karateev AE, Nasonov EL. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov pri revmaticheskikh zabojevanijah.

- V knige: Nasonov EL, redaktor. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija. M.: GJeOTAR-Media, 2017; s. 339–59.
15. Komorbidnaja patologija v klinicheskoj praktike. Klinicheskie rekomendacii. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija Associacija vrachej obshhej praktiki (semejnyh vrachej). Sekcija «Sochetannye patologii». Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2017; 16 (6): 37–39. Dostupno po ssylke: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
16. Parreira P1, Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Koes BW, Poquet N, et al. Back Schools for chronic non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2017; Aug 3; 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011674.pub2.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

И. С. Копецкий¹, П. С. Виргильев^{1✉}, Л. В. Побожьева¹, И. Н. Ступаков²

¹ Стоматологический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва.

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева

В настоящее время в стоматологии существует множество методов, позволяющих спрогнозировать эффективность лечения, срок службы реставрации и риск появления нового кариозного поражения зубов, но в отечественной литературе нет результатов оценки клинической эффективности большинства методик. На основании анализа литературных данных была выбрана методология CAMBRA для определения риска развития кариеса. Целью исследования было определить эффективность данной методики, а также составить наиболее эффективный план лечения. Были обследованы 126 пациентов молодого возраста без сопутствующей соматической патологии, их разделили на основную и контрольную группы, основную группу разделили на 3 подгруппы, в зависимости от риска развития кариеса. Всем пациентам провели санацию полости рта по разработанной и классической методике соответственно. Через 12 месяцев на повторном осмотре в основной группе у 34 (43,5%) пациентов появился новый кариозный процесс. У 40 (51,3%) человек были выявлены заболевания пародонта. В контрольной группе у 25 (52,1%) пациентов появились кариозные полости, 28 (58,3%) имели патологию тканей пародонта. Исследование показывает, что CAMBRA и разработанная методика позволяют снизить прирост кариеса у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: риск развития кариеса, CRA, CAMBRA, прогноз лечения, планирование лечения, ИГР-У, КПУ, CPITN, пломбирочный материал

✉ **Для корреспонденции:** Павел Сергеевич Виргильев
ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, г. Москва, 117997; Vivisector25@yandex.ru

Статья получена: 04.07.2018 **Статья принята к печати:** 03.09.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.070

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF MEDICAL AND ORGANIZATIONAL CARIES PREVENTION MEASURES DESIGNED FOR WORKING POPULATION

Kopetsky IS¹, Virgilyev PS^{1✉}, Pobozhieva LV¹, Stupakov IN²

¹ Faculty of Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery

Today, a dentist can make use of any of the multitude of methods to forecast treatment effectiveness, restoration lifetime, new caries lesions development risks. However, at the national level we see no studies dedicated to evaluation of clinical effectiveness of the majority of those methods. Having analyzed the available literature, we selected CAMBRA caries development risk assessment method and made it a goal of this study to evaluate its effectiveness while also seeking to develop the most effective treatment plan. We examined 126 young adults without concomitant somatic pathologies and divided them into treatment and control groups; treatment group was then further subdivided into 3 groups depending on the risk of caries development. All patients had their teeth and tissues of the oral cavity treated following the developed and the classic plans, accordingly. After 12 months, follow-up examinations of the treatment group revealed new caries lesions in 34 (43.5%) patients, while 40 (51.3%) were diagnosed with periodontal diseases. In the control group, we found new cavities on the teeth of 25 (52.1%) patients and periodontal pathologies in 28 (58.3%) study participants. This research shows that CAMBRA and the developed treatment plan can decrease the rate of caries development in young adults.

Keywords: caries risk assessment, CRA, CAMBRA, treatment prognosis, OHI-S, CPE, CPITN, filling material

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel S. Virgilyev
Ostrovityanova 1, build. 7, Moscow, 117997; Vivisector25@yandex.ru

Received: 04.07.2018 **Accepted:** 03.09.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.070

Интенсивность кариеса зубов (индекс КПУ, сокращение от «кариес–пломба–удаление») у жителей России в возрасте 35–44 лет составляет 14,4 (высокий уровень интенсивности кариеса) и имеет тенденцию к росту [1], несмотря на проводимые профилактические программы и мероприятия. При первичном осмотре пациентов с множественным кариесом индекс КПУ необъективен, так как при одинаковом его значении клиническая картина

может быть совершенно разной. Нельзя достоверно утверждать, что после лечения у пациента не будет рецидивирующего или вторичного кариеса [2].

По мнению ряда авторов, для объективной оценки состояния полости рта необходимо определить индекс КПУ, индекс гигиены, степень тяжести течения кариеса зубов, проанализировать ортопантомограмму (ОПТГ) и провести тщательный инструментальный осмотр

межзубных промежутков на наличие скрытых кариозных полостей, а также оценить пародонтологический статус [3, 4].

На сегодняшний день существует множество методов, позволяющих спрогнозировать риск возникновения новых кариозных поражений. Это компьютерные программы, высчитывающие риск развития кариеса на основании данных пациента («Кариограмма», «Профиль риска»); статистические методы (индекс уровня интенсивности кариеса, УИК); методы определения физико-химических свойств слюны: вязкости, pH, скорости секреции (Salivary multi test meter) и буферной емкости (Saliva check-buffer); тесты, позволяющие определить примерное количество микроорганизмов, играющих ведущую роль в образовании кариозного процесса (например, Streptococcus mutans (Saliva check-mutans, Clinpro cario L-Pop (3M); тест Dentocult SM) или Lactobacilli (тест Dentocult LB)); тесты на определение pH, зрелости и количества зубного налета (Plaque indicator kit) [5, 6]; еще одним из методов является анкетирование (caries risk assessment, CRA) [7].

Дополнительно к анкетированию некоторые специалисты применяют Clinpro cario L-Pop (3M) — экспресс-тест, позволяющий определить количество кислотообразующих кариесогенных бактерий по количеству переработанной ими сахарозы; Saliva check-buffer и Saliva check-mutans — наборы диагностических тестов, позволяющих с помощью специальных тест-полосок и реактивов за 15–20 мин проанализировать физико-химические свойства слюны. Определенное место занимает Plaque indicator kit — набор тестов для определения за 5 мин pH зубного налета и его зрелости, что позволяет наглядно показать пациенту «проблемные области», а врачу оценить уровень гигиены полости рта [5].

Некоторые из этих исследований (тестирование CRA, экспресс-тест CariScreen, ОПТГ, клинический осмотр) входят в методологию CAMBRA (caries management by risk assessment), разработанную Калифорнийской стоматологической ассоциацией в 2011 г. Эта методология широко применяется в западных странах (США, Великобритании, Франции, Нидерландах), однако в России широкого распространения не получила [8–10].

Целью работы было провести сравнительный анализ методик объективной оценки кариозных поражений зубов и риска возникновения новых кариозных полостей, определить наиболее эффективную из них, а также составить рациональный план лечения для пациентов с различным риском.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 126 пациентов молодого возраста. Критерии включения в исследование: 1) мужчины и женщины 18–44 лет; 2) наличие кариозных полостей; 3) без выявленной сопутствующей патологии. Критерии исключения: 1) иной возраст; 2) отсутствие кариозных полостей; 3) наличие сопутствующей соматической патологии. Дизайн исследования одобрен на заседании этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 15 от 10 ноября 2016 г.). Все участники заполнили анкету CRA, подписали информированное добровольное согласие и были разделены на две группы: основную (78 человек) и контрольную (48 человек). У каждого пациента определили упрощенный индекс гигиены полости рта (ИГР-У), КПУ зубов, или КПУ(э), собрали анамнез, провели осмотр полости рта, проанализировали ОПТГ, составили план

лечения. Лечебные мероприятия включали в себя обучение гигиене полости рта, проведение профессиональной гигиены и санацию полости рта (лечение кариеса и его осложнений). Контрольный осмотр проводили через 6 и 12 месяцев.

Статистическая обработка и анализ полученных данных включали в себя использование лицензионных прикладных программ Microsoft Excel 2010, метода вертикального сравнения относительных величин по независимым совокупностям и сериям наблюдений, дисперсионного анализа для количественного признака.

Для исследования выбрали методологию CAMBRA и адаптировали для наших клинических условий (см. ниже). Данная методика позволяет определить степень риска появления кариозного поражения зубов и вторичного кариеса, основываясь на клиническом инструментальном осмотре полости рта, анализе зубного налета аппаратом CariScreen, анализе ОПТГ, сборе анамнеза и заполнении специальной анкеты-опросника CRA перед первым приемом у врача-стоматолога.

Анкета CRA включала в себя вопросы о режиме питания, индивидуальной гигиене полости рта, наличии соматической патологии (сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных патологий, нарушений метаболизма и кальциево-фосфорного обмена), информацию о вредных привычках, предыдущих посещениях врача-стоматолога и согласие на участие в исследовании. Данный опросник показывает пациенту, как много различных факторов влияет на здоровье полости рта, и должен мотивировать его на лечение.

Вместо системы CariScreen, не получившей в нашей стране распространения, использовали доступную индексную оценку ИГР-У в модификации П. А. Леуса (упрощенный индекс гигиены полости рта, или OHI-S — oral hygiene index simplified; J. C. Green, J. R. Vermillion). Она позволяет оценить количество зубного налета и зубного камня. Для определения индекса исследуют вестибулярные поверхности 16, 11, 26, 31 зубов и язычные поверхности 36 и 46 зубов. Для лучшей визуализации зубного налета поверхности зубов окрашивают красителем (эритрозин, фуксин). При этом оценивают количество мягких зубных отложений на поверхности зуба, а также наличие над- и поддесневых твердых зубных отложений. Значение индекса определяют из суммы кодов, полученных для каждого зуба, разделенной на количество обследуемых зубов.

Для расчета индекса КПУ(э) суммировали количество кариозных, запломбированных и удаленных зубов. Значение более 10 свидетельствует о высокой интенсивности кариозного процесса.

Для определения патологии тканей пародонта использовали индекс CPITN (community periodontal index of treatment needs). С помощью специального пародонтального пуговчатого зонда (клинического борозду и ткани десны на наличие кровоточивости, над- и поддесневых твердых зубных отложений, наличие или отсутствие пародонтальных карманов. В зависимости от полученного результата составляют план лечения.

Помимо вычисления индекса CPITN состояние пародонта и наличие скрытых кариозных полостей позволяет оценить анализ ОПТГ. На основании данных ОПТГ, полученных на аппаратах Vatech Pax-i3D (Samsung; Корея), Planmeca ProMax 3D (Planmeca; Финляндия), врач может обнаружить заболевания тканей пародонта, а также кариозные полости на аппроксимальных поверхностях

зубов, диагностика которых основными методами осмотра затруднительна.

По результатам опроса и применения перечисленных методик, всех пациентов распределили по группам риска: от очень низкого до экстремально высокого риска развития кариозного процесса.

Для определения степени тяжести кариозного процесса мы использовали классификацию Nikiforuk в модификации А. И. Николаева и Л. М. Цепова, которая делит пациентов на три группы [2]:

- с легкой степенью тяжести кариозного процесса; клинические признаки: поражение фиссур и контактных поверхностей моляров (значение индекса КПУ(з) не более 8);
- со средней степенью тяжести кариозного процесса; клинические признаки: поражение фиссур и контактных поверхностей моляров и вторых премоляров, единичные поражения контактных поверхностей фронтальных зубов (значение индекса КПУ(з) составляет 9–12);

- с тяжелой степенью тяжести кариозного процесса; клинические признаки: поражение фиссур и контактных поверхностей моляров и премоляров, поражение контактных поверхностей фронтальных зубов, пришеечные кариозные поражения (значение индекса КПУ(з) более 13).

Для оценки состояния тканей пародонта использовали индекс CPITN.

Таким образом, пользуясь методологией CAMBRA и исходя из полученных объективных данных, мы разделили пациентов основной группы на три подгруппы в зависимости от факторов риска и распространенности кариеса (табл. 1).

План лечения пациентов в зависимости от группы риска различался. Так как уровень гигиены полости рта пациентов I подгруппы хороший, а тяжесть течения кариозного процесса легкая, после проведения профессиональной гигиены полости рта (включающей удаление мягкого налета воздушно-абразивным аппаратом, удаление твердых зубных отложений ультразвуковым скелером, комплексную полировку зубов) кариозные полости обработали механически по принципам «адгезивного препарирования», восстановили наногибридным композитным материалом светового отверждения с использованием «спиртового» протокола (обработка отпрепарированной кариозной полости 2% спиртовым раствором хлоргексидина) [11] без применения изолирующей прокладки.

Во II подгруппе были пациенты с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта, средней степенью тяжести течения кариозного процесса. Индекс CPITN составлял 1–2 балла, поэтому кроме проведения «профессиональной гигиены полости рта» пациентов обучили рациональному уходу за полостью рта, а через неделю снова проверили гигиеническое состояние полости рта и провели контролируемую чистку зубов. Кариозные полости пациентов II подгруппы обработали механически по принципам «адгезивного препарирования», восстановили наногибридным композитным материалом светового

отверждения с использованием «спиртового» протокола и применением стеклоиономерного цемента (СИЦ) двойного отверждения в качестве лайнерной изолирующей прокладки (закрывает «сэндвич-техника»). СИЦ выделяют ионы фтора. Благодаря этому свойству изолирующая прокладка из такого материала обладает бактериостатическим действием, что препятствует образованию вторичного кариеса [2, 12].

Подгруппу III составили пациенты с неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта, тяжелым течением кариеса и наличием в полости рта более 6 кариозных полостей. Индекс CPITN был выше 2, поэтому 4 пациентам с пародонтитом легкой степени тяжести была проведена обработка пародонтальных карманов аппаратом Vector. Терапия аппаратом Vector (Durr dental; Германия) позволяет провести медикаментозную обработку пародонтальных карманов, очистить и отполировать цемент корня зуба. Остальным пациентам провели «профессиональную гигиену полости рта». Кариозные полости на апроксимальных поверхностях зубов обработали механически по принципам «адгезивного препарирования», запломбировали наногибридным композитным материалом и СИЦ методом «открытой сэндвич-техники» [2, 13]. Кариозные полости на жевательных поверхностях восстановили СИЦ тройного отверждения. «Батарейный эффект» (способность адсорбировать ионы фтора из зубных паст) позволяет восполнять количество ионов фтора в СИЦ во время чистки зубов профилактической зубной пастой, содержащей фториды, и выделять их при снижении уровня pH в полости рта [14].

Пациентам контрольной группы провели профессиональную гигиену полости рта, пародонтологическое лечение, кариозные полости обработали механически по принципам «адгезивного препарирования», восстановили наногибридным композитным материалом светового отверждения по стандартной методике с использованием изолирующей прокладки на усмотрение лечащего врача.

На повторном посещении через 6 и 12 месяцев новые кариозные полости восстановили по тем же принципам, что и на первых приемах, у всех групп, включая контрольную.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования основной группы на первичном приеме:

- 23 пациента имели умеренный или средний риск развития нового кариеса (II подгруппа);
- 54 пациента имели высокий риск развития кариеса (III подгруппа).

По результатам вычисления индекса CPITN:

- 77 пациентов имели патологические изменения тканей пародонта (у 93,5% пациентов гингивит и у 3,9% пациентов пародонтит легкой степени);
- 1 пациент патологических изменений в тканях пародонта не имел (рис. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов на группы риска

Группа риска	Фактор риска	Риск по CRA	Значение индекса ИГР-У	Патология пародонта	Течение кариозного процесса
I подгруппа (низкий риск)		Низкий/умеренный	0–1,2	Нет	Легкая
II подгруппа (средний риск)		Умеренный/высокий	1,3–3,0	Гингивит	Средняя
III подгруппа (высокий риск)		Высокий/очень высокий	Более 3,1	Пародонтит	Тяжелая

По результатам обследования 48 пациентов контрольной группы на первичном приеме:

- ИГР-У пациентов в среднем составил 2,3 (удовлетворительная гигиена полости рта);
- индекс КПУ(з) в среднем составил 9,7 (средний уровень интенсивности кариозного процесса);
- у 43 пациентов выявлены патологии тканей пародонта (88,4% гингивит, 11,6% пародонтит).

Через 6 месяцев (рис. 2) на повторном осмотре у 27 (34,6%) пациентов появилось новое кариозное поражение на интактных или ранее вылеченных зубах, 36 (46,1%) пациентов не соблюдали рекомендации по уходу за полостью рта, у 51 (65,4%) пациента видимых изменений в стоматологическом статусе отмечено не было. Новые кариозные процессы были обнаружены только у пациентов из III подгруппы (высокий риск). У 42 (53,8%) пациентов из I и II подгрупп, соблюдавших рациональную гигиену полости рта, воспалительные заболевания пародонта выявлены не были. У 46,1% были обнаружены хронический катаральный гингивит и пародонтит легкой степени.

На повторном осмотре у 20 (41,7%) представителей контрольной группы выявлены новые кариозные полости, у 27 (56,3%) — патология тканей пародонта.

Через 12 месяцев (рис. 3) на повторном осмотре у 31 (39,7%) пациента из III подгруппы и у 3 (3,8%) пациентов из II подгруппы появился новый кариозный процесс, несмотря на все предпринятые меры. Только у 44 (56,4%) человек видимых изменений в стоматологическом статусе выявлено не было; они относились ко всем подгруппам риска развития кариеса. У 38 (48,7%) пациентов из I и II подгрупп, соблюдавших рациональную гигиену полости рта, воспалительные заболевания пародонта не выявлены. У 40 (51,3%) человек были выявлены хронический катаральный гингивит и пародонтит легкой степени.

В контрольной группе у 25 (52,1%) пациентов появились новые кариозные полости, 28 (58,3%) имели патологию тканей пародонта.

ВЫВОДЫ

По результатам исследования выявлено, что через 6 месяцев у 27 (34,6%), а через 12 месяцев у 34 (43,5%) пациентов II и III подгруппы появился новый кариозный процесс по сравнению с первым посещением. В контрольной группе возникло 20 (41,7%) и 25 (52,1%) новых кариозных поражений соответственно. Такие

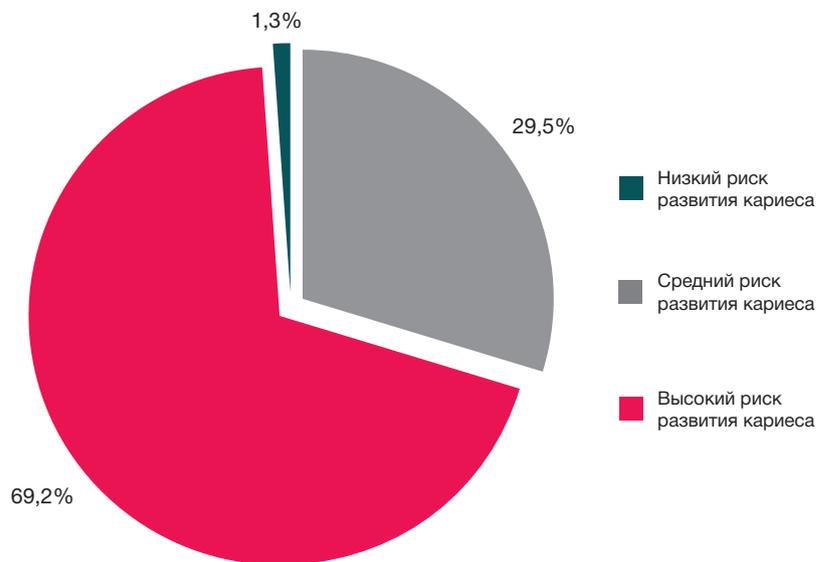


Рис. 1. Распределение пациентов по группам риска

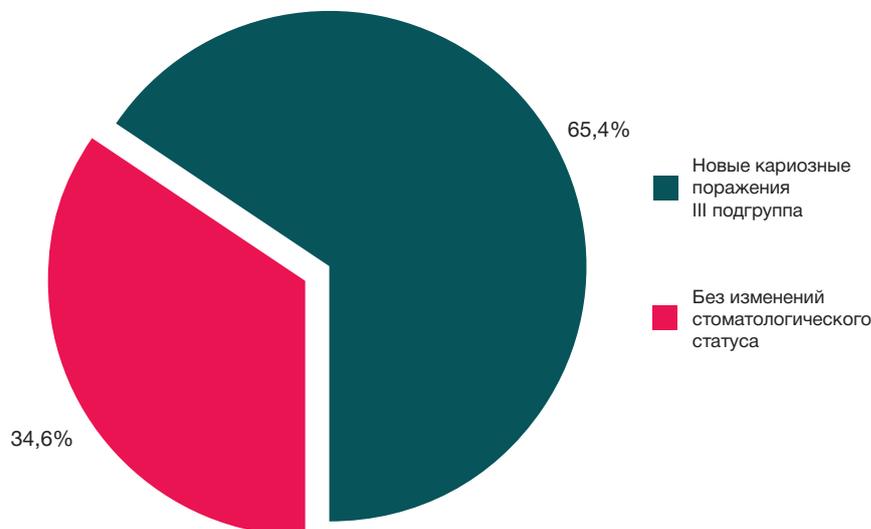


Рис. 2. Изменение стоматологического статуса через 6 месяцев у пациентов основной группы

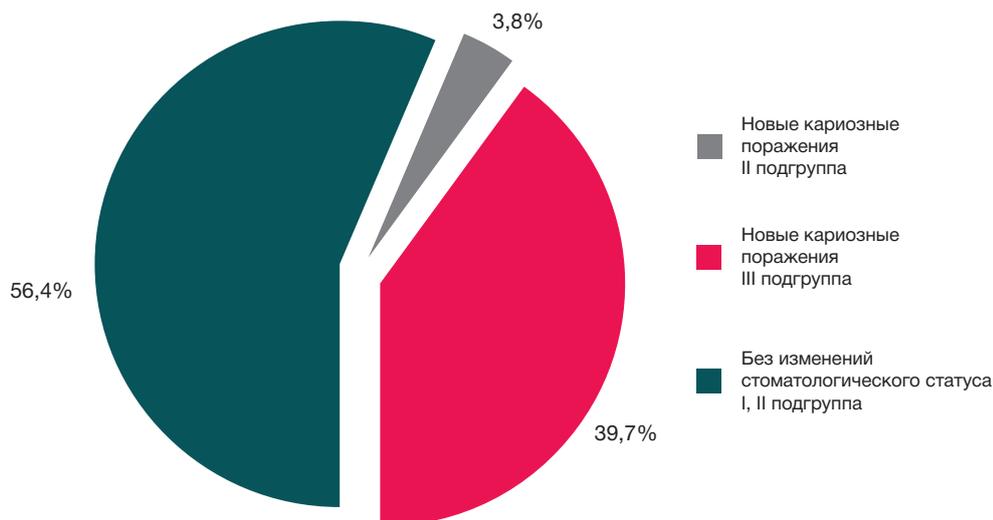


Рис. 3. Изменение стоматологического статуса через 12 месяцев у пациентов в основной группе

результаты позволяют утверждать, что при помощи методологии CAMBRA и определения вероятности развития кариозного процесса возможно спрогнозировать отдаленные результаты проведенного или планируемого лечения.

Для пациентов разных групп риска необходимы разные сроки диспансерного наблюдения. Так для пациентов из I подгруппы повторный осмотр необходим через 12 месяцев, для II подгруппы подойдут стандартные 6 месяцев. III подгруппе необходимо более частое посещение врача-стоматолога, пациентам с высоким риском развития

кариеса рекомендовано диспансерное наблюдение раз в 3 месяца.

Для пациентов разных подгрупп риска необходимы различные методики пломбирования кариозных полостей. Пациентам с низким риском развития кариеса подходит классическая методика пломбирования. Пациентам со средним риском развития кариозного процесса рекомендовано использовать СИЦ в качестве изолирующей прокладки. У пациентов с высоким риском кариозные полости рекомендовано пломбировать «открытой сэндвич-технологией» или СИЦ.

Литература

- Кузьмина Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. МГМСУ. М., 2009; 225 с.
- Николаев А. И., Цепов Л. М. Практическая терапевтическая стоматология. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 928 с.
- Дмитриева Л. А., Максимовский Ю. М., редакторы. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 888 с.
- Жаркова О. А. Современные подходы к диагностике факторов риска возникновения кариеса. Вестник ВГМУ. 2010; (3): 6.
- Скатова Е. А., Макеева М. К., Шакарьянц А. А. Практические аспекты определения риска развития кариеса. Проблемы стоматологии. 2010; (3): 13–19.
- Копецкий И. С., Побожьева Л. В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения. Лечебное дело. 2012; (2): 9–13.
- Смирнова М. А. Закономерности развития, принципы комплексного лечения и профилактики кариеса контактных поверхностей зубов [диссертация]. Тверь, 2009.
- Jenson D, Budenz AW, Featherstone JDB, Ramos-Gomez F, Spolsky VW, Young DA. Clinical protocols for caries management by risk assessment. J Calif Dent Assoc. 2007; 35 (10): 714–23.
- Ramos-Gomez F, Yasmi CO, Man WN, Crall JJ, Featherstone JDB. Pediatric Dental Care: Prevention and management protocols based on caries risk assessment. J Calif Dent Assoc. 2010; 38 (10): 746–61.
- Uma Maheswari S., Raja Jacob, Arvind Kumar I, and Gnana Seelan R. Caries management by risk assessment: A review on current strategies for caries prevention and management. J Pharm Bioallied Sci. 2015 Aug; 7 (Suppl 2): 320–4.
- Lorenzo Breschi, Annalisa Mazzoni, Fernando Nato, Marcela Carrilho, Erika Visintini, Leo Tjäderhane, Alessandra Ruggeri, Franklin R. Tay, Elettra De Stefano Dorigo, David H. Pashley. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: A 2-year in vitro study. Dental Materials. 2010; 26 (4): 320–5.
- Поюровская И. Я. Стоматологическое материаловедение: учебное пособие. М.: Гэотар Медицина, 2007; 192 с.
- Якушечкина Е. П. Повышение эффективности восстановления контактного пункта жевательной группы зубов [диссертация]. Москва, 2003.
- Каливрадзян Э. С., Брагин Е. А., Абакаров С. И., Жолудев С. Е. и др. Стоматологическое материаловедение. М.: Медицинское информационное агентство, 2014; 320 с.

References

- Kuzmina JeM. Stomatologicheskaja zaboлеваemost' naselenija Rossii. MGMSU. M., 2009; 225 s.
- Nikolaev AI, Cepov LM. Prakticheskaja terapevticheskaja stomatologija. M.: MEDpress-inform, 2014; 928 s.
- Dmitrieva LA, Maksimovskij JuM, redaktory. Terapevticheskaja stomatologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2015; 888 s.
- Zharkova OA. Sovremennye podhody k diagnostike faktorov riska vznikovenija kariesa. Vestnik VGMU. 2010; (3): 6.
- Skatova EA, Makeeva MK, Shakarjanc AA. Prakticheskie aspekty

- opredelenija riska razvitija kariesa. Problemy stomatologii. 2010; (3): 13–19.
6. Kopec'kij IS, PoboZh'eva LV. Rol' bioplenki v patogeneze vospalitel'nyh zabolevanij polosti rta i sposoby ee ustraneniya. Lechebnoe delo. 2012; (2): 9–13.
 7. Smirnova MA. Zakonomernosti razvitija, principy kompleksnogo lecheniya i profilaktiki kariesa kontaktnyh poverhnostej zubov [dissertacija]. Tver', 2009.
 8. Jenson D, Budenz AW, Featherstone JDB, Ramos-Gomez F, Spolsky VW, Young DA. Clinical protocols for caries management by risk assessment. J Calif Dent Assoc. 2007; 35 (10): 714–23.
 9. Ramos-Gomez F, Yasmi CO, Man WN, Crall JJ, Featherstone JDB. Pediatric Dental Care: Prevention and management protocols based on caries risk assessment. J Calif Dent Assoc. 2010; 38 (10): 746–61.
 10. Uma Maheswari S, Raja Jacob, Arvind Kumar I, Gnana Seelan R. Caries management by risk assessment: A review on current strategies for caries prevention and management. J Pharm Bioallied Sci. 2015 Aug; 7 (Suppl 2): 320–4.
 11. Lorenzo Breschi, Annalisa Mazzoni, Fernando Nato, Marcela Carrilho, Erika Visintini, Leo Tjäderhane, Alessandra Ruggeri, Franklin R. Tay, Elettra De Stefano Dorigo, David H. Pashley. Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: A 2-year in vitro study. Dental Materials. 2010; 26 (4): 320–5.
 12. Pojurovskaja IJa. Stomatologicheskoe materialovedenie: uchebnoe posobie. M.: Gjeotar Medicina, 2007; 192 s.
 13. Jakushechkina EP. Povyshenie jeffektivnosti vosstanovleniya kontaktnogo punkta zhevatel'noj gruppy zubov [dissertacija]. Moskva, 2003.
 14. Kalivradzhijan JeS, Bragin EA, Abakarov SI, Zholudev SE i dr. Stomatologicheskoe materialovedenie. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2014; 320 s.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ

Ю. В. Елисеева¹✉, А. А. Войтович¹, О. Ю. Милушкина², А. В. Истомин³, Ю. Ю. Елисеев¹

¹Кафедра общей гигиены и экологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов

²Кафедра гигиены, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

³Отдел здорового и безопасного питания, Институт комплексных проблем гигиены, Федеральный научный центр гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана, Москва

Для восполнения недостатка трудовых кадров по ряду профессий представляется возможным использование экономически активной части населения страны, в том числе лиц с ограниченными возможностями (ОВ). К сожалению, соблюдение гигиенических требований в ходе профессионального обучения подростков с ОВ недостаточно изучено, поскольку в основном имеются данные об исследованиях условий подготовки только здоровых подростков. Целью работы были изучение условий профессионального обучения подростков с ОВ, разработка мероприятий по улучшению условий их труда с учетом имеющейся патологии. Подростки с ОВ (120 человек) в возрасте 16–18 лет с сохраненным интеллектом, обучающиеся в интернате по специальностям оператор швейного оборудования, обувщик по ремонту обуви, обследованы по показателям адаптационного потенциала, тревожности, умственной работоспособности, а также заболеваемости и субъективной оценке самочувствия. Использовали гигиенические критерии Смирнова, анкетирование с помощью Гиссенского опросника, тест Спилбергера, шкалу Сивкова, корректурные таблицы, методику Баевского. Для статистического анализа применены параметрический (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрический (Манна–Уитни) критерии. Связь изучаемых параметров определена по коэффициенту корреляции Спирмена. Выявлены ведущие неблагоприятные гигиенические факторы, оказывающие значимое влияние на организм учащихся: тяжесть и напряженность трудового процесса, недостаточный уровень искусственной освещенности, превышение уровня шума, высокое содержание органических растворителей и уровня пыли в воздухе рабочей зоны. Определено нерационально составленное расписание учебных занятий в интернате. Результаты исследования позволили разработать и внедрить компьютерную программу автоматизированного составления расписания, позволяющую улучшить психосоматическое состояние здоровья и вдвое снизить количество жалоб на самочувствие.

Ключевые слова: учащиеся с ограниченными возможностями, профессиональное обучение, факторы учебно-производственной среды, адаптация, расписание занятий

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Викторовна Елисеева
ул. Б. Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012; eliseeva-gig@mail.ru

Статья получена: 17.06.2018 **Статья принята к печати:** 16.11.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.060

HYGIENIC ASSESSMENT OF HANDICAPPED ADOLESCENTS VOCATIONAL TRAINING CONDITIONS: PROBLEMS AND OPTIMIZATION OPPORTUNITIES

Eliseeva YuV¹✉, Voytovich AA¹, Milushkina OYu², Istomin AV³, Eliseev YuYu¹

¹ General Hygiene and Ecology Department, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

² Hygiene Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Healthy and Safe Nutrition Department, Institute for Complex Hygiene Problems, Erisman Federal Research Center for Hygiene, Moscow

In a number of occupations, there is a shortage of labor force that can be filled with economically active part of the population, including people with disabilities (handicapped, HC). Unfortunately, observance of hygienic requirements in the context of HP adolescents vocational training has not been studied sufficiently: most scholars have researched only the conditions of teaching healthy adolescents. This study aimed to examine the HC adolescents vocational training conditions and develop measures to improve their working conditions with pathologies factored in. We examined adaptation potential, anxiety level, mental efficiency, sick rate and personal well-being assessment in HC adolescents ($n = 120$) aged 16–18, not impaired intellectually, studying sewing equipment operation, shoe repairs in the boarding school. In the context of the study, we applied Smirnov hygiene criteria, Giessen Symptom Questionnaire, Spielberger's Test Anxiety Questionnaire, Sivkov scale, correction tables, Baevsky adaptation index. For the purposes of statistical analysis, we used parametric (Student *t*-test) and non-parametric (Mann–Whitney) criteria. The Spearman's correlation coefficient helped determine interrelationship of the studied parameters. We identified the following key adverse hygienic factors that have a significant impact on the students' health: intense character of labor performed, insufficient artificial lighting, noise level above the norm, high content of organic solvents and dust in the workshop's air. The timetable of the boarding school was also found to be inefficient. The results of this study allowed developing and introducing a software program to automatically compile the school's timetable with the aim to improve psychosomatic health of the students and halve the number of health-related complaints.

Keywords: handicapped students, vocational training, training and production environment factors, adaptation, classes timetable

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia V. Eliseeva
B. Kazachya 112, Saratov, 410012; eliseeva-gig@mail.ru

Received: 17.06.2018 **Accepted:** 16.11.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.060

Проблема сохранения и укрепления здоровья подростков актуальна на современном этапе и является важнейшей государственной задачей [1, 2]. Негативные сдвиги в состоянии здоровья детей и подростков привели к увеличению инвалидности, что ограничивает получение ими профессионального образования по состоянию здоровья [3–6]. Принятый в 1995 г. закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» гарантирует социальную защиту людям с инвалидностью, а также возможность свободного получения образования. Однако реализация профессиональной подготовки подростков с ограниченными возможностями (ОВ) существенно ограничена. Более того, на состояние здоровья подростков, получающих профессиональное образование различного профиля, оказывают влияние факторы учебно-производственной среды [7–10]. Наиболее ранними критериями оценки изменений в состоянии здоровья подростков, возникающими в процессе профессионального обучения, являются нарушения адаптационных механизмов, сопровождаемые морфофункциональными расстройствами в организме учащихся [11, 12]. Для повышения эффективности профессионального обучения необходимо знать, как лица с ОВ приспосабливаются к условиям обучения. В связи с этим практический интерес представляет изучение вопросов адаптации подростков-инвалидов к условиям обучения в учреждениях среднего профессионального образования.

Целью исследования были изучение условий профессионального обучения подростков с ОВ и разработка мероприятий по адаптации учащихся к факторам учебно-производственной среды.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ГАПОУ «Саратовский комплекс-интернат профессионального обучения для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья» в период 2016–2017 гг. (утверждено комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского, протокол №3 от 7 ноября 2017 г.). В соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 3 июля 2016 г.), все обследуемые давали информированное добровольное согласие на выполнение исследований, а в соответствии с требованиями ст. 9 Федерального закона «О персональных данных» от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ — на обработку персональных данных.

Объектом изучения были факторы учебно-производственной среды, оказывающие влияние на процессы адаптации учащихся. В исследуемую группу вошли 120 подростков с ОВ в возрасте 16–18 лет, из которых 58% имели инвалидность I–III степени. Критерии включения учащихся в исследование: обучение в интернате по специальностям оператор швейного оборудования, обувщик по ремонту обуви; сохранность интеллекта. Критерии исключения: выраженность психических расстройств; низкий интеллектуальный уровень; конфликтность.

Изучение организации учебно-профессиональной подготовки осуществляли на основе хронометражных исследований (записи по секундомеру времени и последовательности выполнения отдельных видов работ (ручных операций)). Рациональность организации теоретических и практических занятий оценивали на

основании гигиенических критериев, предложенных Н. К. Смирновым [13], правильность распределения ежесуточной и еженедельной нагрузки определяли путем расчета коэффициента ежесуточной учебной нагрузки [14]. Объективные данные о состоянии здоровья учащихся получены из формы 086/у, утвержденной Минздравом РФ 8 декабря 2014 г. Изучение структуры и причин инвалидности проводилось на основании анализа формы индивидуальной программы реабилитации инвалида (утв. Приказом Минздравсоцразвития России от 4 августа 2008 г. № 379н). Оценивали уровень и структуру заболеваемости по классам и нозологическим формам в соответствии с МКБ-10.

Субъективная оценка состояния здоровья выполнена по данным анкетирования учащихся (Гиссенский опросник психосоматических жалоб) [15].

Оценка уровней личностной и ситуативной тревожности подростков проводилась по тесту Ч. Д. Спилбергера [16].

Значения адаптационных показателей (АП) в оценке уровня адаптационных возможностей организма рассчитывали по методике Р. М. Баевского в модификации А. П. Берсеновой (1995) [17].

Умственную работоспособность (УР) изучали по данным корректурных таблиц В. Я. Анфимова в модификации С. М. Громбаха [18].

Достоверность различий изучаемых параметров анализировали с применением нескольких критериев: *t*-критерия Стьюдента, Манна–Уитни, достоверности различий между средними показателями (*p*). Для всех проведенных исследований различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, минимальная достоверность различий составила 95%. Для определения тесноты и достоверности связи между параметрами применяли критерий ранговой корреляции Спирмена (*r*). Полученные данные обрабатывали с помощью IBM PC, использовали табличный процессор MS Excel и статистический пакет Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка условий обучения при освоении профессии обувщика

При оценке условий обучения подростков с ОВ в процессе освоения профессии обувщик по ремонту обуви следует отметить наличие фактора тяжести трудового процесса (работа выполнялась в вынужденной рабочей позе, в положении сидя более 80% времени практического занятия). Уровни искусственной освещенности на рабочих местах были недостаточными (освещенность в учебных мастерских на рабочей поверхности верстаков составляла $226,5 \pm 13,8$ лк; норма — 300 лк). В воздухе рабочей зоны учащихся определялись вещества в концентрациях, превышающих предельно допустимые (ацетон — до 4,5 предельно допустимых концентраций (ПДК), диоксид углерода — до 1,5 ПДК). Среднесменные концентрации умеренно опасных промышленных аллергенов (канифоль, формальдегид) не превышали предельно допустимых значений. С учетом выявленных концентраций химических веществ в воздухе рабочей зоны условия труда подростков с ОВ следует признать вредными. Более того, оценка образовательного процесса показала, что профессиональное занятие при освоении профессии обувщик по ремонту обуви также нельзя

считать рациональным по продолжительности различных видов деятельности и частоте их чередования.

Оценка условий обучения при освоении профессии оператора швейного оборудования

Гигиеническая оценка условий профессионального обучения подростков при освоении профессии оператор швейного оборудования показала, что на учащихся воздействует ряд факторов: 1) фактор тяжести трудового процесса (рабочие операции выполнялись в вынужденной позе в положении сидя с наклоном туловища вперед и занимали 82% времени занятия); 2) фактор напряженности, связанный с длительным сосредоточением внимания за одним объектом, занимавшим более 40% времени занятия; 3) фактор освещенности (уровни искусственной освещенности при выполнении машинных работ достигали лишь $1456,2 \pm 24,1$ лк при норме 2000 лк, $p = 0,15$; на утюжильных рабочих местах и столах для выполнения ручных работ — $350,7 \pm 13,7$ лк при норме 600 лк, $p = 0,03$); 4) «шумовой» фактор (при выполнении ручных и утюжильных рабочих операций в мастерской уровень звукового давления составлял $82,4 \pm 2,4$ дБ; превышения уровней звукового давления на $9,5 \pm 3,2$ дБ регистрировались в диапазоне частот от 500 до 8000 Гц; суммарное время действия шума составляло 54,3% времени занятия; эквивалентный уровень шума достигал $82,4 \pm 2,4$ дБ, что превышало допустимые значения на 2 дБ). Полученные результаты связывали с неправильной организацией рабочих мест в мастерской: рабочие места для выполнения ручных, утюжильных и машинных рабочих операций были расположены в непосредственной близости друг от друга в одном помещении. При выполнении работ на швейной машине уровень звука составлял $87,1 \pm 2,1$ дБ, на машине цепного переплетения нитей — $85,2 \pm 3,5$ дБ, что превышало предельно допустимые уровни (ПДУ), равные 80 дБ.

Оценка заболеваемости учащихся

Общая заболеваемость учащихся, по данным обращаемости в первом полугодии обучения, составила 5,23 случая на 1000 человек. Во втором полугодии значения данного показателя достоверно превышали ($p < 0,01$) показатели первого полугодия и составили 7,08 случаев на 1000 учащихся. Значение показателя патологической пораженности в коллективе составляло $199,5 \pm 16,7$ на 100 человек. В структуре патологической пораженности преобладали отклонения нервно-психической сферы (43,8%), нарушения опорно-двигательного аппарата (18,3%), нарушения системы кровообращения (16,5%).

Оценка работоспособности учащихся

Умственную работоспособность (УР) учащихся оценивали в начале и по окончании занятия по каждой из изучаемых дисциплин (табл. 1). Интегральная оценка УР показала, что в начале занятий большинство подростков ($64,2 \pm 3,1\%$) имели низкий ее уровень и только часть ($14,2 \pm 2,1\%$) высокий. По окончании занятий акценты распределения уровней УР сместились в сторону увеличения количества учащихся с высоким уровнем ($35,4 \pm 3,3\%$) и сокращением числа подростков с низким уровнем работоспособности (до $25,8 \pm 0,9\%$). Выявленная динамика обусловлена длительным

периодом вработываемости, что является особенностью функционирования ЦНС подростков с ОБ.

Распределение уровней УР учащихся с ОБ в течение недели оценивали по способу, предложенному П. В. Нефедовым, Н. Б. Кутумовой [14]. В основе распределения уровней работоспособности лежали значения коэффициента ежедневной учебной нагрузки (табл. 2). Недельная динамика работоспособности характеризовалась низкими значениями показателей в понедельник, что могло быть связано с изменением режима дня (отъезд в субботу большинства учащихся домой и возвращение в понедельник утром). Резкий подъем работоспособности без нарастания отмечен во вторник и среду с последующим постепенным снижением от четверга к субботе, что свидетельствует о преобладании в ЦНС процессов торможения вследствие развития утомления.

Более детальный анализ динамики уровней работоспособности подростков с ОБ в течение учебного дня позволил выявить некоторые отличия от классической кривой дневной работоспособности. Наиболее высокие уровни работоспособности подростков регистрировались на 3–4-й ч работы. Далее следовал период снижения работоспособности и стадия конечного порыва, характеризующаяся кратковременным подъемом работоспособности, смещенным на 2–3 ч в сравнении с классическим распределением.

Оценка адаптационных возможностей

Оценка адаптационных возможностей организма подростков позволила установить, что $39,3 \pm 1,1\%$ юношей имели значения адаптационного показателя (АП) от 8,25 до 9,86 (соответствуют неудовлетворительному уровню адаптации). Среди девушек $34,5 \pm 1,6\%$ имели неудовлетворительный уровень адаптации и $26,5 \pm 0,7\%$ характеризовались напряжением механизмов адаптации.

Число учащихся с удовлетворительным уровнем адаптации среди юношей на 26,3% меньше, чем среди девушек. Увеличение значений АП может рассматриваться как неблагоприятная тенденция к ухудшению состояния здоровья, связанная со снижением работоспособности и развитием утомления.

Выявлено, что неудовлетворительную адаптацию имели 48,1% среди подростков, не имеющих инвалидности, и 41,6% среди имеющих инвалидность.

Результат оценки средних значений тревожности показал низкий уровень ситуативной и умеренный уровень личностной тревожности у подростков. Среди обследуемых с ОБ низкая ситуативная тревожность (< 30 баллов) была выявлена у 76,2%, что свидетельствовало о депрессивном, а реактивном состоянии с низким уровнем мотивации к обучению. Умеренная ситуативная тревожность (33–44 балла) определялась у 23,8% учащихся. Выявленное значительное количество подростков (51,3%) с высоким значением показателей личностной тревожности среди учащихся, осваивающих профессию оператор швейного оборудования ($52 \pm 1,4$ балла), связано со склонностью воспринимать широкий спектр жизненных ситуаций как угрожающие и отвечать на них выраженной реакцией. Данная тенденция отражала особенности склада личности учащихся в этой группе.

Результаты корреляционного анализа позволили установить, что в качестве условий успешной адаптации подростков с ОБ к микросреде профессионального

образовательного учреждения можно выделить проживание в общежитии ($r = 0,32$). Кроме того, выявлена прямая умеренная связь АП с уровнем личностной тревожности ($r = 0,36$). Уровень личностной тревожности характеризует особенности склада личности и функционирование организма в условиях стресса. Таким образом, подростки с низким уровнем стресса лучше адаптировались к условиям профессионального обучения в учреждении. В отношении уровня ситуативной тревожности и показателя адаптации установлена умеренная обратная связь ($r = -0,38$). Учащиеся с низкой мотивацией к обучению имели неудовлетворительные показатели адаптации.

Оценка учебного расписания

Центральной проблемой обучения и воспитания подростков с ОВ при переходе к профессиональному образованию является увеличение учебно-производственной нагрузки за счет специальных предметов (технология, материаловедение,

профессиональное обучение и другие), что затрудняет составление расписания.

Одним из возможных способов гигиенической оценки расписания считается использование ранговой шкалы трудности предметов, предложенной И. Г. Сивковым [18]. Однако ее невозможно использовать для оценки учебного расписания в учреждении профессионального образования ввиду отсутствия в шкале специальных образовательных предметов.

Оценку уровня трудности изучаемых предметов проводили по функциональному состоянию ЦНС (изучали показатели УР, использовали корректурные таблицы). Анализ показателей функционального состояния ЦНС в динамике позволил обнаружить определенные тенденции в изменении изучаемых показателей у учащихся с ОВ (табл. 3).

Таким образом, учебным предметам присваивали следующее количество баллов (табл. 4). Данную шкалу утомительности сравнили с существующей ориентировочной шкалой трудности учебных дисциплин

Таблица 1. Результаты изучения умственной работоспособности подростков с ОВ по данным корректурных таблиц В. Я. Анфимова в модификации С. М. Громбаха

Изучаемые предметы	Количество просмотренных букв		t-Критерий Стьюдента	p	Среднее количество ошибок на 500 знаков		t-Критерий Стьюдента	p	Точность выполнения задания (%)		Продуктивность	
	Начало занятия	Конец занятия			Начало занятия	Конец занятия			Начало занятия	Конец занятия	Начало занятия	Конец занятия
Профессиональное занятие	445,2 ± 9,1	479,3 ± 11,4	2,39	0,004	53,9 ± 2,7	49,9 ± 1,8	1,23	0,0001	89,1 ± 3,2	90,7 ± 2,4	4,9 ± 0,2	5,2 ± 0,5
Технология производства	580,4 ± 10,5	452,1 ± 8,7	10	0,019	50,9 ± 1,3	73,0 ± 4,1	5,14	0,001	91,9 ± 1,5	86,0 ± 1,9	6,3 ± 0,9	5,2 ± 0,1
Оборудование	544,3 ± 9,1	425,2 ± 7,6	10,44	0,017	49,8 ± 2,7	71,4 ± 3,6	4,8	0,001	91,6 ± 2,1	85,6 ± 1,1	5,9 ± 1,0	5,2 ± 0,3
Материаловедение	520,4 ± 9,7	429,4 ± 7,2	7,98	0,013	53,1 ± 3,1	70,6 ± 2,3	4,53	0,0009	94,0 ± 1,8	85,8 ± 2,9	5,5 ± 1,2	5,0 ± 0,4
Экономика отрасли и предприятия	600,4 ± 9,1	512,8 ± 8,6	7,31	0,013	56,6 ± 1,5	70,5 ± 1,3	5,06	0,0007	91,3 ± 2,2	87,8 ± 2,6	6,3 ± 0,9	5,8 ± 0,8
Основы художественного конструирования	519,3 ± 8,6	459,3 ± 7,7	5,64	0,008	58,9 ± 1,6	67,1 ± 1,8	3,4	0,0004	88,5 ± 1,7	87,2 ± 2,9	5,8 ± 0,8	5,2 ± 1,1
Специальный рисунок	587,1 ± 9,5	536,2 ± 8,1	4,24	0,008	52,1 ± 1,4	56,3 ± 1,4	2,2	0,0002	91,8 ± 1,5	90,4 ± 3,1	6,3 ± 0,3	5,9 ± 0,2
История родного края	603,8 ± 20,2	551,6 ± 8,4	2,41	0,008	54,7 ± 3,1	59,1 ± 1,6	1,26	0,0002	91,6 ± 3,2	90,3 ± 2,9	6,5 ± 0,2	6,1 ± 0,2
Этика и культура общения	498,7 ± 16,5	455,3 ± 7,5	2,46	0,022	56,8 ± 1,9	61,4 ± 1,5	1,9	0,0002	89,7 ± 1,9	88,1 ± 2,1	5,5	5,1
Основы безопасности жизнедеятельности	401,6 ± 6,9	463,6 ± 8,1	6,2	0,008	55,2 ± 2,4	49,8 ± 1,8	1,8	0,0002	87,9 ± 2,6	90,2 ± 3,5	4,9	5,1
Охрана труда	401,8 ± 5,4	445,3 ± 2,1	8,17	0,006	59,7 ± 2,4	54,3 ± 1,3	1,98	0,0002	87,0 ± 2,4	89,1 ± 4,0	4,6	5,1
Адаптивная физическая культура	481,1 ± 4,4	571,2 ± 9,1	9,14	0,013	54,1 ± 1,3	43,4 ± 5,4	1,93	0,0005	89,8 ± 2,8	92,9 ± 1,3	5,3	6,1

Таблица 2. Результаты распределения уровней работоспособности учащихся по дням недели

Дни недели	Количество просмотренных букв	Общее количество знаков в тесте	Значение K (%)
Понедельник	121 ± 5,2	868	14
Вторник	170 ± 1,9		19,7
Среда	171 ± 0,9		19,7
Четверг	149 ± 2,5		17,2
Пятница	133 ± 1,3		15,4
Суббота	120 ± 6,2		14

(СанПиН 1186-03) и выявили схожесть полученных данных с распределением, приведенным в санитарных правилах. Таким образом, полученную шкалу утомительности считали возможным приравнять к шкале трудности и именовать аналогично.

Гигиеническая оценка расписания показала, что в группе подростков, осваивающих профессию оператора швейного оборудования, выявлено неравномерное распределение учебной нагрузки в течение недели: она постепенно нарастала с понедельника по среду, неравномерно снижалась с четверга по субботу с подъемом в пятницу.

Оценка расписания группы, осваивающей профессию обувщика по ремонту обуви, также показала неравномерное распределение учебной нагрузки в течение недели. Максимальная учебная нагрузка приходилась на понедельник и пятницу, постепенного ее нарастания и снижения не отмечалось. Учебное расписание в обеих группах оценено как нерациональное, что явилось основанием для разработки мероприятия по коррекции и оптимизации.

Применение программы автоматизированного составления расписания

Поскольку составление учебного расписания — трудоемкий процесс, оно стало объектом автоматизации. Была разработана и зарегистрирована компьютерная программа автоматизированного составления расписания («Программа автоматизированного составления расписания в учреждении начального профессионального образования» (свидетельство 2016612429, дата государственной регистрации 26 февраля 2016 г.). Ядро системы и интерфейсная часть были написаны на языке CSharp 2010, вид и версия операционной системы — Microsoft Visual Studio.

Разработанная нами программа основана на распределении учебных дисциплин по дням недели в соответствии с их степенью сложности, выраженной в баллах. Программа направлена на составление учебного расписания в соответствии с кривой недельной работоспособности и коэффициентом ежедневной учебной нагрузки учащихся с ОБ.

Начальным этапом работы с программой являлось введение входных данных: название учреждения, наименование специальности, курс, группа. Название учреждения и наименование специальности имели текстовый формат, курс и группа — числовой.

Следующим этапом было введение количества учебных часов по каждому предмету за неделю в числовом формате. Изучаемые предметы введены в программный код в соответствии с базовым учебным планом.

Финальным этапом работы программы являлось автоматизированное составление расписания для групп учащихся в соответствии с заданными критериями сложности учебных дисциплин.

Использование программы автоматизированного составления расписания позволило составить учебное расписание, соответствующее основным гигиеническим требованиям и принципам биоритмологии.

После 6 месяцев обучения подростков по составленному расписанию выявлены изменения в показателях УР: число подростков, имеющих средние значения уровней работоспособности до начала занятий, увеличилось на 21,3% ($p < 0,05$) и составило $21,6 \pm 3,2\%$. Число подростков с низким уровнем работоспособности сократилось на 7,7% ($p > 0,05$) и составило 59,2%; с уровнем работоспособности выше среднего увеличилось на 45,7% ($p < 0,05$) и составило 5,1% от общего числа обучающихся.

Показатели УР по окончании занятий также перераспределялись в сторону увеличения количества

Таблица 3. Критерии бальной оценки учебных предметов в соответствии с динамикой показателей ЦНС учащихся

Критерии оценки	Изменение количества просмотренных знаков	Изменение количества ошибок	Баллы
Крайне низкие значения (менее $M - 2\sigma$)	-27,0 – 18,1%	+27,0 + 18,1%	6
Низкие значения ($M - 2\sigma$)	-18,0 – 9,1%	+18,0 + 9,1%	5
Ниже среднего ($M - 1\sigma$)	-9,0 – 0%	+9,0 + 0%	4
Средние значения ($M \pm 1\sigma$)	+0 + 9,0%	-0 – 9,1%	3
Значения выше среднего ($M + 2\sigma$)	+9,1 + 18,0%	-9,0 – 18,1%	2
Высокие значения (более $M + 2\sigma$)	+18,1 + 27,0%	-18,0 – 27,0%	1

Таблица 4. Ранговая шкала утомительности учебных предметов

Предмет	Ранг трудности (балл)
При освоении профессии «обувщик по ремонту обуви»	
«технология обуви», «оборудование», «материаловедение обувного производства»	6
«экономика отрасли и предприятия», «основы художественного проектирования и конструирования обуви»	5
«производственное обучение»	3
«охрана труда»	2
«физическая культура»	1
При освоении профессии «оператор швейного оборудования»	
«технология изготовления швейных изделий», «оборудование», «материаловедение»	6
«основы конструирования»	5
«специальный рисунок», «история родного края», «этика и культура общения»	4
«производственное обучение»	3
«охрана труда», «основы безопасности жизнедеятельности»	2
«физическая культура»	1

учащихся со средним уровнем работоспособности (на 40%; $p < 0,05$) и уровнем работоспособности выше среднего (на 3,1%; $p > 0,05$). Одновременно сократилось число учащихся с низким уровнем работоспособности (на 9,1%; $p \leq 0,05$).

Результаты повторного анализа психосоматических жалоб учащихся показали сокращение доли жалоб неспецифического характера на 52%, жалоб на работу сердечно-сосудистой системы и органов дыхания — на 46,6%. Однако значения интенсивности жалоб на деятельность опорно-двигательного аппарата оставались прежними, поскольку изменение учебного расписания не сопровождалось изменением алгоритма профессионального обучения.

Анализ уровней ситуативной тревожности показал смещение данного показателя в сторону умеренных уровней. Уровень личностной тревожности достоверно не изменялся, что отражало особенности личностного темперамента учащихся.

Автоматизация в составлении расписания позволила повысить оперативность и четкость за счет информационной поддержки, кроме того, позволила оптимизировать ограниченные трудовые ресурсы преподавательского состава.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение условий профессионального обучения подростков с ОВ позволило выявить нарушения санитарно-гигиенических требований на отдельных рабочих местах. Так, к вредным физическим факторам производственной среды при освоении учащимися рабочих профессий относились: недостаточный уровень искусственной освещенности, превышение уровня звукового давления; к вредным химическим факторам загрязнения воздуха рабочей зоны: уровень пыли, содержание органических растворителей и аллергенов. Таким образом, условия профессионального обучения подростков считали вредными, а труд — тяжелым в соответствии с классификацией условий труда. Это совпадает с результатами, полученными другими авторами, показавшими несоответствие условий обучения гигиеническим нормативам [19]. Более того, вредные факторы производственной среды и трудового процесса (1–3-й степени) сохраняются и при дальнейшем трудоустройстве таких лиц, способствуя формированию профессионально обусловленной патологии [20].

В результате комплексной оценки образовательного процесса в интернате для обучения лиц с ОВ установлено, что профессиональные занятия по продолжительности различных видов деятельности и частоте их чередования не соответствуют рациональному учебному расписанию. В итоге у подростков обеих специальностей было выявлено: снижение умственной работоспособности, низкие уровни ситуативной тревожности (y 76,2%), неудовлетворительный уровень биологической адаптации (y 44,85%), напряжение механизмов адаптации (y 21,2%). Общая заболеваемость учащихся, по данным обращаемости во втором полугодии обучения, достоверно превышала показатели первого полугодия, соответственно 7,08 и 5,23 на 1000 человек ($p < 0,01$).

В ходе исследования с учетом данных функциональных особенностей деятельности организма подростков с ОВ была разработана и внедрена компьютерная программа автоматизированного составления расписания. Эффективность программы по гигиенически рациональному

расписанию, составленная на основе шкалы трудностей учебных дисциплин, была подтверждена спустя 6 месяцев обучения подростков. Результаты ее внедрения позволили на 52% сократить доли жалоб подростков на самоочувствие неспецифического характера, на 46,6% уменьшить жалобы на работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Вместе с этим, уровни ситуационной тревожности подростков сместились в сторону умеренных значений, увеличивалось количество учащихся со средними значениями умственной работоспособности.

Для сокращения неблагоприятного воздействия факторов учебно-производственной среды на организм подростков руководству интерната были подготовлены методические рекомендации, согласованные с Роспотребнадзором по Саратовской области и включающие необходимость проведения конкретных мероприятий:

- выделение помещений для организации занятий профессионального цикла, соответствующих по площади и объему наполняемости групп, или сокращение числа обучающихся в группах;

- установку вытяжного шкафа в мастерской для освоения профессии обувщик по ремонту обуви для выполнения клеевых рабочих операций;

- внедрение физкультурных пауз в связи с необходимостью выполнения учащимися рабочих операций в вынужденной рабочей позе в положении сидя более 80% времени практического занятия;

- установку местных источников освещения на верстаках в мастерских обувщиков и на рабочих местах для выполнения ручных и машинных рабочих операций при освоении профессии оператора швейного оборудования;

- использование средств индивидуальной защиты при выполнении рабочих операций для защиты организма от неблагоприятного воздействия шума: пробки, шлем, заглушки, наушники; от воздействия вибрации: рукавицы с вкладышами, рукавицы и перчатки с наладонниками, прокладки и пластины для обхвата вибрирующих рукояток и деталей;

- контроль эффективности работы системы вентиляции, ее своевременное техническое и санитарное обслуживание в помещениях, оборудованных для освоения профессий;

- повышение мотивации учащихся к ведению здорового образа жизни.

ВЫВОДЫ

Профессиональное обучение подростков с ОВ здоровья осуществляется в неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях. При оценке условий обучения в процессе освоения профессии обувщика по ремонту обуви выявлено химическое загрязнение воздуха мастерских (ацетон — 4,5 ПДК, оксид углерода — 1,5 ПДК), профессии оператора швейного оборудования — фактор напряженности трудового процесса (наблюдение за 1 объектом более 40% времени занятия), превышение ПДУ шума на рабочих местах в 1,6 раза. Определено нерационально составленное расписание учебных занятий, что также может являться фактором риска нарушения адаптационных процессов при реализации прав учащихся с ОВ на обучение и доступный труд. Это подтверждает необходимость оптимизации условий очного профессионального обучения данного контингента в системе учреждений среднего профессионального образования. По результатам

исследования разработана и внедрена эффективная компьютерная программа автоматизированного составления расписания, позволяющая улучшить психосоматическое состояние здоровья и вдвое снизить количество

жалоб на самочувствие, а следовательно, обеспечить соответствие условий обучения и требований профессий функциональным возможностям лиц с нарушениями здоровья.

Литература

1. Шубочкина Е. И., Молчанова С. С., Ибрагимова Е. М., Куликова А. В. Гигиенические и медико-социальные проблемы подготовки учащихся в профессиональных колледжах. Гигиена и санитария. 2009; 2: 6–29.
2. Истомин А. В., Кирюшин В. А., Елисеев Ю. Ю., Клещина Ю. В., Тяптиргирянова В. М. Обзор научно-практических конференций, посвященных современным проблемам гигиены, профилактики и охраны здоровья населения за 2012 год. Здоровье населения и среда обитания. 2013; (3): 38–3.
3. Мочалова Е. К. Качество жизни подростков-инвалидов — важная проблема современности. Вопросы современной педиатрии. 2006; (5): 396–398.
4. Алаева Н. С. Разработка технологий дистанционного обучения инвалидов с депривацией слуха. Открытое и дистанционное образование. 2008; (3): 21–28.
5. Беляевский Б. В. Проблемы трудового обучения и профессиональной подготовки детей и подростков с недостатками интеллектуального развития. Специальное образование. 2009; (4): 5–19.
6. Берсенев М. В., Мусабинов И. Л. Центр сопровождения студентов с инвалидностью как проектный офис: основные практики и рекомендации. Вестник Томского государственного университета. 2011; (3): 188–91.
7. Кучма В. Р. Формирование здорового образа жизни детей и единого профилактического пространства в образовательных организациях: проблемы и пути решения. Гигиена и санитария. 2015; 94 (6): 20–5.
8. Ибрагимова Е. М. Гигиеническая оценка разных форм подготовки подростков рабочим профессиям в профессиональных колледжах [диссертация]. М., 2009.
9. Казаева О. В. Гигиенические и медико-социальные аспекты профессионального обучения подростков (на примере образовательных учреждений начального профессионального образования машиностроительного профиля) [диссертация]. Рязань, 2011.
10. Елисеева Ю. В., Дубровина Е. А., Елисеев Ю. Ю., Истомин А. В. Состояние реализации здоровьесберегающих технологий в образовательных учреждениях. Здоровье населения и среда обитания. 2017; 4 (289): 35–7.
11. Гончарова Г. А., Надеждин Д. С. Формирование социально-психологической адаптации школьников и учащихся профессиональных училищ. Гигиена и санитария. 2009; (2): 30–3.
12. Кожевникова Н. Г. Особенности заболеваемости студентов-подростков в процессе адаптации к обучению в вузе. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012; 91 (5): 142–5.
13. Смирнов Н. К. Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе. М., 2002; 121 с.
14. Нефедов П. В., Кутумова Н. Б. Способ формирования ежедневной учебной нагрузки детей-инвалидов с нарушением слуха младших и старших классов. Патент РФ № 2006143491/14. 20.06.2008.
15. Абабков В. А., Бизюк А. П., Володин Н. Н. Клиническая психология. М., 2004; 956 с.
16. Ратанова Т. А., Шляхта Н. Ф. Психодиагностические методики изучения личности. М., 2003; 234 с.
17. Баевский Р. М., Лаубе В., Берсенева А. П. Исследование механизмов вегетативной регуляции кровообращения на основе ортостатического тестирования с использованием математического анализа ритма сердца. Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право. 1995; (3): 3.
18. Куинджи Н. Н. Валеология: пути формирования здоровья школьников. М., 2001; 136 с.
19. Бубнова Е. В., Гусева Н. К. Социальные аспекты реабилитации инвалидов, получающих начальное профессиональное образование на базе Нижегородского училища-интерната для инвалидов. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2008; (1): 12–4.
20. Гиндюк А. В. Обоснование гигиенических требований к условиям труда инвалидов по слуху [диссертация]. Минск, 2015.

References

1. Shubochkina EI, Molchanova SS, Ibragimova EM, Kulikova AV. Gigienicheskie i mediko-social'nye problemy podgotovki uchashhhsja v professional'nyh kolledzhah. Gigena i sanitarija. 2009; 2: 6–29.
2. Istomin AV, Kirjushin VA, Eliseev YuYu, Kleshchina JuV, Tjaptirgirjanova VM. Obzor nauchno-prakticheskikh konferencij, posvjashhennyh sovremennym problemam gigeny, profilaktiki i ohrany zdorov'ja naselenija za 2012 god. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2013; (3): 38–3.
3. Mochalova EK. Kachestvo zhizni podrostkov-invalidov — vazhnaja problema sovremennosti. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2006; (5): 396–398.
4. Alaeva NS. Razrabotka tehnologij distancionnogo obuchenija invalidov s deprivaciej sluha. Otkrytoe i distancionnoe obrazovanie. 2008; (3): 21–8.
5. Beljaevskij BV. Problemy trudovogo obuchenija i professional'noj podgotovki detej i podrostkov s nedostatkami intellektual'nogo razvitiya. Special'noe obrazovanie. 2009; (4): 5–19.
6. Bersenev MV, Musabirov IL. Centr soprovozhdenija studentov s invalidnost'ju kak proektnyj ofis: osnovnye praktiki i rekomendacii. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; (3): 188–91.
7. Kuchma VR. Formirovanie zdorovogo obraza zhizni detej i edinogo profilakticheskogo prostranstva v obrazovatel'nyh organizacijah: problemy i puti reshenija. Gigena i sanitarija. 2015; 94 (6): 20–5.
8. Ibragimova EM. Gigienicheskaja ocenka raznyh form podgotovki podrostkov rabochim professijam v professional'nyh kolledzhah [dissertacija]. M., 2009.
9. Kazaeva OV. Gigienicheskie i mediko-social'nye aspekty professional'nogo obuchenija podrostkov (na primere obrazovatel'nyh uchrezhdenij nachal'nogo professional'nogo obrazovanija mashinostroitel'nogo profija) [dissertacija]. Rjazan', 2011.
10. Eliseeva YuV, Dubrovina EA, Eliseev YuYu, Istomin AV. Sostojanie realizacii zdorov'esberegajushhij tehnologij v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2017; 4 (289): 35–7.
11. Goncharova GA, Nadezhdin DS. Formirovanie social'no-psihologicheskoy adaptacii shkol'nikov i uchashhhsja professional'nyh uchilishh. Gigena i sanitarija. 2009; (2): 30–3.
12. Kozhevnikova NG. Osobennosti zaboлеваemosti studentov-

- podrostkov v processe adaptacii k obucheniju v vuze. *Pediatrija. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 2012; 91 (5): 142–5.
13. Smirnov NK. Zdorov'esberegajushhie obrazovatel'nye tehnologii v sovremennoj shkole. M.: 2002; 121 s.
 14. Nefedov PV, Kutumova NB. Sposob formirovanija ezhdnevnoj uchebnoj nagruzki detej-invalidov s narusheniem sluha mladshih i starshih klassov. Patent RF # 2006143491/14. 20.06.2008.
 15. Ababkov VA, Bizjuk AP, Volodin NN. *Klinicheskaja psihologija*. M., 2004; 956 s.
 16. Ratanova TA, Shljahta NF. *Psihodiagnosticheskie metodiki izuchenija lichnosti*. M., 2003; 234 s.
 17. Baevskij RM, Laube V, Berseneva AP. Issledovanie mehanizmov vegetativnoj reguljacii krovoobrashhenija na osnove ortostaticeskogo testirovanija s ispol'zovaniem matematicheskogo analiza ritma serdca. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Serija Jekonomika i pravo*. 1995; (3): 3.
 18. Kuindzhi NN. *Valeologija: puti formirovanija zdorov'ja shkol'nikov*. M., 2001; 136 s.
 19. Bubnova EV, Guseva NK. Social'nye aspekty rehabilitacii invalidov, poluchajushhij nachal'noe professional'noe obrazovanie na baze Nizhegorodskogo uchilishha-internata dlja invalidov. *Mediko-social'naja jekspertiza i rehabilitacija*. 2008; (1), 12–4.
 20. Gindjuk AV. *Obosnovanie gigienicheskikh trebovanij k uslovijam truda invalidov po sluhu [dissertacija]*. Minsk, 2015.

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ ГУМАНИТАРНЫХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Н. В. Полунина, Л. С. Солтамакова ✉

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения, Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Профессиональная деятельность преподавателей сопряжена с воздействием большого числа стресс-факторов, которые могут проявляться на работе, во взаимоотношениях с начальством, напряженной обстановкой в коллективе, вследствие различных социально-психологических переживаний на работе и дома. Длительное воздействие этих факторов способствует развитию синдрома эмоционального выгорания, профилактика которого просто необходима. Целью исследования было выявить симптомы синдрома эмоционального выгорания у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений и разработать мероприятия по его профилактике. Обследовано 1489 преподавателей гуманитарных вузов с помощью составленных анонимных анкет для изучения профессиональной деятельности педагогов, а также выборочных карт на основании листов нетрудоспособности. Для статистического анализа рассчитывали средние величины и их ошибки, интенсивные и экстенсивные показатели; использовали метод сравнения относительных величин и определение достоверности различия. Выявлено, что у двух преподавателей из трех присутствуют чувство усталости, частые боли в спине и груди, головная боль. В результате балльной оценки степени выраженности данных симптомов обнаружено, что большая часть преподавателей (43,2%) оказалась в группе с высоким уровнем психоэмоционального выгорания. У каждого второго преподавателя наблюдается низкий уровень медицинской активности. Для профилактики синдрома эмоционального выгорания необходимо внедрение мероприятий, направленных на формирование позитивной медицинской активности, повышение медицинской грамотности и воспитание навыков здорового образа жизни.

Ключевые слова: преподаватель, синдром эмоционального выгорания, профессиональная деятельность, медицинская активность, профилактика

✉ **Для корреспонденции:** Лиана Солтамаковна Солтамакова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; 06doctor06@mail.ru

Статья получена: 05.08.2018 **Статья принята к печати:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.059

PREVENTION OF STAFF BURNOUT IN HUMANITIES TEACHERS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS

Polunina NV, Soltamakova LS ✉

Department of Public Health, Healthcare and Healthcare Economics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

In their daily life teachers go through a lot of stress ensuing from abrasive relationships with the administrative staff, colleagues or students, and family conflicts. Long-term exposure to stressors leads to the syndrome of emotional burnout, which can be avoided if preventive care is taken. The aim of this study was to identify burnout symptoms in the humanities teachers working for higher educational institutions and to propose adequate preventive measures. We recruited 1,489 teachers who were offered to anonymously fill out a questionnaire and also collected information about their health from sickness leaves. Statistical analysis included calculation of means, their errors, intensive and extensive variables, and confidence intervals. Two in three teachers reported fatigue, regular back/chest pain, and headache. The use of a scoring scale allowed us to conclude that a lot of respondents (43.2%) had severe burnout symptoms. Every second teacher demonstrated poor health awareness. To prevent staff burnout, measures should be taken aimed at stimulating a positive attitude to medical care, improving health literacy and motivating teachers to lead a healthy lifestyle.

Keywords: teacher, staff burnout, professional occupation, health awareness, prevention

✉ **Correspondence should be addressed:** Liana S. Soltamakova
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; 06doctor06@mail.ru

Received: 05.08.2018 **Accepted:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.059

Особенности выполняемой работы в той или иной мере отражаются на состоянии здоровья и образе жизни человека [1–3]. Следует учитывать, что профессиональная деятельность сказывается не только на здоровье человека, но и на образе его жизни, особенностях мышления, характере поведения. Значительное число работ по изучению профессиональной деятельности работающего населения и анализу воздействия профессиональных

факторов риска на здоровье работающих показывает, что необходима разработка мероприятий по профилактике возникающих отклонений в здоровье [4–6].

Особое внимание в публикуемых работах уделено изучению информационных нагрузок на здоровье работников умственного труда. Выполненные исследования доказывают, что их наличие способствует развитию стресс-обусловленных заболеваний [7, 8]. Например, рассмотрены

проблемы, связанные с физиолого-гигиенической оценкой информационных нагрузок при создании оптимальных условий труда [9]. Предложены алгоритмы оптимизации интеллектуального труда методами визуализации информации с помощью когнитивной семантической графики [10].

Ряд исследований посвящен изучению здоровья и профессиональной деятельности учителей. Отмечено, что значительная часть учителей имеет хронические заболевания, но лишь два человека из троих состоят на диспансерном учете [11, 12]. Среди хронических заболеваний преобладают гипертоническая болезнь, хронический ларинготрахеит, заболевания вен нижних конечностей, среди острых заболеваний — острые респираторные заболевания, ларингиты и ларинготрахеиты. Многие из них в определенной степени обусловлены профессиональной деятельностью, связанной с большой голосовой нагрузкой, существенным психоэмоциональным напряжением.

Профессия педагога сопряжена с воздействием комплекса факторов, обусловленных взаимоотношениями с учащимися, необходимостью направить их деятельность на изучение нового материала, на освоение определенных навыков. Работа педагога относится к группе профессий, предметом которых является другой человек, педагог помимо профессиональных знаний управляет процессом интеллектуального и эмоционального развития обучающегося, формируя у него духовный мир. Основное содержание педагогической профессии составляют взаимоотношения с людьми, умение понять и направить усилия других людей на достижение целей, поставленных государством и обществом [13].

Современный преподаватель, независимо от вида выполняемой им работы, имеет постоянные стрессовые ситуации, обусловленные решением проблем при взаимодействии с руководством и коллегами по работе, со студентами. Социально-психологические переживания и состояния могут затрагивать разные грани трудового процесса: профессиональную деятельность, личность профессионала, профессиональное общение, в целом отрицательно сказываются на профессиональном развитии личности. Именно работа с людьми, предъявляющая высокие требования не только к профессиональным, но и к социально-психологическим знаниям, обеспечивающим взаимоотношения с коллегами и руководством, с учащимися и их родственниками, содержит в себе высокие риски тяжелых переживаний, связанных непосредственно с рабочими моментами, что в дальнейшем увеличивает вероятность появления симптомов эмоционального выгорания.

Синдром эмоционального выгорания (СЭВ) — это реакция организма, возникающая вследствие продолжительного воздействия профессиональных стрессов средней интенсивности. Термин «эмоциональное выгорание» был использован в 1974 г. американским психиатром Х. Дж. Фрейденбергером для характеристики психологического состояния здоровых людей, находящихся в интенсивном и тесном общении с клиентами и пациентами с эмоционально неустойчивой психикой. Синдром выгорания рассматривался им как сложный психофизиологический феномен, и включал эмоциональное, умственное и физическое истощение, что проявлялось в наличии депрессивного состояния, чувства усталости и опустошенности, в недостатке энергии и энтузиазма, утрате способностей видеть положительные

результаты своего труда, отрицательной установке в отношении работы и жизни вообще [14, 15]. Социальный психолог К. Maslac описала этот синдром как синдром физического и эмоционального истощения, включая развитие отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе, утрату понимания и сочувствия по отношению к клиентам и пациентам. СЭВ — это механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избирательные психотравмирующие воздействия [16].

В то же время в опубликованных материалах не нашла своего отражения характеристика СЭВ у преподавателей высших учебных заведений, не раскрыты причины его возникновения и не показана роль в формировании неблагоприятных показателей здоровья. Целью данного исследования было выявить и изучить симптомы СЭВ у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений, а также предложить мероприятия по их профилактике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для изучения проявлений симптомов СЭВ и его влияния на здоровье было обследовано 1489 преподавателей гуманитарных вузов. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 25 лет; стаж работы в вузе 5 лет и более. Для изучения профессиональной деятельности, морально-психологического климата и проявлений СЭВ была составлена анкета, включающая 85 вопросов. Анкеты были анонимными, что позволяло собрать наиболее объективную информацию, и заполнялись в электронном виде. Для изучения состояния здоровья были составлены выборочные карты, которые заполнялись на основании листков нетрудоспособности. Сбор анкет и выборочных карт осуществлялся непосредственно после их заполнения, чтобы обеспечить максимальную возвратность. Статистическая обработка собранного материала включала вычисление средних величин и их ошибок, интенсивных и экстенсивных показателей, их ошибок, метод сравнения относительных величин и определение достоверности различия, коэффициент корреляции по методу Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди педагогов высших учебных заведений наиболее распространены такие симптомы СЭВ, как наличие постоянного чувства усталости, головной боли и боли в спине и груди, в появлении лишнего веса, снижении работоспособности, памяти и внимания, нарушения сна (табл. 1).

В среднем у одного преподавателя имеет место 4–5 симптомов, характеризующих эмоциональное выгорание. Наиболее часто, почти у каждого второго преподавателя, имеются жалобы на постоянное чувство усталости, головную боль, лишний вес и нарушение сна.

Все симптомы, характеризующие СЭВ, оценивались преподавателями в зависимости от степени их выраженности от 0 (при отсутствии симптома) до 5 (при выраженности симптомов) баллов: минимальное число — 6 баллов, максимальное — 40 баллов. В зависимости от суммы полученных баллов провели оценку симптомов СЭВ. Все преподаватели были разделены на 3 группы: в группу с низким уровнем психоэмоционального выгорания вошли те преподаватели, которые получили от 0 до 12 баллов, в группу с высоким

уровнем психоэмоционального выгорания вошли все получившие от 27 до 40 баллов, группу со средним уровнем психоэмоционального выгорания составили преподаватели с суммой баллов от 13 до 26 (табл. 2).

Нередко появлению перечисленных симптомов СЭВ предшествует наличие у пациента ряда признаков неблагоприятного психоэмоционального состояния. Почти у каждого второго преподавателя (46,8% преподавателей) имеют место эмоциональная лабильность и изменчивость настроения, снижение внимания, раздражительность и немотивированная тревожность. Каждый третий преподаватель жалуется на плохое самочувствие. В среднем у одного участника исследования выявлено 1–2 симптома, характеризующих неблагоприятное психоэмоциональное состояние.

Сравнительный анализ результатов анкетирования показал, что педагоги с высоким уровнем выраженности СЭВ достоверно чаще жалуются на наличие неблагоприятных симптомов психоэмоционального состояния (табл. 3).

Анализ показал, что среди преподавателей преобладают женщины (67,4%) со средним возрастом $51,4 \pm 0,7$ лет, при этом удельный вес педагогов в возрасте до 40 лет составил 28,7%, старше 60 лет — 31,7%. Общий педагогический стаж работы в среднем составил $23,1 \pm 0,4$ года, в том числе до 10 лет — 24,2% опрошенных, более 30 лет — 36,4%. Большинство преподавателей (62,4%) имеет такой стаж работы в одном учреждении.

Отмечено, что среди преподавателей в возрасте старше 60 лет в сравнении с педагогами до 40 лет достоверно чаще встречаются симптомы СЭВ. Сравнительный анализ

показал, что среди преподавателей старших возрастных групп достоверно чаще в 2,8–2,4 раза отмечены такие симптомы, как сонливость в дневное время, боли в спине и груди, снижение памяти и внимания, постоянное чувство усталости и появление лишнего веса (табл. 4).

Анализ наличия симптомов СЭВ у преподавателей высших учебных заведений в зависимости от стажа работы в качестве преподавателя показал прямую корреляционную зависимость между ними ($r = 0,576$; $m = \pm 0,034$; $p < 0,05$). Отмечено, что у лиц со стажем работы свыше 30 лет в сравнении с педагогами, имеющими педагогический стаж работы до 10 лет, достоверно ($p < 0,05$) чаще имеют место те же симптомы СЭВ, что и у лиц старших возрастных групп (табл. 5).

Помимо проявлений симптомов СЭВ у обследованных преподавателей были проанализированы характеристики сложившегося морально-психологического климата в семье и на работе.

При изучении факторов, оказывающих влияние на формирование СЭВ, установлено, что наличие неблагоприятного морально-психологического климата в семье и на работе способствует развитию высокого уровня эмоционального выгорания. При оценке морально-психологического климата были учтены такие компоненты, как наличие в анамнезе тяжелых переживаний, сложившиеся взаимоотношения на работе с коллегами и учащимися и в семье между супругами и родственниками.

Отмечено, что в целом у каждого преподавателя в прошлом были моменты, которые способствовали созданию в их окружении неблагоприятного морально-психологического климата. Наиболее часто участники

Таблица 1. Распространенность симптомов СЭВ у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений

№ п/п	Симптомы, характеризующие СЭВ	Число случаев на 100 опрошенных
1	Постоянное чувство усталости	67,4
2	Боль в спине и груди	64,2
3	Головная боль	62,4
4	Появление лишнего веса	58,1
5	Снижение работоспособности	53,2
6	Нарушения сна	50,9
7	Снижение памяти и внимания	49,5
8	Сонливость днем	47,1

Таблица 2. Распределение преподавателей гуманитарных вузов на группы по оценке уровня выраженности симптомов СЭВ

Оценка уровня эмоционального выгорания	Число баллов	Число баллов, %
Низкий	до 12	19,4
Средний	13–26	37,4
Высокий	27–40	43,2
Итого		100

Таблица 3. Распространенность симптомов психоэмоционального состояния у преподавателей гуманитарных вузов (на 100 опрошенных)

Симптомы, характеризующие психоэмоциональное состояние	На 100 преподавателей			Вероятность безошибочного прогноза p
	в целом	Оценка эмоционального выгорания		
		низкий уровень	высокий уровень	
Эмоциональная лабильность	39,3	29,8	38,8	< 0,01
Изменчивость настроения	37,3	27,2	37,4	< 0,01
Сниженная концентрация внимания	32,1	23,9	30,3	< 0,05
Раздражительность	29,7	19,9	29,5	< 0,01
Немотивированная тревожность	24,2	15,9	22,5	< 0,05
Плохое самочувствие	29,1	21,7	26,5	> 0,05

исследования отмечали наличие конфликтных отношений в семье, в том числе между супругами, и с родственниками. На работе у каждого пятого преподавателя возникали неблагоприятные взаимоотношения с коллегами, руководством и учащимися. Обращает на себя внимание тот факт, что каждый пятый преподаватель в качестве неблагоприятного фактора отметил наличие у себя тяжелого заболевания (табл. 6).

Сравнительный анализ показал, что преподаватели, имеющие высокий уровень проявления СЭВ, достоверно чаще имели признаки неблагоприятного морально-психологического климата в сравнении с преподавателями с низким уровнем проявления СЭВ (табл. 6).

Все выше перечисленное способствует увеличению нервно-психического напряжения и ухудшению здоровья преподавателя.

СЭВ — сложный психофизиологический феномен, который определяется как эмоциональное, умственное и физическое истощение, что проявляется в чувстве усталости, в развитии депрессивного состояния, в утрате способности видеть положительные результаты своего труда, отрицательной установке в отношении работы и жизни вообще.

Для устранения неблагоприятных факторов эмоционального выгорания необходимо уметь переключаться с профессиональной деятельности на любые другие виды деятельности, не связанные с выполнением профессиональных обязанностей.

Результаты опроса преподавателей выявили, что значительная часть из них имеют недостаточную физическую активность и погрешности в питании, не соблюдают режим питания (питаются нерегулярно), не считают необходимым следить за своим весом, а для нормализации сна нередко прибегают к употреблению лекарственных препаратов по собственному усмотрению (табл. 7). Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на наличие СЭВ у значительной части преподавателей

гуманитарных вузов к врачу обращается лишь каждый четвертый преподаватель, а выполняют его рекомендации только 39,6 преподавателей из 100 опрошенных.

В среднем на одного преподавателя приходится $4,27 \pm 0,32$ отрицательных признаков проявления медицинской активности; среди преподавателей с высокой степенью выраженности СЭВ выявлено $4,96 \pm 0,35$ негативных проявлений медицинской активности, а в группе с низкой степенью достоверно меньше ($p < 0,01$) отрицательных признаков ($3,12 \pm 0,31$).

Сравнительный анализ медицинской активности преподавателей с различной степенью выраженности СЭВ (табл. 7) показал, что преподаватели с высоким уровнем эмоционального выгорания достоверно чаще (в 3,1 раза) не обращаются к врачу при нарушении здоровья, в 1,9 раза чаще имеют более низкую продолжительность ночного сна, в 1,7 раза чаще принимают лекарства без назначения врача, в 1,5 раза чаще не контролируют свой вес и не считают нужным это делать, в 1,4 раза чаще ведут малоподвижный образ жизни, не удовлетворены ночным отдыхом, не выполняют рекомендации врача.

В группу с низкой медицинской активностью были включены преподаватели, имеющие шесть и более негативных признаков медицинской активности. Среди преподавателей с высокой степенью выраженности СЭВ 68,5% имели низкую медицинскую активность, а среди преподавателей с низким уровнем эмоционального выгорания таковых было в 1,9 раза больше, что свидетельствует о необходимости изменения характера медицинского поведения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило изучить проявления СЭВ у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений. Установлено, что примерно у двух преподавателей из трех имеют место постоянное чувство

Таблица 4. Наличие симптомов СЭВ у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений по возрастным группам

№ п/п	Симптомы, характеризующие СЭВ	Число случаев на 100 опрошенных		Вероятность безошибочного прогноза p
		Возраст до 40 лет	Возраст более 60 лет	
1	Постоянное чувство усталости	36,5	86,3	< 0,01
2	Боль в спине и груди	32,1	84,3	< 0,01
3	Головная боль	42,9	69,9	< 0,05
4	Появление лишнего веса	29,7	74,5	< 0,01
5	Снижение работоспособности	33,8	60,6	< 0,05
6	Нарушения сна	34,9	54,9	< 0,05
7	Снижение памяти и внимания	24,3	62,7	< 0,01
8	Сонливость днем	21,6	60,6	< 0,01

Таблица 5. Наличие симптомов СЭВ у преподавателей гуманитарных высших учебных заведений в зависимости от стажа работы

№ п/п	Симптомы, характеризующие СЭВ	Число случаев на 100 обследованных		Вероятность безошибочного прогноза p
		Стаж до 10 лет	Стаж более 30 лет	
1	Постоянное чувство усталости	29,2	90,6	< 0,001
2	Боль в спине и груди	27,9	85,5	< 0,001
3	Головная боль	34,1	75,7	< 0,05
4	Появление лишнего веса	19,6	81,6	< 0,001
5	Снижение работоспособности	32,8	58,6	< 0,05
6	Нарушения сна	35,1	51,7	< 0,05
7	Снижение памяти и внимания	23,4	60,6	< 0,01
8	Сонливость днем	21,8	57,4	< 0,01

усталости, частые боли в спине и груди, головная боль. Это способствует снижению работоспособности, памяти и внимания. Отмечено, что нередко у преподавателей имеют место нарушение ночного сна и появление сонливости в дневное время. Как правило, у преподавателей с перечисленными симптомами в 58,1% случаев появляется лишний вес.

Использование балльной оценки степени выраженности изученных симптомов, характеризующих синдром эмоционального выгорания, дало возможность распределить обследованных преподавателей на три группы. В группу с высоким уровнем выраженности СЭВ вошли преподаватели, получившие от 27 до 40 баллов, группу с низким уровнем выраженности СЭВ составили преподаватели, получившие от 0 до 12 баллов. К сожалению, большая часть преподавателей (43,2%) отнесена в группу с высоким уровнем психоэмоционального выгорания и только каждый пятый — в группу с низким уровнем психоэмоционального выгорания.

Изучение социально-психологической характеристики преподавателей гуманитарных вузов выявило, что среди обследованного контингента преобладают женщины со средним возрастом $51,4 \pm 0,7$ лет, с общим педагогическим стажем работы $23,1 \pm 0,4$ года, большинство преподавателей работают на протяжении всей трудовой жизни в одном и том же образовательном учреждении. Установлено, что СЭВ чаще наблюдается у преподавателей старше 60 лет и имеющих стаж работы в образовательном учреждении более 30 лет.

Помимо возраста и стажа работы на формирование СЭВ оказывает влияние неблагоприятный морально-психологический климат в семье и в трудовом коллективе. Исследование морально-психологического климата показало, что у каждого преподавателя в прошлом были моменты, которые можно расценивать как неблагоприятный морально-психологический климат, однако сравнительный анализ показал, что среди преподавателей с выраженным СЭВ достоверно

чаще выявлены неблагоприятные характеристики морально-психологического климата в сравнении с преподавателями с низкой степенью выраженности СЭВ.

Особого внимания заслуживает изучение медицинской активности преподавателей. Полученные результаты свидетельствуют, что практически у каждого второго преподавателя уровень медицинской активности оценен как низкий. При этом среди преподавателей с выраженным СЭВ достоверно чаще в сравнении с преподавателями с низким уровнем эмоционального выгорания признаки медицинской активности имеют отрицательный характер: преподаватели чаще ведут малоподвижный образ жизни, нарушают режим питания и сна, не обращаются к врачу и не выполняют его рекомендации, принимают лекарственные препараты по своему усмотрению, страдают избыточным весом.

Учитывая, что наличие СЭВ, который служит признаком эмоционального, умственного и физического истощения организма, способствует ухудшению здоровья, при осуществлении профилактических мероприятий необходимо, с одной стороны, максимально нивелировать влияние негативных факторов, а с другой — повысить уровень медицинской активности преподавателей. Тем более, что при опросе преподавателей выявлены их недостаточная медицинская грамотность о факторах риска для здоровья (69,7%), отсутствие мотивации к здоровому образу жизни (47,2%), знаний о роли ночного отдыха (46,2%), двигательной активности (43,1%), нарушения режима питания (39,7%), отсутствие своевременного обращения к врачу (39,6%) и выполнения его рекомендаций (34,1%) для устранения неблагоприятных факторов.

Профилактическая работа с преподавателями должна проводиться в амбулаторно-поликлинических учреждениях и вестись в трех направлениях. Необходимы меры, направленные, во-первых, на повышение медицинской грамотности; во-вторых, на повышение мотивации к правильному медицинскому поведению; в-третьих, на формирование навыков позитивной медицинской активности.

Таблица 6. Распределение обследуемых преподавателей по наличию признаков неблагоприятного морально-психологического климата (на 100 человек)

№ п/п	Характеристики морально-психологического климата	Число случаев на 100 человек	Оценка эмоционального выгорания		Вероятность безошибочного прогноза <i>p</i>
			Высокий уровень	Низкий уровень	
1	Частые конфликтные ситуации с мужем/женой	25,5	36,2	14,7	< 0,01
2	Частые конфликтные ситуации с близкими родственниками	24,7	36,4	12,9	< 0,01
3	Частые конфликтные ситуации с коллегами и руководством	21,6	29,2	13,9	< 0,01
4	Частые конфликтные ситуации со студентами	21,2	31,9	10,4	< 0,01
5	Неудовлетворительное состояние здоровья	20,8	32,7	8,9	< 0,01
6	Тяжелое заболевание или смерть близкого человека	15,2	18,6	11,8	< 0,05

Таблица 7. Распределение обследуемых преподавателей по показателям медицинской активности (на 100 человек)

№ п/п	Показатели медицинской активности	В целом	Оценка СЭВ		Вероятность безошибочного прогноза <i>p</i>
			Высокий уровень	Низкий уровень	
1	Малоподвижный образ жизни	64,9	72,1	52,7	< 0,01
2	Нарушение питания (режим и погрешности)	57,1	66,4	42,8	< 0,01
3	Отсутствие контроля за массой тела	56,4	64,9	42,9	< 0,01
4	Неудовлетворенность ночным отдыхом	54,7	60,7	43,7	< 0,01
5	Нежелание нормализовать свой вес	47,3	54,7	34,9	< 0,01
6	Низкая продолжительность ночного сна	46,8	58,2	30,4	< 0,01
7	Выполнение рекомендаций врача	39,6	43,6	30,6	< 0,01
8	Употребление лекарств для нормализации ночного сна	37,2	44,1	25,3	< 0,05
9	Обращение к врачу в связи с нарушениями здоровья	23,4	31,7	10,1	< 0,01

Поскольку значительную роль в развитии СЭВ играет психоэмоциональное состояние, целесообразно привлечь психолога для работы с преподавателями высших учебных заведений.

ВЫВОДЫ

Более половины преподавателей гуманитарных высших учебных заведений имеют симптомы СЭВ, в том числе испытывают постоянное чувство усталости, жалуются на частые головные боли и боли в груди, отмечают снижение работоспособности и памяти. К факторам, способствующим формированию СЭВ, следует отнести неблагоприятный

морально-психологический климат в рабочем коллективе и дома, а также неблагоприятное психоэмоциональное состояние. Преподаватели с выраженными симптомами СЭВ имеют низкий уровень проявления медицинской активности, в том числе несвоевременно обращаются к врачу, не выполняют его рекомендации, нарушают режим сна и питания, недостаточно физически активны и используют лекарства без назначения врача. В целях профилактики развития СЭВ необходимо проведение мероприятий, направленных на повышение медицинской активности преподавателей, в том числе на повышение медицинской грамотности и развитие мотивации к правильному медицинскому поведению.

Литература

1. Пиктушанская И. Н. О состоянии профессиональной заболеваемости и инвалидности вследствие профзаболеваний, качестве периодических медицинских осмотров в Ростовской области. Информационный сборник статистических, аналитических и нормативных материалов. Ростов-на-Дону, 2002; 28 с.
2. Пахомов В. Ф. Анализ профессиональной заболеваемости в отрасли от воздействия вибрации. Рекомендации по снижению заболеваемости вибрационной болезнью в отрасли и переводу рабочих виброопасных профессий на другие виды работ. М.: НИИТ, 1987; 3–12.
3. Измеров Н. Ф., Денисов Э. И., редакторы. Руководство. Профессиональный риск для здоровья работников. М.: Тривант, 2003; 448 с.
4. Измеров Н. Ф., Денисов Э. И., Прокопенко Л. В., Сивочалова О. В., Степанян И. В., Челищева М. Ю. и др. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой. Медицина труда и промышленная экология. 2010; (9): 1–7.
5. Научный совет № 45 «Медико-экологические проблемы здоровья работающих» РАМН 13 мая 2010 г. Методические рекомендации. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с условиями труда. М.: НИИ МТ РАМН, 2010; 24 с.
6. Прокопенко Л. В., Кравченко О. К., Костенко Н. А., Кириллов В. Ф. Профилактика неблагоприятного воздействия виброакустических факторов в современных условиях. Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов института. Под редакцией академика РАН Н. Ф. Измерова и профессора И. В. Бухтиярова. 2015: 68–70.
7. Бухтияров И. В. Основы информационной гигиены: концепции и проблемы инноваций. Гигиена и санитария. 2014; (4): 5–9.
8. Денисов Э. И. Информация как физический фактор: проблемы измерения, гигиенической оценки и ИТ-автоматизации. Медицина труда и промышленная экология. 2014; (1): 36–43.
9. Еремин А. Л. Проблема физиолого-гигиенической оценки информационных нагрузок для оптимизации труда [диссертация]. М., 2014.
10. Степанян И. В. Алгоритмы оптимизации интеллектуального труда методами визуализации информации с помощью когнитивной семантической графики. Нейрокомпьютеры: разработка и применение. 2014; (7): 53–9.
11. Ильченко Ю. Г. Гигиеническая оценка состояния здоровья учителей средних общеобразовательных учреждений [диссертация]. Ростов-на-Дону, 2006; 25 с.
12. Мухтарова Л. Р. Комплексная оценка влияния факторов внешней и внутренней среды на состояние здоровья учителей (на примере г. Липецка) [диссертация]. М., 2005.
13. Косарев И. И., Шурупова Р. В. Кто должен обучать студентов. Сеченовский вестник. 2014; 1 (15): 99–101.
14. Пенкер О. В. Синдром профессионального выгорания и его профилактика. Психология. Труды СГА. 2008; (11): 32–40.
15. Скугаревская М. М. Синдром эмоционального выгорания. Медицинские новости. 2002; (7): 3–9.
16. Королева Е. Г., Щустер Э. И. Синдром эмоционального выгорания. Журнал ГрГМУ. 2007; (3): 108–11.

References

1. Piktushanskaja IN. O sostojanii professional'noj zaboлеваemosti i invalidnosti vsledstvie profzabolevanij, kachestve periodicheskikh medicinskih osmotrov v Rostovskoj oblasti. Informacionnyj sbornik statisticheskikh, analiticheskikh i normativnyh materialov. Rostov-na-Donu, 2002; 28 s.
2. Pahomov VF. Analiz professional'noj zaboлеваemosti v otrasli ot vozdeystvija vibracii. Rekomendacii po snizheniju zaboлеваemosti vibracionnoj bolezni'ju v otrasli i perevodu rabochih vibroopasnyh professij na drugie vidy robot. M.: NIAT, 1987; 3–12.
3. Izmerov NF, Denisov Jel, redaktory. Rukovodstvo. Professional'nyj risk dlja zdorov'ja robotnikov. M.: Trovant, 2003; 448 s.
4. Izmerov NF, Denisov Jel, Prokopenko LV, Sivochalova OV, Stepanjan IV, Chelishheva MJu i dr. Metodologija vyjavlenija i profilaktiki zabolevanij, svjazannyh s rabotoj. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2010; (9): 1–7.
5. Nauchnyj sovet # 45 «Mediko-jekologicheskie problemy zdorov'ja robotajushhijh» RAMN 13 maja 2010 g. Metodicheskie rekomendacii. Metodologija vyjavlenija i profilaktiki zabolevanij, svjazannyh s uslovijami truda. M.: Nii MT RAMN, 2010; 24 s.
6. Prokopenko LV, Kravchenko OK, Kostenko NA, Kirillov VF. Profilaktika neblagoprijatnogo vozdeystvija vibroakusticheskikh faktorov v sovremennyh uslovijah. Aktual'nye problemy «Mediciny truda». Sbornik trudov instituta. Pod redakciej akademika RAN NF. Izmerova i professora IV. Buhtjarova. 2015: 68–70.
7. Buhtjarov IV. Osnovy informacionnoj gigieny: koncepcii i problemy innovacij. Gigiena i sanitarija. 2014; (4): 5–9.
8. Denisov Jel. Informacija kak fizicheskij faktor: problemy izmerenija, gigienicheskoj ocenki i IT-avtomatizacii. Medicina truda i promyshlennaja jekologija. 2014; (1): 36–43.
9. Eremin AL. Problema fiziologo-gigienicheskoj ocenki informacionnyh nagruzok dlja optimizacii truda [dissertacija]. M., 2014.
10. Stepanjan IV. Algoritmy optimizacii intellektual'nogo truda metodami vizualizacii informacii s pomoshh'ju kognitivnoj

- semanticheskoy grafiki. Nejrokomp'yutery: razrabotka i primeneniye. 2014; (7): 53–9.
11. Il'chenko JuG. Gigienicheskaya ocenka sostojanija zdorov'ja uchitelej srednih obshheobrazovatel'nyh uchrezhdenij [dissertacija]. Rostov-na-Donu, 2006; 25 s.
 12. Muhtarova LR. Kompleksnaja ocenka vlijanija faktorov vneshnej i vnutrennej sredy na sostojanie zdorov'ja uchitelej (na primere g. Lipecka) [dissertacija]. M., 2005.
 13. Kosarev II, Shurupova R. V. Kto dolzhen obuchat' studentov. Sechenovskij vestnik. 2014; 1 (15): 99–101.
 14. Peniker OV. Sindrom professional'nogo vygoranija i ego profilaktika. Psihologija. Trudy SGA. 2008; (11): 32–40.
 15. Skugarevskaja MM. Sindrom jemocional'nogo vygoranija. Medicinskie novosti. 2002; (7): 3–9.
 16. Koroleva EG, Shhuster Jel. Sindrom jemocional'nogo vygoranija. Zhurnal GrGMU. 2007; (3): 108–11.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРРИТОРИЙ РИСКА ПО УРОВНЮ АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ РЕГИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Н. Ю. Самодурова¹, Н. П. Мамчик¹, А. В. Истомина^{2✉}, О. В. Клепиков³, Г. Г. Соколенко⁴

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж

² Федеральный научный центр гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана, Мытищи

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области, Воронеж

⁴ Воронежский государственный аграрный университет имени Петра I, Воронеж

Проблема роста уровня алиментарно-зависимых заболеваний в настоящее время имеет глобальные масштабы. Целью исследования были изучение уровня потребления основных продуктов питания и оценка показателей алиментарно-зависимых заболеваний населения Воронежской области. Баланс потребления продуктов питания изучали по данным территориального управления Росстата по Воронежской области за два пятилетних периода (1995–1999 гг. и 2012–2016 гг.). Анализ алиментарно-зависимой заболеваемости выполняли по данным обращаемости населения за медицинской помощью с последующим ранжированием показателей на отдельных территориях на пять уровней. За два пятилетних периода произошли существенные изменения в характере питания: увеличилось потребление в расчете на одного жителя рыбопродуктов, свежих фруктов, мяса и мясных продуктов, овощей и бахчевых, яиц, растительного масла, молока и молочных продуктов. Вместе с тем наблюдается избыточное потребление сахара, хлебных продуктов, картофеля — от 1,42 до 2,04 раз, что свидетельствует о преобладании в рационе углеводной составляющей. По результатам оценки, отмечается достоверное увеличение показателей заболеваемости ожирением до 4,5 раз, анемией, болезнями эндокринной системы (в 1,8–2 раза) и болезнями органов пищеварения (в 1,2 раза). Приоритеты в профилактике алиментарно-зависимой заболеваемости должны быть отданы территориям риска.

Ключевые слова: сбалансированность питания, алиментарно-зависимое заболевание, структура питания

✉ **Для корреспонденции:** Александр Викторович Истомина
ул. Семашко, д. 2, г. Мытищи, 141014; erisman-istomin@yandex.ru

Статья получена: 25.06.2018 **Статья принята к печати:** 20.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.056

IDENTIFICATION OF DISTRICTS AT RISK OF NUTRIENT-RELATED DISEASES BASED ON THE LOCAL DIET

Samodurova NYu¹, Mamchik NP¹, Istomin AV^{2✉}, Klepikov OV³, Sokolenko GG⁴

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh

² Erisman Federal Research Centre of Hygiene of Rospotrebnadzor, Mytishchi

³ Center for Hygiene and Epidemiology in Voronezh Region, Voronezh

⁴ Voronezh State Agricultural University, Voronezh

The growing incidence of nutrient-related diseases is a global challenge. The aim of this work was to study consumption of staple food products and to estimate the incidence of nutrient-related diseases in Voronezh region. Food consumption was analyzed from the reports of the local branch of the Federal State Statistics collected over two 5-year periods (1995–1999 and 2012–2016). The incidence of nutrient-related diseases was estimated based on the reports providing information about patients' visits to healthcare facilities. The districts of Voronezh region were assigned to 5 ranks. Over the studied periods, the population of Voronezh region considerably changed its diet: consumption of fish and seafood, fresh fruits, meat, vegetables, gourds and melons, eggs, vegetable oil, milk and dairy products per person increased significantly. At the same time, consumption of sugar, breads and potatoes still exceeds the recommended intake 1.42-2.04-fold, which means that the main component of the diet is carbohydrates. We observed a significant 4.5-fold increase in obesity incidence, a 1.8-2.0-fold increase in the incidence of anemia and endocrine disorders and a 1.2 increase in the incidence of gastrointestinal diseases. In terms of prevention measures, the priority should be given to areas at a high risk of nutrient-related diseases.

Keywords: balanced nutrition, health risk of nutrition-related morbidity

✉ **Correspondence should be addressed:** Aleksandr V. Istomin,
Semashko 2, Moscow region, Mytishchi, 141014; erisman-istomin@yandex.ru

Received: 25.06.2018 **Accepted:** 20.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.056

Проблема роста уровня алиментарно-зависимых заболеваний имеет глобальные масштабы, а выполнение задач по ее решению включено в государственные программы большинства развитых стран, в том числе Российской Федерации [1]. Оценка уровня алиментарно-зависимой заболеваемости населения и выявление ее причин —

одна из задач социально-гигиенического мониторинга и реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора [2]. Результаты анализа информационно-аналитических материалов по алиментарно-зависимой патологии с оценкой риска здоровью населения свидетельствуют о росте уровня таких

заболеваний в отдельных регионах России, в частности в Самарской области [3], Республике Татарстан [4], северных регионах [5].

Помимо анализа статистических данных в рамках системы социально-гигиенического мониторинга, целенаправленными исследованиями по оценке риска развития алиментарно-зависимых заболеваний показана значимость проблемы у отдельных контингентов и с учетом региональных факторов. Так, на основе метода анкетного опроса и ведения пищевого дневника проведена оценка ежедневного фактического питания студентов, показавшая, что совокупность факторов несбалансированного питания, наследственной отягощенности, нерационального образа жизни приводит к появлению даже у молодого поколения таких болезней, как анемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа [6]. На примере изучения алиментарного статуса рабочих Арктической зоны России показан дисбаланс их фактического питания, что является фактором риска нарушения здоровья [7]. Проблема несбалансированности питания характерна и для стран ближнего зарубежья. В частности, результаты оценки фактического питания и состояния здоровья более 3000 человек, проживающих в городах и селах Центрального и Восточного Казахстана, позволили выявить недостаточную калорийность суточного рациона с дефицитом поступления энергии с продуктами питания (12–19%), низкий уровень поступления в организм витаминов С, В1, В2 и ниацина (47–73% от рекомендуемой нормы поступления), 50%-й дефицит поступления ретинола и токоферола [8].

Установлено, что на отдельных территориях Российской Федерации ситуация с алиментарно-зависимой заболеваемостью и состоянием фактического питания населения значительно различается, в связи с чем проводятся научные исследования по выделению кластеров региональных особенностей [9, 10]. Последний факт делает актуальным проведение таких исследований в отдельных регионах России, они помогут при разработке и реализации мероприятий по обеспечению гигиенической безопасности и сбалансированности питания, профилактике алиментарно-зависимой заболеваемости с учетом региональных особенностей [11].

Целью исследования было изучить уровень потребления основных продуктов питания и оценить показатели алиментарно-зависимых заболеваний населения Воронежской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на территории 32 районов Воронежской области с населением 2,3 млн человек. Баланс потребления продуктов питания изучали по данным территориального управления Росстата по Воронежской области за два пятилетних периода (1995–1999 гг. и 2012–2016 гг.), в течение которых были зарегистрированы различные изменения в объемах и структуре потребления 10 основных групп продуктов: хлебных продуктов; картофеля; овощей и бахчевых; свежих фруктов; сахара; мясопродуктов; рыбопродуктов; молока и молочных продуктов; яиц; масла растительного. Полученные данные оценивали в соответствии с «Рекомендуемыми рациональными нормами потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. № 614).

Анализ заболеваемости осуществляли с учетом данных Федеральной службы государственной статистики РФ (статистическая отчетная форма № 12 (годовая) «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации») за 1995–1999 гг. и 2012–2016 гг. с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Office (Excel).

Для территориального ранжирования данных по среднему многолетнему уровню заболеваемости населения использовали алгоритм определения границ значений показателя исходя из его среднеобластной величины (M), среднего квадратического отклонения (σ) по 5 уровням: 1-й ранг оценивался как «низкий» (от $M - \sigma$ и ниже), 2-й ранг — «ниже среднего» (от $M - \sigma$ до $M - 0,5\sigma$), 3-й ранг — «средний» (от $M - 0,5\sigma$ до $M + 0,5\sigma$), 4-й ранг — «выше среднего» (от $M + 0,5\sigma$ до $M + \sigma$), 5-й ранг — «высокий» ($M + \sigma$ и выше). Территории с высоким уровнем СМУ (5-й ранг) отнесены к территориям риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительном анализе данных о потреблении основных групп продуктов питания населением Воронежской области за 1995–1999 гг. и 2012–2016 гг. установлены существенные изменения в структуре питания (табл. 1). Так, при сравнении средних значений показателей

Таблица 1. Потребление основных продуктов питания населением Воронежской области за 1995–1999 гг. и 2012–2016 гг. (на человека кг/год)

Наименование продуктов	Норма	Период наблюдения, г					Среднее за 1995–1999 гг.	Период наблюдения, г					Среднее за 2012–2016 гг.
		1995	1996	1997	1998	1999		2012	2013	2014	2015	2016	
Хлебные продукты	96	137	137	138	142	142	139	136	136	137	137	135	136
Картофель	90	122	115	137	141	141	131	126	127	127	127	127	127
Овощи и бахчевые	140	79	76	77	81	83	79	127	129	130	130	130	129
Фрукты свежие	100	39	40	38	43	22	36	74	76	75	74	74	75
Сахар	24	46	49	50	50	50	49	48	47	49	50	52	49
Мясопродукты	73	53	46	45	44	43	46	83	91	89	90	92	89
Рыбопродукты	22	7	8	7	6	6	7	22	22	23	23	22	22
Молоко и молокопродукты	325	255	227	238	238	237	239	267	269	270	270	271	269
Яйца, штук	260	246	242	233	222	223	233	329	334	338	338	339	336
Масло растительное	12	11	11	10	11	11	11	15	15	15	15	16	15

двух оцениваемых периодов установлено, что в расчете на одного жителя (кг/год) значительно возросло потребление рыбопродуктов — в 3,14 раза, свежих фруктов — в 2,08 раза, мяса и мясных продуктов — в 1,93 раза, овощей и бахчевых — в 1,63 раза, яиц (шт.) — в 1,44 раза, растительного масла — в 1,36 раза, молока и молочных продуктов — в 1,13 раза. В то же время незначительно снизилось потребление картофеля, хлеба и хлебных продуктов, при неизменном уровне потребления сахара, составляющем 49 кг на человека в год.

При сравнении с рекомендуемым уровнем потребления (нормой) установлено, что современная региональная ситуация характеризуется избыточным (в 2,04 раза) потреблением сахара, хлебных продуктов (в 1,42 раза), при одновременном недостатке потребления продуктов высокой биологической ценности, прежде всего молока и молочных продуктов (сметаны, масла животного, творога, сыра, кефира, йогурта) — 83% от рекомендуемой нормы потребления (т. е. ниже нормы в 1,21 раза), овощной продукции — важного источника витаминов и минеральных веществ (капусты, моркови, свеклы, лука, томатов, огурцов, перца сладкого, зелени, кабачков и др.) — 92% от рекомендуемой нормы потребления (т. е. ниже нормы в 1,08 раза), а также свежих фруктов, в том числе яблок, груш, винограда, цитрусовых — 75% от рекомендуемых размеров потребления (т. е. ниже нормы в 1,33 раза), что позволяет охарактеризовать фактическое питание населения Воронежской области преимущественно как «углеводную» модель потребления.

На фоне несбалансированного питания в сочетании, как правило, с воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды у населения Воронежской области регистрируются алиментарно-зависимые заболевания. При сравнении средних многолетних уровней заболеваемости за рассматриваемые пятилетние периоды установлено, что рост числа случаев заболеваний на 1000 населения отмечается почти по всем рассматриваемым классам болезней и нозологиям в 1,2–4,5 раза, за исключением

язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее сильно (в 4,5 раза) возрос уровень ожирения (табл. 2).

На основе анализа региональных данных, характеризующих средний многолетний уровень алиментарно-зависимых заболеваний на территории Воронежской области, построена пятиуровневая оценочная шкала, которая была использована для последующего ранжирования административных территорий (табл. 3).

По данным средних многолетних областных показателей за 2012–2016 гг., уровень заболеваний крови и кроветворных органов составляет $17,1 \pm 1,22$ случая на 1000 человек населения, в том числе диагноз анемии выставлен в $3,7 \pm 0,26$ случаях на 1000 человек населения. За период в целом по области выявлена тенденция роста уровня данной патологии ($R^2 = 0,829$). Аналогичная ситуация отмечается в ряде административных районов, в том числе относительно благополучных, отнесенных в результате ранжирования к 1 рангу (0,6–2,2 случаев заболеваний на 1000 человек населения): Нижнедевицкий район — 1,6 случаев на 1000 человек (темп прироста составил 111,0%); Верхнехавский район — 1,4 случаев на 1000 человек (темп прироста — 241,6%); Хохольский район — 1,4 случаев на 1000 человек (темп прироста — 295,7%); Терновский район — 0,6 случаев на 1000 человек (темп прироста — 83,0%). Территории области, отнесенные в результате ранжирования по уровню заболеваемости анемией к 5 рангу (4,7–6,8 случаев заболеваний на 1000 человек): Богучарский, Верхнемамонский и Калачеевский районы, имеют менее выраженный темп прироста (минус 33,3%, 11,9% и 30,8% соответственно) на фоне максимальных показателей заболеваемости 4,7, 6,3 и 6,8 случаев заболеваний на 1000 человек соответственно.

Количество заболеваний эндокринной системы у населения Воронежской области с 2012 г. ежегодно увеличивалось, достигнув максимального показателя в 2015 г. — 73,3 случая на 1000 человек, при среднем многолетнем показателе заболеваемости, составившем $69,3 \pm 5,93$ случая заболевания на 1000 человек. Выявлено

Таблица 2. Средние многолетние уровни заболеваемости населения Воронежской области, связанной с алиментарным фактором (на 1000 человек), $M \pm m$

Класс болезней или нозологическая форма	Средний многолетний уровень заболеваемости за период		Увеличение (+) Снижение (-) (число раз)
	1995–1999 гг.	2012–2016 гг.	
Болезни крови и кроветворных органов (всего)	$9,8 \pm 0,91$	$16,1 \pm 1,22$	+ 1,6
Анемия	$2,0 \pm 0,03$	$3,7 \pm 0,26$	+ 1,8
Болезни эндокринной системы (всего)	$33,3 \pm 0,36$	$69,3 \pm 5,93$	+ 2,0
Ожирение	$2,5 \pm 0,04$	$11,3 \pm 2,58$	+ 4,5
Болезни органов пищеварения (всего)	$78,6 \pm 0,22$	$97,4 \pm 4,91$	+ 1,2
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	$15,5 \pm 0,03$	$12,9 \pm 0,13$	- 0,8
Гастрит и дуоденит	$15,1 \pm 0,06$	$21,9 \pm 1,08$	+ 1,5

Таблица 3. Шкала для ранжирования территорий Воронежской области по уровню алиментарно-зависимых заболеваний (интервал числа случаев заболеваний на 1000 человек)

Нозологии	5-й ранг («высокий»)	4-й ранг («выше среднего»)	3-й ранг («средний»)	2-й ранг («ниже среднего»)	1-й ранг («низкий»)
Болезни крови и кроветворных органов (всего)	22,3–25,7	20,3–22,2	14,2–20,3	8,1–14,1	4,6–14,0
Анемии	4,7–6,8	3,9–4,6	2,4–3,8	1,6–2,3	0,6–2,2
Болезни эндокринной системы (всего)	77,9–110,3	68,9–77,8	51,1–68,8	42,1–51,0	26,4–42,0
Ожирение	13,7–26,5	10,9–13,6	5,3–10,8	2,5–5,2	0,5–2,4
Болезни органов пищеварения (всего)	129,8–212,9	110,9–129,7	73,5–110,8	54,8–73,4	46,1–54,7
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	17,8–28,2	15,5–17,7	10,9–15,4	8,5–10,8	6,7–8,4
Гастрит и дуоденит	29,4–47,8	24,8–29,3	15,6–24,7	11,1–15,5	4,1–11,0

5 административных районов с наибольшими показателями заболеваемости, отнесенных к 5 рангу (77,9–110,3 случая на 1000 человек): Бобровский — 110,3 случая на 1000 человек, Рамонский — 89,2 случая на 1000 человек; Павловский — 81,4 случая на 1000 человек, Подгоренский — 81,2 случая на 1000 человек, Ольховатский — 80,1 случая на 1000 человек.

При анализе уровня показателей заболеваемости населения ожирением установлено, что только в восьми районах из 32 не был зарегистрирован рост заболеваемости: Бобровском, Борисоглебском, Бутурлиновском, Воробьевском, Калачеевском, Новоусманском, Панинском и Таловском районах. С учетом ранжирования территорий области по уровню заболеваемости ожирением ряд районов отнесены к 5 рангу (13,7–26,5 случаев заболеваний на 1000 населения): Каширский — 26,5 случаев на 1000 человек (темп прироста — 637,5%); Верхнехавский — 20,3 случая на 1000 человек (темп прироста — 245,0%); Терновский — 17,5 случаев на 1000 человек (темп прироста — 394,1%); Рамонский — 17,2 случая на 1000 человек (темп прироста — 133,4%); Бобровский — 17,1 случая на 1000 человек (темп прироста — 118,4%); Хохольский — 16,9 случаев на 1000 человек (темп прироста — 710,5%).

В настоящее время средняя многолетняя заболеваемость населения Воронежской области болезнями органов пищеварения составляет $97,4 \pm 4,91$ случаев заболеваний на 1000 человек и имеет стойкую тенденцию к росту ($R^2 = 0,927$). В результате ранжирования административных территорий выделены районы с максимальными показателями заболеваемости (5-й ранг; 129,8–212,9 случаев заболеваний на 1000 человек): Репьевский — 212,9 случаев на 1000 человек; Поворинский — 182,9 случаев на 1000 человек и Таловский — 172,1 случаев на 1000 человек. Районы с минимальными показателями (1-й ранг; 46,1–54,7 случаев заболеваний на 1000 человек): Верхнехавский — 46,1 случая на 1000 человек, Ольховатский — 52,9 случаев на 1000 человек и Эртильский — 53,5 случаев на 1000 человек.

В показателях заболеваемости населения язвой желудка и двенадцатиперстной кишки при сравнении двух анализируемых периодов отмечается тенденция к снижению: с $15,5 \pm 0,03$ до $12,9 \pm 0,13$ случаев на 1000 человек (на 17%). Вместе с тем, по уровню средней многолетней заболеваемости (2012–2016 гг.) выявлены 4 района с максимальными показателями, отнесенные к рангу 5 («высокий»): Калачеевский — 28,2 случая заболевания на 1000 человек, Таловский — 21,8 случая на 1000 человек; Кантемировский — 21,7 случаев на 1000 человек и Терновский — 17,8 случаев на 1000 человек. Однако даже стабильно высокие многолетние показатели в темпе прироста в целом отражают снижение уровня.

Следует также отметить, что административные территории с наименьшим уровнем заболеваемости, отнесенные в результате ранжирования к рангу 1 («низкий»): Верхнехавский, Нижнедевицкий и Репьевский районы (6,7–8,5 случаев заболеваний на 1000 человек населения), вызывают большее опасение в плане дальнейшего прогноза: темп прироста заболеваемости язвой желудка и двенадцатиперстной кишки за последний пятилетний период наблюдения по этим районам был наибольшим и составил 63,93%, 68,04% и 139,04% соответственно.

Средний по области показатель заболеваемости гастритом и дуоденитом составляет $21,9 \pm 1,1$ случая на 1000 человек с темпом прироста за последний пятилетний период 16,6% ($R^2 = 0,879$). В результате ранжирования

административных территорий по среднему многолетнему уровню заболеваемости выявлены районы, отнесенные к 5 рангу (29,4–47,8 случаев заболеваний на 1000 человек): Таловский район — 47,8 случаев на 1000 человек (темп прироста — 4,7%), Каменский — 39,7 на 1000 человек (темп прироста — 6,8%), Репьевский — 32,6 на 1000 человек (темп прироста — 33,8%); Воробьевский — 30,31 случая на 1000 человек (темп прироста — 100,1%), Нижнедевицкий — 29,5 случая на 1000 человек (темп прироста — 12,9%). К рангу 1 с наименьшими показателями заболеваемости отнесены: Верхнехавский, Каширский, Лискинский и Панинский районы (4,1–11,0 случаев заболеваний на 1000 человек); однако в них отмечается наибольший прирост заболеваемости (60,02–203,21%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выборочный анализ данных по потреблению продуктов питания населением Воронежской области за два пятилетних периода (1995–1999 гг. и 2012–2016 гг.) показал существенные изменения в характере питания, выражающиеся в увеличении потребления в расчете на одного жителя рыбопродуктов, свежих фруктов, мяса и мясных продуктов, овощей и бахчевых, яиц, растительного масла, молока и молочных продуктов. Вместе с тем, по отношению к рекомендуемой норме потребления современная региональная ситуация характеризуется избыточным потреблением сахара, хлебных продуктов, картофеля (в 1,42–2,04 раз), что свидетельствует о преобладании в рационе углеводной составляющей.

Аналогичный анализ ситуации был проведен в северных регионах, в ходе которого установлено, что потребление продуктов питания является несбалансированным и характеризуется недостаточным потреблением мяса и мясopодуков, рыбы и морепродуков, молока и молочных продуктов, ненасыщенных жиров при избыточном потреблении насыщенных жиров, хлебных продуктов [5]. Общим для Центрального Черноземья (Воронежской области) и регионов Севера является избыточное потребление хлеба и хлебopодуков, которое регистрируется на протяжении многолетнего периода [12].

По результатам оценки алиментарно-зависимой заболеваемости населения Воронежской области, на фоне несбалансированного питания в течение изучаемых пятилетних периодов отмечается достоверное увеличение показателей заболеваемости ожирением (в 4,5 раза), анемией, болезнями эндокринной системы (в 1,8–2 раза) и болезнями органов пищеварения (в 1,2 раза). Тревожность данных негативных тенденций подчеркнута в работах ряда авторов, посвященных вопросам организации питания и анализа алиментарно-зависимой заболеваемости. В частности, наибольшую актуальность эти вопросы имеют для такого контингента, как студенты, для которых отмечается крайне несбалансированное питание в сочетании с нарушениями режима приема пищи [13].

Изучение детерминантов адаптационных резервов организма подростков Крайнего Севера и средней полосы РФ, проведенное на основе анализа показателей обменных процессов и состояния иммунитета, выявило изменения иммунологических и биохимических показателей состояния здоровья школьников под влиянием фактора несбалансированного питания, при этом адаптивное напряжение организма более выражено у школьников Крайнего Севера [14].

Рост показателей алиментарно-зависимых заболеваний диктует необходимость обоснования и реализации комплекса целенаправленных профилактических мероприятий, формирования инновационных подходов к гигиенической и медико-биологической оценке безопасности пищи в Российской Федерации [15].

Выполненное нами ранжирование показателей алиментарно-зависимой заболеваемости и выявление территорий риска лишь подготавливают основу решения региональной проблемы обеспечения здорового и безопасного питания населения. По нашим данным, приоритеты в профилактике алиментарно-зависимой заболеваемости должны быть отданы территориям риска. Одним из методов профилактики такой заболеваемости является включение в рационы организованных коллективов, где это возможно и целесообразно, продуктов, обладающих выраженным действием при тех или иных патологических состояниях организма, а также повышающих его естественную устойчивость [16]. При этом обращается внимание на совершенствование нормативно-методической базы в сфере специализированной пищевой продукции [17]. В Воронежском регионе имеются положительные примеры реализации программ по профилактике фтор- и йоддефицитных состояний

[12], снижению уровня контаминации продуктов питания на основе изучения медико-биологических проблем взаимосвязи качества продуктов питания и процессов свободнорадикального окисления в организме [18]. Вместе с тем проблема обеспечения сбалансированного питания является комплексной и требует дальнейшего детального изучения многих отдельных вопросов.

Выводы

Проведенное исследование позволило выявить негативные изменения в структуре питания населения Воронежской области, выражающиеся в избыточном потреблении углеводсодержащих продуктов (хлеба и хлебобулочных изделий, картофеля), при дефиците продуктов с высокой биологической ценностью (молоко, молочные продукты, свежие овощи и фрукты). На фоне несбалансированного питания установлен рост алиментарно-зависимых заболеваний (болезни эндокринной системы, ожирение, болезни органов пищеварения).

Полученные результаты позволили выявить территории риска по уровню алиментарно-зависимой патологии для последующего обоснования мероприятий по оптимизации структуры и качества питания населения.

Литература

1. Ким М. Н. Тенденции развития алиментарно-зависимых заболеваний и роль функциональных продуктов в профилактике заболеваний. Евразийский союз ученых. 2016; 1–2 (22): 65–8.
2. Попова А. Ю., Зайцева Н. В., Май И. В. Опыт методической поддержки и практической реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора: 2014–2017 гг. Гигиена и санитария. 2018; 97 (1): 5–9.
3. Сергеева Н. М., Цулина Н. М., Афанасьева Н. Ю., Жернов Ю. В., Аюпова Л. В. Результаты изучения эндемической патологии, связанной с алиментарным фактором. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 1 (262): 6–11.
4. Фролова О. А., Тафеева Е. А., Фролов Д. Н., Бочаров Е. П. Алиментарно-зависимые заболевания населения и гигиеническая характеристика факторов риска их развития на территории Республики Татарстан. Гигиена и санитария. 2018; 97 (5): 470–3.
5. Гогадзе Н. В., Турчанинов Д. В., Юнацкая Т. А., Вильмс Е. А., Сохошко И. А. Гигиеническое обоснование совершенствования системы надзора за питанием и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний в Северном регионе России. Современные проблемы науки и образования. 2014; (6): с. 1129.
6. Мельникова М. М. Несбалансированное питание как фактор риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2014; 1 (17): 197–202.
7. Никанов А. Н., Талыкова Л. В., Быков В. Р., Табарча О. И. Влияние лечебно-профилактических напитков на минеральный обмен промышленных рабочих Арктической зоны Российской Федерации. Вестник Кольского научного центра РАН. 2017; (4): 113–8.
8. Ахметова С. В., Терехин С. П., Назар Д. К., Ашимова С. К., Сейлханова Ж. А., Мхитарян К. Э. и др. Особенности питания лиц с риском развития неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний. Вопросы питания. 2015; 84 (5): с. 14.
9. Вторушина А. В. Региональные особенности становления общества потребления в России: анализ структуры питания. Журнал социологии и социальной антропологии. 2011; 14 (5): 252–9.
10. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.
11. Перекусихин М. В., Васильев В. В. Оценка качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов, питания населения в системе социально-гигиенического мониторинга и обеспечения здоровья. Медицина труда и экология человека. 2015; (4): 264–9.
12. Рослякова Е. В., Чубирко М. И., Пичужкина Н. М., Масайлова Л. А. Роль факторов среды обитания в формировании риска йоддефицитных заболеваний. Здравоохранение Российской Федерации. 2009; (3): 48–50.
13. Суворова А. А., Суханова Д. Н., Мухитова М. Э. К вопросу о рациональном питании молодежи. Современные научные исследования и разработки. 2016; (3): 393–5.
14. Крючкова Е. Н., Истомина А. В., Сааркоппель Л. М., Яцына И. В. Детерминанты адаптационных резервов организма подростков различных регионов. Здравоохранение Российской Федерации. 2017; 61 (3): 143–7.
15. Тутельян В. А., Никитюк Д. Б., Хотимченко С. А. Нормативная база оценки качества и безопасности пищи. Российский журнал восстановительной медицины. 2017; (2): 74–120.
16. Манжесов В. И., Максимов И. В., Ухина Е. Ю., Рязанцева А. О., Курчаева Е. Е. Разработка продуктов направленного действия на основе комплексного использования биомодифицированного вторичного мясного и растительного сырья. Технологии и товароведение сельскохозяйственной продукции. 2018; 1 (10): 121–8.
17. Тутельян В. А., Жилинская Н. В., Саркисян В. А., Кочеткова А. А. Анализ нормативно-методической базы в сфере специализированной пищевой продукции в Российской Федерации. Вопросы питания. 2017; 86 (6): 29–35.
18. Цикуниб А. Д., Юдина Т. В., Истомина А. В., Клепиков О. В. Медико-биологические проблемы взаимосвязи качества продуктов питания и состояния свободнорадикального окисления в организме. Вопросы питания. 2000; 69 (5): 28–31.

References

1. Kim MN. Tendencii razvitija alimentarno-zavisimyh zabozevanij i rol' funkcional'nyh produktov v profilaktike zabozevanij. *Evrasijskij sojuz uchenyh*. 2016; 1–2 (22): 65–8.
2. Popova AJu, Zajceva NV, Maj IV. Opyt metodicheskoj podderzki i prakticheskoj realizacii risk-orientirovannoj modeli sanitarno-jepidemiologicheskogo nadzora: 2014–2017 gg. *Gigijena i sanitarija*. 2018; 97 (1): 5–9.
3. Sergeeva NM, Cunina NM, Afanaseva NJu, Zhernov JuV, Ajupova LV. Rezul'taty izuchenija jendemicheskoj patologii, svjazannoj s alimentarnym faktorom. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2015; 1 (262): 6–11.
4. Frolova OA, Tafeeva EA, Frolov DN, Bocharov EP. Alimentarno-zavisimye zabozevanija naselenija i gigienicheskaja harakteristika faktorov riska ih razvitija na territorii Respubliki Tatarstan. *Gigijena i sanitarija*. 2018; 97 (5): 470–3.
5. Gogadze NV, Turchaninov DV, Junackaja TA, Vil'ms EA, Sohoshko IA. Gigienicheskoe obosnovanie sovershenstvovanija sistemy nadzora za pitaniem i profilaktiki alimentarno-zavisimyh zabozevanij v Severnom regione Rossii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014; (6): s. 1129.
6. Melnikova MM. Nesbalansirovanoe pitanie kak faktor riska razvitija alimentarno-zavisimyh zabozevanij. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2014; 1 (17): 197–202.
7. Nikanov AN, Talykova LV, Bykov VR, Tabarcha OI. Vlijanie lechebno-profilakticheskikh napitkov na mineral'nyj obmen promyshlennyh rabochih Arkticheskoi zony Rossijskoj Federacii. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo centra RAN*. 2017; (4): 113–8.
8. Ahmetova SV, Terehin SP, Nazar DK, Ashimova SK, Sejlhanova ZhA, Mhitarjan KJe. i dr. Osobennosti pitaniya lic s riskom razvitija neinfekcionnyh alimentarno-zavisimyh zabozevanij. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84 (5): s. 14.
9. Vtorushina AV. Regional'nye osobennosti stanovlenija obshhestva potreblenija v Rossii: analiz struktury pitaniya. *Zhurnal sociologii i social'noj antropologii*. 2011; 14. (5): 252–9.
10. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2017 godu». M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2018.
11. Perekusihin MV, Vasil'ev VV. Ocenka kachestva i bezopasnosti prodovol'stvennogo syr'ja i pishhevyh produktov, pitaniya naselenija v sisteme social'no-gigienicheskogo monitoringa i obespechenija zdorov'ja. *Medicina truda i jekologija cheloveka*. 2015; (4): 264–9.
12. Rosljakova EV, Chubirko MI, Pichuzhkina NM, Masajlova LA. Rol' faktorov sredy obitanija v formirovanii riska joddeficitnyh zabozevanij. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2009; (3): 48–50.
13. Suvorova AA, Suhanova DN, Muhitova MJe. K voprosu o racional'nom pitanii molodezhi. *Sovremennye nauchnye issledovanija i razrabotki*. 2016; (3): 393–5.
14. Krjuchkova EN, Istomin AV, Saarkoppel LM, Jacyna IV. Determinanty adaptacionnyh rezervov organizma podrostkov razlichnyh regionov. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2017; 61 (3): 143–7.
15. Tuteljan VA, Nikitjuk DB, Hotimchenko SA. Normativnaja baza ocenki kachestva i bezopasnosti pishhi. *Rossijskij zhurnal vosstanovitel'noj mediciny*. 2017; (2): 74–120.
16. Manzhosov VI, Maksimov IV, Uhina EJu., Rjazanceva AO, Kurchaeva EE. Razrabotka produktov napravlennogo dejstvija na osnove kompleksnogo ispol'zovanija biomodificirovannogo vtorichnogo mjasnogo i rastitel'nogo syr'ja. *Tehnologii i tovarovedenie sel'skohozjajstvennoj produkcii*. 2018; 1 (10): 121–8.
17. Tuteljan VA, Zhilinskaja NV, Sarkisjan VA, Kochetkova AA. Analiz normativno-metodicheskoj bazy v sfere specializirovannoj pishhevoj produkcii v Rossijskoj Federacii. *Voprosy pitaniya*. 2017; 86 (6): 29–35.
18. Cikunib AD, Judina TV, Istomin AV, Klepikov OV. Mediko-biologicheskie problemy vzaimosvjazi kachestva produktov pitaniya i sostojanija svobodnoradikal'nogo oksigenija v organizme. *Voprosy pitaniya*. 2000; 69 (5): 28–31.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВОДЫ ПОДЗЕМНЫХ ВОДОИСТОЧНИКОВ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Д. А. Соловьёв¹✉, А. А. Дементьев¹, Н. М. Ключникова², Н. И. Прохоров³

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Рязань

² Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области, Рязань

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Среди факторов, влияющих на здоровье населения, кроме социально-экономических, большую роль играют состояние окружающей среды, условия быта, питание, водоснабжение. Обеспечение населения доброкачественной питьевой водой является важнейшим направлением социально-экономического развития России. Целью работы было охарактеризовать подземные водоносные горизонты, используемые для централизованного питьевого водоснабжения населения Рязанской области, и провести сравнительный анализ химического состава их артезианских вод. Материалом исследования служили данные о качестве воды водоносных горизонтов Рязанской области, полученные при совместной работе с ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области». Использовали метод сравнительного анализа. Статистическую обработку проводили методом дисперсионного анализа. Чаще всего в районах Рязанской области для водоснабжения населения используются Каширский и Озерско-Хованский водоносные горизонты, на долю которых приходится соответственно 30,7 и 27,3% скважин от их общего количества. Окско-Тарусский и Подольско-Мячковский водоносные горизонты используются реже (21 и 18,9% скважин соответственно). Доля наиболее редко используемого Касимовского водоносного горизонта в целом по Рязанской области составляет 2,1%. Хотя рекомендуемый срок использования артезианских скважин составляет 25 лет, две трети из них эксплуатируются от 26 до 50 лет, а каждая четвертая скважина — более 50 лет. Вода различных горизонтов области отличается по химическому составу. По сравнению с другими водоносными горизонтами, Озерско-Хованский характеризуется более высоким содержанием железа (Fe^{2+}), концентрация которого составляет 0,7 мг/л ($p \geq 0,05$), Подольско-Мячковский и Озерско-Хованский — сульфатов, а Окско-Тарусский — ионов аммония.

Ключевые слова: водоносные горизонты, межпластовые воды, артезианские воды, химический состав, артезианские скважины

✉ **Для корреспонденции:** Давид Андреевич Соловьёв
ул. Высоковольная, 7, корп. 1, г. Рязань, 390005; soldos1@yandex.ru

Статья получена: 19.06.2018 **Статья принята к печати:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.055

HYGIENIC CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF GROUNDWATER IN RYAZAN REGION

Solovyev DA¹✉, Dementiev AA¹, Kluchnikova NM², Prokhorov NI³

¹ Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan

² Center for Hygiene and Epidemiology in Ryazan Region, Ryazan

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Among the factors that have a strong impact on public health the environment, living conditions, food and water quality are just as important as socio-economic forces. Providing the population with access to safe potable water has become a socio-economic priority in Russia. The aim of this work was to characterize the aquifers supplying the population of Ryazan region with water for personal and domestic needs and to compare their chemical composition. Sample collection was performed in cooperation with the Center for Hygiene and Epidemiology (Ryazan region). The obtained data were processed using ANOVA. The Kashirsky and Ozersko-Khovansky aquifers turn to be the most commonly used ones supplying water to 30.7% and 27.3% of the total artesian wells. The Oksko-Tarussky and Podolsko-Myachkovsky aquifers rank second, feeding 21% and 18.9% of the wells, respectively. The share of the Kasimovsky aquifer in the total water supply is only 2.1%. Although the recommended lifespan of an artesian well is 25 years, two-thirds of the wells in Ryazan region have been in service for 26 to 50 years, and one in every 4 wells is over 50 years old. The chemical composition of the groundwater drawn from different aquifers is different. High concentrations (0.7 mg/l) of iron (Fe^{2+}) are present in the water from the Ozersko-Khovansky aquifer ($p \geq 0.05$). Sulfates are found in abundance in the Podolsko-Myachkovsky and Ozersko-Khovansky aquifer. The water from the Oksko-Tarussky aquifer contains high concentrations of ionized ammonia.

Keywords: aquifers, interstitial waters, artesian waters, chemical composition of artesian waters, artesian wells

✉ **Correspondence should be addressed:** David A. Solovyev
Vysokovolnaya 7, korp. 1, Ryazan, 390005; soldos1@yandex.ru

Received: 19.06.2018 **Accepted:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.055

Среди факторов, влияющих на здоровье населения, кроме социально-экономических, большую роль играет состояние окружающей среды, в том числе качество питьевой воды [1, 2]. Обеспечение населения доброкачественной питьевой водой является важнейшим направлением социально-экономического развития России [3, 4]. Использование питьевой воды из подземных водоисточников, по сравнению с поверхностными, предпочтительнее при выборе источников для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения [5–7]. Это связано с тем, что подземные водоисточники характеризуются более стабильным химическим составом, высокой степенью защищенности от бактериального загрязнения и высокими показателями качества по органолептическим параметрам [8, 9]. В то же время в подземных водах может наблюдаться превышение допустимых концентраций химических веществ, что связано с особенностями пород, формирующих водоносный горизонт [10, 11]. В Рязанской области в большинстве районов для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения используются воды подземных водоносных горизонтов [12–15]. Таким образом, необходимость подтверждения пригодности использования подземных вод в качестве источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения особенно актуальна. Целью исследования было дать сравнительную характеристику химического состава воды подземных водоисточников, используемых для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в районах Рязанской области, а также провести сравнительный анализ частоты использования отдельных водоносных горизонтов и распределения артезианских скважин по глубине и срокам эксплуатации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили данные о качестве воды водоносных горизонтов Рязанской области. Отбор проб проводили из каждой скважины совместно с ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской области» один раз в сезон в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 [14] в период с 2010 по 2015 годы. Пробы воды исследовали на базе санитарно-химической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Рязанской

области». С помощью метода сравнительного анализа изучали санитарно-химические показатели проб воды (содержание железа, сульфатов, ионов аммония), а также эксплуатационные характеристики скважин (глубину, срок эксплуатации). Результаты обрабатывали методом дисперсионного анализа с использованием компьютерной программы Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день в области функционирует 291 скважина в различных горизонтах. При этом на долю Каширского и Озерско-Хованского водоносных горизонтов приходится 30,7 и 27,3% от общего их числа. Несколько реже используются Окско-Тарусский и Подольско-Мячковский водоносные горизонты, доля скважин в них составляет 21 и 18,9% соответственно. Реже всего в качестве подземного источника водоснабжения задействован Касимовский водоносный горизонт, на его долю приходится всего 2,1% скважин.

Существенным фактором, определяющим качество питьевой воды, является глубина забора подземных вод. Нами был проведен анализ структуры эксплуатируемых артезианских скважин в Рязанской области в зависимости от их глубины. Полученные данные свидетельствуют, что почти две трети действующих скважин в Рязанской области имеют глубину более 150 м, каждая четвертая скважина пробурена на 100–150 м и только из 15% скважин осуществляют водозабор с глубины до 100 м (рис. 1).

Максимальные (более 100 м) глубины скважин характерны для Озерско-Хованского и Касимовского водоносных горизонтов, удельный вес скважин данных водоносных горизонтов составил соответственно 64 и 66% от общего числа скважин каждого горизонта. Глубины скважин до 50 м характерны для Окско-Тарусского водоносного горизонта, на их долю приходится 47,8%.

Для прогнозирования санитарного состояния скважин и качества воды водоносных горизонтов важное значение имеет срок эксплуатации скважин. Рекомендуемый срок службы артезианских скважин составляет 25 лет [13]. Проведенный нами анализ длительности эксплуатации по горизонтам показал, что в Рязанской области для

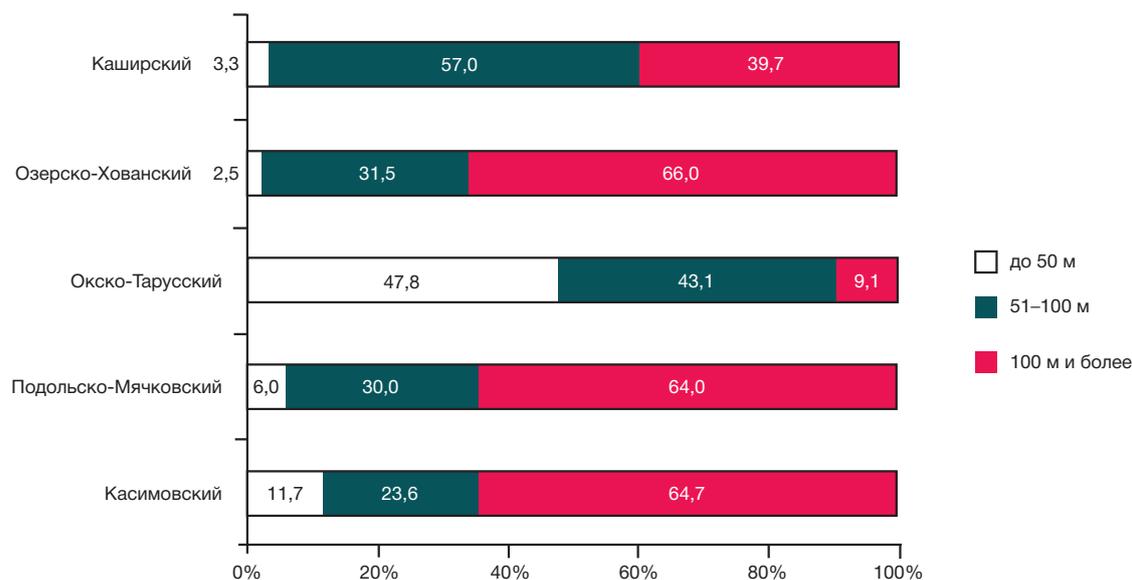


Рис. 1. Структура артезианских скважин по глубине в зависимости от используемого водоносного горизонта

водоснабжения населенных пунктов используются скважины, эксплуатируемые от 26 до 50 лет, и их доля составила более 60% (табл. 1). Примерно каждая четвертая скважина эксплуатируется более 50 лет, тогда как на долю скважин со сроком эксплуатации до 25 лет приходится 14,8%.

Выявленная закономерность характерна для большинства водоносных горизонтов, за исключением Касимовского, две трети скважин которого эксплуатируются 25 лет, тогда как остальные имеют срок службы 26–50 лет.

При анализе химического состава подземных вод установлено, что общая минерализация колебалась от 0,2 до 0,9 г/л. В Озерско-Хованском, Окско-Тарусском и Подольско-Мячковском водоносных горизонтах выявлены достоверные статистические различия по содержанию некоторых химических веществ. В частности, содержание железа в Озерско-Хованском водоносном горизонте составляет в среднем 0,7 мг/л ($p \geq 0,05$), что не соответствует требованиям ГН 2.1.5.1315-03 (0,3 мг/л), при этом процент нестандартных проб составил 40%, а концентрации данного элемента определялись в пределах от 0,035 до 8,22 мг/л [5]. Среднее содержание ионов аммония в воде водоносных горизонтов в Окско-Тарусском водоносном горизонте достоверно отличалось от содержания в Каширском, Касимовском и Озерско-Хованском водоносных горизонтах. Необходимо также отметить, что среднее содержание сульфатов в Окско-Тарусском водоносном горизонте отличалось от средних значений в других водоносных горизонтах и составило 113,9 мг/л ($p \geq 0,05$), при этом минимальная концентрация равнялась 0,3 мг/л, а максимальная достигала 810 мг/л. Достоверных статистически значимых различий не наблюдалось по таким веществам, как фториды, магний, марганец, бром, бериллий, хлориды.

По содержанию железа, сульфатов и ионов аммония в воде скважин водоносные горизонты имеют существенные различия (табл. 2).

Подольско-Мячковский и Озерско-Хованский водоносные горизонты характеризуются более высоким содержанием сульфатов по сравнению с другими водоносными горизонтами. Необходимо также отметить, что среднее содержание ионов аммония в Окско-Тарусском водоносном

горизонте было выше средней концентрации по сравнению с другими водоносными горизонтами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На территории Рязанской области используются воды Московского артезианского бассейна, представленные в основном каменноугольным и верхнедевонским водоносными слоями. Большая часть водоносных горизонтов Рязанской области принадлежит к каменноугольному комплексу. Воды горизонтов, которые рассматривались в данной работе, образованы при просачивании и выщелачивании гипсовых пород, поэтому состав вод в основном сульфатно-кальциевый.

Исследования показали, что пробы воды горизонтов, представленных на территории Рязанской области, имеют различия по химическому составу, обусловленные условиями их формирования [1]. Так, Озерско-Хованский водоносный горизонт отличается повышенным содержанием железа, средняя концентрация которого в воде артезианских скважин составляет 0,7 мг/л, существенно превышая аналогичные показатели в воде артезианских скважин других горизонтов ($p < 0,05$), и не соответствует требованиям ГН 2.1.5.1315-03 (0,3 мг/л) в 40% проб. Значительная доля проб воды с высоким содержанием Fe^{2+} свидетельствует о необходимости разработки мероприятий по обезжелезиванию вод этих артезианских скважин при их использовании для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Артезианские воды Озерско-Хованского и Подольско-Мячковского горизонтов характеризуются более высоким содержанием сульфатов (125,1 и 113,9 мг/л соответственно) по сравнению с другими водоносными горизонтами, что вполне объясняется гидрогеологическими особенностями формирования этих подземных вод и процессов выщелачивания гипсовых пород при фильтрации [2]. Обращает на себя внимание тот факт, что воды Окско-Тарусского водоносного горизонта отличаются наиболее высокими (0,6 мг/л) средними концентрациями ионов аммония ($p < 0,05$). Следует отметить, что наличие ионов аммония не характерно для вод этого горизонта, может рассматриваться как косвенный показатель

Таблица 1. Распределение артезианских скважин по срокам эксплуатации в районах Рязанской области

Водоносный горизонт	Скважины с различным сроком эксплуатации, %		
	до 25 лет	26–50 лет	50 лет и более
Каширский	16,3	60,4	23,3
Озерско-Хованский	16,9	60,0	23,1
Окско-Тарусский	13,6	65,5	20,9
Подольско-Мячковский	2,6	58,0	39,4
Касимовский	64,7	35,3	0

Таблица 2. Средние концентрации ионов аммония, железа и сульфатов в воде подземных источников водоснабжения

Водоносный горизонт	$\bar{x} \pm tm$, мг/л		
	Ионы аммония	Ионы железа	Сульфаты
Озерско-Хованский	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,2	125,1 ± 27,9
Подольско-Мячковский	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	113,9 ± 20,4
Каширский	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	60,5 ± 8,1
Касимовский	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	43,4 ± 22,4
Окско-Тарусский	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	54,5 ± 6,1

Примечание: \bar{x} — средняя концентрация вещества, tm — доверительный интервал.

органического загрязнения и скорее всего связано с нарушением эксплуатации артезианских скважин [2]. В пользу версии вероятного органического происхождения ионов аммония свидетельствует тот факт, что для данного горизонта характерны более высокий процент артезианских скважин с глубиной до 50 м ($p < 0,05$), а также большая доля скважин (86,4%) со сроком эксплуатации, превышающим рекомендуемый (25 лет). Несомненно, в менее глубоких артезианских скважинах со значительным сроком эксплуатации повышен риск поверхностного загрязнения. Высокий процент применения для водоснабжения населенных пунктов области артезианских скважин с длительным сроком эксплуатации (более 25 лет) свидетельствует о необходимости разработки перспективного плана по обновлению этих скважин [16–18].

ВЫВОДЫ

В Рязанской области для целей централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения чаще всего используют подземные воды Озерско-Хованского и Каширского водоносных горизонтов. Наиболее глубокие скважины (100 м и более) преобладают в Касимовском и Подольско-Мячковском водоносных горизонтах. Подольско-Мячковский водоносный горизонт характеризуется

наибольшей долей артезианских скважин со сроком эксплуатации 50 лет и более. Водоносные горизонты различаются по максимальному содержанию отдельных химических веществ: Подольско-Мячковский и Озерско-Хованский — сульфатов, Озерско-Хованский — железа (Fe^{2+}), а Окско-Тарусский — ионов аммония. Артезианские воды Озерско-Хованского водоносного горизонта в пределах Рязанской области часто не соответствуют требованиям ГН 2.1.5.1315-03 по содержанию железа (в норме 0,3 мг/л) и требуют дополнительного обезжелезивания. Безусловно, ограниченное количество веществ, концентрации которых контролировались в воде артезианских скважин, и произвольный график отбора проб создают ряд неопределенностей в выполненном сравнительном анализе. С учетом этого представляется целесообразным провести отдельное исследование артезианских вод сравниваемых горизонтов на предмет содержания фтора и молибдена. В целом, выполненные исследования свидетельствуют о необходимости проведения анализа качества воды из водоносных горизонтов, различающихся по содержанию химических веществ, и мероприятий по ее улучшению, в частности аэрации для снижения концентрации Fe^{2+} , а также разработки перспективного плана по обновлению скважин.

Литература

1. Винокуров Ю. И., Путилова А. А. Анализ онкологической заболеваемости и ее связей с факторами окружающей среды на территории Алтайского края. География и природные ресурсы. 2013; (4): 101–6.
2. Сёмка И. М., Казаева О. В. Анализ качества питьевой воды в Рязанской области. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013; (3): 71–4.
3. Зверев В. П. Влияние антропогенной деятельности на формирование химического состава подземных вод на основных уровнях гидросферы. СПб.: Недра, 2002. 159–75.
4. Недовесова С. А., Трофимович Е. М., Турбинский В. В., Айзман Р. И. Влияние длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием магния на функции почек у животных. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2016; (2): 45–7.
5. ГОСТ 2761-84 Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора (с Изменением № 1) Москва: Стандартинформ, 2006; 142.
6. ГН 2.1.5.1315-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Минздрав России, 2003; 47–105.
7. ГОСТ 31861-2012. Межгосударственный стандарт. Вода. Общие требования к отбору проб. Москва: Стандартинформ, 2013; 14.
8. Михайличенко К. Ю., Коршунова А. Ю., Курбатова А. И. Интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения. Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2014; (1): 76–9.
9. Каменева М. Г., Коркина Н. А. Качество воды и здоровье населения. В сборнике: Итоги региональной конференции, посвященной 95-летию санитарно-эпидемиологической службы России. 19 ноября 2014 г.; Казань. Вестник Казанского технологического университета, 2014; (4): 87.
10. Боронина Л. В., Садчиков П. Н., Усынина А. Э., Тажиева С. З. Прогноз экологического состояния поверхностных вод Нижневолжского бассейна. Юг России: экология, развитие. 2012; (3): 28–30.
11. Галимова А. Р., Тунакова Ю. А. Поступление, содержание и воздействие высоких концентраций металлов в питьевой воде на организм. Вестник Казанского технологического университета. 2013; (20): 165–9.
12. Средние нормативные сроки службы основных фондов учреждений и организаций, состоящих на государственном бюджете. М.: Статистика, 1972: 5.
13. Позднякова М. А., Федотова И. В., Липшиц Д. А., Королева Т. А. Статистический подход к гигиенической оценке качества питьевого водоснабжения территории в динамике. Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2011; 19 (2): 10.
14. СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. Москва, 2002; 19.
15. Онищенко Г. Г. Эффективное обеззараживание воды — основа профилактики инфекционных заболеваний. Водоснабжение и санитарная техника. 2005; 12 (1): 8–12.
16. Broholm MM, Aryin E. Biodegradation of phenols in a sandstone aquifer under aerobic conditions and nitrate and iron reducing conditions. J of Contaminant Hydrology. 2000; (3): 239–73.
17. Fryar AE, Macko SA, Mullican WF, Romanak KD, Bennet PC. Nitrat reduction during ground-water recharge, Southern High Plains, Texas. J of Contaminant Hydrology. 2000; (2): 335–63.
18. Kaluarachchi JJ, Cvetkovic V, Berglund S. Stochastic analysis of oxygen- and nitrate-based biodegradation of hydrocarbons in aquifer. J of Contaminant Hydrology. 2000; (3): 335–65.

References

1. Vinokurov Jul, Putilova AA. Analiz onkologicheskoy zaboлеваemosti i ee svyazey s faktorami okruzhajushhej sredy na territorii Altajskogo kraja. *Geografija i prirodnye resursy*. 2013; (4): 101–6.
2. Sjomka IM, Kazaeva OV. Analiz kachestva pit'evoy vody v Rjazanskoj oblasti. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2013; (3): 71–4.
3. Zverev VP. Vlijanie antropogennoj dejatel'nosti na formirovanie himicheskogo sostava podzemnyh vod na osnovnyh urovnjah gidrosfery. SPb.: Nedra, 2002. 159–75.
4. Nedovesova SA, Trofimovich EM, Turbinskij VV, Ajzman RI. Vlijanie dlitel'nogo potreblenija pit'evoy vody s povyshennym soderzhanijem magnija na funkcii pochek u zhivotnyh. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2016; (2): 45–7.
5. GOST 2761-84 Istochniki centralizovannogo hozjajstvenno-pit'evogo vodosnabzhenija. *Gigienicheskie, tehniczeskie trebovanija i pravila vybora (s izmenenijem № 1)*. Moskva: Standartinform, 2006; 142.
6. GN 2.1.5.1315-03 Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) himicheskikh veshhestv v vode vodnyh ob#ektov hozjajstvenno-pit'evogo i kul'turno-bytovogo vodopol'zovanija. Moskva: Minzdrav Rossii, 2003; 47–105.
7. GOST 31861-2012. Mezhgosudarstvennyj standart. Voda. Obshhie trebovanija k otboru prob. Moskva: Standartinform, 2013; 14.
8. Mihajlichenko KJu, Korshunova AJu, Kurbatova AI. Integral'naja ocenka kachestva pit'evoy vody centralizovannyh sistem vodosnabzhenija. *Vestnik RUDN. Serija: Jekologija i bezopasnost' zhiznedejatel'nosti*. 2014; (1): 76–9.
9. Kameneva MG, Korkina NA. Kachestvo vody i zdorov'e naselenija V sbornike: Itogi regional'noj konferencii, posvjashhjonnoj 95-letiju sanitarno-jepidemiologicheskoy sluzhby Rossii. 19 nojabrja 2014 g.; Kazan'. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*, 2014; (4): 87.
10. Boronina LV, Sadchikov PN, Usynina AJe, Tazhieva SZ. Prognoz jekologicheskogo sostojanija poverhnostnyh vod Nizhnevolzhskogo bassejna. *Jug Rossii: jekologija, razvitie*. 2012; (3): 28–30.
11. Galimova AR, Tunakova JuA. Postuplenie, soderzhanie i vozdejstvie vysokih koncentracij metallov v pit'evoy vode na organizm. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2013; (20): 165–9.
12. Srednie normativnye sroki sluzhby osnovnyh fondov uchrezhdenij i organizacij, sostojashhij na gosudarstvennom bjudzhetе. M.: Statistika, 1972; 5.
13. Pozdnjakova MA, Fedotova IV, Lipshic DA, Koroleva TA. Statisticheskij podhod k gigienicheskoj ocenke kachestva pit'evogo vodosnabzhenija territorii v dinamike. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. IP. Pavlova*. 2011; (2): 10.
14. SanPiN 2.1.4.1074-01 Pit'evaja voda. Gigienicheskie trebovanija k kachestvu vody centralizovannyh sistem pit'evogo vodosnabzhenija. Kontrol' kachestva. *Gigienicheskie trebovanija k obespecheniju bezopasnosti sistem gorjachego vodosnabzhenija*. Moskva, 2002; 19.
15. Onishhenko GG. Jefferektivnoe obezzarazhivanie vody — osnova profilaktiki infekcionnyh zabolevanij. *Vodosnabzhenie i sanitarnaja tehnika*; 2005; 12 (1): 8–12.
16. Broholm MM, Aryn E. Biodegradation of phenols in a sandstone aquifer under aerobic conditions and nitrate and iron reducing conditions. *J of Contaminant Hydrology*. 2000; (3): 239–73.
17. Fryar AE, Macko SA, Mullican WF, Romanak KD, Bennet PC. Nitrat reduction during ground-water recharge, Southern High Plains, Texas. *J of Contaminant Hydrology*. 2000; (2): 335–63.
18. Kaluarachchi JJ, Cvetkovic V, Berglund S. Stochastic analysis of oxygen- and nitrate-based biodegradation of hydrocarbons in aquifer. *J of Contaminant Hydrology*. 2000; (3): 335–65.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКОЛЬНИКОВ 7–12 ЛЕТ ПРИ ЗАНЯТИЯХ МЕНТАЛЬНОЙ АРИФМЕТИКОЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ С ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕМ ВНИМАНИЯ

В. В. Горелик¹✉, С. Н. Филиппова², Т. П. Кнышева³

¹ Кафедра адаптивной физической культуры, спорта и туризма, Институт физической культуры и спорта, Тольяттинский государственный университет, Тольятти

² Кафедра адаптивной физической культуры и медико-биологических дисциплин, Институт естествознания и спортивных технологий, Московский городской педагогический университет, Москва

³ Центр интеллектуального развития «Эврика», Тольятти

В условиях современного образования школьники подвергаются большим учебным нагрузкам. В связи с этим целью работы было изучить влияние физических упражнений с переключением внимания, используемых на занятиях ментальной арифметикой, на показатели сердечного ритма, адаптационные возможности, стрессоустойчивость, характеристики высших психических функций и условно-рефлекторной деятельности детей. При обследовании 124 школьников 7–9 лет и 10–12 лет использовали метод педагогического эксперимента, включающего констатирующий, формирующий и контрольный этапы, а также ряд психологических методик: диагностику кратковременной ассоциативной и образной памяти; корректурную пробу Бурдона; поиск логических решений; определение моторной одаренности. Для диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы и других показателей физиологического состояния использовали программно-аппаратный комплекс «Варикард 2.51». На констатирующем этапе у школьников выявлены половозрастные различия высших психических функций. У девочек 7–9 лет показатели памяти, внимания, мышления были выше на 20–40%, чем у мальчиков этого возраста. У мальчиков 10–12 лет отмечался рост показателей высших психических функций по сравнению с девочками того же возраста на 10–30%. На формирующем этапе показано оптимизирующее воздействие двигательных упражнений с переключением внимания на скорость переработки информации и продуктивность запоминания, показатели которых увеличивались у детей обоего пола в 1,5–2 раза (7–9 лет) и в 1,2–1,5 раза (10–12 лет). Сделан вывод, что включение физических упражнений с переключением внимания повышает эффективность обучения ментальному счету.

Ключевые слова: школьники младших классов, когнитивная сфера, познавательная активность, функциональная активность сердечно-сосудистой системы, возрастная психофизиология, ментальная арифметика

✉ **Для корреспонденции:** Виктор Владимирович Горелик
ул. Белорусская, д. 14, г. Тольятти, 445020; lecgoy@list.ru

Статья получена: 18.05.2018 **Статья принята к печати:** 06.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.057

PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF SCHOOLCHILDREN OF 7–12 YEARS OF AGE PECULIAR TO MENTAL ARITHMETIC SESSIONS COMBINED WITH ATTENTION SWITCHING PHYSICAL EXERCISES

Gorelik VV¹✉, Filippova SN², Knysheva TP³

¹ Department of Adaptive Physical Culture, Sports and Tourism, Institute of Physical Education and Sports, Togliatti state University, Togliatti

² Department of Adaptive Physical Culture and Medical and Biological Disciplines, Institute of Natural Sciences and Sports Technologies, Moscow City pedagogical University, Moscow

³ «Eureka» intellectual development center, Togliatti

Present day education routines subject schoolchildren to considerable loads associated with studying. This research effort aimed to study the effect attention switching physical exercises (the type peculiar to the mental arithmetic curricula) have on heart rate, adaptation abilities, stress resistance, higher mental functions and conditioned reflex activity of children. Examining 124 schoolchildren aged 7–9 and 10–12 years, we applied the pedagogical experiment method that includes benchmarking, formation and control stages, as well as a number of psychological methods: short-term, associative and image memory diagnostics; Bourdon-Wiersma test; search for logical solutions; evaluation of motor skills. Varicard 2.51 was used to assess functions of the cardiovascular system and other physiological state indicators. At the benchmarking stage, we discovered the differences in higher mental functions conditioned by age and gender. Girls aged 7–9 had their memory, attention, ideation indicators 20–40% higher than boys of the same age. Boys aged 10–12 had their higher mental functions developed 10–30% better than girls of the same age. At the formation stage, we registered the optimizing effect attention switching physical exercises have on information processing speed and memorizing effectiveness: corresponding indicators increased 1.5–2 times (7–9 y.o., both genders) and 1.2–1.5 times (10–12 y.o., both genders), accordingly. It was concluded that adding the attention switching physical exercises to mental arithmetic curricula makes training sessions more effective.

Keywords: schoolchildren, cognitive sphere, cognitive activity, functional activity of CVS, age psychology, mental arithmetic

✉ **Correspondence should be addressed:** Victor V. Gorelik
Belorusskaya 14, Togliatti, 445020; lecgoy@list.ru

Received: 18.05.2018 **Accepted:** 06.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.057

В образовательном пространстве школы современные учащиеся, находясь в условиях интенсификации учебной деятельности, постоянно сталкиваются с возрастающими информационными нагрузками, в том числе с применением сверхнормативных обучающих технологий в системе дополнительного образования. В связи с этим требуется усиленный контроль состояния адаптации и здоровья детей в процессе школьного обучения [1–5]. В качестве интегрального индикатора адаптации в современной психофизиологии широко используются показатели вегетативного баланса при различных видах деятельности, в том числе в учебном процессе.

Установлено, что под влиянием психофизических нагрузок, оптимальное соотношение симпатического и парасимпатического звеньев регуляции может нарушаться в пользу преобладания *симпатикотонии*, что свидетельствует о дисбалансе реципрокных регуляторных влияний вегетативной нервной системы (ВНС) на кардиальную систему ребенка. В таких условиях наблюдается выраженное напряжение компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы (ССС) детского организма, связанное с особенностями его адаптации к физическим и умственным нагрузкам [3, 6, 8, 9]. При умственном и физическом переутомлении, эмоциональном стрессе повышаются психоэмоциональное напряжение и уязвимость организма ребенка, что приводит к нарастанию процессов психофизической и социальной дезадаптации [2, 4, 7, 8].

Преобладание (доминирование) функциональной активности одного из отделов ВНС свойственно значительному числу детей, особенно в условиях чрезмерных средовых нагрузок, превышающих адаптационные возможности ребенка [4, 5, 9, 10]. Изменение регуляторных влияний высшей нервной деятельности и высших психических функций (ВПФ), зависящих от состояния центральной нервной системы (ЦНС), головного мозга и его коры, приводит к изменению скорости условно-рефлекторных реакций, нарушению взаимодействия между первой и второй сигнальными системами, психосоматическим и поведенческим отклонениям и др. Детей с такими отклонениями относят к группе условно здоровых, но имеющих значительное напряжение процессов адаптации (преморбидное, донозологическое состояние), которое может приводить к срыву, в первую очередь, регуляторных звеньев физиологических процессов организма ребенка, снижению умственной и физической работоспособности детей, отставанию в учебной деятельности [1, 4, 6, 9, 11–14].

В процессе онтогенеза ребенка происходят динамические перестройки взаимодействия между функциональными системами организма, скорость которых растет в связи с явлениями акселерации. При этом в детском организме формируются механизмы адаптации к физическим и умственным нагрузкам, важную роль в их становлении играет перестройка вегетативной регуляции функций организма [4, 8].

Понимание возрастных особенностей *адаптациогенеза* детей по интегративным психофизиологическим характеристикам, изменяющимся под влиянием учебной деятельности, позволит создать для школьников оптимальную образовательную среду и систему занятий, психолого-педагогическое сопровождение учебного процесса. Такие меры диктуются основным противоречием современного образования: при ускоренном возрастании умственных нагрузок у школьников прогрессирует дефицит

двигательной активности, вызванный изменением образа жизни современных детей в условиях урбанизированной среды [4, 7, 15–17]. Однако многие интегративные механизмы онтогенеза и возрастной адаптации под влиянием учебных и средовых нагрузок у современных школьников остаются недостаточно исследованными.

Целью работы было изучение влияния факторов образовательной среды (ментального счета, двигательных упражнений и переключения внимания) на особенности развития физиологических функций и когнитивных процессов школьников в наиболее чувствительные возрастные периоды 7–9 и 10–12 лет в условиях высоких учебных нагрузок. В задачи входило: оценить психофизическое развитие и его изменения у младших школьников под влиянием физических упражнений с включением заданий на переключение внимания (счет, арифметические действия); выявить различия познавательной активности и физиологических функций в зависимости от фактора пола у детей 7–12 лет; изучить влияние физических упражнений на когнитивные процессы учащихся в процессе занятий ментальной арифметикой с учетом физиологических особенностей младших школьников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика обследованных школьников

В исследовании приняли участие 124 школьника, обучавшихся в Центре интеллектуального развития «Эврика» г. Тольятти в период с октября 2017 по май 2018 г. Из которых 30 мальчиков и 32 девочки были в возрасте 7–9 лет; 30 мальчиков и 32 девочки в возрасте 10–12 лет. Каждую половозрастную категорию разделили на: основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). Критерием деления на ОГ и ГС было относительное равенство исходных психофизиологических и когнитивных показателей.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тольяттинского государственного университета (протокол № 1 от 29 августа 2017 г). Получено информированное согласие от родителей на участие школьников в эксперименте.

Критерии включения в эксперимент: возраст детей 7–12 лет; отсутствие медицинских противопоказаний к учебной деятельности и физической нагрузке. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания и иные медицинские противопоказания к учебным занятиям и физическим упражнениям. Возрастной период 7–9 лет характеризуется интенсивным развитием мозговых структур, обеспечивающих познавательную деятельность [13, 14, 18, 19]. Период 10–12 лет характеризуется дальнейшим развитием основных структур мозга, ответственных за когнитивные процессы, и завершением формирования индивидуального профиля латеральной специализации функций полушарий мозга [11, 20].

Программа ментального счета

Обучение ментальному счету осуществляли в обеих группах в течение 6 месяцев по 2 раза в неделю, продолжительность каждого занятия составляла 45 мин. Дети осваивали ментальный счет с помощью специальных арифметических счетов — абакуса и проводили вычисления в уме. В соответствии с индивидуальными особенностями

и текущим психофизическим состоянием все участники эксперимента по-разному переносили умственные нагрузки. Для оптимизации психофизических показателей в ОГ были включены двигательные упражнения (ДУ) с переключением внимания (ПВ) в отличие от занятий в ГС.

Программа двигательных упражнений с переключением внимания

В процессе обучения ментальному счету физкультурно-оздоровительные упражнения с ПВ вводили в начале, в середине и в конце занятия. Дети выполняли следующие ДУ с ПВ: 1) игры с мячом; 2) счет с мячом; 3) прыжки со счетом; 4) стояние на балансировочной доске в комбинации со счетом и ответами на вопросы. Во время выполнения ДУ с ПВ ребенок лучше концентрируется, у него активизируется максимальное количество мышц, формирующих осанку, укрепляющих сухожилия и связки ног, ловкость и координацию движений, развитие восприятия и сенсомоторной координации. Занятия ментальной арифметикой и ДУ с ПВ (счетом, арифметическими действиями) стимулируют психомоторную активность и направлены на увеличение ментальной активности, общего объема и разнообразия движений, развитие ловкости, гибкости, быстроты, координационных способностей.

Метод педагогического эксперимента

Определение показателей познавательной активности осуществляли в процессе проведения трех этапов педагогического эксперимента:

1) констатирующий этап (октябрь 2017 г.): определяли исходные показатели функционального состояния ССС, адаптации детей и уровень развития познавательных процессов;

2) формирующий этап (декабрь 2017 г. — апрель 2018 г.): когнитивные задания и средства физической культуры использовали для развития моторики и психических процессов;

3) контрольный этап (май 2018 г.): определяли итоговые показатели после воздействия на детей формирующих упражнений, стимулирующих умственную и физическую активность.

Психодиагностические методы

В психодиагностическую программу вошли следующие психологические методики:

1) диагностика кратковременной памяти (запоминание 10 слов);

2) диагностика ассоциативной памяти (10 парных ассоциаций);

3) диагностика образной памяти (16 образов);

4) корректурная проба Бурдона;

5) поиск аналогий и логических решений;

6) определение моторной одаренности у детей и подростков 7–12 лет по метрической шкале [21–23].

ДУ с ПВ включали в занятия только в ОГ.

Метод диагностики функциональных показателей организма

Для определения функционального состояния ССС детей использовали программно-аппаратный комплекс

(АПК) «Варикард 2.51» (Институт внедрения новых медицинских технологий «Рамена»; Россия). Методом анализа вариабельности сердечного ритма исследовали все основные показатели, в том числе:

– вегетативную регуляцию кровообращения с оценкой степени напряжения регуляторных систем организма;

– вегетативную регуляцию ритма сердца (исходный уровень вегетативной регуляции, вегетативную реактивность, вегетативное обеспечение деятельности);

– функциональное состояние организма и его изменений на основе определения параметра вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции.

На основе оценки текущего функционального состояния организма, выраженности его адаптационных ответов и состояния регуляторных систем разработаны прогностические заключения и рекомендации, которые использовались в данном исследовании и были предложены в учебном процессе [24].

Методы математической статистики

Обработку результатов исследования проводили с использованием методов математической статистики: одновыборочного критерия оценки нормальности распределения Колмогорова–Смирнова и параметрического *t*-критерия Стьюдента. Статистическую значимость наличия различий определяли на уровне $p < 0,05$.

Применение одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова к полученным данным выявило распределение исследуемых переменных в границах нормальности, что позволило в дальнейшем использовать параметрический *t*-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок.

Результаты экспериментального исследования обрабатывали с помощью программы SPSS 17.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассматривая функциональные показатели развития детей на констатирующем этапе, мы наблюдали близкие по величине показатели функционального состояния регуляторных систем в ОГ и ГС. Известно, что даже небольшие изменения вегетативного баланса значительно влияют на состояние здоровья обучающихся детей, это приводит к снижению стрессоустойчивости и адаптации к действующим в процессе учебной деятельности физическим и умственным нагрузкам.

У детей младшего школьного возраста наблюдается колебательный характер межсистемных и внутрисистемных взаимоотношений между психоэмоциональными, вегетативными и гормонально-метаболическими механизмами. Это приводит к нестабильности и снижению функциональных и приспособительных возможностей организма в результате постоянного функционального напряжения регуляторных систем под влиянием учебных нагрузок [4, 6, 8].

Для исследования вегетативного баланса было проведено определение функционального состояния ССС методом вариабельности сердечного ритма.

В начале исследования отмечалось увеличение стресс-индекса *S_i* (отражает степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными). В ОГ этот показатель составлял 298 усл. ед., в ГС — 486 усл. ед., что свидетельствовало о высокой активности регуляторных систем и пониженных функциональных резервах организма. Эти результаты в ОГ и ГС указывали на то, что вследствие возрастания учебных нагрузок происходит

умственное и физическое утомление детей, которое приводит к нарушению баланса симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Так как морфофункциональные структуры ЦНС еще не достигли своей зрелости в исследуемых группах детей 7–12 лет, сила и уравновешенность нервных процессов относительно невелики, что может приводить к быстрой истощаемости клеток коры головного мозга, утомлению и снижению умственной работоспособности. При наступлении умственного и физического утомления необходимо своевременное переключение детей на другой вид деятельности.

В связи с этим в занятия по обучению ментальному счету ввели физкультурно-оздоровительные упражнения с переключением внимания в начале, середине и конце занятия.

Также на констатирующем и контрольном этапах педагогического эксперимента были исследованы показатели продуктивности запоминания, концентрации и переключаемости внимания, функций мышления и моторной одаренности у мальчиков и девочек 7–9 и 10–12 лет. Проведено сравнение результатов в возрастных группах (табл. 1–4):

- 7–9 лет: ОГ (15 мальчиков, 16 девочек) и ГС (15 мальчиков, 16 девочек);
- 10–12 лет: ОГ (15 мальчиков, 16 девочек) и ГС (15 мальчиков, 16 девочек).

Результаты диагностики памяти, внимания и мышления на констатирующем этапе исследования показали, что показатели кратковременной, ассоциативной и образной памяти, концентрации и переключаемости внимания у девочек 7–9 лет имеют большие значения (на 20–40%), чем у мальчиков этой же возрастной группы (табл. 1, 2). Эти зависящие от фактора пола особенности связаны с опережающим онтогенетическим развитием девочек по сравнению с мальчиками [18, 19]. У девочек на 0,5–1 год раньше наступает первый ростовой скачок, и развитие психологических показателей, синхронизированное с морфофункциональным формированием организма, происходит опережающими темпами.

Таблица 1. Сравнение показателей памяти, внимания, мышления и моторной одаренности (в баллах) у мальчиков 7–9 лет в ОГ и ГС

Исследуемые переменные		Мальчики (констатирующий этап)			Мальчики (контрольный этап)			t-Критерий Стьюдента
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	
Кратковременная память	ОГ	4,27	1,67	0,43	8,9	1,27	0,33	11,59**
	ГС	4,20	1,64	0,42	6,3	1,29	0,33	2,18*
Ассоциативная память	ОГ	11,07	4,46	1,15	17,09	3,41	0,88	6,87**
	ГС	11,07	4,37	1,13	12,00	3,37	0,87	2,68*
Образная память	ОГ	7,60	1,68	0,43	15,60	1,08	0,28	11,77**
	ГС	7,51	1,65	0,43	12,40	1,60	0,41	2,27*
Концентрация внимания	ОГ	13,79	6,72	1,74	20,79	3,02	0,78	5,87**
	ГС	13,70	6,69	1,73	16,70	5,99	1,55	2,88*
Переключаемость внимания	ОГ	5,19	2,13	0,55	4,19	2,03	0,52	2,79*
	ГС	5,20	2,11	0,54	5,00	2,01	0,52	1,69
Поиск аналогий	ОГ	6,60	3,11	0,80	9,60	3,31	0,85	5,35**
	ГС	6,61	3,10	0,80	7,50	3,50	0,90	1,62
Решение логических задач	ОГ	14,00	8,33	2,15	19,60	3,30	0,85	9,45**
	ГС	14,01	8,90	2,30	16,00	5,90	1,52	2,17*
Моторная одаренность	ОГ	1,80	0,94	0,24	4,1	0,54	0,14	11,56**
	ГС	1,80	0,88	0,23	3,5	0,59	0,15	2,45*

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0,05$; ** — уровень значимости $p \leq 0,01$.

В возрасте 10–12 лет продуктивность запоминания, концентрация и переключаемость внимания, а также эффективность решения логических задач у мальчиков возрастают (на 10–30%) по сравнению с девочками (табл. 3, 4) за счет зависящих от фактора пола особенностей профилей латеральной организации полушарий головного мозга [17, 18, 20]. У мальчиков завершается формирование профилей латеральной организации с преобладанием активности левого полушария, в то время как у девочек отмечается эквипотенциальный вариант активности полушарий.

Это детерминированное половозрастными факторами повышение психологических показателей умственной деятельности свидетельствует о возрастании морфофункциональной готовности мозга и психических процессов в решении пространственно-временных задач [5, 20].

Результаты исследований двух возрастных групп детей показали также, что двигательные возможности девочек превышают таковые у мальчиков в связи с опережающим на этом этапе онтогенеза развитием различных звеньев двигательного анализатора, включая его высшие корковые отделы.

Рассматривая функциональные показатели развития детей на констатирующем этапе, мы наблюдали близкие по величине показатели функционального состояния регуляторных систем в ОГ и ГС. Известно, что даже небольшие изменения вегетативного баланса значительно влияют на состояние здоровья обучающихся детей, что снижает стрессоустойчивость, адаптацию к действующим физическим и умственным нагрузкам в учебном процессе [2, 6, 9, 10]. Для исследования этих особенностей было проведено определение функционального состояния ССС методом измерения вариабельности сердечного ритма (табл. 5–7).

После завершения ФЭ педагогического эксперимента повторно было проведено исследование регуляторных систем организма, результаты которого свидетельствуют о том, что в ОГ детей при использовании физкультурно-

оздоровительных занятий и правильной организации режима дня происходит улучшение функционального состояния организма.

В табл. 5 представлены данные измерений показателей сердечного ритма в ОГ и ГС на завершающем контрольном этапе педагогического эксперимента.

Данные табл. 5 свидетельствуют о стабилизации функциональных процессов, значения S_i (индекса напряжения регуляторных систем) и частоты сердечных сокращений у школьников ОГ близки к физиологической

норме. Системы регуляции работают в нормальном режиме, организм оптимально выходит из стрессовых ситуаций, системы организма стабильны, что свидетельствует о правильном соотношении умственных и физических нагрузок и организации физкультурно-оздоровительного режима занятий.

В ГС в конце исследования наблюдаются высокий S_i , тахикардия, высокая активность регуляторных систем и сниженные функциональные резервы организма (табл. 5). Это состояние сопровождается перенапряжением

Таблица 2. Сравнение показателей памяти, внимания, мышления и моторной одаренности (в баллах) у девочек 7–9 лет в ОГ и ГС

Исследуемые переменные		Девочки (констатирующий этап)			Девочки (контрольный этап)			t-Критерий Стьюдента
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	
Кратковременная память	ОГ	5,27	1,27	0,32	9,51	1,63	0,41	11,90**
	ГС	5,20	1,09	0,27	7,20	1,67	0,42	2,21*
Ассоциативная память	ОГ	15,00	3,85	0,96	19,00	2,85	0,71	4,61**
	ГС	14,01	2,62	0,66	14,01	3,60	0,90	2,05
Образная память	ОГ	10,82	2,75	0,69	15,12	2,15	0,54	5,9**
	ГС	10,90	2,64	0,66	11,00	2,34	0,59	2,34*
Концентрация внимания	ОГ	20,92	6,83	1,71	26,92	3,43	0,86	3,11**
	ГС	20,80	6,87	1,72	24,80	5,87	1,47	2,52*
Переключаемость внимания	ОГ	4,75	2,39	0,60	3,60	1,39	0,35	2,71*
	ГС	4,61	2,40	0,60	4,10	1,40	0,35	2,11
Поиск аналогий	ОГ	8,73	2,61	0,65	11,5	2,41	0,60	4,03**
	ГС	8,62	2,51	0,63	8,70	2,50	0,63	1,86
Решение логических задач	ОГ	18,82	6,28	1,57	26,80	3,28	0,82	7,09**
	ГС	18,91	5,47	1,37	22,90	5,75	1,44	2,02
Моторная одаренность	ОГ	2,82	0,75	0,19	3,40	4,50	1,13	8,91**
	ГС	2,81	0,75	0,19	2,91	4,75	1,19	2,71*

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0,05$; ** — уровень значимости $p \leq 0,01$.

Таблица 3. Сравнение показателей памяти, внимания, мышления и моторной одаренности (в баллах) у мальчиков 10–12 лет в ОГ и ГС

Исследуемые переменные		Мальчики (констатирующий этап)			Мальчики (контрольный этап)			t-Критерий Стьюдента
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	
Кратковременная память	ОГ	6,63	1,41	0,36	9,50	0,53	0,14	6,59**
	ГС	6,50	1,53	0,40	7,60	0,89	0,23	2,13
Ассоциативная память	ОГ	16,13	1,73	0,45	19,40	0,73	0,19	4,87**
	ГС	15,08	1,74	0,45	15,09	0,84	0,22	1,96
Образная память	ОГ	10,38	2,45	0,63	15,40	0,74	0,19	7,17**
	ГС	10,30	2,74	0,71	13,30	1,02	0,26	2,29*
Концентрация внимания	ОГ	27,25	7,36	1,90	34,00	4,31	1,11	4,84**
	ГС	27,40	6,89	1,78	29,40	6,43	1,66	2,18*
Переключаемость внимания	ОГ	5,60	1,80	0,46	3,40	0,97	0,25	4,12**
	ГС	5,80	1,94	0,50	4,20	1,14	0,29	2,69*
Поиск аналогий	ОГ	9,25	1,98	0,51	12,00	0,04	0,01	2,99**
	ГС	9,40	1,90	0,49	10,5	1,01	0,26	2,62*
Решение логических задач	ОГ	23,75	5,57	1,44	28,90	1,80	0,46	3,44**
	ГС	23,88	5,81	1,50	24,60	2,09	0,54	2,19*
Моторная одаренность	ОГ	2,25	0,71	0,18	4,10	0,14	0,04	5,71**
	ГС	2,30	0,65	0,17	3,80	0,36	0,09	2,49*

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0,05$; ** — уровень значимости $p \leq 0,01$.

регуляторных механизмов. Длительное перенапряжение в результате учебного стресса может привести к срыву физиологической адаптации и развитию патогенной цепи: дезадаптация — предболезнь — развитие заболеваний — хронизация патологий. В связи с этим необходима правильная организация режима дня, рациональный подбор умственных и физических нагрузок и своевременное применение двигательной активности, что подтверждается данными табл. 6, 7 и рис. 1, 2.

После завершения ФЭ педагогического эксперимента было проведено повторное исследование регуляторных систем организма. Его результаты свидетельствуют о том, что в ОГ включение в структуру занятий ментальной арифметикой физкультурно-оздоровительных упражнений привело к росту двигательных нагрузок и оптимизации двигательного режима школьников. Поэтому в ОГ (рис. 1; табл. 6,) в отличие от ГС (рис. 2; табл. 2,) наблюдается положительная динамика функционального состояния детей, о чем свидетельствует улучшение соответствующих показателей. Важно отметить снижение в 1,8 раза S_i в ОГ под влиянием ДУ с ПВ. Эти результаты подтверждаются данными, представленными на рис. 3, 4.

Получены различия функционального класса школьников в ОГ и ГС в конце исследования. Локализация детей в

ОГ относится ко второму функциональному классу, что свидетельствует о физиологической норме систем, обеспечивающих жизнедеятельность растущего организма. Это подтверждает необходимость смены видов деятельности при занятиях ментальной арифметикой с использованием дополняющих их ДУ с ПВ. Смена когнитивных и физических видов деятельности способствует: 1) активации ЦНС; 2) предупреждению монотонии; 3) переключению внимания и снижению утомляющего воздействие учебной нагрузки (рис. 3).

Локализация школьников ГС относится к шестому функциональному классу, что свидетельствует о перенапряжении систем регуляции организма детей (рис. 4). В этом случае важно обратить внимание на смену деятельности во время учебных занятий. Это будет способствовать профилактике переутомления и истощения адаптационных резервов организма и тем самым сохранению здоровья школьников в условиях роста учебных нагрузок.

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность применения комплекса методов ментальной арифметики с ДУ, включающими ПВ, для повышения умственной продуктивности и психомоторных возможностей младших школьников.

Таблица 4. Сравнение показателей памяти, внимания, мышления и моторной одаренности (в баллах) у девочек 10–12 лет в ОГ и ГС

Исследуемые переменные		Девочки (констатирующий этап)			Девочки (контрольный этап)			t-Критерий Стьюдента
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего значения	
Кратковременная память	ОГ	5,80	1,30	0,33	9,60	0,54	0,14	6,50**
	ГС	5,71	1,55	0,39	6,60	1,05	0,26	2,34*
Ассоциативная память	ОГ	14,40	2,61	0,65	19,60	0,54	0,14	5,98**
	ГС	14,49	2,55	0,64	14,00	0,95	0,24	2,09
Образная память	ОГ	9,60	2,07	0,52	14,30	0,51	0,13	8,19**
	ГС	9,70	1,55	0,39	10,10	0,75	0,19	2,19*
Концентрация внимания	ОГ	23,60	4,51	1,13	37,00	3,31	0,83	4,21**
	ГС	23,50	4,95	1,24	30,60	4,45	1,11	2,59*
Переключаемость внимания	ОГ	4,80	1,36	0,34	3,10	0,69	0,17	3,71**
	ГС	4,80	1,33	0,33	4,00	1,11	0,28	2,16*
Поиск аналогий	ОГ	9,80	1,64	0,41	12,00	0,06	0,02	5,13**
	ГС	9,80	1,56	0,39	10,1	1,14	0,29	2,56*
Решение логических задач	ОГ	22,00	3,74	0,94	28,40	0,54	0,14	9,01**
	ГС	23,40	3,55	0,89	26,20	1,34	0,34	2,32*
Моторная одаренность	ОГ	2,60	0,89	0,22	4,20	0,21	0,05	11,91**
	ГС	2,70	0,84	0,21	3,60	0,83	0,21	2,82*

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0,05$; ** — уровень значимости $p \leq 0,01$.

Таблица 5. Основные показатели сердечного ритма на контрольном этапе педагогического эксперимента в ОГ и ГС

Наименование	ОГ	ГС	Норма
Частота пульса (HR), уд./мин	71	92**	55–80
Среднее квадр. отклонение ($SDNM$), мс	55,8	51,4	30–100
Коэффициент вариации (VC), %	6,6	7,9	3–12
Стресс-индекс (S_i), усл. ед.	114	227**	50–150
Индекс централизации (IC), усл. ед.	1,3**	1,3**	2–8
Индекс нетипичности ($НТИ$), усл. ед.	2	6*	1–3

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0,05$; ** — уровень значимости $p \leq 0,01$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучением физиологической адаптации детского организма к учебной деятельности занимаются многие исследователи, такие как Н. И. Шлык, Р. М. Баевский, Е. Д. Синяк, Д. Л. Сонькин и др. Особенность их работ заключается в обосновании технологии подбора адекватных двигательных нагрузок, как в тренировочном процессе, так и при занятии физической культурой с учетом физических возможностей обучающихся. В данном исследовании мы также учитывали психофизические показатели, позволяющие отнести учащихся к определенному функциональному классу. Но при работе с детьми важно использовать их высокий игровой потенциал [25], поэтому на занятиях ментальной арифметикой мы применяли ДУ с ПВ, что позволяло проводить занятия в более увлекательной форме.

В проведенном исследовании за счет включения ДУ с ПВ в занятия ментальной арифметикой произошла положительная динамика ВПФ младших школьников: возросли показатели различных видов произвольной памяти (кратковременной, ассоциативной, образной), произвольного внимания, функций мышления и моторной одаренности. Можно предположить, что активизация ВПФ достигается благодаря профилактике монотонии, оптимизации баланса процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга.

Результаты диагностики памяти, внимания и моторной одаренности показывают их улучшение в 1,5–2 раза после включения в занятия ментальной арифметикой двигательного компонента. Рост функциональных показателей под влиянием занятий ДУ с ПВ свидетельствует об их

Таблица 6. Показатели состояния регуляторных систем на контрольном этапе педагогического эксперимента в ОГ

Уровень функционирования	
Умеренная брадикардия	-1
Стабильность регуляции	
Нормальная стабильность ритма	0
Вегетативный гомеостаз	
Нормальный вегетативный баланс	0
Активность симпатического сосудистого центра	
Нормальная активность сосудистого центра	0
Степень централизации управления	
Умеренное снижение активности центральных уровней регуляции	-1

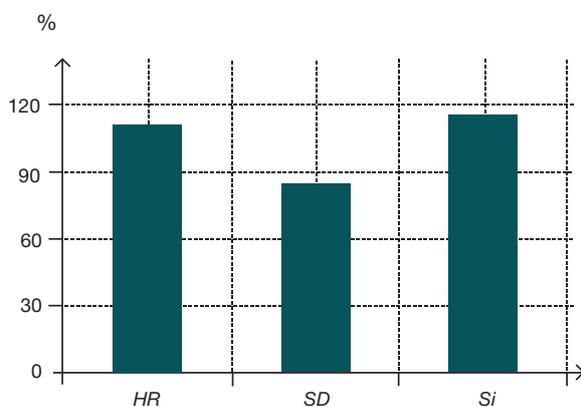


Рис. 1. Основные показатели ритма сердца на контрольном этапе педагогического эксперимента в ОГ: HR — частота пульса, уд./мин; SD — среднее квадратичное отклонение, мс; Si — стресс-индекс, усл. ед.

эффективности для психомоторного развития младших школьников. Сравнение результатов констатирующего и контрольного этапов педагогического эксперимента выявило статистически значимые различия (при $p \leq 0,05$) в основной группе школьников по всем рассмотренным параметрам.

Комплексное применение когнитивных и физических упражнений привело к профилактике утомления и оказало восстановительное и нормализующее воздействие на регуляторные системы организма. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у школьников ОГ при использовании физкультурно-оздоровительных занятий и правильной организации режима активности и отдыха происходит улучшение функционального состояния организма. Ряд авторов отмечают, что профилактика переутомления в детском возрасте очень важна и позволяет в перспективе улучшить состояние здоровья и учебную успеваемость детей, поддерживать оптимальный уровень функционирования у них ЦНС и ВНС, обеспечивающий адекватную деятельность систем и организма в целом при действии учебных нагрузок [2–4, 8]. При нормализации функционального состояния исследователи отмечают снижение у младших школьников рисков школьной дезадаптации.

При исследовании причин неоднородности и неустойчивости нейрогуморальной регуляции сердечного ритма у детей вследствие конституционно-генетического дисбаланса созревания ВНС в онтогенезе установлено, что механизмы приспособительных реакций наилучшим образом стабилизируются при соответствующей организации двигательной активности, соблюдении режима дня, питания, сна, контроля психоэмоциональной активности [1, 8, 10].

Таблица 7. Показатели состояния регуляторных систем на контрольном этапе педагогического эксперимента в ГС

Уровень функционирования	
Выраженная тахикардия	2
Стабильность регуляции	
Нормальная стабильность ритма	0
Вегетативный гомеостаз	
Умеренное преобладание симпатической нервной системы	1
Активность симпатического сосудистого центра	
Умеренно повышенная активность сосудистого центра	1
Степень централизации управления	
Резкое снижение активности центральных уровней регуляции	-2

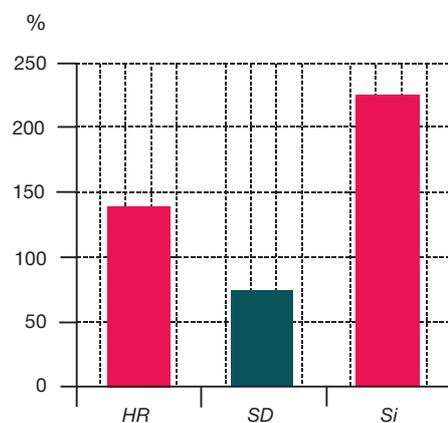


Рис. 2. Основные показатели ритма сердца на контрольном этапе педагогического эксперимента в ГС: HR — частота пульса, уд./мин; SD — среднее квадратичное отклонение, мс; Si — стресс-индекс, усл. ед.

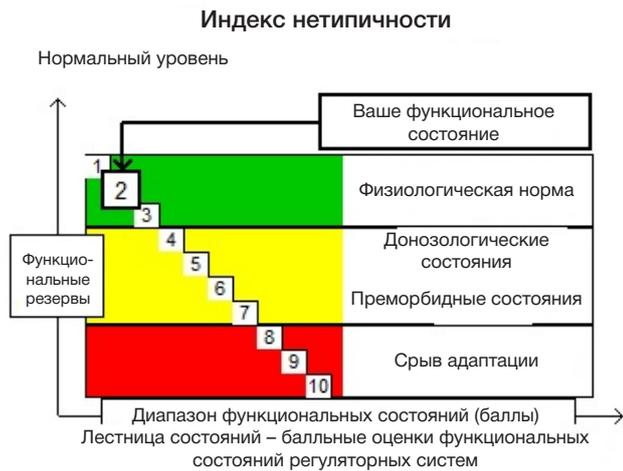


Рис. 3. Диаграмма функционального класса ОГ на контрольном этапе педагогического эксперимента

Повышая умственную и физическую работоспособность ребенка, необходимо учитывать общее состояние его здоровья. Известно, что статичные занятия быстрее утомляют детей, чем динамичные. В связи с этим занятия по ментальному счету должны быть непродолжительными, их необходимо дополнять двигательной и игровой активностью с ПВ, включая игры с мячом, прыжки, упражнения на балансировочной доске, счет с мячом и прыжки через скакалку. Проведенные исследования показали эффективность использования таких упражнений для повышения умственной продуктивности и психомоторных возможностей младших школьников.

ВЫВОДЫ

Сравнение показателей ВПФ в начале исследования выявило их зависимость от фактора пола в возрасте 7–9 лет. У девочек показатели активности когнитивных

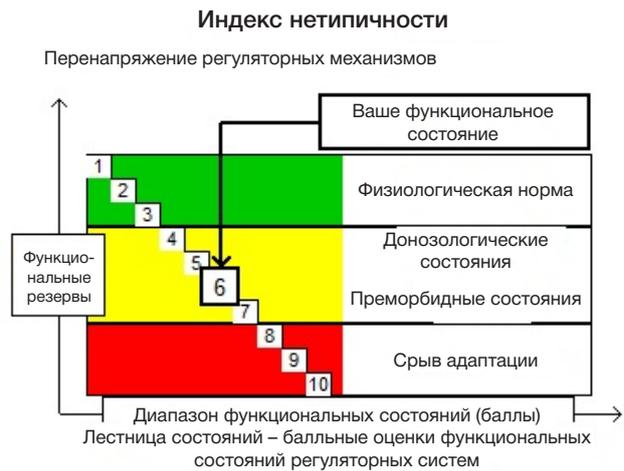


Рис. 4. Диаграмма функционального класса GS на контрольном этапе педагогического эксперимента

процессов и моторной одаренности на 20–40% превышали таковые показатели у мальчиков в связи с их опережающим онтогенетическим развитием. У мальчиков 10–12 лет показатели высших психических функций и моторной одаренности имеют выраженный рост на 10–30% по сравнению с девочками за счет связанной с полом активизацией левой гемисферы.

В ОГ под влиянием занятий ментальной арифметикой с включением ДУ с ПВ выявлено статистически значимое повышение показателей когнитивных процессов, внимания, моторной одаренности, адаптации и стрессоустойчивости, а также оптимизация функций регуляторных систем организма. В GS ментальные занятия без сопровождения физическими нагрузками не привели к выраженной положительной динамике когнитивных процессов и функциональных систем организма. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение ДУ с ПВ в программу обучения ментальному счету.

Литература

- Криволапчук И. А., Герасимова А. А., Чернова М. Б., Мышьяков В. В. Исходный вегетативный тонус у детей в начальный период адаптации к образовательной среде. Новые исследования. 2017; 2 (51): 12–21.
- Криволапчук И. А., Зайцева Г. А., Криволапчук И. И., Буслаков А. П., Носова Р. М., Бондарева С. А. Стрессовая реактивность сердечно-сосудистой системы у школьников в период второго детства. Новые исследования. 2014; 3 (40): 20–30.
- Ситдинов Ф. Г., Самигулин Г. Х. Возрастные особенности недельной динамики функционального состояния организма младших школьников. Физиология человека. 2000; 26 (6): 167–9.
- Потупчик Т. В., Макарова М. В., Прахин Е. И., Эверт Л. С., Бакшаева С. С., Щегрова Н. А. Способ прогноза адаптации к школе с использованием анализа вариабельности сердечного ритма. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; (4): 32–6.
- Выготский Л. С. Психология развития ребенка. М.: Эксмо, 2005.
- Ситдинов Ф. Г., Исхакова А. Т., Кузнецова Н. О. Влияние физической нагрузки на электролитный и вегетативный баланс детей 7–10 лет. Теория и практика физической культуры. 2009; (10): 25–7.
- Догадкина С. Б. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей 8 лет. Новые исследования. 2011; 1 (27): 101–8.
- Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Удмуртский гос. ун-т, 2009; 5–254.
- Кузнецова О. В., Сонькин В. Д. Вегетативный тонус в звеньях респираторно-гемодинамической системы у детей младшего школьного возраста. Физиология человека. 2009; 35 (6): 94–102.
- Ситдинов Ф. Г., Шейхелисламова М. В. Гормональный статус и вегетативный тонус у детей 7–15 лет. Казань: ТГПУ, 2008; 147 с.
- Розенталь С. Г., Сафина А. И. Сравнительный анализ умственной работоспособности в разных возрастных группах. Учен. зап. Казанского университета. Серия: Естественные науки. 2015; 157 (3): 144–50.
- Мякотных В. В., Ходасевич Л. С. Возрастная динамика умственной работоспособности при различных режимах двигательной активности. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; (3): 39–42.
- Звягина Н. В., Морозова Л. В. Возрастные особенности умственной работоспособности и внимания у детей и подростков города Архангельска. Новые исследования. 2011; 1 (26): 66–76.
- Дубровина И. В., Андреева А. Д., Дубровина И. В. и др. Младший школьник: развитие познавательных способностей. М.: Просвещение, 2003.

15. Псеунук А. А. Физиологическая адаптация детей младшего школьного возраста к новым образовательным моделям обучения. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2005; 1 (129): 65–8.
16. Лурия А. Р., Цветкова Л. С. Нейропсихология и проблемы обучения в общеобразовательной школе. Воронеж: МОДЭК, 1997.
17. Кулагина И. Ю. Младшие школьники: особенности развития. М.: Эксмо, 2009; 169 с.
18. Копосова Т. С., Звягина Н. В., Морозова Л. В. Психофизиологические особенности развития детей младшего школьного возраста. Архангельск: Изд-во Помор. ун-та, 1997; 159 с.
19. Ахутина Т. В., Меликян З. А., Низнайко Н. Н. Особенности внимания у младших школьников по данным компьютерного исследования. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 1999; (4): 36–48.
20. Выготский Л. С. Психология и учение о локализации высших психических функций. В книге: Е. Д. Хомская, редактор. Хрестоматия по нейропсихологии. М.: Ин-т общегуманитарных исследований; Московский психолого-социальный институт, 2004; 91–7.
21. Головей Л. А., Рыбалко Е. Ф., редакторы. Практикум по возрастной психологии: Учебное пособие. СПб.: Речь, 2005; 688 с.
22. Кулешов Л. В. Психологическое обследование: методические рекомендации. СПб.: Речь, 2001.
23. Венгер А. Л., Цукерман Г. А. Психологическое обследование младших школьников. М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2005; 159 с.
24. Семенов Ю. Н., Баевский Р. М. Аппаратно-программный комплекс «Варикард» для оценки функционального состояния организма по результатам математического анализа ритма сердца. Вариабельность сердечного ритма. Ижевск, 1996; 160–2.
25. Вайсвалачене В. Ю. Структура средств, методов и условий развития двигательных способностей у детей старшего дошкольного возраста 5–7 лет [диссертация]. М., 2015.

References

1. Krivolapchuk IA, Gerasimova AA, Chernova MB, Myshjakov VV. Ishodnyj vegetativnyj tonus u detej v nachal'nyj period adaptacii k obrazovatel'noj srede. Novye issledovaniya. 2017; 2 (51): 12–21.
2. Krivolapchuk IA, Zajceva GA, Krivolapchuk II, Buslakov AP, Nosova RM, Bondareva SA. Stressovaja reaktivnost' serdechno-sosudistoj sistemy u shkol'nikov v period vtorogo detstva. Novye issledovaniya. 2014; 3 (40): 20–30.
3. Sitdikov FG, Samigulin GH. Vozrastnye osobennosti nedel'noj dinamiki funkcional'nogo sostojanija organizma mladshih shkol'nikov. Fiziologija cheloveka. 2000; 26 (6): 167–9.
4. Potupchik TV, Makarova MV, Prahin EI, Jevert LS, Bakshaeva SS, Shhegrova NA. Sposob prognoza adaptacii k shkole s ispol'zovaniem analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. Mat' i ditiya v Kuzbasse. 2012; (4): 32–6.
5. Vygotskij LS. Psihologija razvitiya rebenka. M.: Jeksmo, 2005.
6. Sitdikov FG, Ishakova AT, Kuznecova NO. Vlijanie fizicheskoj nagruzki na jelektrolitnyj i vegetativnyj balans detej 7–10 let. Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury. 2009; (10): 25–7.
7. Dogadkina SB. Osobennosti vegetativnoj reguljacii serdechnogo ritma u detej 8 let. Novye issledovaniya. 2011; 1 (27): 101–8.
8. Shlyk NI. Serdechnyj ritm i tip reguljacii u detej, podrostkov i sportsmenov. Izhevsk: Udmurtskij gos. un-t, 2009; 5–254.
9. Kuznecova OV, Sonkin VD. Vegetativnyj tonus v zven'jah respiratorno-gemodinamicheskoj sistemy u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta. Fiziologija cheloveka. 2009; 35 (6): 94–102.
10. Sitdikov FG, Shejhelislamova MV. Gormanal'nyj status i vegetativnyj tonus u detej 7–15 let. Kazan': TGGPU, 2008. 147 s.
11. Rozental SG, Safina AI. Sravnitel'nyj analiz umstvennoj rabotosposobnosti v raznyh vozrastnyh gruppah. Uchen. zap. Kazanskogo universiteta. Serija: Estestvennye nauki. 2015; 157 (3): 144–50.
12. Mjakotnyh VV, Hodasevich LS. Vozrastnaja dinamika umstvennoj rabotosposobnosti pri razlichnyh rezhimah dviatel'noj aktivnosti. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2012; (3): 39–42.
13. Zvjagina NV, Morozova LV. Vozrastnye osobennosti umstvennoj rabotosposobnosti i vnimanija u detej i podrostkov goroda Arhangel'ska. Novye issledovaniya. 2011; 1 (26): 66–76.
14. Dubrovina IV, Andreeva AD, Dubrovina IV i dr. Mladshij shkol'nik: razvitie poznatel'nyh sposobnostej. M.: Prosveshhenie, 2003.
15. Pseunok AA. Fiziologicheskaja adaptacija detej mladshogo shkol'nogo vozrasta k novym obrazovatel'nym modeljam obuchenija. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: Estestvennye nauki. 2005; 1 (129): 65–8.
16. Lurija AR, Cvetkova LS. Nejropsihologija i problemy obuchenija v obshheobrazovatel'noj shkole. Voronezh: MODJeK, 1997.
17. Kulagina IJu. Mladshie shkol'niki: osobennosti razvitiya. M.: Jeksmo, 2009; 169 s.
18. Kopusova TS, Zvjagina NV, Morozova LV. Psihofiziologicheskie osobennosti razvitiya detej mladshogo shkol'nogo vozrasta. Arhangel'sk: Izd-vo Pomor. un-ta, 1997; 159 s.
19. Ahutina TV, Melikjan ZA, Niznajko NN. Osobennosti vnimanija u mladshih shkol'nikov po dannym komp'juternogo issledovaniya. Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 14: Psihologija. 1999; (4): 36–48.
20. Vygotskij LS. Psihologija i uchenie o lokalizacii vysshih psihicheskij funkcij V knige: ED Homskaja, redaktor. Hrestomatija po nejropsihologii. M.: In-t obshhegumanitarnyh issledovaniy; Moskovskij psihologo-social'nyj institut, 2004; 91–7.
21. Golovej LA, Rybalko EF, redaktory. Praktikum po vozrastnoj psihologii: Uchebnoe posobie. SPb.: Rech', 2005; 688 s.
22. Kuleshov LV. Psihologicheskoe obsledovanie: metodicheskoe rekomendacii. SPb.: Rech', 2001.
23. Venger AL, Cukerman GA. Psihologicheskoe obsledovanie mladshih shkol'nikov. M.: VLADOS-PRESS, 2005; 159 s.
24. Semenov JuH, Baevskij RM. Apparatno-programmnyj kompleks «Varikard» dlja ocenki funkcional'nogo sostojanija organizma po rezul'tatam matematicheskogo analiza ritma serdca. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Izhevsk, 1996; 160–2.
25. Vajsvalavechene VJu. Struktura sredstv, metodov i uslovij razvitiya dviatel'nyh sposobnostej u detej starshego doshkol'nogo vozrasta 5–7 let [dissertacija]. M., 2015.

НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И СОЧЕТАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ: ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

А. Б. Моисеев, А. А. Миронов [✉], О. Б. Кольбе, Е. Е. Вартапетова, В. В. Полунина, А. А. Аль-Сабунчи, В. С. Полунин, Г. Н. Буслаева

Педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Нарушения мочеиспускания у детей, проявляющиеся недержанием мочи, нестерпимыми позывами к микции и т. д., являются на сегодняшний день одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения. Несмотря на широкое освещение данной проблематики в отечественных и зарубежных источниках литературы, у врачей особенно первичного звена здравоохранения регулярно возникают сложности в правильной диагностике расстройств мочеиспускания, в том числе энуреза. По результатам ретроспективного анализа расхождения направительных диагнозов (из первичного звена здравоохранения) и заключительных клинических диагнозов у детей с нарушениями мочеиспускания даны рекомендации по правильной диагностике расстройств мочеиспускания, а также сочетанных нарушений функции тазовых органов; предложен алгоритм диагностики данных нарушений.

Ключевые слова: дети, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, энурез, энкопрез, диагностика и лечение, трудности диагностики

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Анатольевич Миронов
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; 7190382@mail.ru

Статья получена: 19.06.18 **Статья принята к печати:** 26.11.18

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.067

URINARY DISORDERS AND BLADDER-BOWEL DYSFUNCTION IN CHILDREN: APPROACHES TO DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION

Moiseev AB, Mironov AA [✉], Kolbe OB, Vartapetova EE, Polunina VV, Al-Sabunchi AA, Polunin VS, Buslaeva GN

Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Pediatric urinary disorders manifested as urinary incontinence, compelling urges to urinate, etc. remain an important problem of contemporary healthcare. In spite of being extensively covered in the literature, urinary disorders, including enuresis, still present a diagnostic challenge to the physicians of primary healthcare facilities. Based on the findings of our retrospective study that revealed discrepancies between referral and final diagnoses of pediatric urinary disorders, we give recommendations to both physicians of primary healthcare facilities and their inpatient care colleagues that will help them to arrive at the correct diagnosis of a urinary disorder or concomitant bladder-bowel dysfunction using the proposed diagnostic algorithm.

Keywords: children, urinary disorders, urinary incontinence, enuresis, encopresis, diagnosis and treatment, diagnostic difficulties

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey A. Mironov
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; 7190382@mail.ru

Received: 19.06.18 **Accepted:** 26.11.18

DOI: 10.24075/brsmu.2018.067

В течение последних 25–30 лет одной из актуальных проблем педиатрии, нефрологии и урологии являются лечение и реабилитация детей с различными проявлениями нарушения мочеиспускания (МИ). Среди заболеваний органов мочевыделительной системы (МВС), связанных с нарушениями уродинамики нижних отделов мочевых путей, расстройства МИ представляют собой наиболее распространенные и разнообразные по форме нарушения резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря (МП) [1, 3–6].

Этиология, патофизиология

На формирование нарушений МИ оказывают влияние различные факторы, ведущими из которых являются стрессовые воздействия, нарушения иннервации, неврозы

и неврозоподобные состояния, резко изменяющиеся условия психосоциального окружения человека, наследственная предрасположенность, инфекционно-воспалительные заболевания органов МВС. Кроме того, в последнее время акцентируется внимание на психосоматических аспектах нарушений МИ [2, 7–10].

Мочеиспускание представляет собой сложный периодически наступающий рефлекторный акт выделения определенного количества мочи по уретре из МП, является конечным этапом транспорта мочи из организма. У новорожденных и грудных детей МИ осуществляется рефлекторно, без контроля сознания [4, 11, 12]. Нередко нарушения МИ оказываются следствием задержки формирования «зрелого типа мочеиспускания» и позднего освоения ребенком навыков пользования туалетом. Сознательный контроль МИ днем появляется у

детей к 2–3 годам и у большинства закрепляется в возрасте 3–4 лет, что связано с возрастными особенностями созревания центров регуляции в головном и спинном мозге, миелинизацией периферических нервных волокон. К 4–5 годам достигается контроль над МП ночью, при этом у мальчиков он формируется позднее, чем у девочек. Контроль МИ днем и ночью позволяет ребенку управлять функциями своего тела, а также обеспечивает его адекватную социализацию. Однако о «зрелом типе мочеиспускания» можно говорить, когда у ребенка сформировалось волевое управление сфинктерным аппаратом МП: он полностью удерживает мочу в МП днем и ночью, умеет задерживать и прерывать при необходимости акт МИ [3, 4, 8, 13].

На формирование «зрелого типа мочеиспускания» влияет и поведение родителей, которые с 15–18 месяцев жизни ребенка должны начинать активно вырабатывать у него навыки чистоплотности, опрятности, умение пользоваться горшком, а затем унитазом. Таким образом, родители дают понять ребенку, какое поведение в социуме является предпочтительным. Только правильно сформированный и мотивационно подкрепленный родителями навык МИ и дефекации в горшок быстро осваивается ребенком. В этом процессе важно все, включая выбор родителями емкости для осуществления физиологических отправления ребенка (горшка). Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям начинать приучать ребенка к горшку следует в среднем с 18 месяцев [14]. Важно, чтобы горшок имел простую, но удобную для посадки ребенка форму, был изготовлен из сертифицированных и легко моющихся материалов, был однотонным. Необходимо исключить из использования горшки, несущие двойную функцию (горшок-игрушка, горшок-стульчик и т. д.), окрашенные в многочисленные яркие цвета. С самых первых дней использования горшок у ребенка должен быть связан только с актами МИ и дефекации, а не ассоциироваться с местом игры, сна или приема пищи [10, 15, 16]. В течение нескольких лет ребенок учится регулировать МИ и дефекацию, испытывая при этом удовлетворение от осуществления контроля над своим телом. В этот период родителям надо быть тактичными и терпеливыми, обеспечивать психологический комфорт в семье. Установлено, что даже незначительные стрессы, а тем более наказание ребенка за несоблюдение навыков опрятности, в 70–75% случаев способны привести к развитию недержания мочи (днем и/или ночью), каломазания и/или хронического запора функционального характера [1, 2, 10, 17]. Правильное формирование контроля МИ у детей напрямую зависит от усилий родителей и является одним из ключевых этапов социального, психического и психосексуального развития ребенка [2, 17–19].

В последние 10–15 лет родители детей с недержанием мочи активно используют разнообразные гигиенические средства, которые впитывают жидкость (подгузники, трусики, пеленки и т. д.) [15, 18]. Родителям эти гигиенические средства очень нравятся, так как они удобны, практичны и обеспечивают комфортное существование днем и/или ночью детей с недержанием мочи. Длительное использование гигиенических средств, впитывающих жидкость (подгузники, трусики, пеленки), у детей, страдающих недержанием мочи, негативно влияет на течение заболевания. Ребенок быстро привыкает к тому, что остается сухим при непроизвольном МИ и совсем перестает контролировать этот процесс. Это в свою

очередь накладывает отпечаток на формирующуюся личности ребенка, ибо поздняя социализация посредством в том числе освоения туалетных навыков и контроля над своим телом неизбежно приведет к инфантилизации. Также следует отметить, что, несмотря на внедрение в производство подгузников материалов, пропускающих воздух и предотвращающих перегревание гениталий, отечественные и зарубежные врачи признают, что длительное регулярное использование подгузников может оказать негативное воздействие на мужскую репродуктивную систему в связи с систематическим воздействием на нее повышенных температур [8, 11, 15, 20].

По результатам наших наблюдений и данным литературы для успешной терапии недержания мочи у детей, использующих гигиенические средства, впитывающие жидкость, на первом этапе необходимо постепенно отказаться от их применения. Часто это сделать непросто, так как при детальном изучении данной проблемы выявляется парадокс: подгузник использует ребенок, а психологический комфорт от его применения в большей степени испытывают родители. Нередко родители детей с недержанием мочи выстраивают психологическую защиту, полагая, что если ребенок спит (бодрствует) в подгузнике, а постельное белье (одежда) остаются «сухими», то с ним все в порядке, он «здоров». При этом ребенок продолжает мочиться непроизвольно, не контролируя этот процесс. Убедить же родителей отказаться от применения подгузников бывает гораздо сложнее, нежели самого ребенка отучить от использования впитывающих гигиенических средств [12, 15, 21, 22].

В ряде работ по нейрофизиологии и урологии авторы связывают нарушения МИ и уродинамики с задержкой созревания высших центров вегетативной регуляции, осуществляющих контроль нижних отделов мочевых путей. Немаловажную роль в формировании нарушений МИ исследователи отводят гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Нередко у детей с расстройствами МИ отмечаются негрубые нарушения биоэлектрической активности головного мозга, выявляемые при электроэнцефалографии, а также изменения в работе вегетативной нервной системы во время бодрствования (гипертонус и гиперактивность симпатического и парасимпатического отделов). На развитие расстройств МИ оказывают воздействие отклонения в биологическом ритме «сон-бодрствование», связанные с нарушениями процессов регуляции в лимбико-ретикулярном комплексе, а также патологические изменения в различных отделах эндокринной системы (гипофизарно-надпочечниковом, гипофизарно-половом, соматотропинообразующем и др.) [1, 4, 8, 10].

В ряде исследований было доказано, что выраженность нарушения функций МП напрямую зависит от тяжести и характера патологических изменений, протекающих в нервной системе. Важно, что в детском возрасте на фоне правильно подобранной и адекватной терапии функции МП восстанавливаются вместе с нормализацией работы высших центров вегетативной регуляции МИ. Это является ключевым моментом в подборе эффективных методов лечения и реабилитации детей с расстройствами МИ [5, 9, 17, 23].

Установлено, что около 90% всех нарушений МИ носят функциональный характер, что позволяет врачу эффективно использовать для их коррекции помимо традиционной лекарственной терапии немедикаментозные методы и ряд психологических методик. В то же время

темпы регресса нарушений созревания центров регуляции МИ всегда индивидуальны. Поэтому на сегодняшний день для успешного лечения и реабилитации детей с нарушениями МИ требуется разработка схем терапии, обязательно учитывающих индивидуальные особенности организма пациента [1, 11, 24, 25].

Клинические проявления расстройств МИ разнообразны: от различных сочетаний недержания мочи во время и сна и/или бодрствования до всевозможных изменений частотных и объемных характеристик МИ, а также позывов к микции. Наиболее распространены клинический синдром императивного мочеиспускания (СИМ), проявляющийся в виде поллакиурии, императивных позывов, императивного недержания мочи, а также энурез. По данным литературы, частота встречаемости нарушений МИ среди детского населения составляет 10%, а среди пациентов нефроурологического профиля 50–60%. Часто расстройства МИ проявляются в виде недержания мочи, которым страдают не только дети, но и от 1–2% до 5–25% взрослых [4, 13, 16, 25].

Необходимо признать, что до сих пор в обществе присутствует двойственное отношение к МИ и дефекации, приводящее к несвоевременной диагностике и запоздалому лечению нарушений в данной сфере. С одной стороны, повсеместно декларируется позиция, что МИ и дефекация — это физиологические акты организма человека (наряду со сном, приемом пищи и т. д.), обеспечивающие его полноценное существование. С другой стороны, МИ и дефекация воспринимаются как «грязные» и «низменные» стороны человеческого бытия, а обсуждение проблем, связанных с нарушением их функций (в том числе с врачом), считается верхом неприличия и невоспитанности. В итоге, МИ и дефекация в сознании людей становятся «изгоями», информация о них в социуме табуирована, а потому проблемы в этой сфере считаются деликатными и неподлежащими разглашению. В результате нарушения МИ и дефекации не осознаются пациентами как патология, потому они «до последнего» откладывают визит к врачу. Вследствие этого и возникает такая разница в цифрах (1–25%) при проведении рандомизированных исследований по данному вопросу, что связано с этико-деонтологическими и психосоциальными проблемами, так как людям бывает нелегко признаться (даже врачу), что они упустили мочу (и/или кал) с различной степенью выраженности [8, 13, 15, 23].

Энурез — это непроизвольное МИ во время ночного (чаще) и/или дневного (реже) сна, в возрасте, когда должен быть достигнут контроль над МП. По данным отечественной литературы, таким возрастом является 5 лет, по зарубежным — 6 лет. По результатам ряда работ, распространенность энуреза у детей в возрасте от 5–6 до 15 лет составляет 2,3–30%, среди них в 5 лет — 15–20% детей, в 6–8 лет — 7–12%, в 15–18 лет — 1,5–4%. Если ранее (в том числе по МКБ-10) выделяли первичный энурез, когда у ребенка не было периода контроля над МП, и вторичный, когда такой период был, то сейчас акцентируют внимание на характере течения энуреза [1, 4, 19, 26]. В настоящее время, согласно рекомендациям Международного общества по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, ICCS; 2011), с клинических позиций энурез разделяют на моносимптомный (моносимптоматический) и немоносимптомный (немоносимптоматический), полисимптомный, полисимптоматический. Для моносимптомного энуреза характерно прерывистое недержание мочи во время сна, отсутствие дополнительных

симптомов расстройств МИ во время бодрствования, как в фазу накопления мочи в МП, так и в фазу его опорожнения. Под немоносимптомным энурезом понимаются состояния, при котором кроме энуреза отмечается различная симптоматика нарушений МИ днем. Под термином «дневное недержание мочи» понимают нарушения, происходящие во время бодрствования (без наличия факта недержания мочи во время сна). Сведения о частоте встречаемости моносимптомного и немоносимптомного энуреза у детей различаются. Согласно одним данным, моносимптомный энурез встречается у 43% детей, а немоносимптомный — у 57%, согласно другим, моносимптомный энурез выявляется у 68,5% пациентов, а немоносимптомный — у 31,5% [3, 7, 8, 11]. По результатам наших наблюдений, моносимптомный энурез отмечается у 24% детей, немоносимптомный энурез — у 58%, а дневное недержание мочи — у 18% пациентов.

Волнение и стрессовые ситуации часто сопровождаются учащенными МИ, которые могут спровоцировать возникновение недержания мочи или усугубить уже имеющиеся явления недержания. Однако, если энурез, возникающий во время сна (ночью), чаще скрыт от посторонних глаз (за исключением детей, находящимся в коллективах или организациях с круглосуточным пребыванием, гостях и т. д.), то непроизвольное МИ днем нередко случается в общественных местах. Публичное непроизвольное МИ во время бодрствования наносит ребенку более серьезную психологическую травму, нежели энурез [2, 10, 18, 25].

Таким образом, на сегодняшний день проблема расстройств МИ стоит очень остро. Это связано с особенностями восприятия ее в обществе, в семье, а также с недостаточной медицинской грамотностью населения. В большинстве случаев к нарушениям МИ относятся не как к заболеваниям, требующим обследования и лечения ребенка, а как к постыдному в социально-гигиеническом плане явлению, отсутствию элементарного воспитания, навыков опрятности и даже как к элементу умственной отсталости. В семье в силу сложившихся стереотипов проблему нарушения МИ порой замалчивают или не замечают вовсе, относятся к ней как к проявлению «особенностей» ребенка, наказывают детей, ждут пока они ее «перерастут» и не обращаются к врачу [15, 20, 21].

Расстройства МИ (например, недержание мочи, поллакиурия, изменение характеристик позыва к микции) непосредственно не угрожают жизни пациента, но являются социально значимой проблемой. Они приводят к выраженному ограничению психической и физической активности ребенка, вызывают чувство вины, ущербности, тем самым оказывают негативное влияние на психологическое развитие его личности, снижают адаптацию в обществе и качество жизни всей семьи [8, 22, 25]. В результате возникают проблемы в общении со сверстниками, отставание в учебе, конфликтные ситуации в семье. Необходимо отметить, что в 30% случаев расстройства МИ могут привести к развитию рецидивирующего хронического цистита, пузырно-мочеточникового рефлюкса, уретерогидронефроза, пиелонефрита с возникновением в дальнейшем нефросклероза и ренальной артериальной гипертензии. Нарушение кровообращения и застойные явления в сосудах органов малого таза, а также слабость мышц тазового дна являются частыми спутниками нарушений МИ и сочетанных нарушений функции тазовых органов (СНФТО). Поэтому у взрослых эти заболевания могут

привести к формированию разнообразных дисфункций со стороны половой сферы у мужчин (импотенция, преждевременная эякуляция и бесплодие) и женщин (аноргазмия, вагинизм, выпадение слизистой оболочки гениталий и невынашивание беременности). Таким образом, формируясь в детстве, нарушения МИ и СНФТО в конечном счете приводят к ранней инвалидизации экономически активных групп граждан и резко ухудшают качество жизни людей [8, 23, 27].

Сложности диагностики и выбора терапии нарушений МИ и дефекации у детей

В ходе наблюдения и обследования большого числа пациентов с нарушениями МИ нами был замечен ряд негативных тенденций в первичном звене здравоохранения (в большей степени организационного характера), связанных с несвоевременной и неадекватной диагностикой расстройств МИ и сопутствующих им заболеваний тазового дна у детей.

За последние 20 лет за рубежом, а затем и в Российской Федерации (РФ) глобальным образом изменились подходы к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с функциональными нарушениями МИ и СНФТО: лекарственная терапия уступила место немедикаментозным методикам, все чаще используется комбинация различных методов лечения. На сегодняшний день терапевтические возможности российского здравоохранения не уступают зарубежным. В арсенале отечественных врачей присутствует широкий спектр способов коррекции расстройств МИ и СНФТО: медикаментозная терапия (чаще М-холинолитики), паллиативно-симптоматические операции (у детей применяются крайне ограниченно), физиотерапия, иглорефлексотерапия и психотерапия (методики внушения и самовнушения), уротерапия, а также терапия с применением метода функционального биологического управления (ФБУ). Однако каждый из этих способов лечения, имея определенную эффективность, в РФ претендует на лидерство, поэтому отечественные врачи могут столкнуться со сложностями в подборе терапии, необходимой пациенту. В настоящее время первичная терапия нарушений МИ и дефекации включает в себя немедикаментозные и неинвазивные методы лечения, они завоевали большую популярность среди врачей и пациентов, так как сочетают диагностические и лечебно-реабилитационные возможности. К ним, например, относится ФБУ-терапия в режиме электромиографии (БОС-терапия). Это система упражнений для мышц тазового дна (по А. Кегелю), выполняемая под контролем

аппаратно-компьютерного комплекса [16, 28–30]. К немедикаментозному лечению также относят уротерапию, режим спланированных МИ и дефекаций, психотерапию и применение мочевых будильников (alarm-терапия). При неэффективности немедикаментозных методик, описанных выше, переходят к медикаментозному лечению и физиотерапии, а также к сочетанию немедикаментозных методик и лекарственной терапии [1, 8, 24, 26].

Лечение и реабилитация пациентов с расстройствами МИ будут неэффективны, если предшествующая им диагностика заболевания была проведена плохо, поэтому на проблеме выявления нарушений МИ и дефекации необходимо остановиться отдельно. Дистальные отделы МВС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связаны диафрагмой тазового дна, имеют общие пути кровоснабжения, иннервации и выполняют сходные функции: накопления, удержания и эвакуации содержимого (мочи, кала). Расстройства дистальных отделов мочевого тракта (недержание мочи во время сна и/или бодрствования, СИМ и т. д.) и системы органов пищеварения (хронический запор и/или каломазание), протекая совместно, оказывают друг на друга отрицательное воздействие [8, 20, 23, 27]. При комбинации расстройств функции дистальных отделов МВС и ЖКТ в зарубежных странах наиболее часто используется диагноз «сочетанные нарушения функции тазовых органов» (СНФТО). В отечественной медицинской документации увидеть данную нозологию можно нечасто. Переход зарубежных коллег от так называемого системно-органоного способа диагностики заболеваний (по органам одной системы, например МВС или ЖКТ), или узкопрофильного (в зависимости от специализации врача), к функциональному, когда исследуются совместно функционирующие области организма, объединяющие несколько различных систем, на наш взгляд, является важнейшей предпосылкой к успешной диагностике и лечению СНФТО. Подобный междисциплинарный подход позволяет врачам различных специальностей (педиатрам, нефрологам, урологам, гастроэнтерологам, проктологам, неврологам и т. д.) широко смотреть на данную проблему, а главное независимо друг от друга своевременно и правильно диагностировать СНФТО, более тщательно подбирать лекарственные препараты и способы лечения, обладающие однонаправленным действием на дисфункции дистальных отделов МВС и ЖКТ [23, 27].

Вышеизложенное подтверждают данные, полученные нами при обследовании и лечении в 2003–2013 гг. 2043 детей 7–18 лет (881 мальчик и 1162 девочки, средний возраст $9,8 \pm 3,4$ года, $p = 0,05$), с нарушениями МИ

Таблица 1. Распределение проявления СНФТО

Проявление СНФТО	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Энурез + СИМ + хронический запор + каломазание (энкопрез)	93	4,6	161	7,8	254	12,4
Энурез + хронический запор + каломазание	147	7,2	53	2,6	200	9,8
Энурез + СИМ + каломазание	53	2,6	67	3,3	120	5,9
Энурез + каломазание	40	1,9	14	0,7	54	2,6
Энурез + хронический запор	27	1,3	12	0,6	39	1,9
Энурез + СИМ + хронический запор	12	0,6	15	0,7	27	1,3
СИМ + хронический запор + каломазание	28	1,4	25	1,2	53	2,6
СИМ + хронический запор	3	0,1	49	2,4	52	2,5
СИМ + каломазание	13	0,6	28	1,4	41	2
Итого	416	20,4	424	20,7	840	41,1

неорганического генеза. Неорганический (функциональный) характер нарушений мочеиспускания у пациентов был доказан с помощью комплексного нефро-урологического обследования. Выборка обследованных детей состояла из трех групп: 7–10 лет, 11–14 лет и 15–18 лет, каждая из которых была разделена на мальчиков и девочек. Так, у 840 человек (41,1%), из которых 416 мальчиков (20,4%) и 424 девочки (20,7%), помимо имеющихся расстройств функции мочевого пузыря СНФТО протекали в виде различных комбинаций энуреза, СИМ, стрессового недержания мочи, хронического запора и каломазания (энкопреза) (табл. 1).

Среди СНФТО наиболее часто отмечали энурез (34%), хронический запор (30,6%), СИМ (26,8%), а также комбинацию хронического запора и каломазания (24,8%).

Не менее интересны данные, свидетельствующие об особенностях течения СНФТО в зависимости от возраста. Результаты обследования детей позволяют сделать вывод, что СНФТО в виде комбинации: 1) энуреза, СИМ и каломазания чаще выявляются у мальчиков и девочек в возрасте 7–10 лет и только у девочек 11–14 и 15–18 лет; 2) энуреза, СИМ, каломазания и хронического запора — встречаются во всех возрастах, за исключением мальчиков 15–18 лет; 3) энуреза, СИМ и хронического запора — отмечаются только у детей 7–10 лет, а энуреза и каломазания — исключительно у детей 11–14 лет; 4) энуреза, каломазания и хронического запора — диагностируются у детей 7–10 лет и у мальчиков 11–14 лет; 5) СИМ и каломазания — выявляются у детей 7–10 лет и девочек 11–14 лет; 6) СИМ и хронического запора — отмечаются во всех возрастных группах, но только у девочек, а СИМ, каломазания и хронического запора — имеют место только у мальчиков 7–10 лет и у девочек 11–14 лет. При этом, чем старше становятся дети, тем менее разнообразными и реже диагностируемыми будут проявления СНФТО.

В ходе ретроспективного анализа историй болезни детей выявлены расхождения между диагнозами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), направлявших детей в стационар (направительный диагноз), и заключительными клиническими диагнозами (табл. 2).

Направительный диагноз «Энурез» выставляли в 2,2 раза чаще на этапе первичного звена здравоохранения у 49,7% детей, по сравнению с 23% пациентов, у которых он был верифицирован после стационарного обследования ($p < 0,01$). Врачами поликлиник у детей часто не выявлялись признаки других синдромов нарушения МИ, а также расстройств дефекации. В результате на момент поступления в стационар у части детей диагнозы не были верифицированы — нейрогенные дисфункции МП неуточненной этиологии отмечали у 20,9% пациентов. СИМ как самостоятельную нозологическую единицу не

указывали в направительных диагнозах ЛПУ. При этом в стационаре изолированный СИМ был диагностирован у 188 человек (9%). СНФТО на догоспитальном этапе выявляли в 1,4 раза реже (29,4%), чем в больнице (41,1%) ($p < 0,01$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что на уровне первичного звена здравоохранения отмечается тенденция к гипердиагностике энуреза и недооценке проявлений СИМ и СНФТО в структуре расстройств МИ и дефекации у детей. К тому же до сих пор среди пациентов и, к сожалению, даже врачей бытует заблуждение, что любое нарушение МИ или любое недержание мочи — это энурез. Однако, согласно данным отечественных авторов и рекомендациям ICCS (2011), энурез представляет собой непроизвольное МИ только во время сна. В результате диагноз «энурез», установленный ЛПУ первичного звена здравоохранения, скрывал под собой различные нарушения МИ, протекавшие как изолированно, так и в сочетании с расстройствами дефекации, что закономерно приводило к неадекватным и недостаточным лечебно-диагностическим мероприятиям.

По нашему мнению, причинами гипо- и гипердиагностики, установления неправильных диагнозов и т. д. являются недостаточные знания врачей первичного звена по выявлению расстройств МИ и СНФТО, а также дефицит времени у медперсонала для подробного сбора анамнеза и адекватной оценки проблем пациентов. В результате пациенты посещают одного специалиста за другим, правильный диагноз не устанавливается и необходимое своевременное лечение не назначается. К сожалению, не редки случаи неправильной диагностики расстройств МИ у детей и необоснованного назначения терапии. Следствием этого является нарастающее недовольство родителей и пациентов качеством оказываемой медицинской помощи.

Для исправления сложившейся ситуации необходим регулярный мониторинг знаний врачей (в том числе первичного звена здравоохранения) о нарушениях МИ и дефекации у детей, включение в тематику курсов по подготовке и переподготовке кадров вопросов по диагностике и лечению расстройств МИ и СНФТО у детского населения. В настоящее время работа ЛПУ (в том числе первичного звена здравоохранения) ориентирована на повышение доступности и качества оказания медицинской помощи. Повышение качества жизни детей, в том числе за счет своевременной диагностики нарушений МИ и дефекации, является ведущей задачей для ЛПУ, что позволит им эффективно функционировать в современных непростых финансово-экономических условиях. Особенно это актуально сегодня, когда свобода выбора пациентами ЛПУ и персонализация финансовых средств (в том числе в системе

Таблица 2. Распределение направительных и заключительных диагнозов

Диагноз	Направительный		Заключительный	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Энурез (изолированный)	1015	49,7	470	23
Синдром императивного мочеиспускания (изолированный)	0	0	184	9
Энурез и синдром императивного мочеиспускания	0	0	268	13,1
Энурез и стрессовое недержание мочи	0	0	198	9,7
Редкие микции	0	0	83	4,1
Сочетанные нарушения функции тазовых органов	601	29,4	840	41,1
Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря неуточненной этиологии	427	20,9	0	0
Всего	2043	100	2043	100

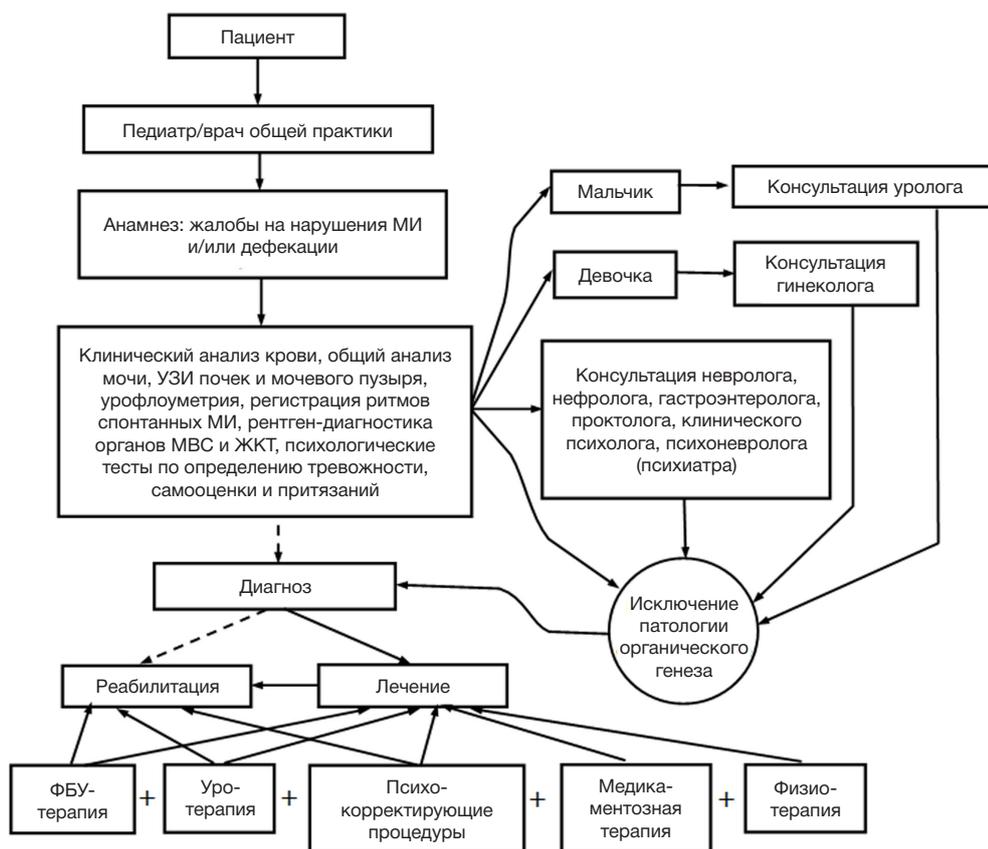


Рис. 1. Схема-алгоритм диагностики расстройств МИ и СНФТО у детей. УЗИ — ультразвуковое исследование, ФБУ-терапия — терапия с использованием методики функционального биологического управления, МВС — мочевыделительная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

обязательного медицинского страхования) позволяют конкурировать не только частным и государственным клиникам, но и последним между собой.

В помощь врачам стационаров и первичного звена здравоохранения предложена схема-алгоритм диагностики расстройств МИ и СНФТО у детей (рис. 1).

ВЫВОДЫ

Расстройства МИ и СНФТО у детей остаются актуальной проблемой отечественного здравоохранения. Причины возникновения нарушений МИ и СНФТО разнообразны, а их диагностика требует особого внимания и мультидисциплинарного подхода. У детей с жалобами на недержание мочи всегда следует исключать СНФТО, а также органический генез расстройств МИ и дефекации. Для лечения расстройств МИ и СНФТО на первом этапе применяют функциональное биологическое управление в режиме электромиографии (БОС-терапию), уротерапию, режим спланированных МИ и дефекаций, психотерапию, в ряде случаев — мочевые будильники (alarm-терапия). При этом у детей с расстройствами МИ и СНФТО во время бодрствования и сна целесообразно постепенное ограничение использования (вплоть до полного отказа) гигиенических средств, впитывающих

жидкость (подгузники, трусики, пеленки). При неэффективности немедикаментозных методик переходят к медикаментозному лечению и физиотерапии, а также к сочетанию немедикаментозных методик и лекарственной терапии. Эффективность обследования, лечения и реабилитации пациентов с расстройствами МИ и СНФТО значительно повышается при сохранении преемственности между амбулаторно-поликлинической сетью и стационарами. Это ведет к значительной экономии времени пациентов и врачей, оптимизации использования материально-финансовых и человеческих ресурсов ЛПУ. Для решения проблемы своевременной диагностики, лечения и реабилитации детей с расстройствами МИ и СНФТО на уровне управления здравоохранением применим отечественный и зарубежный опыт, включающий: 1) повышение профессиональной подготовки врачей; 2) увеличение времени приема пациента; 3) расширение диагностической базы ЛПУ и коечной базы отделений дневного пребывания; 4) объединение поликлиник и больниц, а также санаториев в единые амбулаторно-клинические и амбулаторно-клинико-санаторные центры по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с расстройствами МИ и СНФТО. Вышеуказанные меры могут значительно улучшить качество диагностики, лечения и реабилитации детей с расстройствами МИ и СНФТО.

Литература

1. Отпущенникова Т. В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ID: 2015-06-1276-R-5300) 2015; 5 (6): 918–22.
2. Морозов С. Л., Длин В. В., Слонимская М. М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; (5): 92–5.
3. Морозов С. Л., Длин В. В., Гусева Н. Б., Слонимская М. М., Тонких Е. В. Современный подход к терапии моносимптомного энуреза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; (4): 210–1.
4. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Левша, 2008; 600 с.
5. Дубина С. П., Евтушенко О. С., Евтушенко С. К. Диагностика и терапия энуреза у детей (научный обзор и личные наблюдения). Международный неврологический журнал. 2013; 6 (60): 114–20.
6. Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo-Soster L, Sousa E Silva GJ, Silveiras EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (5): 843–51.
7. Jain S, Bhatt GC. Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children. *Pediatr Int Child Health*. 2016; 36 (1): 7–14.
8. Бауэр С., Неveux Т., Остин П. Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания. Материалы Российского симпозиума Международного общества по проблемам недержания мочи у детей и Российской ассоциации детских хирургов, 18–20 октября. М., 2011. 154 с.
9. Студеникин В. М., Турсунжуаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А. Ночной энурез в нейропедиатрии: современные подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012; (4): 44–9.
10. Gulisiano M, Domini C, Capelli M, Pellico A, Rizzo R. Important of neuropsychiatric evaluation in children with primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr Urol*. 2017; 13 (1): 1–6.
11. Franco I. Functional bladder problems in children: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2012; 59 (4): 783–817.
12. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J*. 2017; (11): 64–72.
13. Fernandez-Ibeta M, Ayuso-Gonzalez L. Dysfunctional voiding in pediatrics: a review of pathophysiology and current treatment modalities. *Curr Pediatr Rev*. 2016; 12 (4): 291–300.
14. URL: <http://www.pediatr-russia.ru/pediatr/press/potty/article...html> (дата обращения 24.11.2018).
15. Денисова О. И., Намазова-Баранова Л. С., Каркашадзе Г. А., Геворкян А. К., Маслова О. И., и др. Формирование туалетных навыков у детей из семей общей популяции и семей с высоким социально-экономическим статусом. Сравнительное исследование. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 156–65.
16. Schultz-Lampel D, Steuber C, Hoyer PF, Bachmann CJ, Marschall-Kehrel D, Bachmann H. Urinary incontinence in children. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108 (37): 613–20.
17. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol*. 2011; (4): 1432–36.
18. Пугачев А. Г., Ромих В. В., Алферов С. Н. Клинические особенности функциональных нарушений мочеиспускания в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2004; (9): 32–5.
19. Neveus T. Nocturnal enuresis – theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26 (8): 1207–14.
20. Neveus T, Sillen U. Lower urinary tract function in childhood: normal development and common functional disturbances. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2013; 207 (1): 85–92.
21. Queiroz Machado V, Monteiro A, Pecanha A, Garcez da Foseca E. Slow transit constipation and lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol*. 2015; 11 (6): 3571–5.
22. Игнатъев Р. О., Гельд В. Г., Гусева Н. Б., Божендаев Т. Л. Диагностика нарушений мочеиспускания у детей: все ли делаем правильно? Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014; 4 (3): 39–45.
23. Nurko S, Scott SM. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25 (1): 29–41.
24. Нестеренко О. В., Горемыкин В. И. Комплексный подход к лечению первичного моносимптомного ночного энуреза у детей. *Лечащий врач*. 2013; (9): 70–3.
25. Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Пшеничникова И. И. Энурез в практике педиатра. Медицинский совет. 2017; (1): 172–9.
26. Морозов В. И., Аюпова В. А., Салихова Л. Т. Лечение различных клинических форм энуреза у детей. Практическая медицина. 2016; 7 (99): 77–80.
27. Никитин С. С., Игнатъев Р. О., Гусева Н. Б., Ръжов Е. А., Фоменко О. Ю., Пономарева Т. Н. Возможности повышения качества жизни детей с сочетанными расстройствами мочеиспускания и дефекации при унификации методов диагностики и лечения. *Детская хирургия*. 2014; (5): 8–12.
28. Беляева Н. А., Шматок Д. О., Блинов Е. В., Гулиев А. Г., Игуменов И. А., Теричев А. Е. Опыт применения биологической обратной связи в лечении детей с различными видами энуреза. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (11): 21–3.
29. Ebilogiu T, Kaya E, Körpü B, Topuz B, Irkilata HC, Kibar Y. Biofeedback as a first-line treatment for overactive bladder syndrome refractory to standard urotherapy in children. *J Pediatr Urol*. 2016; 12 (5): 2901–7.
30. Sansak EB, Akbaş A, Kurt Ö, Alan C, Ersay A R. The effectiveness of biofeedback therapy in children with monosymptomatic enuresis resistant to desmopressin treatment. 2016; 41 (4): 278–84.

References

1. Отпущенникова Т. В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ID: 2015-06-1276-R-5300) 2015; 5 (6): 918–22.
2. Morozov SL, Dlin VV, Slonimskaya MM. Psikhosotsial'nye aspekty narusheniy mocheispuskaniya u detey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; (5): 92–5.
3. Morozov SL, Dlin VV, Guseva NB, Slonimskaya MM, Tonkih EV. Sovremennyy podhod k terapii monosiptomnogo enureza u detey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; (4): 210–1.
4. Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. SPb.: Levsha, 2008; 600 s.
5. Dubina SP, Evtushenko OS, Evtushenko SK. Diagnostika i terapiya enureza u detey (nauchnyy obzor i lichnye nablyudeniya). *Mezhdunarodnyy neurologicheskii zhurnal*. 2013; 6 (60): 114–20.
6. Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo-Soster L, Sousa E Silva GJ, Silveiras EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (5): 843–51.
7. Jain S, Bhatt GC. Advances in the management of primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children. *Pediatr Int Child Health*. 2016; 36 (1): 7–14.
8. Bauer S, Neveus T, Ostin P. Diagnostika i lecheniye detey s rasstroystvami mocheispuskaniya. Materialy Rossiyskogo simpoziuma Mezhdunarodnogo obshchestva po problemam nederzhaniya mochi u detey i Rossiyskoy assotsiatsii detskikh khirurgov, 18–20 oktyabrya. M., 2011; 154 s.

9. Studenikin VM, Tursunkhuzhayeva SSH, Shelkovskiy VI., Pak LA. Nochnoy enurez v neyropediatricii: sovremennyye podkhody k lecheniyu. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya.* 2012; (4): 44–9.
10. Gulisiano M, Domini C, Capelli M, Pellico A, Rizzo R. Important of neuropsychiatric evaluation in children with primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr Urol.* 2017; 13 (1): 1–6.
11. Franco I. Functional bladder problems in children: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59 (4): 783–817.
12. Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J.* 2017; (11): 64–72.
13. Fernandez-Ibeta M, Ayuso-Gonzalez L. Dysfunctional voiding in pediatrics: a review of pathophysiology and current treatment modalities. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 12 (4): 291–300.
14. URL: <http://www.pediatr-russia.ru/pediatr/press/potty/article...html> (data obrashcheniya 24.11.2018).
15. Denisova OI, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Gevorkyan AK, Maslova OI. i dr. Formirovanie tualetnykh navykov u detey iz semey obshchey populyatsii i semey s vysokim sotsial'no-economiceskim statusom. *Sravnitel'noe issledovanie. Pediatricheskaya farmacologiya.* 2015; 12 (2): 156–65.
16. Schultz-Lampel D, Steuber C, Hoyer PF, Bachmann CJ, Marschall-Kehrel D, Bachmann H. Urinary incontinence in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108 (37): 613–20.
17. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 2011; (4): 1432–36.
18. Pugachev AG, Romikh VV, Alferov SN. Klinicheskiye osobennosti funktsional'nykh narusheniy mocheispuskaniya v detskom vozraste. *Lechashchiy vrach.* 2004; (9): 32–5.
19. Neveus T. Nocturnal enuresis — theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26 (8): 1207–14.
20. Neveus T, Sillen U. Lower urinary tract function in childhood: normal development and common functional disturbances. *Acta Physiol. (Oxf).* 2013; 207 (1): 85–92.
21. Queiroz Machado V, Monteiro A, Pecanha A, Garcez da Foseca E. Slow transit constipation and lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol.* 2015; 11 (6): 3571–5.
22. Ignatyev RO, Geld VG, Guseva NB, Bozhendayev TL. Diagnostika narusheniy mocheispuskaniya u detey: vsë li delayem pravil'no? *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2014; 4 (3): 39–45.
23. Nurko S, Scott SM. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25 (1): 29–41.
24. Nesterenko OV, Goremykin VI. Kompleksnyy podhod k lecheniyu pervichnogo monosimptomnogo nochnogo enuresa u detey. *Lechashchiy vrach.* 2013; (9): 70–3.
25. Zakharova IN, Mumladze EB, Pshenichnikova II. Enurez v praktike pediatra. *Meditsinskiy sovet.* 2017; (1): 172–9.
26. Morozov VI, Ayupova VA, Salikhova LT. Lecheniye razlichnykh klinicheskikh form enureza u detey. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; 7 (99): 77–80.
27. Nikitin SS, Ignatyev RO, Guseva NB, Ryzhov EA, Fomenko OYu, Ponomareva TN. Vozmozhnosti povysheniya kachestva zhizni detey s sochetannymi rasstroystvami mocheispuskaniya i defekatsii pri unifikatsii metodov diagnostiki i lecheniya. *Detskaya khirurgiya.* 2014; (5): 8–12.
28. Belyaeva NA, Shmatok DO, Blinov EV, Guliev AG, Igumenov IA, Terichev AE. Opyt primeneniya biologicheskoy obratnoy svyazi v lechenii detey s razlichnymi vidami enureza. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016; 18 (11): 21–3.
29. Ebiloglu T, Kaya E, Körpü B, Topuz B, Irkilata HC, Kibar Y. Biofeedback as a first-line treatment for overactive bladder syndrome refractory to standard urotherapy in children. *J Pediatr Urol.* 2016; 12 (5): 2901–7.
30. Sansak EB, Akbaş A, Kurt Ö, Alan C, Ersay A R. The effectiveness of biofeedback therapy in children with monosymptomatic enuresis resistant to desmopressin treatment. 2016; 41 (4): 278–84.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ПРИ ФОТОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ С ИНТРАТУМОРАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ДОЗОПОВЫШАЮЩЕГО АГЕНТА В МЕЛАНОМЕ B16F10

А. А. Липенгольц^{1,2,3}✉, Е. С. Воробьева², А. А. Черепанов¹, М. А. Абакумов^{4,5}, Т. О. Абакумова⁶, А. В. Смирнова^{1,7}, Ю. А. Финогонова⁴, Е. Ю. Григорьева^{1,3}, И. Н. Шейно², В. Н. Кулаков²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва

³ Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова, Москва

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

⁵ Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва

⁶ Сколковский институт науки и технологий, Москва

⁷ Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова, Москва

В фотон-захватной терапии (ФЗТ) величина поглощенной дозы определяется не только параметрами облучения, но и концентрацией дозоповышающего агента (ДПА) в облучаемом объекте. В данной работе было проведено расчетно-экспериментальное исследование распределения поглощенной дозы на опухолевой модели мышинной меланомы B16F10, после однократной интратуморальной инъекции висмута в качестве ДПА в форме водного раствора комплекса Bi-DTPA. Оценку поглощенной дозы проводили для однофракционного рентгеновского облучения длительностью 28,5 мин. Количественное определение ДПА *in vivo* осуществляли при помощи микро-КТ, используя значения рентгеноплотности опухолевых тканей на полученных КТ-томограммах. В результате исследования установлено, что за счет присутствия ДПА в 6% объема опухоли поглощенная доза увеличивалась более чем в 2 раза и в 29% объема опухоли наблюдалось увеличение поглощенной дозы, отличное от 1. Время задержки роста опухоли, рассчитанное для полученного дозо-объемного распределения с учетом только непосредственного радиационного поражения опухолевых клеток, составило 0,76 суток, тогда как в ранее проведенных экспериментальных исследованиях данная величина равнялась 10 суткам. Полученное несоответствие может указывать на то, что торможение роста опухоли при ФЗТ с интратуморальным введением ДПА достигается за счет не только непосредственного радиационного поражения опухоли, но и иных противоопухолевых механизмов.

Ключевые слова: лучевая терапия, фотон-захватная терапия, меланома B16F10, увеличение дозы, КТ, дозо-объемное распределение

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-13-00459.

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Андреевич Липенгольц
Каширское ш., д. 24, г. Москва, 115478; lipengolts@mail.ru

Статья получена: 28.09.2018 **Статья принята к печати:** 20.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.062

EVALUATION OF ABSORBED DOSE DISTRIBUTION IN MELANOMA B16F10 DURING CONTRAST ENHANCED RADIOTHERAPY WITH INTRATUMORAL ADMINISTRATION OF DOSE-ENHANCING AGENT

Lipengolts AA^{1,2,3}✉, Vorobyeva ES², Cherepanov AA¹, Abakumov MA^{4,5}, Abakumova TO⁶, Smirnova AV^{1,7}, Finogenova YuA⁴, Grigorieva EYu^{1,3}, Sheino IN², Kulakov VN²

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow.

² Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow.

³ Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁵ National University of Science and Technology "MISIS", Moscow

⁶ Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow

⁷ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

Contrast-enhanced radiotherapy (CERT) is a binary treatment modality in which the absorbed radiation dose is not only determined by the parameters of the external radiation source but also affected by the concentration of a dose-enhancing agent (DEA) in the studied object. In this work we assessed the distribution of the absorbed dose in a murine B16F10 melanoma injected with a single dose of an aqueous Bi-DTPA solution. The mice were exposed to a single fraction of X-ray irradiation for 28.5 min. *In vivo* measurements of DEA concentrations were done on a micro-CT scanner using the radiopacity values of malignant tissues from the obtained CT images. We found that the presence of DEA enhanced the absorbed dose more than twofold in 6% of the tumor volume; in 29% of the tumor volume the absorbed dose increased more than onefold. The tumor growth delay time calculated for our model was 0.76 days (we only accounted for the damage caused directly by radiation), whereas in our previous research study tumor growth delay was 10 days. This discrepancy may indicate that in the tumors exposed to contrast-enhanced radiotherapy growth delay results from both the damage directly caused by radiation and other antitumor mechanisms.

Keywords: radiotherapy, contrast enhanced radiotherapy, melanoma B16F10, dose enhancement, CT, dose-volume histogram

Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation (Project ID 18-13-00459).

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexey A. Lipengolts
Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478; lipengolts@mail.ru

Received: 28.09.2018 **Accepted:** 20.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.062

Борьба со злокачественными опухолями является важной задачей современного здравоохранения. Одним из методов лечения злокачественных новообразований является лучевая терапия. На сегодняшний день она успешно применяется при лечении многих видов рака, однако для ряда радиорезистентных опухолей ее эффективность все еще не превышает 30–50% [1]. Повышение терапевтической эффективности лучевой терапии возможно за счет повышения поглощенной дозы в опухоли, однако лимитирующим фактором при этом становится лучевая нагрузка на нормальные ткани. Одним из методов, позволяющих локально увеличить поглощенную дозу в опухоли, без увеличения лучевой нагрузки на окружающие ткани, является фотон-захватная терапия (ФЗТ). Это увеличение дозы достигается путем введения или доставки в опухолевые ткани специальных препаратов, содержащих дозоповышающие агенты (ДПА). В ФЗТ к ним относятся химические элементы с порядковым номером Z более 52 (I, Gd, Au, Pt, Bi и др.). За счет большей вероятности взаимодействия таких элементов с внешним рентгеновским излучением удается достичь избирательного локального увеличения поглощенной дозы в области накопления препарата с ДПА [2–4]. В отличие от конвенциональной лучевой терапии, в которой используется геометрическое наведение излучения на опухоль, в ФЗТ возможна реализация биологического наведения излучения на мишень за счет использования туморотропных препаратов с ДПА. Противоопухолевая эффективность ФЗТ показана в ряде экспериментальных исследований на животных [5–11]. Получаемые в исследованиях результаты по терапевтической эффективности ФЗТ сложно транслировать в клиническую практику, так как без сопоставления наблюдаемого противоопухолевого эффекта с величиной и распределением поглощенной дозы в опухоли невозможно прогнозировать терапевтический исход.

Дозиметрическое сопровождение представляет собой наиболее сложный и наименее разработанный компонент ФЗТ как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических. ФЗТ — бинарная технология лучевой терапии, в которой величина и пространственное распределение поглощенной дозы в мишени определяются не только параметрами внешнего облучения, но и концентрацией, а также пространственным распределением препарата с (ДПА).

Интрамуральное (внутриопухолевое) введение ДПА используется как при экспериментальных исследованиях противоопухолевой эффективности ФЗТ на лабораторных животных [12–17], так и в клинической практике [18].

Целью работы было провести количественное исследование пространственного распределения висмута в качестве ДПА для ФЗТ на примере меланомы B16F10 при однократном интрамуральном введении и оценить результаты дозо-объемного распределения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на самках мышей линии C57Bl/6 массой 20–22 г (питомник филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБТ ФМБА; Россия). Животных содержали при естественном освещении в стандартных условиях конвенционального вивария. В качестве опухолевой модели использовали мышиную меланому B16F10. Опухоль перевивали подкожно на среднюю треть латеральной

части правой задней лапы. Перевивку осуществляли 14%-й суспензией опухолевого материала в объеме 0,2 мл среды Хенкса *ex tempore*. Исследование распределения ДПА в опухолях шести животных проводили по достижении новообразованиями объема ~700 мм³. Измерение размеров опухолевого узла проводили штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с последующим вычислением объема опухоли по формуле для вычисления объема эллипсоида.

В качестве ДПА применяли висмут в виде комплекса с диэтилентриаминопентауксусной кислотой (Bi-ДТПА), использованный нами ранее в исследованиях противоопухолевой эффективности [15]. Характеристика использованного раствора Bi-ДТПА представлена в таблице.

Введение ДПА осуществляли однократной интрамуральной инъекцией 50 мкл раствора Bi-ДТПА, содержащего 5 мг висмута.

Количественное исследование распределения ДПА *in vivo* проводили методом микро-КТ [19–21] на сканере IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer; США). Во время исследования мыши находились в состоянии общей анестезии, которую осуществляли ингаляционной подачей воздушной смеси с 2%-м объемным содержанием изофлюрана. Сканирование всего тела мышей проводили до введения ДПА, сразу же после введения ДПА (~1 мин после введения) и далее через 3, 5, 10, 15, 20, 25 и 30 мин. Пример томограмм опухолей до и после интрамурального введения ДПА представлен на рис. 1. По окончании сканирования мышей, все еще находящихся в состоянии общей анестезии, подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации.

Количественное определение концентрации ДПА в опухоли проводили по значениям рентгеноплотности каждого пикселя участка томограммы относительным методом. Учитывая, что абсолютные реконструируемые

Таблица. Основные физико-химические характеристики раствора Bi-ДТПА

Параметр	Значение
Брутто-формула	$\text{BiNa}_2\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_{10}\text{N}_3$
Молекулярная масса, Дальтон	643,253
Содержание металла, % от массы	34
Концентрация, М	0,5
pH раствора	7,4
Плотность, г/см ³ при 20 °С	1,19
Устойчивость комплекса, logK	31

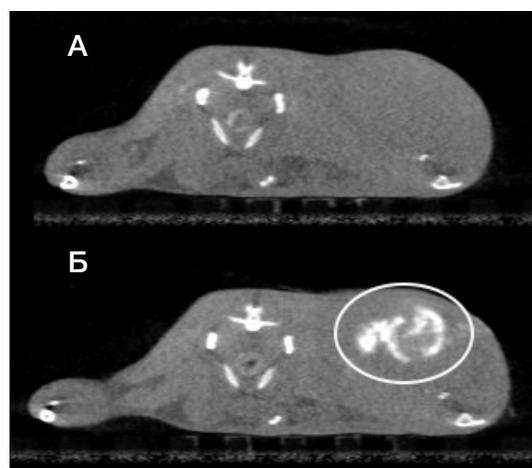


Рис. 1. Томограммы мыши с меланомой B16F10: (А) до интрамурального введения водного раствора Bi-ДТПА в объеме 50 мкл с концентрацией висмута 104,5 мг/мл; (Б) после введения

значения рентгеноплотности для однородного объекта у сканера IVIS Spectrum CT зависят от номера среза и значительно различаются в центральных областях объекта по сравнению с периферическими [22], для расчетов концентрации ДПА использовали разницу значений рентгеноплотности опухолевых тканей до введения ДПА и после введения. Пересчет значений рентгеноплотности в значения концентрации ДПА осуществляли по градуировочным прямым, построенным по томограммам микропробирок, содержащих растворы с известной концентрацией висмута (рис. 2).

Оценку величины поглощенной дозы для каждого пикселя томограммы опухоли проводили путем определения фактора повышения дозы (ФПД) для соответствующего значения концентрации ДПА, полученной для данного пикселя в каждом исследованном временном интервале. ФПД — это отношение значений поглощенной дозы в объекте в присутствии и в отсутствие ДПА для одних и тех же параметров внешнего облучения, определяемое по формуле:

$$\text{ФПД} = D_{\text{ДПА}}(C) / D_0 \quad (1)$$

где $D_{\text{ДПА}}(C)$ — поглощенная доза в точке некоторого объекта, содержащая концентрацию ДПА величиной C при облучении рентгеновским излучением с интенсивностью I_0 в данной точке, D_0 — поглощенная доза в той же точке того же объекта, имеющая концентрацию ДПА, равную нулю ($C = 0$), при облучении рентгеновским излучением той же интенсивности I_0 [23].

Величину ФПД определяли по измеренным значениям концентрации ДПА на основании экспериментальных и расчетных данных [2, 24]. Значения ФПД усредняли по времени на интервале от 0 до 30 мин, что соответствует времени облучения, использованного нами в более ранней работе [15]. Затем воксели опухоли, имеющие одинаковые средние значения ФПД, суммировали для получения дозо-объемного распределения. Поскольку в ФЗТ наличие ДПА в опухоли приводит к локальному увеличению поглощенной дозы (т. е. опухоль или ее часть получает дозу излучения, превышающую номинальную, рассчитанную без учета присутствия ДПА), в данной работе мы использовали модифицированный вид кумулятивного дозо-объемного распределения, отличный от применяемого в конвенциональной лучевой терапии. Для характеристики величины и пространственного распределения поглощенной

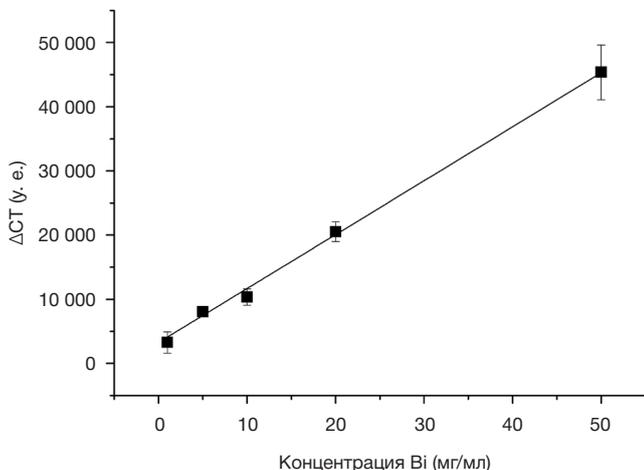


Рис. 2. Градуировочная зависимость изменения рентгеноплотности ($\Delta\text{СТ}$) на томограммах микро-КТ сканера IVIS Spectrum CT от концентрации висмута

дозы использовали кумулятивное дозо-объемное распределение, показывающее зависимость ФПД от относительного объема опухоли (в %). Для каждого значения относительного объема опухоли указывали соответствующую для него минимальную величину ФПД. Данный вид дозо-объемного распределения более информативен для ФЗТ, так как позволяет наглядно оценить роль используемого препарата с ДПА в увеличении поглощенной дозы в органе. Анализ томограмм, расчет ФПД и дозо-объемных распределений проводили в программной среде MATLAB (MathWorks; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распределения Bi-ДТПА в опухолевых тканях после однократного интратуморального введения показал, что период полувыведения комплекса из опухоли составляет 3 мин. К 30-й минуте после введения в опухоли остается 4% от введенного количества (рис. 3).

Объем распределения введенного раствора Bi-ДТПА через 1 мин после введения составил $219 \pm 35 \text{ мм}^3$ ($24 \pm 1\%$) от общего объема опухоли (рис. 4).

До 3-й минуты после введения наблюдается конкурирующее действие процесса распределения раствора Bi-ДТПА в опухолевых тканях и процесса его выведения, в результате чего доля объема опухоли, содержащего ДПА, не изменяется. Далее объем опухоли, содержащий ДПА, уменьшался и к 25-й минуте после введения составил 1–7% от общего объема опухоли. Полученное модифицированное кумулятивное дозо-объемное распределение представлено на рис. 5.

По данным дозо-объемного распределения, в 6% объема опухоли наблюдали увеличение поглощенной дозы более чем в 2 раза. Дополнительное энерговыделение за счет присутствия ДПА, превышающее номинальную дозу облучения (ФПД > 1), было обнаружено в 29% объема опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученное дозо-объемное распределение (рис. 5) характеризуется выраженной неоднородностью по объему опухоли. Максимальное рассчитанное значение ФПД в области максимальной концентрации ДПА при облучении в течение 28,5 мин равно 4. Это позволяет при рентгеновском облучении дозой 0,7 Гр/мин обеспечить поглощенную дозу

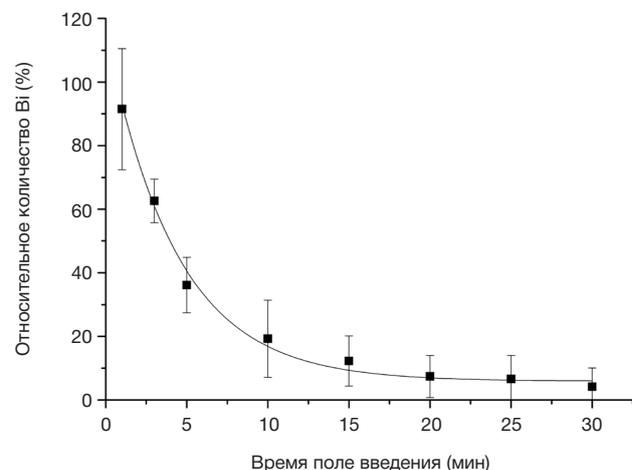


Рис. 3. График зависимости содержания висмута в опухоли относительно введенного количества от времени, прошедшего после введения

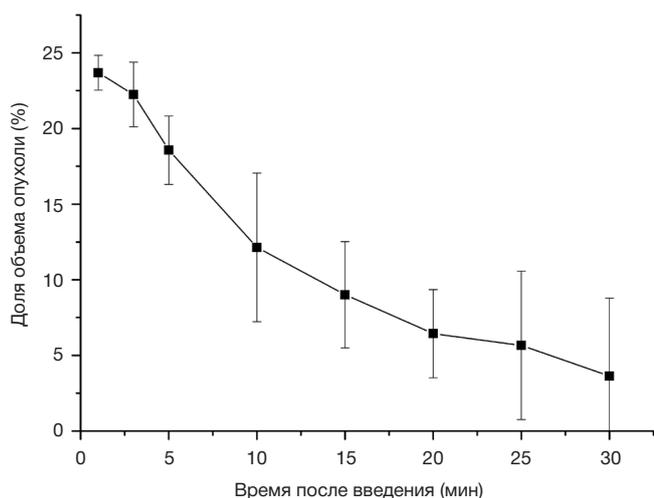


Рис. 4. График зависимости относительного объема опухоли, содержащий ДПА, от времени, прошедшего после введения

величиной 80 Гр. Однако такое значительное увеличение поглощенной дозы было характерно лишь для 0,1% объема опухоли. Увеличение поглощенной дозы в опухоли в 1,5 и более раза (т. е. поглощенная доза более 30 Гр при той же мощности дозы) за счет присутствия в ней ДПА, наблюдали в 10% объема опухоли.

С целью дальнейшей оценки максимально возможного времени задержки роста опухоли, облученной с полученным дозо-объемным распределением, были использованы следующие положения:

1) считали, что рецидивирующая после облучения опухоль растет по экспоненциальному закону с временем удвоения T_d [25];

2) клетки в опухоли погибают только в результате непосредственного радиационного повреждения;

3) допускали, что в 10% объема опухоли, получившей дозу 30 Гр, произошла полная гибель всех опухолевых клеток.

Последнее допущение использовали с целью упростить оценку именно максимально возможного времени задержки роста опухоли, что в этой ситуации допустимо: если часть клеток в данном объеме все-таки выживет, то это уменьшит время задержки роста опухоли и не повлияет на величину максимального значения. Тогда, если объем выживших клеток после облучения без введения ДПА принять за V_s , объем выживших клеток в опухоли с интратуморальным введением ДПА составит $0,9V_s$. Если считать, что время удвоения объема опухоли в обоих случаях одинаковое и равно 5 сут. [17, 26], а рост

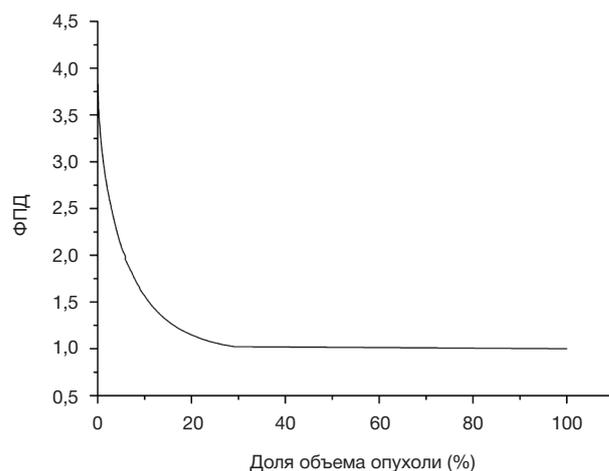


Рис. 5. Модифицированное дозо-объемное распределение для меланомы B16F10 при рентгеновском облучении в течение 28,5 мин с предварительным интратуморальным введением ДПА

объема происходит по экспоненциальному закону, то время задержки роста опухоли за счет интратуморального введения ДПА перед облучением не превысит 0,76 сут.

Однако экспериментальные исследования, опубликованные нами ранее [15], показывают, что такое введение обеспечивает задержку роста опухоли на 10 сут. по сравнению с опухолью, облученной без введения ДПА. Очевидно, что противоопухолевый эффект, наблюдаемый при однократном рентгеновском облучении меланомы B16F10 с интратуморальным введением ДПА, обусловлен не только непосредственным радиационным поражением опухолевых клеток, но и другими механизмами.

Выводы

Анализ пространственного распределения ДПА и поглощенной дозы в объеме опухоли показал, что однократное интратуморальное введение обеспечивает выраженное неоднородное распределение ДПА и, как следствие, поглощенной дозы в опухоли. Для достижения более однородного распределения целесообразно использовать многократное обкалывание опухоли, которое желательно проводить под контролем средств визуализации (УЗИ, КТ др.). Полученные ранее результаты по противоопухолевому эффекту ФЗТ с интратуморальным введением ДПА [15] ставят вопрос о необходимости изучения механизмов противоопухолевого действия ФЗТ с данным путем введения ДПА.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan; 65 (1): 5–29.
2. Robar JL, Riccio S, Martin M. Tumour dose enhancement using modified megavoltage pho-ton beams and contrast media. *Phys Med Biol.* 2002 Jul 21; 47 (14): 305.
3. Кулаков В. Н., Липенгольц А. А., Григорьева Е. Ю., Шимановский Н. Л. Препараты для дистанционной бинарной лучевой терапии и их применение при злокачественных новооб-разованиях. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016; 50 (6): 91–7.
4. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the Theo-rectical Radiation Dose Enhancement from Nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6 (5): 395–401.
5. Norman A, Ingram M, Skillen RG, Freshwater DB, Iwamoto KS, Solberg T. X-ray photother-apy for canine brain masses. *Radiat Oncol Investig.* 1997; 5 (1): 8–14.
6. Miladi I, Alric C, Dufort S, et al. The In Vivo Radiosensitizing Effect of Gold Nanoparticles Based MRI Contrast Agents. *Small.* 2014; 10 (6): 1116–24.
7. Le Duc G, Miladi I, Alric C, et al. Toward an Image-Guided Microbeam Radiation Therapy Using Gadolinium-Based Nanoparticles. *ACS Nano.* 2011; 5 (12): 9566–74.
8. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nano-particles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys Med Biol.* 2010; 55 (11): 3045–59.

9. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol*. 2004; 49 (18): 309–15.
10. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine*. 2013; 8 (10): 1601–09.
11. Dufort S, Le Duc G, Salomé M, et al. The High Radiosensitizing Efficiency of a Trace of Gadolinium-Based Nanoparticles in Tumors. *Sci Rep*. 2016; 6 (June): 1–8.
12. Komatsu T, Nakamura K, Okumura Y, Konishi K. Optimal method of gold nanoparticle administration in melanoma bearing mice. *Exp Ther Med*. 2018 Jan 12; 15 (3): 2994–9.
13. Rousseau J, Boudou C, Estève F, Elleaume H. Convection-Enhanced Delivery of an Iodine Tracer Into Rat Brain for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul; 68 (3): 943–51.
14. Mello RS, Callisen H, Winter J, Kagan a R, Norman A. Radiation dose enhancement in tumors with iodine. *Med Phys [Internet]*. 1983 Jan; 10 (1): 75–8.
15. Липенгольц А. А., Черепанов А. А., Кулаков В. Н., Григорьева Е. Ю., Меркулова И. Б., Шейно И. Н. Сравнение противоопухолевой эффективности висмута и гадолиния как дозоповышающих агентов в препаратах для фотон-захватной терапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51 (9): 34–7.
16. Черепанов А. А., Липенгольц А. А., Насонова Т. А., Добрынина О. А., Кулаков В. Н., Шейно И. Н., и др. Увеличение противоопухолевого эффекта рентгеновского облучения при помощи гадолиний-содержащего препарата на примере мышей с трансплантированной меланомой B16F10. *Медицинская физика*. 2014; (3): 66–9.
17. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, et al. Nanoscale radio-therapy with hafnium oxide nanoparticles. *Futur Oncol*. 2012; 8 (9): 1167–81.
18. Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, et al. First-in-Human Study Testing a New Radioenhancer Using Nanoparticles (NBTXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2017 Feb 15; 23 (4): 908–17.
19. Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN, Adams DJ, Smilowitz HM. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *Br J Radiol*. 2011; 84 (1002): 526–33. DOI:10.1259/bjr/42612922.
20. Le Duc G, Corde S, Charvet A-M, Elleaume H, Farion R, Le Bas J-F, et al. In Vivo Measurement of Gadolinium Concentration in a Rat Glioma Model by Monochromatic Quantitative Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2004 Jul; 39 (7): 385–93.
21. Липенгольц А. А., Будаева Ю. А., Блайкнер М., Черепанов А. А., Меньков М. А., Кулаков В. Н., и др. Количественное определение йода при помощи рентгеновской компьютерной томографии для дозиметрического обеспечения фотон-захватной терапии. *Вестник РГМУ*. 2016; (6): 16–20.
22. Pervova VV, Lipengolts AA, Cherepanov AA, Abakumov MA. Study of iodine, gadolinium and bismuth quantification possibility with micro-CT MIS spectrum in vivo imaging system. *J Phys Conf Ser*. 2017; 784 (1): 12043.
23. Воробьева Е. С., Липенгольц А. А., Черепанов А. А., Григорьева Е. Ю., Нечкина И. Н., Кальгина Н. С., и др. Возможность проведения фотон-захватной терапии с использованием 6 МВ фотонного излучения. *Вестник РГМУ*. 2017; (4): 63–7.
24. Черепанов А. А., Липенгольц А. А., Воробьева Е. С., Кулаков В. Н., Климанов В. А., Григорьева Е. Ю. Исследование увеличения энерговыделения в среде за счет присутствия тяжелого элемента с использованием дозиметра Фрике. *Медицинская физика*. 2016; 72 (4): 38–41.
25. Bristow RG, Hill RP. Comparison between in vitro radiosensitivity and in vivo radioresponse in murine tumor cell lines II: in vivo radioresponse following fractionated treatment and in vitro/in vivo correlations. *Int J Radiat Oncol*. 1990 Feb; 18 (2): 331–45.
26. Le UM, Kaurin DGL, Sloat BR, Yanasarn N, Cui Z. Localized irradiation of tumors prior to synthetic dsRNA therapy enhanced the resultant anti-tumor activity. *Radiother Oncol*. 2009 Feb; 90 (2): 273–9.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan; 65 (1): 5–29.
2. Robar JL, Riccio S, Martin M. Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media. *Phys Med Biol*. 2002 Jul 21; 47 (14): 305.
3. Kulakov VN, Lipengolts AA, Grigoreva EY, Shimanovskii NL. Pharmaceuticals for Binary Radiotherapy and Their Use for Treatment of Malignancies (A Review). *Pharm Chem J*. 2016 Sep 8; 50 (6): 388–93.
4. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the Theoretical Radiation Dose Enhancement from Nanoparticles. *Technol Cancer Res Treat*. 2007; 6 (5): 395–401.
5. Norman A, Ingram M, Skillen RG, Freshwater DB, Iwamoto KS, Solberg T. X-ray phototherapy for canine brain masses. *Radiat Oncol Investig*. 1997; 5 (1): 8–14.
6. Miladi I, Alric C, Dufort S, et al. The In Vivo Radiosensitizing Effect of Gold Nanoparticles Based MRI Contrast Agents. *Small*. 2014; 10 (6): 1116–24.
7. Le Duc G, Miladi I, Alric C, et al. Toward an Image-Guided Microbeam Radiation Therapy Using Gadolinium-Based Nanoparticles. *ACS Nano*. 2011; 5 (12): 9566–74.
8. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kafel-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys Med Biol*. 2010; 55 (11): 3045–59.
9. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol*. 2004; 49 (18): 309–15.
10. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine*. 2013; 8 (10): 1601–09.
11. Dufort S, Le Duc G, Salomé M, et al. The High Radiosensitizing Efficiency of a Trace of Gadolinium-Based Nanoparticles in Tumors. *Sci Rep*. 2016; 6 (June): 1–8.
12. Komatsu T, Nakamura K, Okumura Y, Konishi K. Optimal method of gold nanoparticle administration in melanoma bearing mice. *Exp Ther Med*. 2018 Jan 12; 15 (3): 2994–9.
13. Rousseau J, Boudou C, Estève F, Elleaume H. Convection-Enhanced Delivery of an Iodine Tracer Into Rat Brain for Synchrotron Stereotactic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul; 68 (3): 943–51.
14. Mello RS, Callisen H, Winter J, Kagan a R, Norman A. Radiation dose enhancement in tumors with iodine. *Med Phys [Internet]*. 1983 Jan; 10 (1): 75–8.
15. Lipengolts AA, Cherepanov AA, Kulakov VN, Grigoreva EY, Merkulova IB, Sheino IN. Comparison of the Antitumor Efficacy of Bismuth and Gadolinium as Dose-Enhancing Agents in Formulations for Photon Capture Therapy. *Pharm Chem J*. 2017 Dec 5; 51 (9): 783–6.
16. Cherepanov AA, Lipengolts AA, Nasonova TA, Dobrynya OA, Kulakov VN, Sheino IN et al. Increasing of antineoplastic effect of x-ray irradiation in mice with transplanted melanoma B16F10 by use of gadolinium containing drug. *Meditsinskaya fizika*. 2014; (3): 66–9. (in Russian)
17. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch E, Bourhis J, et al. Nanoscale radio-therapy with hafnium oxide nanoparticles. *Futur Oncol*. 2012; 8 (9): 1167–81.

18. Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, Kantor G, Buy X, Stoeckle E, et al. First-in-Human Study Testing a New Radioenhancer Using Nanoparticles (NBTXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2017 Feb 15; 23 (4): 908–17.
19. Hainfeld JF, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN, Adams DJ, Smilowitz HM. Micro-CT enables microlocalisation and quantification of Her2-targeted gold nanoparticles within tumour regions. *Br J Radiol*. 2011; 84 (1002): 526–33. DOI:10.1259/bjr/42612922.
20. Le Duc G, Corde S, Charvet A-M, Elleaume H, Farion R, Le Bas J-F, et al. In Vivo Measurement of Gadolinium Concentration in a Rat Glioma Model by Monochromatic Quantitative Computed Tomography. *Invest Radiol*. 2004 Jul; 39 (7): 385–93.
21. Lipengolts AA, Budaeva JA, Blaickner M, Cherepanov AA, Menkov MA, Kulakov VN, et al. Iodine quantification with computed tomography for the purpose of dose assessment in contrast enhanced radiotherapy. *Bull Russ State Med Univ*. 2016; (6): 16–9.
22. Pervova VV, Lipengolts AA, Cherepanov AA, Abakumov MA. Study of iodine, gadolinium and bismuth quantification possibility with micro-CT IVIS spectrumct in vivo imaging system. *J Phys Conf Ser*. 2017; 784 (1): 12043.
23. Vorobyeva ES, Lipengolts AA, Cherepanov AA, Grigorieva EY, Nechkina IN, Kalygina NS, et al. Feasibility of using 6 MV photon beams in contrast-enhanced radiotherapy. *Bull Russ State Med Univ*. 2017; (4): 57–61.
24. Cherepanov AA, Lipengolts AA, Vorobyeva ES, Kulakov VN, Klimanov VA, Grigorieva EYu. Experimental study of x-rays absorbed dose increase in medium containing high-Z element using Fricke dosimeter. *Meditinskaya fizika*. 2016; 72 (4): 38–41. (in Russian)
25. Bristow RG, Hill RP. Comparison between in vitro radiosensitivity and in vivo radioresponse in murine tumor cell lines II: in vivo radioresponse following fractionated treatment and in vitro/in vivo correlations. *Int J Radiat Oncol*. 1990 Feb; 18 (2): 331–45.
26. Le UM, Kaurin DGL, Sloat BR, Yanasam N, Cui Z. Localized irradiation of tumors prior to synthetic dsRNA therapy enhanced the resultant anti-tumor activity. *Radiother Oncol*. 2009 Feb; 90 (2): 273–9.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК И МЕХАНИЗМОВ КЛЕТочНОЙ ГИБЕЛИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА КЛЕТКИ РАКА ЛЕГКОГО И МЕЛАНОМЫ ФОТОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ СВЕРХВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ

Т. М. Кулинич¹, Е. Г. Крастелев², Ю. А. Быков², В. П. Смирнов^{2,3}, А. М. Шишкин¹, А. В. Иванов¹, В. К. Боженко¹✉

¹ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

² Объединенный институт высоких температур Российской академии наук, Москва

³ АО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации» Госкорпорации «Росатом», Москва

Изучение влияния фотонного излучения сверхвысокой мощности (мощность дозы $> 1 \times 10^7$ Гр/мин) на биологические объекты является новым и перспективным направлением радиобиологии. Экспериментальная установка «МИР-М» обладает уникальными характеристиками, позволяющими проводить на ней медико-биологические эксперименты и изучать влияние терапевтических доз при интенсивности дозы до 100 МГр/с. Целью работы было исследовать влияние фотонного излучения сверхвысокой мощности на клетки опухолевых линий рака легкого (A549) и меланомы (MelMtp-x), провести сравнение полученных эффектов с воздействием на клетки излучения терапевтической гамма-установки «Рокус-АМ». Показано, что излучение сверхвысокой мощности имеет большее повреждающее воздействие на клетки исследуемых опухолевых линий в диапазоне доз от 2 до 7 Гр, при этом радиорезистентная линия меланомы более чувствительна к фотонному излучению сверхвысокой мощности.

Ключевые слова: фотонное излучение, гамма-излучение, рентгеновское излучение, сверхвысокая мощность дозы, апоптоз, двунитевые разрывы ДНК

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 15-10355.

✉ **Для корреспонденции:** Владимир Константинович Боженко
ул. Профсоюзная, д. 86, г. Москва, 117997; vbojenko@mail.ru

Статья получена: 15.08.2018 **Статья принята к печати:** 28.11.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.066

INVESTIGATION OF THE LEVEL OF DNA DOUBLE-STRAND BREAKS AND MECHANISMS OF CELL DEATH UNDER IRRADIATION OF LUNG CANCER AND MELANOMA CELLS WITH ULTRA-HIGH DOSE RATE PHOTON RADIATION

Kulinich TM¹, Krastelev EG², Bykov YuA², Smirnov VP^{2,3}, Shishkin AM¹, Ivanov AV¹, Bozhenko VK¹✉

¹ Russian Research Center of Roentgenradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Joint Institute for High Temperatures of the Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Research Institute of Technical Physics and Automation of Rosatom, Moscow

Research into the effects of radiation delivered at ultrahigh dose rates $> 1 \times 10^7$ Gy/min to biological objects is a new promising area of radiobiology. The unique characteristics of the high-current nanosecond electron accelerator Mir-M enable its use in medical and biological research, specifically in the experiments aimed at investigating the effect of therapeutic doses at a dose rate up to 100 MGy/s. In this work we study the effects of ultrahigh dose rate photon radiation on human lung carcinoma (A549) and melanoma (MelMtp-x) cells lines and compare them with those of the therapeutic gamma unit Rokus-AM. We show that ultrahigh dose rates induce more significant damage in the studied cell lines at doses between 2 and 7 Gy, radioresistant melanoma being more sensitive to photon radiation delivered at ultrahigh dose rates.

Keywords: photon radiation, gamma radiation, X-rays, ultrahigh dose rate, apoptosis, DNA double strand breaks

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (Project 15-10355).

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir K. Bojenko
Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997; vbojenko@mail.ru

Received: 15.08.2018 **Accepted:** 28.11.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.066

Лучевая терапия, наряду с хирургическими методами и химиотерапией, занимает одно из главных мест в лечении злокачественных опухолей. В настоящее время повышенное внимание уделяется вопросам индивидуальной радиочувствительности пациентов и выбору тактики лучевой терапии [1–3]. Одним из возможных путей повышения эффективности и в то же время снижения

побочных эффектов лучевой терапии является использование излучения высокой мощности. Однако в литературе имеются данные как об отсутствии биологических эффектов, так и о более глубоком повреждающем воздействии при увеличении мощности дозы [4–7]. Ранее, в исследованиях *in vitro*, мы показали, что воздействие фотонного излучения с мощностью дозы $\sim 10^9$ Гр/с на лимфоциты

периферической крови человека [8] имеет ряд отличий, по сравнению с излучением с мощностью дозы, применяемой в традиционной лучевой терапии. Полученные различия позволяют высказаться о возможных преимуществах высокомоментного фотонного излучения с точки зрения как терапевтического диапазона, так и более благоприятных для организма механизмов радиационного повреждения. Использование методики облучения фотонным излучением сверхвысокой мощности, возможно, позволит внести новые элементы в лечение онкологических заболеваний.

Целью исследования было определить особенности воздействия фотонного излучения экспериментальной установки МИР-М сверхвысокой мощности на клетки опухолевых линий человека *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источником фотонного пучка ультравысокой мощности служила экспериментальная установка «МИР-М», созданная на базе ФГБУ Объединенный институт высоких температур РАН (Москва). Мощность дозы высокоинтенсивного излучения установки «МИР-М» лежала в интервале $1-4 \times 10^9$ Гр/мин. В качестве источника излучения с мощностью дозы, традиционно назначаемой для лучевой терапии злокачественных опухолей, использовали гамма-терапевтический аппарат «Рокус-АМ» с источником излучения кобальт-60 (Co-60). Мощность дозы облучения на аппарате «Рокус-АМ» составляла около 1 Гр/мин.

В качестве биологических моделей для исследования эффектов облучения *in vitro* использовали культуры клеток линий MeIMtp-x (меланома человека; коллекция ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»; Россия) и клетки линии A549 (аденокарцинома легкого человека; коллекция Cell Lines Service (Human Lung Carcinoma 300114); Германия). Для обоих типов облучения исследовали цитотоксические эффекты (общее количество погибших клеток, уровни апоптоза и некроза) и влияние облучения на уровень двуниевых разрывов (ДНР) ДНК.

Разморозку и культивирование клеточных культур проводили стандартными методами с использованием сред DMEM для A549 (ПанЭко; Россия) и RPMI 1640 (Gibco; США) для MeIMtp-x, содержащих 10%-ю эмбриональную телячью сыворотку (BioWest № S1800; Франция).

Облучение образцов на установке «МИР-М» и терапевтической гамма-установке «Рокус-АМ» производили по описанным ранее методикам [8]. Цитофлуориметрический анализ проводили на проточном цитофлуориметре (Beckman Coulter; США).

Количество ДНР ДНК оценивали по уровню фосфорилированного гистона H2A.X согласно методике производителя с помощью набора 17-344 H2A.X Phosphorylation Assay Kit (for Flow Cytometry) (Millipore; США).

Исследование путей гибели клеток в образцах, подвергшихся облучению, проводили через 24 и 48 ч после воздействия с использованием набора Annexin V-FITC Kit (Beckman Coulter; США), содержащего аннексин V

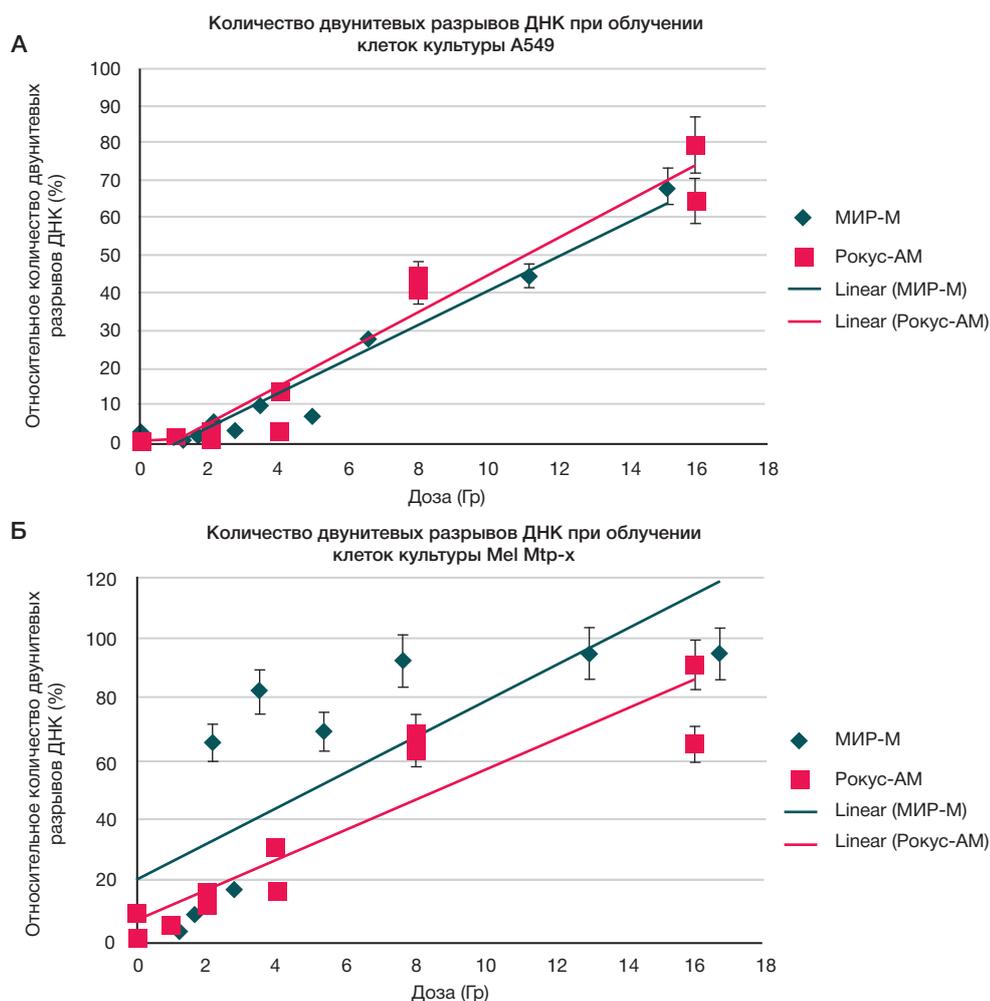


Рис. 1. Изменение уровней двуниевых разрывов ДНК в культурах A549 (А) и MeIMtp-x (Б) после воздействия гамма-излучения терапевтической установки «Рокус-АМ» и экспериментальной установки высокоинтенсивного рентгеновского излучения «МИР-М»

и йодид пропидия, позволяющего одновременно провести оценку уровня апоптоза и некроза [8]. Оценку статистической достоверности различий проводили на основании критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ изменений количества ДНР ДНК в культуре A549 (аденокарцинома легкого) (рис. 1А) показал, что для двух типов излучения достоверных различий нет. В то же время для культуры MeIMtp-x обнаружено, что если зависимость «доза–эффект» при воздействии гамма-терапевтической установки «Рокус-АМ» имеет линейный вид, зависимость уровня ДНР при воздействии «МИР-М» носит нелинейный характер (рис. 1Б). При воздействии фотонного излучения сверхвысокой мощности в культуре MeIMtp-x наблюдали резкое увеличение количества ДНР в диапазоне доз 2–5 Гр (65,7–80%) ($p < 0,1$). При дозах более 7 Гр уровни ДНР для двух типов излучения достоверно не различались и достигали максимальных значений 95%.

Анализ количества погибших клеток показал некоторые различия, связанные, по-видимому, как с типом воздействия на клетки, так и с особенностями исследуемых культур (рис. 2). При облучении клеток линии A549 с помощью установки «Рокус-АМ» было показано, что 24-часовая инкубация после облучения не

приводит к значимому увеличению количества погибших клеток, количество позитивных по красителю PI (йодид пропидия) клеток не превышало 6% (рис. 2А). Однако увеличение времени инкубации после облучения до 48 ч сопровождается достоверным увеличением числа погибших клеток до 32,6% при 8 Гр и 41,2% при 16 Гр. При облучении клеток MeIMtp-x на экспериментальной установке «МИР-М» и временем инкубации 24 ч получены достоверные отличия в уровне позитивных по PI клеток, как с контрольными необлученными образцами, так и с образцами, подвергшимися облучению на «Рокус-АМ» (рис. 2Б). Значимое увеличение доли погибших клеток наблюдалось уже при дозах от 1,4 Гр (14,8%) и достигало наибольших значений при дозе 11,7 Гр (31,2%). В то же время увеличение времени инкубации до 48 ч не приводило к значимому увеличению числа мертвых клеток в образцах, облученных на «МИР-М». Отмечено также, что при инкубации 48 ч отсутствуют достоверные различия между количеством погибших клеток при сравнении двух типов излучения.

Для культуры MeIMtp-x было показано, что воздействие гамма-терапевтической установки не приводит к увеличению погибших клеток более чем на 7%, время инкубации не влияет на клеточную гибель. Воздействие установки «МИР-М» и инкубация 24 ч также не дают значимых эффектов, но увеличение времени инкубации до 48 ч приводит к резкому возрастанию доли мертвых

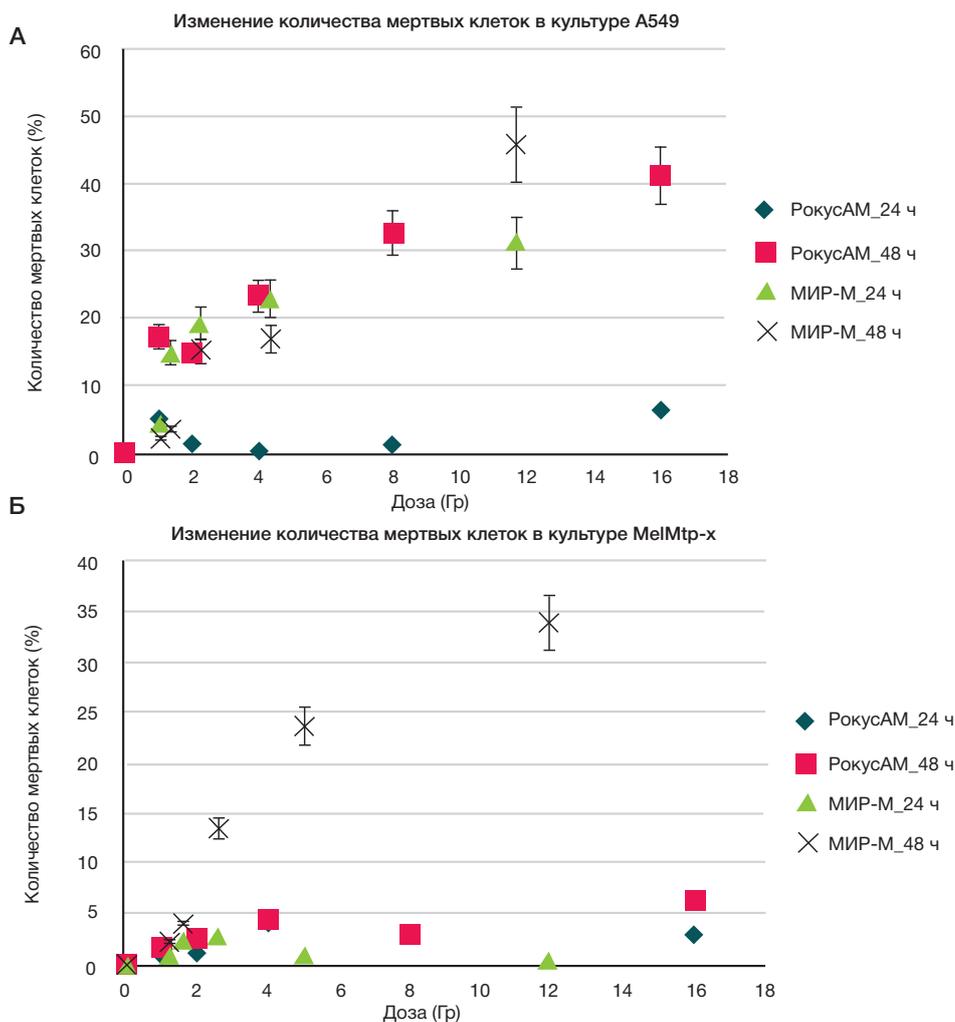


Рис. 2. Изменение количества погибших клеток в культурах A549 (А) и MeIMtp-x (Б) после воздействия гамма-излучения терапевтической установки «Рокус-АМ» и экспериментальной установки высокоинтенсивного рентгеновского излучения «МИР-М»

клеток в образцах: при дозе 2,5 Гр количество мертвых клеток составляет 13,4%, при дозе 11,8 Гр — 33,8%.

Исследование типов клеточной гибели показало, что больший вклад вносит механизм гибели клеток по пути апоптоза (рис. 3). Для клеточной линии A549 значимые отличия в уровне апоптоза, индуцированного высокоэнергетическим излучением, по сравнению с гамма-терапевтическим, наблюдались в дозах от 1,4 Гр при инкубации клеток 24 ч (рис. 3А). При увеличении времени инкубации до 48 ч различия между двумя типами воздействия нивелировались. Однако увеличение уровня апоптоза как для «Рокус-АМ», так и для «МИР-М», было достоверно: при воздействии на клетки фотонным излучением сверхвысокой мощности в дозе 11,7 Гр уровень апоптоза в культуре A549 составил после 24-часовой инкубации $21,4 \pm 3,2\%$ и $43,0 \pm 5,2\%$ после 48-часовой инкубации. После облучения установкой «Рокус-АМ» в дозе 16 Гр и времени инкубации 24 ч уровень апоптоза в культуре составлял $4,8 \pm 0,7\%$; при увеличении времени инкубации до 48 ч он возрастал до $38,4 \pm 4,6\%$.

Для клеточной линии MelMtp-x апоптоз, индуцированный воздействием гамма-терапевтической установки «Рокус-АМ», не превышал 4%, увеличение времени инкубации не влияло на его уровень. Воздействие на клетки MelMtp-x

установкой «МИР-М» в дозах от 5 Гр после 48-часовой инкубации приводило к достоверному росту уровня апоптоза (рис. 3Б).

Значимые изменения в уровне некроза, индуцированного воздействием «МИР-М», для A549 наблюдались в дозах 4,3 и 11,7 Гр при 24-часовой инкубации (рис. 4А). Количество некротических частиц от общего числа погибших клеток составило 38,6% для дозы 4,3 Гр и 30,6% для дозы 11,7 Гр и снижалось до 7,1% и 6,1% соответственно при увеличении времени инкубации до 48 ч. Можно предположить, что в культуре A549 некротические клетки элиминируются в течение двух суток, а процессы апоптоза, индуцированного воздействием высокоинтенсивного рентгеновского излучения, продолжают.

При исследовании изменения уровня некроза в культуре MelMtp-x было показано, что при времени инкубации 24 ч для обоих типов облучения уровень некроза значимо не повышается (рис. 4Б). При увеличении инкубации до 48 ч уровень некроза возрастал в образцах, подвергшихся облучению на установке «МИР-М» в дозах от 1,58 Гр. Так, при дозе облучения 2,6 Гр он определялся как $8,9 \pm 1,07\%$ и составлял 66,4% от общей клеточной гибели; при дозе 11,8 Гр возрастал до $17,5 \pm 2,1\%$ (51,8% от общей клеточной гибели).

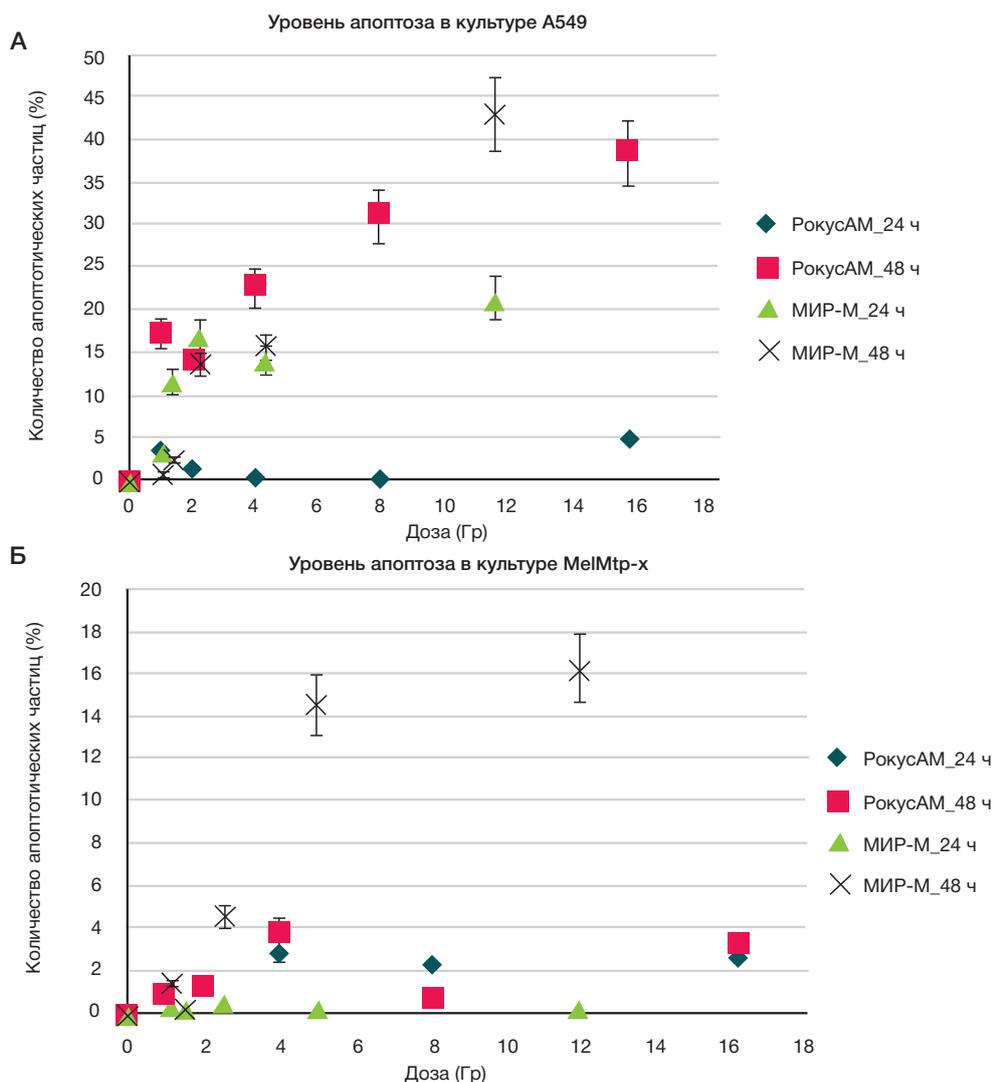


Рис. 3. Изменение уровня апоптоза в культурах A549 (А) и MelMtp-x (Б) после воздействия гамма-излучения терапевтической установки «Рокус-АМ» и экспериментальной установки высокоинтенсивного рентгеновского излучения «МИР-М»; окраска: аннексин V — йодид пропидия

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенных исследованиях было показано, что для двух клеточных линий злокачественных опухолей человека — A549 (аденокарцинома легкого) и MelMtp-x (меланома) — уровень клеточной гибели выше при воздействии фотонного излучения экспериментальной установки «МИР-М», хотя количество индуцированных ДНР ДНК сопоставимо. Для линии A549 определен значимо более высокий уровень апоптоза при воздействии «МИР-М».

Уровень радиоиндуцированных ДНР характеризует повреждающую способность излучения и во многом определяет дальнейшую судьбу клетки [9]. Ответом клетки является активация процессов репарации ДНК, а также запуск программы апоптоза при невозможности восстановления целостности ДНК. Нарушение на любом из этапов репарации ДНР ДНК приводит к образованию хромосомных aberrаций, а в дальнейшем гибели клеток [10].

Количество ДНР, регистрируемое в условиях описанного эксперимента, в первую очередь, определяется параметрами излучения и состоянием систем репарации клеток. Полученные нами зависимости уровня ДНР ДНК от типа облучения для культуры A549 практически идентичны и имеют линейный вид, что может свидетельствовать как о сопоставимой силе повреждающего действия излучения установки МИР-М и гамма-излучения терапевтической

установки «Рокус-АМ», так и о сохранности систем репарации ДНР в клетках этой линии. Исследование гибели клеток в культуре A549 в зависимости от типа облучения показало, что высокодозное излучение индуцирует запуск процессов апоптоза через 24 ч после воздействия, в то время как терапевтическое гамма-излучение только через 48 ч. Можно предположить, что повреждения, вызываемые «Рокус-АМ», позволяют клеткам реализовать механизмы репарации, в то время как повреждения клеток линии A549 после воздействия «МИР-М» приводят к более раннему выявлению механизмами репарации клетки необратимости повреждений и активации апоптоза уже через 24 ч после облучения. Высокий уровень апоптоза сохраняется и через 48 ч после облучения, в то время как уровень некроза, индуцированного «МИР-М», резко снижается.

Для клеток культуры меланомы MelMtp-x в дозах от 2,15 до 7,6 Гр отмечался достоверно более высокий уровень ДНР при облучении на «МИР-М». Можно предположить, что уже при дозах ~2 Гр количество и характер повреждений ДНК в клетке не позволяют системам репарации реализовать свою функцию. Результаты анализа гибели клеток в культуре MelMtp-x согласуются с данными о радиорезистентности меланом [11, 12]; воздействие терапевтической установкой практически не индуцирует клеточную гибель, что может

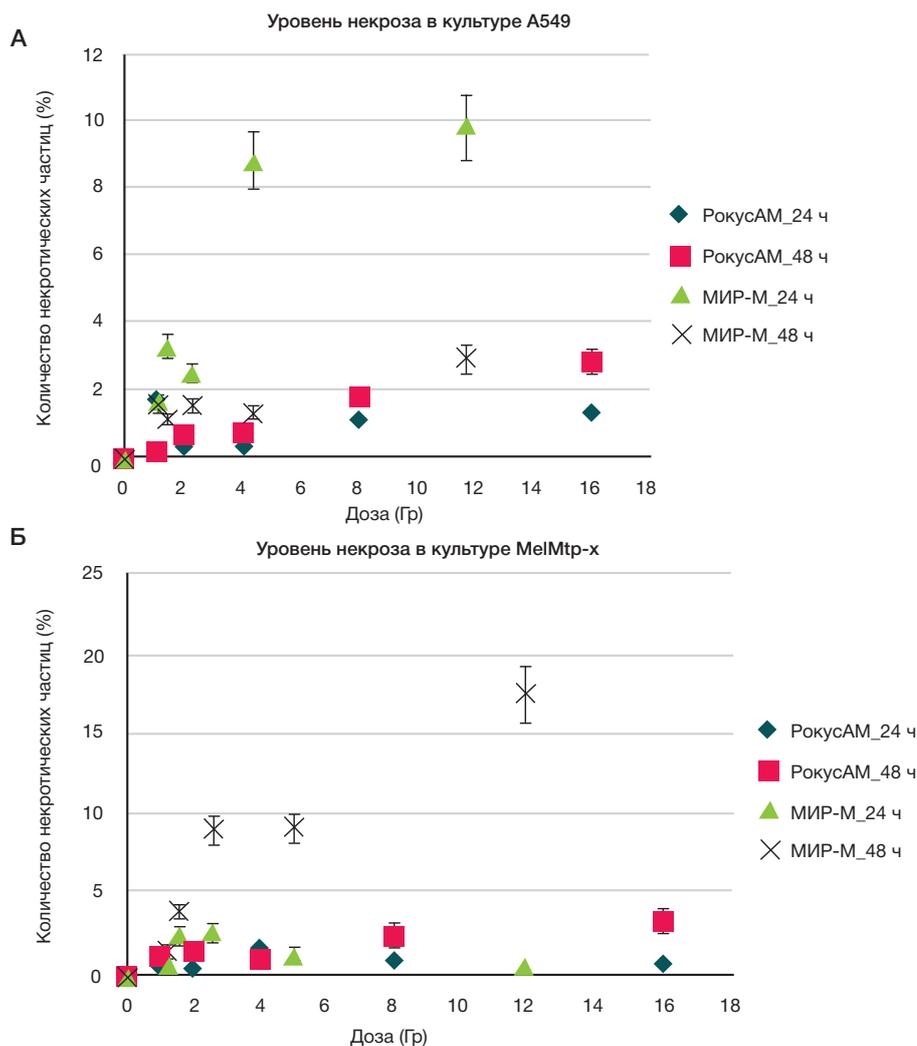


Рис. 4. Изменение уровня некроза в культурах A549 (А) и MelMtp-x (Б) после воздействия гамма-излучения терапевтической установки «Рокус-АМ» и экспериментальной установки высокоинтенсивного рентгеновского излучения «МИР-М»; окраска: аннексин V — йодид пропидия

свидетельствовать как об отсутствии активации апоптоза на наличие ДНР [13], так и о высоком уровне репарации ДНР [14]. Однако при облучении на «МИР-М» наблюдалась гибель клеток меланомы, причем в тех же дозах (от 2,15 Гр), в которых наблюдалось повышение уровня ДНР. Гибель клеток индуцировалась на вторые сутки после облучения и проходила по пути как апоптоза, так и некроза примерно в одинаковом соотношении. Возможно, воздействие, оказываемое рентгеновским излучением сверхвысокой мощности на клетки меланомы, вызывает необратимые изменения, которые в ряде случаев являются триггером как для запуска апоптоза, так и для индукции гибели клеток по другим механизмам. Таким образом, было показано, что для двух исследованных клеточных линий злокачественных опухолей человека — A549 (аденокарцинома легкого) и MelMtp-x (меланома) — уровень клеточной гибели выше при воздействии фотонного излучения экспериментальной установки «МИР-М», хотя количество индуцированных ДНР ДНК сопоставимо при использовании максимальных доз. Для линии A549 определен значимо более высокий уровень апоптоза при воздействии излучения «МИР-М».

Перспективность использования излучения сверхвысокой мощности обосновывается в ряде исследований,

показаны возможность эффективного воздействия на радиорезистентные опухолевые клетки и минимизация повреждающего воздействия на окружающие ткани при радиотерапии солидных опухолей [15, 16].

Результаты по исследованию клеточной гибели при воздействии на радиорезистентные клетки культуры меланомы излучения установки «МИР-М» представляют как практический интерес с точки зрения возможности клинического использования рентгеновского излучения с параметрами мощности дозы, принципиально отличающимися от применяемых в настоящее время, так и интерес с точки зрения изучения особенностей механизмов радиорезистентности и возможности преодоления этих механизмов для лечения радиорезистентных опухолей.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты создают предпосылки для продолжения углубленного изучения влияния фотонного излучения сверхвысокой мощности на биологические объекты. Использование данного типа излучения в терапевтических целях, возможно, позволит повысить эффективность лучевой терапии радиорезистентных опухолей и снизить побочные реакции нормальных тканей.

Литература

1. Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, Kron T, Martin OA, Blyth BJ. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9 (11): 147.
2. Orth M, Lauber K, Niyazi M., Friedl AA, Li M, Belka C, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys*. 2014; 53 (1): 1–29. PubMed PMID: 24141602.
3. Иванов С. Д., Столярова И. В., Ямшанов В. А., Минько Б. А., Белова В. В., Винокуров В. Л. Радиочувствительность ДНК крови как предсказательный показатель эффективности химиолучевой терапии больных раком шейки матки. *Вопросы онкологии*. 2016; 62 (4): 465–70.
4. Konopacka M, Rogoliński J. Can high dose rates used in cancer radiotherapy change therapeutic effectiveness? *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016; 20 (1): 449–52.
5. Slosarek K, Konopacka M, Rogoliński J, Sochanik A. Effect of dose-rate and irradiation geometry on the biological response of normal cells and cancer cells under radiotherapeutic conditions. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014; (773): 14–22.
6. Wang Z, Zhao Z, Lu J, Chen Z, Mao A, Teng G, et al. A comparison of the biological effect of 125J seeds continuous low-dose-rate radiation and 60Co high-dose-rate gamma radiation on non-small cell lung cancer cells. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0133728.
7. Brehwens K, Bajjnskis A, Haghdoost S, Wójcik A. Micronucleus frequencies and clonogenic cell survival in TK6 cells exposed to changing dose rates under controlled temperature conditions. *Int J Radiat Biol*. 2014; (90): 241–7.
8. Грабовский Е. В., Олейник Г. М., Крастелев Е. Г., Смирнов В. П., Хмелевский Е. В., Боженко В. К. и др. Анализ индукции апоптоза лимфоцитов периферической крови человека сверхинтенсивным гамма-излучением *in vitro*. *Вестник РГМУ*. 2017; (6): 59–66.
9. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009; 461 (7267): 1071–78. DOI: 10.1038/nature08467.
10. Беленко А. А. Цитогенетические и физиологические эффекты гамма-излучения и импульсно-периодического рентгеновского излучения в соматических клетках человека [диссертация]. Томск, 2016.
11. Жуковец А. Г. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. *Онкологический журнал*. 2015; 9 (4): 69–76.
12. Матчук О. Н., Замулаева И. А., Ковалев О. А., Саенко А. С. Механизмы радиорезистентности клеток SP культуры мышиной меланомы B16. *Цитология*. 2013; 55 (8): 553–9.
13. Tang L, Wei F, Wu Y, He Y, Shi L, Xiong F, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018; (37): 87.
14. Деньгина Н. В., Митин Т. Лучевая терапия у больных с диссеминированной меланомой: паллиатив или стремление к излечению? *Новости онкологии*. 2018 [19.02.2018]. Доступно по ссылке: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/02/19-1/>
15. Durante M, Bräuer-Krisch E, Hill M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy. *Br J Radiol*. 2018; (91):1082.
16. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug; 14 (8): 483–95.

References

1. Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, Kron T, Martin OA, Blyth BJ. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9 (11): 147.
2. Orth M, Lauber K, Niyazi M., Friedl AA, Li M, Belka C, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys*. 2014; 53 (1): 1–29. PubMed PMID: 24141602.
3. Ivanov SD, Stoljarova IV, Jamshanov VA, Minko BA, Belova VV, Vinokurov VL. Radiochuvstvitel'nost' DNK krovi kak predskazatel'nyj pokazatel' jeffektivnosti himioluchevoj terapii bol'nyh rakom shejki matki. *Voprosy onkologii*. 2016; 62 (4): 465–70.

4. Konopacka M, Rogoliński J. Can high dose rates used in cancer radiotherapy change therapeutic effectiveness? *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016; 20 (1): 449–52.
5. Slosarek K, Konopacka M, Rogolinski J, Sochanik A. Effect of dose-rate and irradiation geometry on the biological response of normal cells and cancer cells under radiotherapeutic conditions. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014; (773): 14–22.
6. Wang Z, Zhao Z, Lu J, Chen Z, Mao A, Teng G, et al. A comparison of the biological effect of 125I seeds continuous low-dose-rate radiation and 60Co high-dose-rate gamma radiation on non-small cell lung cancer cells. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0133728.
7. Brehwens K, Bajinskis A, Haghdoost S, Wójcik A. Micronucleus frequencies and clonogenic cell survival in TK6 cells exposed to changing dose rates under controlled temperature conditions. *Int J Radiat Biol*. 2014; (90): 241–7.
8. Grabovskij EV, Olejnik GM, Krastelev EG, Smirnov VP, Hmelevskij EV, Bozhenko VK i dr. Analiz indukcii apoptoza limfocitov perifericheskoj krovi cheloveka sverhintensivnym gamma-izluceniem in vitro. *Vestnik RGMU*. 2017; (6): 59–66.
9. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009; 461 (7267): 1071–78. DOI: 10.1038/nature08467.
10. Belenko AA. Citogeneticheskie i fiziologicheskie jeffekty gamma-izlucenija i impul'sno-periodicheskogo rentgenovskogo izlucenija v somaticheskikh kletkah cheloveka [dissertacija]. Tomsk: 2016.
11. Zhukovec AG. Sovremennye principy i perspektivy lechenija melanomy kozhi. *Onkologicheskij zhurnal*. 2015; 9 (4): 69–76.
12. Matchuk ON, Zamulaeva IA, Kovalev OA, Saenko AS. Mehanizmy radiorezistentnosti kletok SP kul'tury myshinoj melanomy V16. *Citologija*. 2013; 55 (8): 553–9.
13. Tang L, Wei F, Wu Y, He Y, Shi L, Xiong F, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018; (37): 87.
14. Dengina NV, Mitin T. Luhevaja terapija u bol'nyh s disseminirovannoju melanomju: palliativ ili stremlenie k izlecheniju? *Novosti onkologii*. 2018 [19.02.2018]. Dostupno po ssylke: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/02/19-1/>
15. Durante M, Bräuer-Krisch E, Hill M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy. *Br J Radiol*. 2018; (91):1082.
16. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug; 14 (8): 483–95.

ТЕСТИРОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К Т-КЛЕТОЧНОМУ РЕЦЕПТОРУ, АССОЦИИРОВАННОМУ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

М. А. Израэльсон^{1,3}, А. В. Степанов², Д. Б. Староверов^{1,3}, И. А. Шагина¹, А. К. Мисорин⁴, М. А. Щемелева⁴, А. В. Евстратьева⁴, Е. М. Мерзляк^{1,3}, Е. А. Богданова¹, О. В. Британова³✉, С. А. Лукьянов¹

¹ Отдел молекулярных технологий, Институт трансляционной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

² Отдел пептидно-белковых технологий, Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва

³ Отдел геномики адаптивного иммунитета, Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва

⁴ BIOCAD, Санкт-Петербург

В последние десятилетия в лечении аутоиммунных заболеваний прослеживается тенденция к замещению симптоматической на молекулярно-таргетную терапию. Предпосылками для этого служат как установленные механизмы развития заболевания, так и прогресс в области биотехнологии. Недавно было показано, что Т-клеточные рецепторы, содержащие варибельные участки β-цепи TRBV9, ассоциированы со спондилоартропатиями, включая анкилозирующий спондилит. Целью данной работы было получение, определение специфичности и оценка цитотоксичности химерного моноклонального антитела, взаимодействующего с варибельным участком β-цепи Т-клеточного рецептора, который кодируется генным сегментом TRBV9. С помощью цитометрического анализа, а также массивного секвенирования показано, что химерное антитело обладает высокой специфичностью и цитотоксической активностью. Получение лечебного антитела к потенциально патогенному Т-клону может быть перспективным подходом для терапии аутоиммунных заболеваний в целом и АС в частности.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, анкилозирующий спондилит, терапевтические антитела, лечение аутоиммунных заболеваний, Т-клеточный рецептор

Финансирование: работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, идентификатор соглашения RFMEFI60716X0158.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Владимировна Британова
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117997; olbritan@gmail.com

Статья получена: 13.09.2018 **Статья принята к печати:** 11.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.064

TESTING OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST THE T-CELL RECEPTOR ASSOCIATED WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Israelson MA^{1,3}, Stepanov AV², Staroverov DB^{1,3}, Shagina IA¹, Misorin AK⁴, Schemeleva MA⁴, Evstratieva AV⁴, Merzlyak EM^{1,3}, Bogdanova EA¹, Britanova OV³✉, Lukyanov SA¹

¹ Department of Molecular Technologies, Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Department of Peptide and Protein Technologies, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow

³ Department of Adaptive Immunity Genomics, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow

⁴ BIOCAD, Saint-Petersburg

In the last decade there has been a tendency to move away from the symptomatic treatment and embrace targeted therapies. This process is underpinned by the accumulated knowledge of the mechanisms underlying the pathogenesis of diseases and driven by the advances in biotechnologies. T-cell receptors with variable TRBV9 β-chain regions have been recently associated with spondyloarthritis including its subtype, ankylosing spondylitis. The aim of this work was to engineer a chimeric monoclonal antibody targeting the variable region of the T-cell receptor β-chain encoded by the TRBV9 gene segment and assess its specificity and cytotoxicity. Using flow cytometry and next generation sequencing, we demonstrate that the engineered chimeric antibody is highly specific and exhibits cytotoxic activity against its target. Approaches based on the use of therapeutic chimeric antibodies against pathogenic T-clones may hold great promise for the therapy of autoimmune disorders in general and AS in particular.

Keywords: autoimmune disease, ankylosing spondylitis, therapeutic antibody for autoimmunity treatment, T-cell receptor

Funding: this work was supported by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, Project ID RFMEFI60716X0158.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga V. Britanova
Miklouho-Maclay 16/10, Moscow, 117997; olbritan@gmail.com

Received: 13.09.2018 **Accepted:** 11.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.064

Анкилозирующий спондилит (АС, или болезнь Бехтерева) — это хроническое, прогрессирующее аутоиммунное заболевание, сцепленное с HLA B2705, проявляющееся в преимущественном воспалении суставов позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения, что влечет за собой ограничение их подвижности вплоть до образования костных сращений, т. е. анкилоза. Основные очаги воспаления локализуются в межпозвоночных суставах, а также в реберно-позвоночных и крестцово-подвздошных сочленениях. Для лечения применяют препараты, способствующие остановке воспалительных процессов. Например, назначают физиотерапию и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), такие как ибупрофен, диклофенак, индометацин. Крайне мало известно о применении стероидных препаратов для лечения АС. Показано, что прием преднизолона в высокой дозе (50 мг/день) в течение двух недель значительно снижает симптомы заболевания в краткосрочной перспективе [1]. Описан долгосрочный эффект глюкокортикоидов, которые вводили внутривенно в высокой дозе [2]. Наблюдалось снижение симптомов заболевания, сохранявшееся в течение года после введения лекарства, а также побочное действие препарата: повышение артериального давления, уровня сахара в крови и снижение минерализации костей. Пациентам с тяжелыми формами АС назначают фенилбутазон и опиоиды для снижения болевых ощущений. Применяемые схемы лечения позволяют частично снять симптоматический комплекс, но не останавливают развитие заболевания, в том числе вероятность формирования анкилоза, и вызывают значительные побочные эффекты, например со стороны желудочно-кишечного тракта [3].

В последние 15 лет существенным прогрессом в терапии АС стало применение биологических блокаторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО), таких как *infliximab*, *adalimumab*, *golimumab* и *certolizumab pegol* (моноклональные антитела к ФНО). ФНО является основным индуктором воспаления, который вовлечен в развитие и многих других аутоиммунных заболеваний [4]. С 2010 г. блокаторы ФНО вошли в перечень видов терапии пациентов с АС, рекомендованных международным обществом экспертов в области спондилоартритов (ASAS) [5]. Так, использование *infliximab* (моноклонального антитела к ФНО) приводит к супрессии спинального воспаления и как результат к снижению боли и скованности [6]. Опыт применения препаратов показал, что только у 50–60% пациентов, страдающих АС, наблюдается положительный эффект связанный с анти-ФНО терапией [7]. Однако стоит отметить, что ингибирование ФНО или его рецептора хотя и приводит к снижению воспаления, не тормозит развитие заболевания в целом [8, 9].

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях растет количество продуцируемого IL17. Ранее было показано, что в суперпродукцию IL17 вовлечено несколько типов клеток: CD4⁺T_H, гамма/дельта и KIR3DL2-экспрессирующих Т-клеток. В 2013 г. была опубликована работа по использованию моноклонального антитела против IL17 (*secukinumab*) для снижения выраженности симптоматики, сопровождающей АС. Применение этого препарата значительно снизило клинические проявления АС в острой фазе [10, 11].

На стадии клинических исследований препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе и АС, находятся моноклональные антитела к рецепторным

комплексам CD3 и CD4, обладающие иммуномодулирующими свойствами [12–14]. На сегодняшний день подтверждено как на животных моделях, так и на группах пациентов, страдающих ревматоидным артритом, что применение данных препаратов вызывает снижение уровня провоспалительных факторов, а также увеличение уровня супрессорных факторов (IL10, TGFβ) [14, 15]. В то же время применение анти-CD3-антител стимулирует не только Т-регуляторные клетки, но и другие Т-клеточные субпопуляции, а также может вызывать массивный апоптоз среди Т-лимфоцитов [16]. Кажется очевидным, что выведение из организма значительной субпопуляции Т-лимфоцитов крайне травматично для иммунной системы в целом и приведет к снижению иммунитета, увеличению риска возникновения как инфекционных, так и онкологических заболеваний. Показано также, что применение такого подхода влечет за собой риск появления вторичных аутоиммунных заболеваний.

Узнавание антигена Т-клетками происходит за счет Т-клеточного рецептора (ТКР), состоящего из двух полипептидных цепей (α и β). При формировании цепей в ходе негомологичной рекомбинации происходит сближение V-, D- и J-сегментов, а на стыке сегментов терминальная трансфераза добавляет случайные нуклеотиды, которые обуславливают появление уникальных вариабельных участков (CDR). Именно за счет этих процессов формируется разнообразие ТКР.

Согласно номенклатуре IMGT среди β-цепей ТКР человека выделяют 26 различных вариабельных сегментов, а для α-цепи 41 сегмент [17]. В норме после прохождения позитивной и негативной селекции в тимусе обладающие аутоиммунной активностью Т-клетки элиминируются. Несмотря на это описано множество заболеваний, связанных с аутореактивностью Т-клеток.

Один из обсуждаемых в литературе подходов — использование антитела, которое узнает все α- и β-ТКР. Такой подход был описан в одной из работ [18], где показано, что одновременное введение антитела и индуктора (миелинового пептида MOG35-55) полностью блокировало развитие экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ). При этом наблюдалась ожидаемая деплеция CD4⁺- и CD8⁺-клеток. Однако эти популяции Т-клеток вели себя по-разному: первыми исчезали CD4⁺ и они же первыми восстанавливались, тогда как CD8⁺, наоборот, позже исчезали и позже восстанавливались. Авторы также отметили тот факт, что эффект такой терапии был постоянным, т. е. не наблюдалось проявления заболевания даже после полного восстановления Т-клеточной популяции, в отличие от терапии антителами против CD3. Несмотря на то что оба вида терапии направлены на деплецию Т-клеток, механизмы, которые активируются внутри клеток за счет формирования двойственного комплекса ТКР и CD3 с антителами, разные и приводят к различным эффектам. Использование моноклональных антител против вариабельных доменов, характерных для аутореактивных ТКР, выглядит многообещающим. В результате такой терапии происходит направленное устранение узкой группы Т-лимфоцитов, включающей патогенный клон. Появление технологий NGS дало импульс к развитию новых подходов, позволяющих проводить глубокий анализ репертуаров ТКР. Сложность анализа заключается в чрезвычайном разнообразии ТКР [19], именно поэтому выявление патологического Т-клона при сравнении репертуаров ТКР больного и здорового доноров представляется трудоемкой задачей. Кроме того,

важно учитывать, что структурные особенности белков главного комплекса гистосовместимости, участвующих в представлении антигенов, также оказывают влияние на формирование Т-клеточного репертуара.

Несмотря на все эти препятствия, в 2017 г. удалось найти Т-клеточные клоны, потенциально вовлеченные в патогенез АС, и выделить консенсусный мотив CDR3 [20, 21]. Показано, что такие клоны представлены у больных АС в синовиальной жидкости и периферической крови. Примечательно, что при той же глубине анализа у здоровых доноров потенциально патогенные ТКР отсутствуют независимо от того, являются доноры носителями аллеля HLA*B27 или нет. Выявленные АС-ассоциированные ТКР содержали генный сегмент TRBV9 (согласно номенклатуре IMGT), кодирующий вариабельный домен β -цепи. Все эти данные указывают на возможность использования моноклонального антитела к TRBV9 для лечения АС.

Для эффективной терапии аутоиммунных заболеваний необходимо, чтобы несущие патогенный ТКР Т-клетки были элиминированы. Известно, что антитела класса IgG1, содержащие в своем составе Fc-фрагмент, связываясь с клеткой-мишенью, приводят к ее смерти. Описано два возможных механизма этого процесса: антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и/или комплементзависимая цитотоксичность (CDC). Механизм ADCC заключается в следующем: антитело, несущее определенный Fc, связывает свой эпитоп на поверхности клетки. Fc-домен, в свою очередь, узнает эффекторная Т-клетка (спектр клеток, несущих рецептор широк), которая несет рецептор FcR или CD16. В ответ на формирование такого тройственного комплекса внутри эффекторной Т-клетки запускается каскад, приводящий к высвобождению цитотоксических гранул. В результате клетка-мишень погибает через перфорин-гранзимовый путь. Эффективность связывания Fc-фрагмента с рецептором на эффекторных Т-клетках зависит от аллотипа данного иммуноглобулина и паттерна гликозилирования его аминокислотной последовательности. В зависимости от этого цитотоксическая активность антитела может значительно меняться [22]. CDC работает похожим образом, только в данном случае на антителе собирается комплемент, который активирует каскадный путь, ведущий к апоптозу. Таким образом, для того чтобы добиться элиминации целевых Т-клеток, при моделировании терапевтического антитела мы использовали IgG1 Fc-фрагмент такого же аллотипа, как и в лечебном антителе *rituximab*.

Целью данного исследования было определить специфичность и оценить цитотоксичность в системе *in vitro* разных вариантов моноклональных антител к вариабельному TRBV9-домену β -цепи ТКР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Доноры крови

Для анализа специфичности полученных антител с помощью проточной цитометрии и цитотоксического теста *in vitro* использовали периферическую кровь двух доноров мужчин в возрасте 53 лет. Взятие образцов крови проводили 7 раз, не чаще одного раза в неделю. Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России (протокол № 2013-5/4).

Выделение клеток мононуклеарной фракции крови

Образцы периферической крови собирали в пробирки Vacuette с K2-EDTA (по 4 мл), разбавляли в 4 раза с помощью PBS. Далее в одноступенчатом градиенте плотности фикоколл-урографина с плотностью 1,077 г/см³ (ПанЭко; Россия) выделяли мононуклеарную фракцию (PBM). Наслаивали разбавленный образец крови на раствор фикоколл-урографина в объемном соотношении 1/1. Центрифугировали в бакетном роторе при комнатной температуре на скорости 400 г 30 мин. Собирали клеточную суспензию на интерфазе и два раза промывали с помощью PBS. Центрифугировали на скорости 400 г 10 мин при комнатной температуре. Определяли выход мононуклеаров с помощью подсчета клеток в камере Горяева.

Получение химерных антител и кинетический скрининг антител с помощью биослойной интерферометрии

Препараты антител для тестирования были наработаны биотехнологической компанией *BioCad*. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4 были опубликованы в патентной заявке. Моноклональные антитела MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4 содержали химерные последовательности тяжелой цепи (H) и легкой цепи (L), которые включали в себя вариабельный домен иммуноглобулина крысы и константный домен иммуноглобулина человека. «Степень гуманизации» антител составляла 65%.

Определение константы диссоциации комплексов растворимого ТКР и химерного АТ проводили на приборе ForteBio Octet RED384 (Pall Corporation; США). Растворимый ТКР в концентрации 20 мкг/мл иммобилизовали на поверхность AR2G сенсоров (ForteBio) с последующей деактивацией 1 М этаноламинном (pH 8.5) по стандартному протоколу согласно инструкции производителя. Анализ проводили при 30 °С с использованием PBS, содержащим 0,1% Твин-20 и 0,1% BSA в качестве рабочего буфера. После определения базовой линии сенсоры погружали в лунки с раствором антител в концентрации 67 нМ на 300 с, где образовывался комплекс. Затем детектировали диссоциацию комплекса в буферном растворе в течение 600 с. Кривые связывания с вычетом референсного сигнала анализировали с помощью программы Octet Data Analysis (версия 9.0) согласно стандартной процедуре с использованием модели взаимодействия 1:1 Global.

Цитометрический анализ

Для визуализации работы полученных моноклональных антител MA-K1, MA-K2, MA-K3 и MA-K4 проводили мечение с помощью флуоресцеина. Использовали реагент флуоресцеин изотиоцианат (Sigma; США), мечение проводили по протоколу производителя. Контроль количества флуорохромов, вступивших в реакцию с молекулами антитела, осуществляли по соотношению спектра поглощения при длинах волн 495/280 нм.

10⁶ клеток PBMС, выделенные на градиенте фикоколл-урографина (см. выше), инкубировали с каждым из тестируемых моноклональных антител MA-K1, MA-K2, MA-K3 и MA-K4, меченных FITC, в двух концентрациях: 3 мкг/мл (А) и 200 нг/мл (В), добавляли также CD3-eFluor450 (clone UCHT1, eBioscience; США) в количестве, рекомендуемом производителем. Тест проводили в 50 мкл 1X PBS, содержащего 0,5% BSA. Инкубировали при

комнатной температуре 20 мин, после чего отмывали тем же раствором.

Клеточная сортировка и секвенирование

К 3×10^6 PBMC добавляли 100 мкл раствора PBS/BSA 0,5%, 6 мкл anti-CD3-eFluor 450 (clone UCHT1; eBioscience; США) и отдельно каждое MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4, меченное FITC до конечной концентрации 100 нг/мл. Инкубировали при комнатной температуре 20 мин, отмывали 0,5% раствором PBS/BSA.

Анализ и сортировку клеточных популяций проводили на приборе FACSariaIII (BD; США). Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности живым лимфоцитам, вводили ограничения в гистограммы распределения по малоугловому и боковому светорассеиванию, выделяя популяцию, соответствующую мононуклеарной фракции клеток крови. Последовательным гейтированием выделяли на двупараметрической гистограмме популяцию клеток: CD3⁺TRBV9⁺ и CD3⁺TRBV9⁻.

Для контроля качества сортировки проводили ре-сортировку популяции CD3⁺TRBV9⁺, которая показала, что обогащение клетками целевой популяции составило 95%. Далее клетки собирали в буфер RLT (Qiagen; Германия), выделяли суммарную РНК с помощью набора реагентов Qiagen RNeasy mini kit #217004 согласно протоколу производителя. Полученную суммарную РНК использовали для синтеза кДНК и дальнейшей амплификации фрагмента β-цепи ТКР по протоколу, описанному в работе [23]. К полученным ампликонам лигировали адапторы (Illumina; США) и секвенировали на платформе MiSeq (Illumina; США). Данные секвенирования анализировали с помощью программ MiGEC, MiXCR и VDJtools [24], как описано в работе [25]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ GraphpadPrism 3.0.

Цитотоксический тест

Проверку цитотоксичности химерных антител проводили на PBMC, выделенных из двух доноров. Образцы периферической крови собирали в пробирки Vacuette с K2-EDTA. Мононуклеарную фракцию клеток крови выделяли так же, как описано выше.

После выделения клетки переносили в PBS, содержащий 0,5% BSA и 2 мМ EDTA. Аликвоту клеток использовали для подсчета общего количества клеток. Их жизнеспособность определяли по методу окрашивания с трипановым синим. Для определения эффективности цитотоксичности, $3-4 \times 10^6$ клеток инкубировали в течение 1 ч с антителом MA-K2 в концентрации: 1 нг/мл, 10 нг/мл, 100 нг/мл и 1 мкг/мл. Затем клетки два раза промывали PBS, переносили в среду RPMI, содержащую 10% человеческой сыворотки (BioIVT; Великобритания), и инкубировали 24 ч в CO₂ инкубаторе. После этого собирали клетки, проводили

окрашивание с антителами CD4-PE (clone RPA-T4; BD Bioscience; США), CD8-FITC (clone SK3; eBioscience; США), CD3-eFluor450 (clone UCHT1; eBioscience; США) и TO-Pro3readyflow (ThermoFisher; США) согласно протоколу производителя с последующим цитометрическим анализом на клеточном сортере FACSariaIII (BD; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Химерные моноклональные антитела MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4 специфически связывают растворимый ТКР, содержащий TRBV9

В данной работе использовали 4 варианта моноклонального антитела к TRBV9 (MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4), различающихся аминокислотными последовательностями гипервариабельного домена (CDR3).

Количественные характеристики (константы диссоциации и скорости диссоциации комплексов растворимого ТКР и химерных (MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4) антител) были определены методом биослойной интерферометрии (ForteBio, Pall Corporation; США) и методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) (см. таблицу)). Все варианты иммуноглобулинов показали высокую специфичность и эффективное связывание с целевым растворимым ТКР, который был закодирован генным сегментом TRBV9, и не взаимодействовали с ТКР, содержащим вариабельный домен, который кодировался другим генным сегментом (TRBV7). Специфичность взаимодействия исследуемых антител не зависела от того, какая α-входила в состав комплекса ТКР. Было проверено два комплекса ТКР, содержащих в своем составе TRBV9 и TRAV26 или TRAV38, в обоих случаях связывание с антителами было одинаковым. В результате этого эксперимента нами были отобраны два клона MA-K2 и MA-K4, для которых константы диссоциации и скорости диссоциации были минимальными ($k_D < 1.0E-12$ и $k_{dis} < 1.0E-07$ 1/s) (таблица).

Аффинность для цитотоксических антител часто напрямую определяет эффективные концентрации, специфичность и безопасность при использовании *in vivo*. Высокое сродство к антигену химерных MA-K2 и MA-K4 создает хорошую предпосылку к использованию данных антител в терапевтических целях.

Химерные иммуноглобулины специфично выделяют популяцию TRBV9⁺ лимфоцитов

Для последующего цитометрического анализа клеточных популяций полученные химерные антитела MA-K1, MA-K2, MA-K3 и MA-K4 конъюгировали с флуоресцеином. Использование напрямую меченных флуорохромом моноклональных антител значительно увеличивает информативность цитометрических исследований.

Вся панель химерных MA в концентрации 3 мкг/мл окрашивала около 3% популяции CD3-положительных

Таблица. Взаимодействие исследуемых антител MA-K1, MA-K2, MA-K3, MA-K4 с различными комплексами ТКР. Приведены константы связывания и диссоциации образующихся комплексов. Данные получены с помощью прибора ForteBio Octet RED384

MA	TRBV9 + TRAV26		TRBV9 + TRAV38		TRBV7 + TRAV38	
	Kd	Kdis	Kd	Kdis	Kd	Kdis
MA-K1	2,90E-10	1,79E-04	3,21E-10	2,26E-04	Не взаимодействует	
MA-K2	<1.0E-12	<1.0E-07	<1.0E-12	<1.0E-07	Не взаимодействует	
MA-K3	2,44E-10	1,63E-04	3,53E-10	1,23E-04	Не взаимодействует	
MA-K4	<1.0E-12	<1.0E-07	<1.0E-12	<1.0E-07	Не взаимодействует	

клеток (рис. 1А). При использовании более низкой концентрации 200 нг/мл (рис. 1Б), было показано, что 3 мкг/мл превышает предельную; при этой концентрации процент TRBV9⁺-клеток не менялся, но повышался процент неспецифического связывания антител с клетками CD3-фракции ($13 \pm 2\%$) (рис. 1).

На основании максимального соотношения процента клеток TRBV9⁺CD3⁺/TRBV9⁺CD3⁻ и высокой интенсивности

специфического сигнала флуоресцеина антитело МА-K2 было выбрано как наиболее перспективный кандидат для дальнейшей работы. Используя меченое антитело МА-K2, для определения оптимальной концентрации провели раститровку с понижением концентрации антитела с 200 до 2 нг/мл (рис. 1В). Тест проводили с использованием РВМС крови здорового донора. В результате, для окрашивания 10^6 клеток РВМС была определена

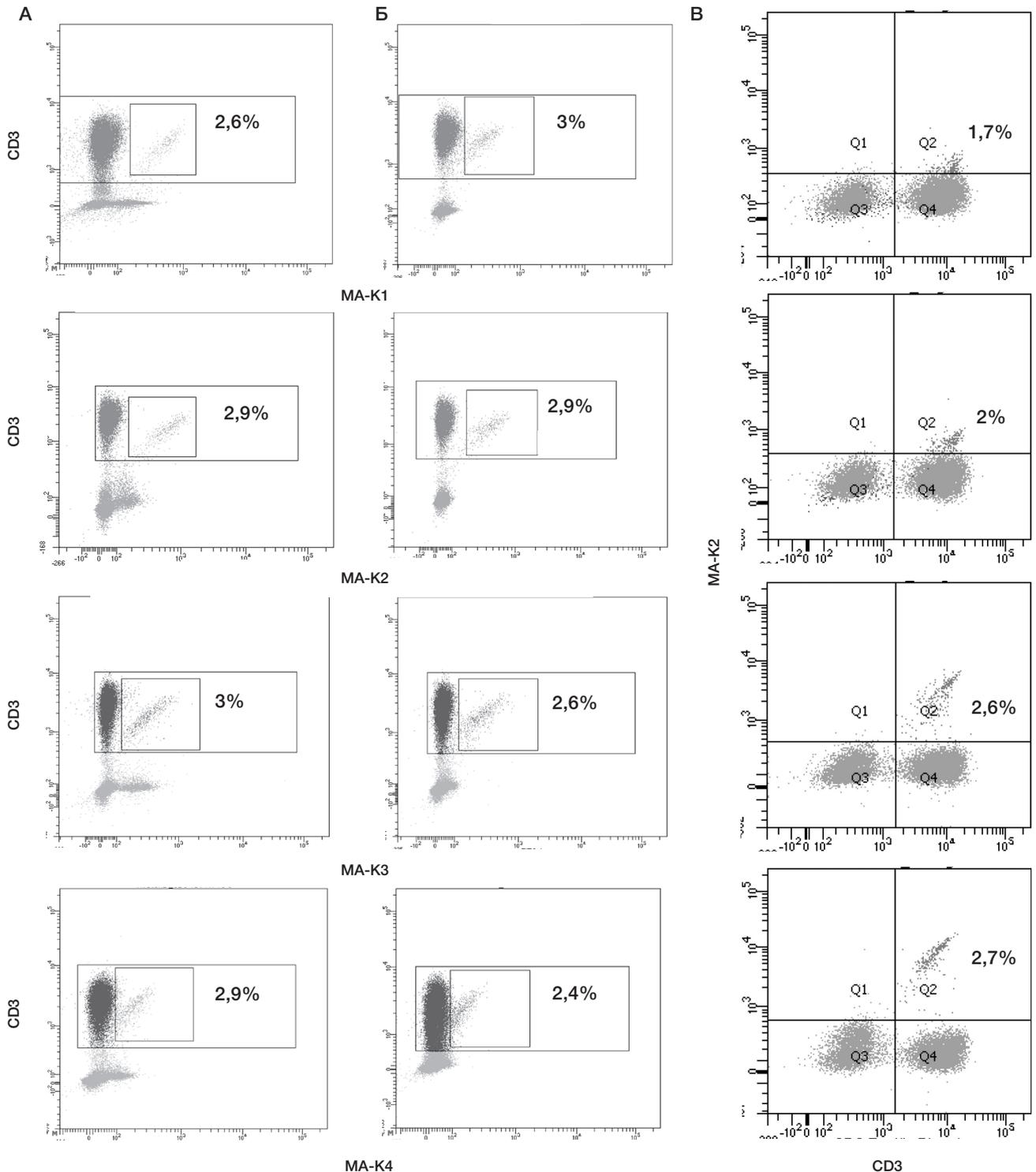


Рис. 1. Двухпараметрические гистограммы распределения клеток мононуклеарной фракции крови при окрашивании с помощью антитела против CD3-eFluor405 и 4 вариантов химерных антител против TRBV9, меченных FITC (МА-K1, МА-K2, МА-K3, МА-K4). Каждый вариант моноклонального антитела против TRBV9 был использован в двух концентрациях: 3 мкг/мл (А) или 200 нг/мл (Б) на 10^6 клеток. Специфическая популяция CD3⁺TRBV9⁺ обозначена маленьким квадратом. Процент TRBV9⁺CD3⁺-клеток показан от всех CD3⁺-лимфоцитов. В. Окрашивание клеток разными концентрациями химерного антитела МА-K2: 2 нг/мл, 20 нг/мл, 50 нг/мл, 200 нг/мл (сверху вниз)

минимальная концентрация МА-К2 (50 нг/мл), при которой процент TRBV9⁺-клеток сохранялся на уровне 3% от популяции CD3⁺-клеток, а неспецифического связывания не наблюдалось.

Специфичность работы антитела МА-К2 была подтверждена с помощью сортировки субпопуляции лимфоцитов и последующего анализа репертуара ТКР методом секвенирования (рис. 2А). Для сортировки использовали РВМС, выделенные из образца периферической крови здорового донора, окрашенные флуоресцентно-мечеными антителами CD45, CD3 и МА-К2, которые использовали в концентрации 100 нг/мл (рис. 2А). Для анализа репертуара Т-клеточных рецепторов были собраны две популяции клеток, двойные позитивные по TRBV9 и CD3, а также TRBV9⁻CD3⁺-клетки. Сортировки проводили в двух технических повторностях. Такая постановка эксперимента была призвана показать эффективность сортировки целевой популяции лимфоцитов. В случае специфического

связывания антитела МА-К2 с Т-клеточным рецептором в популяции TRBV9⁺CD3⁺ должно наблюдаться обогащение библиотеки кДНК транскриптами, относящимся к TRBV9, а во второй, наоборот, целевые последовательности должны отсутствовать. Из этих образцов выделили суммарную РНК и провели синтез кДНК со специфических праймеров, комплементарных константному району β-цепи ТКР. Затем амплифицировали библиотеки и секвенировали с помощью NGS (MiSEQ, Illumina; CLIA). Анализ полученных репертуаров β-цепей ТКР показал, что библиотеки, полученные в результате сортировки с помощью антитела МА-К2, были обогащены на 93% последовательностями, которые кодировались геномным сегментом TRBV9. Тогда как в репертуарах β-цепей негативной фракции CD3⁺TRBV9⁻ последовательностей, содержащих TRBV9, обнаружено не было.

Полученные результаты указывают на высокую специфичность и эффективность используемого химерного антитела.

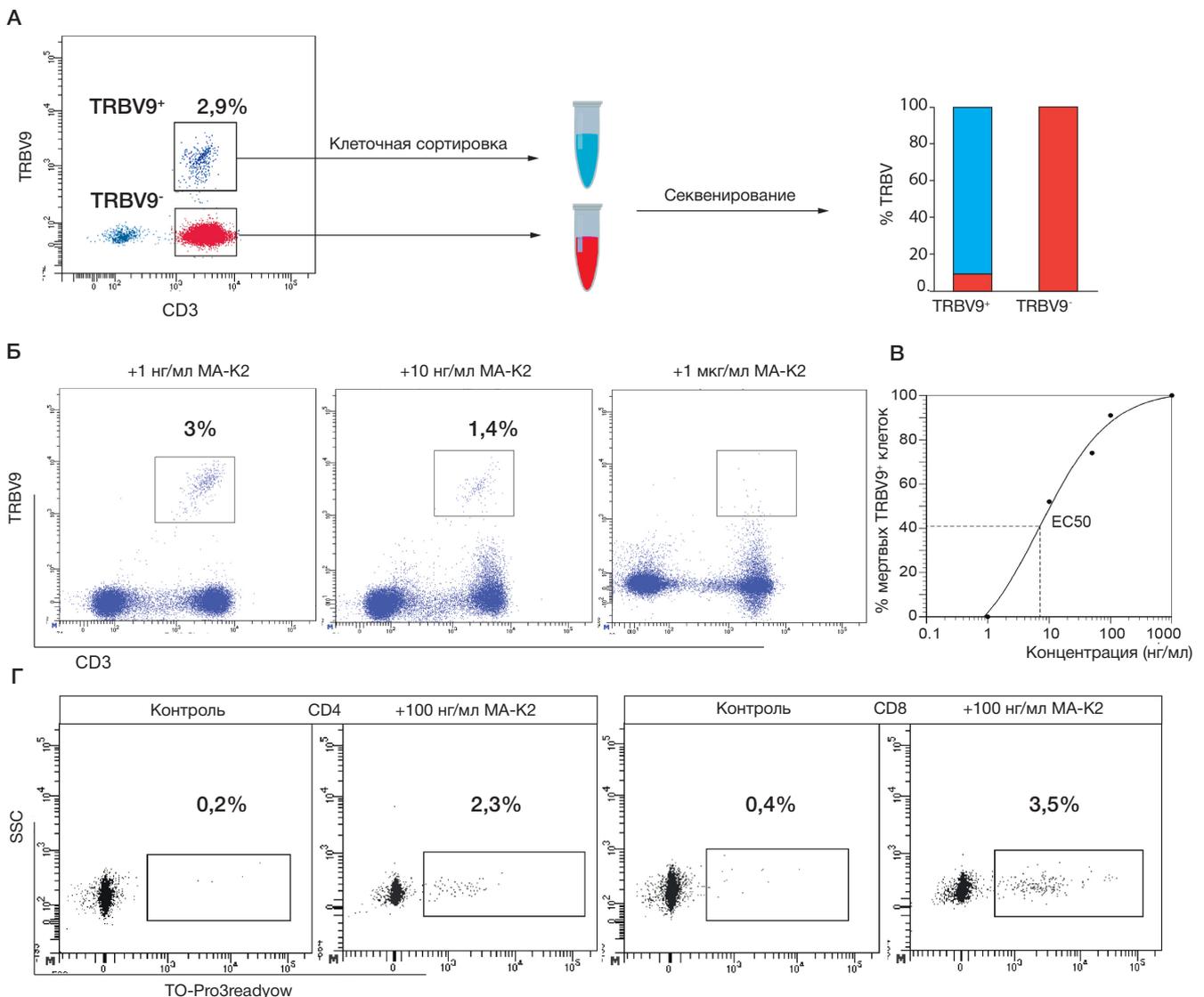


Рис. 2. А. Схема эксперимента по определению специфического взаимодействия химерного антитела МА-К2 с ТКР при помощи клеточной сортировки и последующего анализа репертуара ТКР сортированных Т-клеток. Две популяции Т-лимфоцитов были собраны: TRBV9⁺ (синий цвет) и TRBV9⁻ (красный цвет), далее проведен анализ репертуара ТКР этих популяций. Результаты анализа представлены в долевом отношении от всех ТКР, определенных секвенированием в образце. Б. Анализ цитотоксической активности химерного антитела МА-К2 с помощью цитометрического анализа. Показана гейтированная популяция по маркерам CD45⁺CD3⁺, прямоугольником показана популяция CD45⁺CD3⁺TRBV9⁺. В. Определение полуэффективной EC₅₀ концентрации МА-К2 в цитотоксическом тесте. Г. Процент мертвых клеток (%TO-Pro3readyow+) при добавлении 100 нг/мл антитела МА-К2 к РВМС человека и окрашивании реактивом TO-Pro3readyow. На параметрических гистограммах показаны гейтированные популяции CD4⁺CD3⁻ и CD8⁺CD3⁻-лимфоцитов. Популяция мертвых клеток выделена черным прямоугольником

Определение цитотоксичности химерных иммуноглобулинов

Для определения активности данного моноклонального антитела требовалось применение нестандартного подхода, что обуславливалось несколькими причинами. Во-первых, целевая популяция клеток составляла относительно небольшую в долевого отношении популяцию клеток в общем клеточном пуле (2,5% от CD3⁺-лимфоцитов). Во-вторых, эта популяция может быть выделена из общего пула только по одному уникальному поверхностному маркеру — T-клеточному рецептору, в состав которого входит уникальный варибельный домен β -цепи. Это затрудняет использование клеточного сортирования для обогащения целевой TRBV9⁺ клеточной популяцией и проведения цитотоксического теста по классической схеме: целевая популяция клеток и натуральные киллеры в разных соотношениях.

Таким образом, цитотоксическую активность MA-K2 детектировали с помощью цитофлуориметрического метода. В качестве клеточной смеси использовали мононуклеарную фракцию клеток крови, которая содержит как целевую популяцию клеток, так и необходимые клеточные популяции, опосредующие цитотоксическую реакцию (натуральные киллеры и т. д.). Полуэффективная цитотоксическая концентрация (EC_{50}) антитела MA-K2 была определена в серии *in vitro* экспериментов. Цитотоксический эффект оценивали по прогрессивно снижающейся доле TRBV9-позитивных клеток в популяции CD3⁺-лимфоцитов, что коррелировало с увеличением концентрации антитела MA-K2 (рис. 2Б). При концентрации 100 нг/мл наблюдали полную элиминацию популяции клеток TRBV9⁺CD3⁺. Таким образом, EC_{50} для антитела MA-K2 составила 7 нг/мл (рис. 2В).

В эксперименте по определению процента мертвых клеток среди CD4⁺CD3⁻ и CD8⁺CD3⁻-лимфоцитов после инкубации с антителом MA-K2 добавляли краситель TO-Pro3readyflow (ThermoFisher) (рис. 2Г). Через 24 ч после инкубации с тестируемым антителом при концентрации 100 нг/мл наблюдалось значительное увеличение доли мертвых клеток по сравнению с контролем (рис. 2Г). Этот эксперимент был сделан в семи повторностях, в каждой из которых мы наблюдали увеличение процента мертвых клеток в зависимости от концентрации вносимого антитела.

Таким образом, в системе *in vitro* была продемонстрирована цитотоксическая активность химерного антитела MA-K2. Полученные данные свидетельствуют о высокой цитотоксической активности исследуемого моноклонального химерного антитела в отношении клеток мишени и специфичности полученного антитела.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существующие лечебные антитела с успехом применяются для терапии тяжелых заболеваний, таких как рассеянный склероз, некоторые виды рака, дегенерация сетчатки. Разработка антител основывается на известных мишенях, вовлеченных в патогенез заболевания. Недавно была показана корреляция болезни Бехтерева и T-клеточного клона, содержащего варибельный участок β -цепи, закодированный генным сегментом TRBV9 [20, 21]. Участие определенного T-клона в развитии патогенного процесса еще требует дальнейшего подтверждения, но T-клеточный рецептор сам по себе является перспективной мишенью для разработки терапевтического антитела.

Основным результатом этого исследования было получение цитотоксического химерного (человек–крыса) антитела MA-K2, которое высокоэффективно и специфично связывается с участком β -цепи ТКР, закодированным геном TRBV9. В работе для тестирования цитотоксичности антитела MA-K2 мы использовали метод проточной цитометрии и окрашивание с помощью красителя TO-Pro3readyflow (ThermoFisher; США), который позволяет с высокой точностью разделить живые и мертвые клетки. Такой подход не является общепринятым для оценки антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Так, в литературе описано несколько методов для оценки количества клеток, погибших в результате взаимодействия с цитотоксическим антителом, однако многие из них обладают рядом недостатков. Например, широко применяемый метод при анализе ADCC, основанный на детекции ⁵¹Cr [26], который высвобождается при специфическом лизисе клеток, не обладает достаточной чувствительностью, а также не позволяет оценить долю мертвых клеток в популяции. Это затрудняет его использование в случае, когда целевая фракция клеток составляет 3% и менее в клеточной смеси. Подход, который использовался в данной работе, был недавно успешно применен при оценке цитотоксичности антитела Trastuzumab для детекции менее 10% мертвых клеток как в клеточной культуре, так и в PBMC [27].

Мы предполагаем, что полученное нами антитело можно будет использовать для устранения *in vivo* популяции T-клеток, ассоциированной с анкилозирующим спондилитом. Это должно привести к снижению симптоматического комплекса при АС. Как уже отмечалось, элиминация патологического клона при аутоиммунных заболеваниях является перспективным подходом, а также одной из ступеней к персонализированной медицине. В литературе существуют примеры успешного использования моноклональных антител против V β и для лечения аутоиммунных заболеваний в модельных системах. Так, в модельной системе у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом все аутореактивные клоны T-клеток имели в составе ТКР домен, который кодировался генным сегментом V β 8 (TRBV13). После индукции заболевания пептидом MBP введение моноклонального антитела, специфичного к этому домену, оказывало защитный эффект, в результате которого заболевание не развивалось [28]. Другое моноклональное антитело к V β 8 (KJ16) было использовано для протекции мышей, в модели с коллаген-индуцированным артритом. Введение этого антитела привело к существенному снижению частоты возникновения артрита после индукции заболевания [29].

Следует также отметить, что процент клеток, несущих на своей поверхности ТКР, участок которого кодируется TRBV9, невысок и не превышает 3%. Этот факт позволяет предположить, что при введении антитела против TRBV9 в организм не будет наблюдаться сильного токсического эффекта, вызванного гибелью большого числа клеток и цитокинового релиза («цитокиновый шторм»), как в случае с некоторыми анти-CD3 моноклональными антителами [30].

На сегодняшний день для таргетной терапии применяются моноклональные антитела с различной степенью гуманизации, которая необходима для снижения иммуногенности препарата. Можно выделить три основных типа: химерные (константный домен от человека и варибельный домен мыши), гуманизированные (человеческое антитело и мышинный CDR) и полностью гуманизированное [31]. MA-K2, свойства которого изучались

в данной работе, гуманизировано на 65%. На следующем этапе исследования мы планируем провести направленную гуманизацию МА-K2 и выйти с гуманизованными вариантами антител на эксперименты в *in vivo* системе на приматах.

ВЫВОДЫ

В ходе работы было охарактеризовано четыре химерных моноклональных антитела к TRBV9 (МА-K1, МА-K2, МА-K3, МА-K4), отличающиеся аминокислотными последовательностями гипервариабельного домена

(CDR3). Семейство TRBV9, по литературным данным, ассоциировано с патогенезом АС. На основе биохимических характеристик (Kd, Kdis, специфичности) для дальнейших исследований было выбрано МА-K2, которое обладало высокой специфичностью и цитотоксичностью в отношении клеток-мишеней. В дальнейшем планируется получить гуманизированный вариант антитела и провести исследования *in vivo* на приматах. В случае, если в этих экспериментах удастся количественно элиминировать популяцию Т-клеток, несущую TRBV9, это моноклональное антитело можно рассматривать как инструмент к изучению АС и потенциальный препарат для таргетной терапии АС.

Литература

- Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (1): 243–6.
- Rihs M, Baerlecken N, Wiese B, Schmidt RE, Zeidler H. Intravenous glucocorticoid pulse therapy in active, NSAID refractory axial ankylosing spondylitis: a retrospective analysis spanning 12 months. *J Arthritis*. 2018; (7): 1. DOI: 10.4172/2167-7921.1000266.
- Fujita T, Kutsumi H, Sanuki T, Hayakumo T, Azuma T. Adherence to the preventive strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug- or low-dose aspirin-induced gastrointestinal injuries. *J Gastroenterol*. 2013; (48): 559–73. DOI: 10.1007/s00535-013-0771-8.
- Xu T, Ying T, Wang L, Zhang XD, Wang Y, Kang L et al. A native-like bispecific antibody suppresses the inflammatory cytokine response by simultaneously neutralizing tumor necrosis factor-alpha and interleukin-17A. *Oncotarget*. 2017; 8 (47): 81860–72. DOI: 10.18632/oncotarget.19899.
- van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; (70): 905–8.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1187–93.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. (Hoboken, N.J.). 2015; 67 (10): 2702–12. DOI: 10.1002/art.39257.
- Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee MJ, Rahbar MH, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2013; 65 (10): 2645–54. DOI: 10.1002/art.38070.
- Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF blockers in patients with ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; (74): 1241–48.
- Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382 (9906): 1705–13.
- Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P et al/ Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; (373): 2534–48.
- Helling B, König M, Dälken B, et al. A specific CD4 epitope bound by tregalizumab mediates activation of regulatory T cells by a unique signaling pathway. *Immunity Cell Biol*. 2015; 93 (4): 396–405. DOI: 10.1038/icb.2014.102.
- Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy*. 2016; 8 (8): 889–906.
- König M, Rharbaoui F, Aigner S, Dälken B, Schüttrumpf J. Tregalizumab – A Monoclonal antibody to target regulatory T cells. *Front Immunol*. 2016; (7): 11. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00011.
- Duarte J, Agua-Doce A, Oliveira V, Fonseca JE, Graca L. Modulation of IL-17 and Foxp3 expression in the prevention of autoimmune arthritis in mice. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10558. DOI: 10.1371/journal.pone.0010558.
- Perruche S, Zhang P, Liu Y, Saas P, Bluestone JA, Chen W. CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor-beta from phagocytes digesting apoptotic T cells. *Nat Med*. 2008; 14 (5): 528–35. DOI: 10.1038/nm1749.
- Turner SJ, Doherty PC, McCluskey J, Rossjohn J. Structural determinants of T-cell receptor bias in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; (6): 883–94.
- Lavasani S, Dzhambazov B, Andersson M. Monoclonal antibody against T-cell receptor $\alpha\beta$ induces self-tolerance in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2007; (65): 39–47. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2006.01866.x.
- Qia Q, Liub Y, Chengd Y, Glanville J, Zhanga D, Leec J-Y. et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *PNAS*. 2014; 111 (36): 13139–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409155111>.
- Faham M, Carlton V, Moorhead M, Zheng J, Klinger M, Pepin F. et al. Discovery of T cell receptor β motifs specific to HLA-B27–Positive ankylosing spondylitis by deep Repertoire sequence analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; (69): 774–84. DOI: 10.1002/art.40028.
- Komech E, Pogorelyy M, Egorov E, Britanova O, Rebrikov D, Bochkova A, et al. CD8+ T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2018; 579 (6): 1097–104. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex517>.
- Stewart R, Thom G, Levens M, Güler-Gane G, Holgate R, Rudd PM et al. A variant human IgG1-Fc mediates improved ADCC. *Protein Engineering, Design and Selection*. 2011; 24 (9): 671–8. <https://doi.org/10.1093/protein/gzr015>.
- Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, Staroverov DB, Putintseva EV, Turchaninova MA et al. Dynamics of Individual T Cell Repertoires: From Cord Blood to Centenarians. *J Immunol*. 2016; 196 (12): 5005–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1600005.
- Shugay M, Bagaev DV, Turchaninova MA, Bolotin DA, Britanova OV, Putintseva EV. et al. VDJtools: Unifying Post-analysis of T Cell Receptor Repertoires. *PLoS computational biology*. 2015; (11): e1004503.
- Egorov ES, Kasatskaya SA, Zubov VN, Izraelson M, Nakonechnaya TO, Staroverov DB et al. The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging. *Front Immunol*. 2018; (9): 1618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01618>.
- Brunner KT, Mael J, Cerottini JC, Chapuis B. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51-Cr-labelled

- allogeneic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs. *Immunology*. 1968; 14 (2): 181–96.
27. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, et al. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flow cytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Sci Rep*. 2016; (6): 19772. DOI: 10.1038/srep19772.
 28. Acha-Orbea H, Mitchell DJ, Timmermann L, Wraith DC, Tausch GS, Waldor MK, et al. Limited heterogeneity of T cell receptors from lymphocytes mediating autoimmune encephalomyelitis allows specific immune intervention. *Cell*. 1988; 54 (2): 263–73.
 29. Chiocchia G, Boissier M, Fournier, C. Therapy against murine collagen-induced arthritis with T cell receptor V β -specific antibodies. *Eur J Immunol*. 1991; (21): 2899–905. DOI:10.1002/eji.1830211202.
 30. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5 (5): 499–521.
 31. Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F. The advent of monoclonal antibodies in the treatment of chronic autoimmune diseases. *Neurol Sci*. 2011; 31 (Suppl 3): 283–288. DOI 10.1007/s10072-010-0382-6.

References

1. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (1): 243–6.
2. Rühl M, Baerlecken N, Wiese B, Schmidt RE, Zeidler H. Intravenous glucocorticoid pulse therapy in active, NSAID refractory axial ankylosing spondylitis: a retrospective analysis spanning 12 months. *J Arthritis*. 2018; (7): 1. DOI: 10.4172/2167-7921.1000266.
3. Fujita T, Kutsumi H, Sanuki T, Hayakumo T, Azuma T. Adherence to the preventive strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug- or low-dose aspirin-induced gastrointestinal injuries. *J Gastroenterol*. 2013; (48): 559–73. DOI: 10.1007/s00535-013-0771-8.
4. Xu T, Ying T, Wang L, Zhang XD, Wang Y, Kang L et al. A native-like bispecific antibody suppresses the inflammatory cytokine response by simultaneously neutralizing tumor necrosis factor- α and interleukin-17A. *Oncotarget*. 2017; 8 (47): 81860–72. DOI: 10.18632/oncotarget.19899.
5. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; (70): 905–8.
6. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1187–93.
7. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. (Hoboken, N.J.). 2015; 67 (10): 2702–12. DOI: 10.1002/art.39257.
8. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee MJ, Rahbar MH, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumat*. 2013; 65 (10): 2645–54. DOI: 10.1002/art.38070.
9. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF blockers in patients with ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; (74): 1241–48.
10. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382 (9906): 1705–13.
11. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P et al/ Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; (373): 2534–48.
12. Helling B, König M, Dälken B, et al. A specific CD4 epitope bound by tregalizumab mediates activation of regulatory T cells by a unique signaling pathway. *Immunol Cell Biol*. 2015; 93 (4): 396–405. DOI: 10.1038/icb.2014.102.
13. Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy*. 2016; 8 (8): 889–906.
14. König M, Rharbaoui F, Aigner S, Dälken B, Schüttrumpf J. Tregalizumab — A Monoclonal antibody to target regulatory T cells. *Front Immunol*. 2016; (7): 11. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00011.
15. Duarte J, Agua-Doce A, Oliveira V, Fonseca JE, Graca L. Modulation of IL-17 and Foxp3 expression in the prevention of autoimmune arthritis in mice. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10558. DOI: 10.1371/journal.pone.0010558.
16. Perruche S, Zhang P, Liu Y, Saas P, Bluestone JA, Chen W. CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor-beta from phagocytes digesting apoptotic T cells. *Nat Med*. 2008; 14 (5): 528–35. DOI: 10.1038/nm1749.
17. Turner SJ, Doherty PC, McCluskey J, Rossjohn J. Structural determinants of T-cell receptor bias in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; (6): 883–94.
18. Lavasani S, Dzhambazov B, Andersson M. Monoclonal antibody against T-cell receptor $\alpha\beta$ induces self-tolerance in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2007; (65): 39–47. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2006.01866.x.
19. Qia Q, Liub Y, Chengd Y, Glanvillec J, Zhanga D, Leec J-Y, et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *PNAS*. 2014; 111 (36): 13139–44. [https://DOI.org/10.1073/pnas.1409155111](https://doi.org/10.1073/pnas.1409155111).
20. Faham M, Carlton V, Moorhead M, Zheng J, Klinger M, Pepin F, et al. Discovery of T cell receptor β motifs specific to HLA-B27–Positive ankylosing spondylitis by deep Repertoire sequence analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; (69): 774–84. DOI: 10.1002/art.40028.
21. Komech E, Pogorelyy M, Egorov E, Britanova O, Rebrikov D, Bochkova A, et al. CD8+ T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2018; 57 (6): 1097–104. [https://DOI.org/10.1093/rheumatology/kex517](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex517).
22. Stewart R, Thom G, Levens M, Güler-Gane G, Holgate R, Rudd PM et al. A variant human IgG1-Fc mediates improved ADCC. *Protein Engineering, Design and Selection*. 2011; 24 (9): 671–8. [https://DOI.org/10.1093/protein/gzr015](https://doi.org/10.1093/protein/gzr015).
23. Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, Staroverov DB, Putintseva EV, Turchaninova MA et al. Dynamics of Individual T Cell Repertoires: From Cord Blood to Centenarians. *J Immunol*. 2016; 15, 196 (12): 5005–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1600005.
24. Shugay M, Bagaev DV, Turchaninova MA, Bolotin DA, Britanova OV, Putintseva EV, et al. VDJtools: Unifying Post-analysis of T Cell Receptor Repertoires. *PLoS computational biology*. 2015; (11): e1004503.
25. Egorov ES, Kasatskaya SA, Zubov VN, Izraelson M, Nakonechnaya TO, Staroverov DB et al. The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging. *Front Immunol*. 2018; (9): 1618. [https://DOI.org/10.3389/fimmu.2018.01618](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01618).
26. Brunner KT, Mael J, Cerottini JC, Chapuis B. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51-Cr-labelled

- allogeneic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs. *Immunology*. 1968; 14 (2): 181–96.
27. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, et al. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flow cytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Sci Rep*. 2016; (6): 19772. DOI: 10.1038/srep19772.
28. Acha-Orbea H, Mitchell DJ, Timmermann L, Wraith DC, Tausch GS, Waldor MK, et al. Limited heterogeneity of T cell receptors from lymphocytes mediating autoimmune encephalomyelitis allows specific immune intervention. *Cell*. 1988; 54 (2): 263–73.
29. Chiocchia G, Boissier M, Fournier C. Therapy against murine collagen-induced arthritis with T cell receptor V β -specific antibodies. *Eur J Immunol*. 1991; (21): 2899–905. DOI:10.1002/eji.1830211202.
30. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5 (5): 499–521.
31. Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F. The advent of monoclonal antibodies in the treatment of chronic autoimmune diseases. *Neurol Sci*. 2011; 31 (Suppl 3): 283–288. DOI 10.1007/s10072-010-0382-6.

ТАРГЕТНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А. О. Аверкова¹✉, В. А. Бражник^{1,2}, Г. И. Спешилов^{3,4}, А. А. Рогожина¹, О. С. Королева¹, Е. А. Зубова², А. С. Галявич⁵, С. Н. Терещенко⁶, О. И. Боева⁷, Д. А. Затеищиков^{1,2}

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Городская клиническая больница № 51, Москва

³ Институт проблем передачи информации имени А. А. Харкевича РАН, Москва

⁴ ООО «Ридсенс», Троицкий наноцентр ФИОП «Роснано», Москва

⁵ Казанский государственный медицинский университет, Казань

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва

⁷ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Истинная распространенность генетических вариантов, стоящих за развитием семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и характерных для каждой популяции, остается неизвестной. Целью работы было определение спектра патологических генетических вариантов у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с клинически диагностированной СГХС с помощью таргетного секвенирования. Были отобраны 38 из 2081 пациентов двух многоцентровых наблюдательных исследований больных ОКС (2004–2007; 2014–2016 гг.) возрастом ≤ 55 лет (мужчины) и ≤ 60 лет (женщины) с СГХС, клинически диагностированной по критериям Голландской сети липидных клиник и критериям регистра Simon Broome. Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью таргетного секвенирования следующего поколения: сначала секвенировали 3 гена, ассоциированные с СГХС: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*; при отсутствии значимых изменений панель расширяли. Из 38 пациентов у 24 (63,2%) были выявлены генетические изменения, которые могли обусловить клинические проявления СГХС и раннюю манифестацию ишемической болезни сердца. Все пациенты являлись гетерозиготными носителями генетических вариантов. Выявлены варианты в трех основных генах (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), связанных с СГХС, и редкие варианты в других генах системы липидного обмена (*APOE*, *ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *LPL*, *ANGPTL3*, *MTTP*). Пять генетических вариантов описаны впервые: патогенный вариант p.Val273_Cys313del гена *LDLR*; вероятно патогенный вариант p.Arg160His гена *APOE*; варианты неуточненной клинической значимости p.Glu612Lys и c.*415G>A гена *PCSK9*; вариант p.Ala776Ser гена *LDLR*. Таким образом, использование клинических критериев позволяет выявить среди пациентов с ОКС и СГХС носителей мутаций не только «классических» генов, связанных с СГХС, но и редких, способных приводить к фенотипическим проявлениям СГХС.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром, генетическое обследование, нарушение липидного обмена, таргетное секвенирование

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Олеговна Аверкова
ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, г. Москва, 121359; avek@mail.ru

Статья получена: 30.09.2018 **Статья принята к печати:** 05.11.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.061

TARGETED SEQUENCING IN PATIENTS WITH CLINICALLY DIAGNOSED HEREDITARY LIPID METABOLISM DISORDER AND ACUTE CORONARY SYNDROME

Averkova AO¹✉, Brazhnik VA^{1,2}, Speshilov GI^{3,4}, Rogozhina AA¹, Koroleva OS¹, Zubova EA², Galyavich AS⁵, Tereshenko SN⁶, Boyeva OI⁷, Zateyshchikov DA^{1,2}

¹ Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

² City Clinical Hospital No 51, Moscow

³ Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, RAS, Moscow

⁴ ReadSense OOO, Troitsk Center for Nanotechnologies of Rusnano Foundation for Nanotechnology Infrastructure and Educational Projects, Moscow

⁵ Kazan State Medical University, Kazan

⁶ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

⁷ Stavropol State Medical University, Stavropol

The actual prevalence of genetic variants causing familial hypercholesterolemia (FH) in every population remains unknown. The aim of this work was to determine the spectrum of pathogenic variants in patients with acute coronary syndrome (ACS) and clinically diagnosed FH using targeted sequencing. We selected 38 patients with ACS from the sample of 2,081 participants of two multicenter observational studies (2004–2007; 2014–2016) who had a clinical diagnosis of FH based on the Dutch Lipid Clinic Network score and Simon Broome criteria. The men and women included in the study were ≤ 55 and ≤ 60 years of age, respectively. Molecular genetic screening was done by targeted next-generation sequencing. We started by sequencing 3 genes associated with FH, including *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9*. If no relevant variants were detected, the panel was expanded. Of 38 patients, 24 (63.2%) were shown to have mutations that could cause clinical manifestations of FH and premature coronary artery disease. All patients were heterozygous carriers. Mutations were detected in three “classic” genes *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* associated with FH, as well as in other genes involved in lipid metabolism, such as *APOE*, *ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *LPL*, *ANGPTL3*, and *MTTP*. Five variants detected in our study sample had not been described previously: the pathogenic p.Val273_Cys313del variant of the *LDLR* gene, the likely pathogenic p.Arg160His variant in the *APOE* gene, two variants of uncertain significance p.Glu612Lys and c.*415G>A in the *PCSK9* gene, and the mutant variant p.Ala776Ser in the *LDLR* gene. We conclude that the use of clinical diagnostic criteria in patients with ACS and FH enables identification of carriers of both “classic” mutations associated with FH and rare genetic variants that can be phenotypically expressed as FH.

Keywords: familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, genetic testing, lipid metabolism disorder, targeted sequencing

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasia O. Averkova
Marshala Timoshenko 19, b. 1A, Moscow, 121359; avek@mail.ru

Received: 30.09.2018 **Accepted:** 05.11.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.061

Среди наследственных нарушений липидного обмена семейная гиперхолестеринемия (СГХС) служит одной из наиболее известных причин ранней манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) и ведет к двадцатикратному повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Это самое распространенное моногенное нарушение липидного обмена с аутосомно-доминантным типом наследования, ведущее к повышению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Большинство (60–80%) больных гетерозиготной формой СГХС, определенной клинически, являются носителями мутаций в гене рецептора ЛНП (*LDLR*); в разных географических регионах преобладают различные мутации. В результате происходит уменьшение количества молекул рецептора ЛНП (ЛНПР) или снижение активности ЛНПР. Ген *LDLR* расположен в коротком плече 19 хромосомы и состоит из 18 экзонов, транскрипция и трансляция которых приводит к синтезу 5 доменов, формирующих на поверхности клетки ЛНПР [2]. Около 5–10% больных гетерозиготной формой СГХС являются носителями мутаций гена *APOB*, что проявляется фенотипически менее выраженным повышением уровня холестерина, чем в случае мутаций *LDLR*, и эти мутации более распространены у жителей центральной Европы, чем в других регионах [3]. Дефект белка апоВ100 на частицах ЛНП препятствует их связыванию с ЛНПР. Ген картирован на хромосоме 2p и включает 29 экзонов [2]. Мутации приобретения функции (*gain-of-function*, GOF) гена пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*) представляют собой третью основную причину развития аутосомно-доминантной СГХС, обуславливая менее 1% случаев СГХС в большинстве исследованных популяций. Они приводят к ускоренной интенилизации и разрушению ЛНПР и уменьшению количества молекул ЛНПР. Ген *PCSK9* расположен в малом плече хромосомы 1p32 и содержит 12 экзонов и 11 интронов [4, 5]. Очень редко причиной развития СГХС являются мутации в других генах, участвующих в обмене липидов [3]. Нередко пациенты оказываются носителями двух мутаций в генах, ассоциированных с СГХС. Однако у 20–40% больных с клинически диагностированной СГХС причинную мутацию выявить не удается.

Целью работы было определение спектра патологических вариантов генов системы липидного обмена у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с клинически диагностированной СГХС с помощью таргетного секвенирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные больных, отобранных из 2081 участника двух многоцентровых (4 центра в трех городах — Москва, Казань, Ставрополь) наблюдательных исследований больных с ОКС, включение в которые проходило с 2004 по 2007 и с 2014 по 2016 г. Протокол исследования подробно описан ранее [6]. Проведение исследования одобрено решением заседания этического комитета ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ (протокол № 14/14 от 20 октября 2014 г.

Для данной работы из первого периода набора отобрано 326 больных, из второго — 374. В течение первого периода набора критериями включения пациентов были: «раннее» развитие ОКС (в возрасте ≤ 55 лет у мужчин и ≤ 60 лет у

женщин); развитие ОКС не ранее 10 дней до индексной госпитализации; наличие СГХС, диагностированной по критериям Голландской сети липидных клиник (КГСЛК) и регистра Simon Broome [7, 8]; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения во время второго периода: те же плюс необходимость проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) вне зависимости от итогового решения о его проведении у пациентов с ОКС.

СГХС диагностировали по критериям КГСЛК и регистра Simon Broome. По КГСЛК учитывается отягощенная наследственность, раннее развитие ИБС у самого больного, данные осмотра (сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы), а также уровень ЛНП. При оценке данных, если больной набирает больше 8 баллов, речь идет об определенной СГХС, 6–8 баллов говорят о вероятной СГХС, 3–5 баллов свидетельствуют о возможной СГХС, а менее 3 баллов — диагноз СГХС маловероятен [7]. Согласно критериям регистра Simon Broome, выявление СГХС основывается на индивидуальной оценке уровня общего холестерина и ЛНП в зависимости от возраста больного и степени родства с тем, у кого этот уровень также повышен. В клинической практике, согласно данным критериям, возможна диагностика лишь возможной СГХС, так как диагноз определенной СГХС требует выявления причинной мутации [8].

Для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны 38 пациентов по следующему алгоритму. Первая часть исследования: все пациенты, набравшие ≥ 5 баллов по КГСЛК, и все набравшие 4 балла по КГСЛК + пациенты с СГХС, диагностированной по регистру Simon Broome (всего 10 человек). Вторая часть исследования: все набравшие ≥ 5 баллов по КГСЛК + пациенты с СГХС, диагностированной по регистру Simon Broome, и с отягощенной наследственностью (всего 24 человека). Из второй части исследования в анализ были также включены 4 пациента, которые в индексную госпитализацию не подходили под критерий наличия «раннего» ОКС, однако у которых был известен факт ранней манифестации ИБС (≥ 6 баллов по КГСЛК и 5 баллов по КГСЛК + отягощенная наследственность).

Молекулярно-генетическое исследование проводили в генетической лаборатории ООО «Ридсенс» (Москва). Выделение ДНК выполняли посредством наборов для выделения геномной ДНК из крови на спин-колонках К-Сорб (Синтол; Россия). Синтез ДНК-библиотек из ДНК образцов для последующего секвенирования на секвенаторе нового поколения Illumina MiSeq (Illumina, США) производили с использованием набора NEB Next Ultra (NEB; США). Обогащение целевыми фрагментами генов (кодирующими областями) с использованием методики селективного захвата участков ДНК с помощью синтезированных зондов проводили с использованием таргетной синтетической панели обогащения NimbleGen (Roche; США). Проверку качества амплифицированной обогащенной ДНК-библиотеки выполняли провометодом капиллярного гель-электрофореза с использованием прибора BioAnalyzer 2100 (Roche; Швейцария). Контроль качества амплифицированной обогащенной ДНК-библиотеки производили с использованием ДНК-флуориметра Qubit (Invitrogen; США) и капиллярного электрофореза BioAnalyzer (Agilent; США). Далее проводили запуск секвенатора Illumina MiSeq в соответствии с рекомендациями производителя с использованием набора реактивов на 300 циклов (MiSeq 300 cycles v2).

Сначала во всех исследуемых образцах проводили исследование трех генов, ассоциированных с СГХС: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Затем при отсутствии значимых генетических изменений панель расширили к исследованию следующих генов, ассоциированных с обменом липидов: *APOA1*, *APOA5*, *APOC2*, *APOE*, *APOC3*, *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *CEL*, *CH25H*, *CPT2*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *INSIG2*, *LCAT*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LMF1*, *LPA*, *LPL*, *MTTP*, *NPC1L1*, *PNPLA2*, *PPARA*, *SAR1B*.

Проверка качества панели зондов включала следующие стадии для каждого из образцов: картирование прочтений секвенирования на референсный геном человека (сборка GRCh37.p13 hg19), расчет эффективности покрытия на основе данных о целевых фрагментах (для анализа брали нуклеотиды с минимальным покрытием 20x), используемых для синтеза зондов, поиск целевых мутаций в рамках панели обогащения, аннотацию найденных мутаций с помощью баз данных (HGMD, COSMIC, ClinVar, 1000 GenomesProject, dbSNP, ExAC), оценку консервативности замен с помощью методов моделирования (POLYPHEN, SIFT, MUTATION TASTER, FATMM, CADD, DANN, EIGEN). Аннотацию вариаций проводили в соответствии с рекомендациями ACMG [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты с выявленными изменениями гетерозиготны. По результатам проведенного обследования, мутации в трех «классических» генах, ответственных за развитие СГХС, были выявлены у 11 пациентов.

Среди них три патогенных и вероятно патогенных варианта в гене *LDLR*, а также один с неуточненной клинической значимостью. Патогенная мутация p.Val273_Cys313del ранее не описана и приводит к делеции внутри рамки считывания в области 6 экзона, в результате чего в ЛНПР отсутствует домен класса A7 в N-концевом участке [10]. Данная мутация относится к третьему классу мутаций гена *LDLR*, ведущих к синтезу рецептора с нарушением его связывания с ЛНП. Мутация g.11218068_11218190del с той же аминокислотной заменой описана Usifo и соавторами [11]. Ранее не была описана мутация неуточненной клинической значимости p.Ala776Ser, расположенная в 16-м экзоне. Редкие миссенс-варианты данной локализации распространены в общей популяции, и большинство из них классифицируются как непатогенные, однако полностью исключить фенотип гиперхолестеринемии не представляется возможным [12]. Вероятно патогенная мутация p.Gly20Arg гена *LDLR* встречалась у двух пациентов. Патогенный вариант p.Glu208Lys описан у одного больного.

В гене *APOB* выявлены патогенные и вероятно патогенные мутации у двоих пациентов и еще у двоих обнаружены мутации неуточненной клинической значимости. Встречаемость всех определенных вариантов в общей популяции составляет менее 1%.

В гене *PCSK9* обнаружены ранее не описанные мутации неуточненной клинической значимости у двоих обследованных. Мутация p.Glu612Lys расположена в 11-м экзоне. Известно о связи мутаций в этом функциональном домене (цистеин-гистидин-обогащенный C-концевой домен) с СГХС. В частности, имеется модифицирующее влияние подобных генетических вариантов на пациентов, являющихся носителями мутаций в гене *LDLR* (важно отметить, что обследованный нами больной также является носителем вероятно патогенной мутации p.Gly20Arg

гена *LDLR*) [13]. Мутация с.*415G>A расположена в 12-м экзоне. Это нетранслируемый участок, который содержит элементы, отвечающие за экспрессию гена. Однако оценить функциональные последствия такого рода генетических изменений не представляется возможным.

У пациентов с клинически диагностированной СГХС встречались мутации и в других генах, участвующих в липидном обмене. Наиболее широко представлены изменения в гене *APOE*; в нем были выявлены мутации у двоих пациентов. В частности, у одного из них имелась вероятно патогенная ранее не описанная мутация p.Arg160His с локализацией в 4-м экзоне. Этот участок отвечает за связывание липопротеина *APOE* с ЛНПР, и уже известно об ассоциации вариантов данной локализации (с аналогичной аминокислотной заменой) с развитием аутосомно-доминантной семейной дисбеталипротеинемии [14]. Кроме того, у четверых пациентов имелся один и тот же полиморфизм гена *APOE*, отвечающий за образование атерогенной изоформы ε4 аполипопротеина E (в одном из случаев одновременно с носительством мутации гена *APOB* неуточненной клинической значимости p.Ala4002Val).

У троих пациентов были обнаружены мутации в гене *ABCA1*, из них одна патогенная и две вероятно патогенные, обуславливающие сниженный уровень ЛВП. У двоих обследованных имелись мутации в гене *ABCG8*: патогенная и неуточненной клинической значимости, для которых описана связь с ситостеролемией [15]. Один больной имел вероятно патогенную мутацию в гене *ABCG5*, один — вероятно патогенную мутацию гена *LPL*, еще у одного была патогенная мутация в гене *ANGPTL3* и у одного — мутация неуточненной клинической значимости в гене *MTTP*.

Таким образом, из 38 пациентов с клинически диагностированной СГХС у 24 (63,2%) были выявлены генетические изменения, которые могли бы обусловить клинические проявления СГХС и раннюю манифестацию ИБС. Среди них 5 ранее описаны не были.

Результаты проведенного обследования представлены в таблице и на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота встречаемости СГХС в общей популяции составляет 0,2–0,5%, а среди пациентов с ОКС может достигать 8%, в связи с чем ее адекватная диагностика именно в этой группе пациентов на сегодняшний день представляется актуальной проблемой, так как дает возможность своевременного назначения соответствующей липидснижающей терапии и проведения каскадного скрининга [16, 17]. Изучение распространенности различных мутаций, вызывающих развитие СГХС, в российской популяции находится только на начальном этапе [18]. Однако известно о крайней гетерогенности и отсутствии эффекта основателя, что было выявлено исследователями из Санкт-Петербурга [19]. В частности, в обследованной ими группе больных с СГХС (без ОКС) не было обнаружено носителей мутации гена *APOB*. Еще в одном из исследований, проведенном также на северо-западе России, не выявлено мутаций в гене *APOB* [20]. В нашей выборке больных с «ранним» развитием ОКС мутации в генах *LDLR* и *APOB* представлены почти в одинаковой степени (четыре мутации гена *LDLR*, из которых три патогенных/вероятно патогенных, а одна встречается у двух пациентов; четыре мутации *APOB*, из которых две патогенных/вероятно патогенных). Обращает также на себя внимание выявление в обследованной

Таблица. Результаты секвенирования пациентов с «ранним» развитием ОКС и клинически диагностированной СГХС

N	Пол	Возраст	Наследственность	ЛНП, ммоль/л	КГСЛК, баллы	СГХС Simon Broome	Результат	Патогенность варианта	Популяционная частота
1	Ж	48	+	9,6	11	+	Ген <i>LDLR</i> p.Val273_Cys313del; c.817+303_940+943del	Патогенный	Не описана
2	М	53	-	9,1	11	+	Не обнаружено	-	-
3	М	46	+	6,9	8	+	1. Ген <i>LDLR</i> p.Gly20Arg; c.58G>A 2. Ген <i>PCSK9</i> p.Glu612Lys; c.1834G>A	1. Вероятно патогенный 2. Неуточненной клинической значимости	1. < 1% 2. Не описан
4	Ж	51	+	5,9	6	+	Полиморфизм гена <i>APOE</i> p.Cys130Arg; c.388T>C; изоформа apoE4	Модифицирующий фактор	> 1%
5	М	46	+	5,6	6	+	Не обнаружено	-	-
6	М	49	+	5,1	6	+	Не обнаружено	-	-
7	Ж	57	+	5,7	6	+	Ген <i>LDLR</i> p.Ala776Ser; c.2326G>T	Неуточненной клинической значимости	Не описан
8	Ж	59	+	5,2	6	+	Не обнаружено	-	-
9	М	52	+	6,2	6	+	1. Полиморфизм гена <i>APOE</i> p.Cys130Arg; c.388T>C; изоформа apoE4 2. Ген <i>APOB</i> p.Ala4002Val; c.12005C>T	1. Модифицирующий фактор 2. Неуточненной клинической значимости	1. > 1% 2. < 1%
10	М	55	+	6,2	6	+	Ген <i>PCSK9</i> c.*415G>A	Неуточненной клинической значимости	Не описан
11	М	54	+	6,5	6	+	Ген <i>ABCG8</i> p.Ala642Thr; c.G1924A	Неуточненной клинической значимости	< 1%
12	М	54	+	5,1	6	+	Не обнаружено	-	-
13	М	36	+	5,6	6	-	Ген <i>APOE</i> p.Arg180Cys; c.C538T	Вероятно патогенный	< 1%
14	М	34	Неизвестна	5,4	5	+	Полиморфизм гена <i>APOE</i> p.Cys130Arg; c.388T>C; изоформа apoE4	Модифицирующий фактор	> 1%
15	М	53	Неизвестна	5,2	5	+	Не обнаружено	-	-
16	Ж	56	Неизвестна	5,5	5	-	Не обнаружено	-	-
17	М	44	-	5,8	5	+	Ген <i>LDLR</i> p.Gly20Arg; c.58G>A	Вероятно патогенный	< 1%
18	М	50	-	5,1	5	+	Не обнаружено	-	-
19	Ж	58	-	5,0	5	-	Ген <i>APOE</i> p.Arg160His; c.479G>A	Вероятно патогенный	Не описана
20	М	55	-	6,3	5	-	Не обнаружено	-	-
21	М	51	+	4,0	4	+	Полиморфизм гена <i>APOE</i> p.Cys130Arg; c.388T>C; изоформа apoE4	Модифицирующий фактор	> 1%
22	Ж	57	+	4,0	4	+	Ген <i>ABCA1</i> p.Pro85Leu; c.C254T	Вероятно патогенный	< 1%
23	М	43	+	4,9	4	+	Ген <i>LPL</i> p.Thr379Ile; c.C1136T	Вероятно патогенный	< 1%
24	М	53	+	4,6	4	+	Ген <i>LDLR</i> p.Glu208Lys; c.G622A	Патогенный	< 1%
25	М	47	+	5,4	6	+	Ген <i>ANGPTL3</i> p.Asn147*; c.431_434del	Патогенный, семейная гипобеталипопротеинемия	< 1%
26	Ж	54	+	5,0	6	+	Не обнаружено	-	-
27	М	39	+	5,3	6	+	Ген <i>ABCG5</i> p.Gly27Ala; c.G80C	Вероятно патогенный, сидостеролемиа/ гиперхолестеринемия	< 1%
28	М	46	+	6,5	6	+	Ген <i>MTP</i> p.Leu838Phe; c.G2514C	Неуточненной клинической значимости	< 1%
29	М	45	+	5,0	6	+	Не обнаружено	-	-
30	М	42	+	4,8	6	-	Не обнаружено	-	-
31	М	51	Неизвестна	5,2	5	+	Ген <i>ABCG8</i> p.Leu572Pro; c.T1715C	Патогенный, сидостеролемиа	< 1%
32	Ж	47	Неизвестна	5,7	5	-	Ген <i>APOB</i> p.Val4265Ala; c.T12794C	Вероятно патогенный	< 1%
33	М	48	-	4,9	5	-	Не обнаружено	-	-
34	Ж	59	+	4,9	4	+	Ген <i>ABCA1</i> p.Val399Ala; c.T1196C	Патогенный, врожденный дефицит ЛВП	< 1%
35	М	56	+	6,5	7	-	Не обнаружено	-	-
36	М	64	+	5,0	6	+	Ген <i>APOB</i> p.Ser3279Gly; c.A9835G	Вероятно патогенный	< 1%
37	М	57	+	5,8	6	+	Ген <i>APOB</i> p.Asn2971Thr; c.A8912C	Неуточненной клинической значимости	< 1%
38	Ж	64	+	5,6	5	-	Ген <i>ABCA1</i> p.Arg496Trp; c.C1486T	Вероятно патогенный, врожденный дефицит ЛВП	< 1%

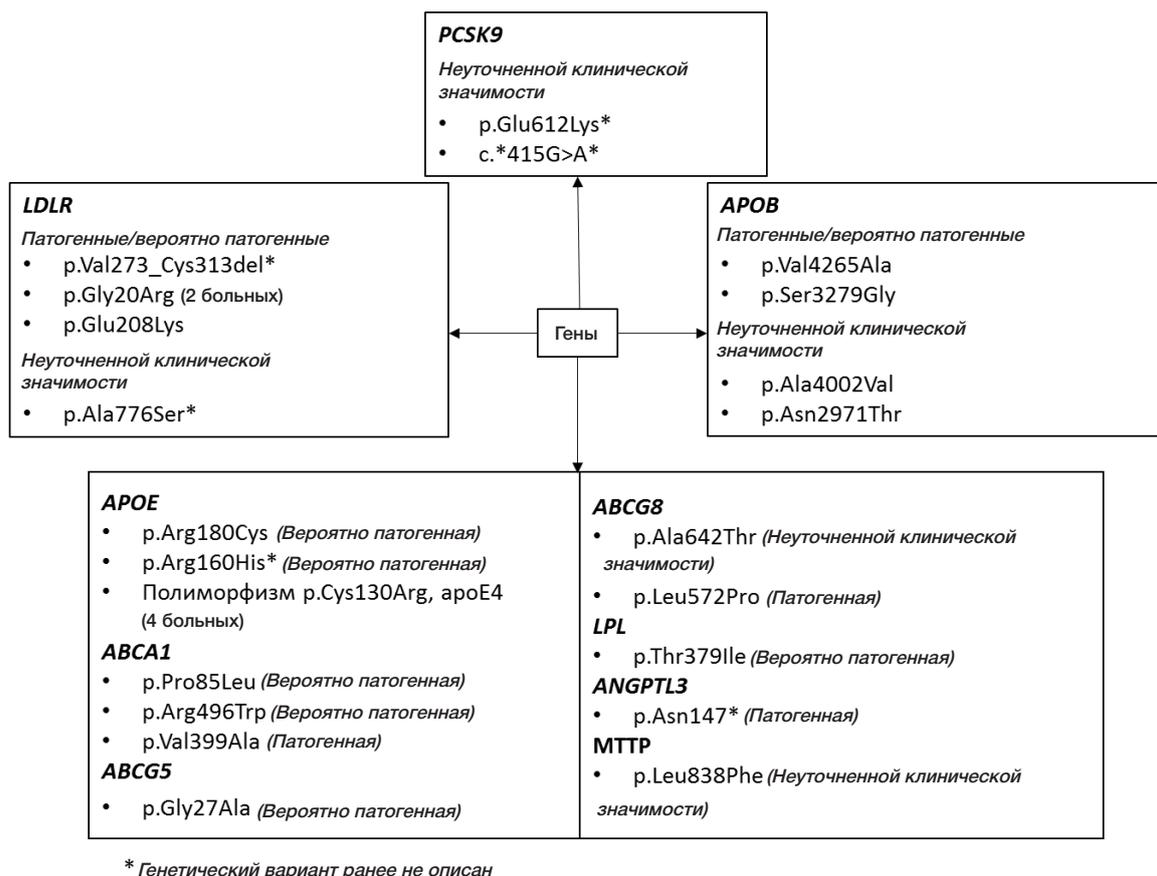


Рис. 1. Генетические варианты, ассоциированные с клинически диагностированной СГХС у больных «ранним» ОКС

нами группе двух больных с фенотипом СГХС, которые являются носителями мутаций с неизвестной клинической значимостью в гене *PCSK9*. На сегодняшний день в России описание случаев мутаций *PCSK9* пока единично [21]. Все известные патологические варианты гена *PCSK9* являются чрезвычайно редкими и имеют аллельную частоту менее 0,1% в общей популяции [22]. Распределение в общей популяции однонуклеотидных полиморфизмов, мало влияющих на обмен холестерина, такое, что у большинства наблюдается баланс между аллелями, повышающими и снижающими уровень ЛНП. У людей же, находящихся в крайних точках этого распределения, имеется наследственно обусловленное преобладание аллелей, повышающих уровень ЛНП, которые кумулятивно могут приводить к достижению значений ЛНП, характерных для гетерозиготной СГХС. Одним из самых характерных и изученных примеров такого полиморфизма является полиморфизм гена *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$, когда у носителей $\epsilon 4$ риск ИБС в несколько раз выше [23, 24]. Известно об ассоциации носительства генотипа изоформ $\epsilon 4$ полиморфного маркера p.Cys130Arg с развитием СГХС в популяции России [25], что подтверждается и нашими данными, где этот полиморфизм обнаружен у четверых больных. Важно также обратить внимание на широкую представленность редких мутаций в других генах липидного обмена (*APOE*, *ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *LPL*, *ANGPTL3*, *MTPP*), что может указывать на возможно иную распространенность мутаций в популяции больных

с «ранним» развитием ОКС и СГХС в России. Среди обследованных у пациентки № 1 (см. таблицу) ранее не описанная мутация p.Val273_Cys313del в гене *LDLR* носила определенно патогенный характер [11]. Был проведен каскадный скрининг у дочери пробанда (известно о повышении у нее уровня общего холестерина), не выявивший носительства патологического варианта гена. Итак, из 38 обследованных у 14 пациентов (36,8%) выявленные генетические варианты носили патогенный и вероятно патогенный характер, а у 10 (26,3%) имели неуточненную клиническую значимость. Данные о частоте встречаемости генетических вариантов, связанных с СГХС именно у больных с «ранним» ОКС, в литературе не описаны, однако, согласно исследованию ряда авторов, проводивших таргетное секвенирование у 104 пациентов с клинически диагностированной СГХС, были выявлены патологические варианты как в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, так и в редких генах системы липидного обмена у 67% обследованных с определенной СГХС [26].

Выводы

Использование клинических критериев позволяет с помощью последующего таргетного секвенирования выявить среди пациентов с ОКС и СГХС носителей патологических генетических вариантов не только в «классических» генах, связанных с СГХС, но и в редких, которые, возможно, ассоциированы с фенотипическими проявлениями СГХС.

Литература

- Braenne I, Kleinecke M, Reiz B, Graf E, Strom T, Wieland T et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (2): 191–7.
- Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports.* 2017; 19 (5): 1–8.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017; (3): 1–20.
- Ouguerram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M et al. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004; 24 (8): 1448–53.
- Sun H, Samarghandi A, Zhang N, Yao Z, Xiong M, Teng BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2012; 32 (7): 1585–95.
- Затейщиков Д. А., Волкова Э. Г., Гузь И. О., Евдокимова М. А., Асейчева О. Ю., Галявич А. С. и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным Российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования. *Фарматека.* 2009; (12): 109–13.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
- Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *British Medical Journal.* 2008; (337): 1095.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–424.
- Аверкова А. О., Бражник В. А., Королева О. С., Зубова Е. А., Рогожина А. А., Хасанов Н. Р. и др. Особенности поражения коронарного русла и течения острого коронарного синдрома у молодых больных с семейной гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. Приложение.* 2017; 6 (4): 9.
- Usifo E, Leigh SEA, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Familial Hypercholesterolemia Variant Database: Update and Pathological Assessment. *Annals of Human Genetics.* 2012; 76 (5): 387–401.
- Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalu AB, Noto D, Fasano T et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013; 227 (2): 342–8.
- Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalu AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2006; 186 (2): 433–40.
- Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, MBou F, Girardet JP, Tounian PA et al. Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. *Journal of Lipid Research.* 2016; 57 (3): 482–91.
- Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet.* 2001; 69 (2): 278–90.
- De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015; 241 (1): 169–75.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal.* 2013; 34 (45): 3478–90a.
- Ежов М. В., Сергиенко И. В., Дупляков Д. В., Абашина О. Е., Качковский М. А., Шапошник И. И. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; (2): 5–15.
- Захарова Ф. М., Татищева Ю. А., Голубков В. И., Липовецкий Б. М., Константинов В. О., Денисенко А. Д. и др. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя. *Генетика.* 2007; 43 (9): 1255–62.
- Корнева В. А., Богословская Т. Ю., Кузнецова Т. Ю., Мандельштам М. Ю., Васильев Б. В. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Клиническая медицина.* 2014; (7): 49–53.
- Шахтшнейдер Е. В., Макаренкова К. В., Астракова К. С., Иваношук Д. Е., Орлов П. С., Рагино Ю. И. и др. Таргетное секвенирование гена PCSK9 у пациентов семейной гиперхолестеринемией в России. *Кардиология.* 2017; (6): 46–51.
- Kosenko T, Golder M, Leblond G, Weng W, Lagace TA. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *The Journal of biological chemistry.* 2013; 288 (12): 8279–88.
- Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlborn A et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Jama.* 2007; 298 (11): 1300–11.
- Luo JQ, Ren H, Banh HL, Liu MZ, Xu P, Fang PF et al. The Associations between Apolipoprotein E Gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in physiology.* 2017; (8): 1031.
- Shakhtshneider EV, Ragino YI, Chernjavski AM, Kulikov IV, Ivanova MV, Voevoda MI. Apolipoprotein E gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis in Siberia. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2011; 150 (3): 355–8.
- Vandrovcova J, Thomas ER, Atanur SS, Norsworthy PJ, Neuwirth C, Tan Y et al. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med.* 2013; 15 (12): 948–57.

References

- Braenne I, Kleinecke M, Reiz B, Graf E, Strom T, Wieland T et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (2): 191–7.
- Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports.* 2017; 19(5): 1–8.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017; (3): 1–20.
- Ouguerram K, Chetiveaux M, Zair Y, Costet P, Abifadel M, Varret M et al. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004; 24 (8): 1448–53.

5. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, Yao Z, Xiong M, Teng BB. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32 (7): 1585–95.
6. Zatejshnikov DA, Volkova JeG, Guz IO, Evdokimova MA, Asejcheva OJu, Galjavich AS i dr. Lechenie bol'nyh, perenessih ostryj koronarnyj sindrom, po dannym Rossijskogo mnogocentrovogo prospektivnogo nabljudatel'nogo issledovanija. *Farmateka*. 2009; (12): 109–13.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart Journal*. 2016; 37 (39): 2999–3058.
8. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2008; (337): 1095.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–24.
10. Averkova AO, Brazhnik VA, Koroleva OS, Zubova EA, Rogozhina AA, Hasanov NR et al. Osobennosti porazheniya koronarnogo rusla i techeniya ostrogo koronarnogo sindroma u molodyh bol'nyh s semejnoy giperlipidemiej po dannym nablyudatel'nogo proekta ORAKUL II. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Prilozhenie*. 2017; 6 (4): 9.
11. Usifo E, Leigh SEA, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Familial Hypercholesterolemia Variant Database: Update and Pathological Assessment. *Annals of Human Genetics*. 2012; 76 (5): 387–401.
12. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalu AB, Noto D, Fasano T et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013; 227 (2): 342–8.
13. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalu AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006; 186 (2): 433–40.
14. Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, MBou F, Girardet JP, Tounian PA et al. Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. *Journal of lipid research*. 2016; 57 (3): 482–91.
15. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet*. 2001; 69 (2): 278–90.
16. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015; 241 (1): 169–75.
17. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013; 34 (45): 3478–90a.
18. Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovskiy MA, Shaposhnik II et al. Rezul'taty Rossijskoj nauchno-issledovatel'skoj programmy po diagnostike i lecheniyu bol'nyh semejnoy giperholesterinemiej. *Vysokaya rasprostranennost', nizkaya informirovannost', plohayaya priverzhennost'. Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017; (2): 5–15.
19. Zaharova FM, Tatishcheva YA, Golubkov VI, Lipoveckij BM, Konstantinov VO, Denisenko AD et al. Semejnaya giperholesterinemiya v Sankt-Peterburge: raznoobrazie mutacij svidatel'stvuet ob otsutstvii vyrazhennogo ehffekta osnovatelya. *Genetika*. 2007; 43 (9): 1255–62.
20. Korneva VA, Bogoslovskaya TY, Kuznecova TY, Mandelshtam MY, Vasilev BV. Semejnaya giperholesterinemiya, obsulovlennaya novoj mutaciej gena receptorov lipoproteinov nizkoj plotnosti. *Klinicheskaya medicina*. 2014; (7): 49–53.
21. Shakhtshneider EV, Makarenkova KV, Astrakova KS, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, Ragino YI et al. Targetnoe sekvenirovanie gena PCSK9 u pacientov semejnoy giperholesterinemiej v Rossii. *Kardiologiya*. 2017; (6): 46–51.
22. Kosenko T, Golder M, Leblond G, Weng W, Lagace TA. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *The Journal of biological chemistry*. 2013; 288 (12): 8279–88.
23. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlborn A et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Jama*. 2007; 298 (11): 1300–11.
24. Luo JQ, Ren H, Banh HL, Liu MZ, Xu P, Fang PF et al. The Associations between Apolipoprotein E Gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in physiology*. 2017; (8): 1031.
25. Shakhtshneider EV, Ragino YI, Chernjavski AM, Kulikov IV, Ivanova MV, Voevoda MI. Apolipoprotein E gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis in Siberia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2011; 150 (3): 355–8.
26. Vandrovцова J, Thomas ER, Atanur SS, Norsworthy PJ, Neuwirth C, Tan Y et al. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med*. 2013; 15 (12): 948–57.

БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ ИМИДЖИНГ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

З. М. Осипова^{1,2}, А. С. Щеглов^{1,2}✉, И. В. Ямпольский^{1,2}

¹ Отдел биомолекулярной химии, Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

² Лаборатория химии природных соединений, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Современные биомедицинские исследования активно используют методы биоимиджинга клеток, тканей и целых организмов. Многоцветный биоимиджинг находит свое применение в случае необходимости одновременного наблюдения разных событий на молекулярном и клеточном уровнях. Наиболее чувствительными являются методы биолюминесцентного имиджинга, однако их использование для многоцветного мечения сдерживается недостаточным количеством доступных пар люцифераза–люциферин. Удачным расширением палитры инструментов молекулярного имиджинга могут стать новые биолюминесцентные системы высших грибов и морской полихеты *Odontosyllis*, обладающие рядом преимуществ по сравнению с ранее изученными системами.

Ключевые слова: биолюминесценция, биоимиджинг, люциферин, люцифераза

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования и науки РФ в рамках реализации федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», Соглашение № 14.613.21.0062, идентификатор проекта RFMEFI61317X0062.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Сергеевич Щеглов
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, 117997; jukart@mail.ru

Статья получена: 02.11.2018 **Статья принята к печати:** 19.11.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.063

BIOLUMINESCENT IMAGING: NEW OPPORTUNITIES

Osipova ZM^{1,2}, Shcheglov AS^{1,2}✉, Yampolsky IV^{1,2}

¹ Biomolecular Chemistry Department, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Laboratory of Natural Compounds Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Modern biomedical research technologies actively use bioimaging for studying cells, tissues and whole organisms. Multicolor bioimaging is applied when simultaneous observation of different events at the molecular and cellular level is needed. Bioluminescent imaging methods are the most sensitive, however, their use for multicolor labeling is complicated due to the insufficient number of available luciferin-luciferase pairs. Having a number of advantages compared to previously studied bioluminescent systems, the new bioluminescence systems of higher fungi and marine polychaete *Odontosyllis* could become a useful expansion of the bioimaging toolbox.

Keywords: bioluminescence, bioimaging, luciferin, luciferase

Funding: the study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Federal Targeted Programme for Research and Development in Priority Areas of Development of the Russian Scientific and Technological Complex for 2014–2020, Agreement #14.613.21.0062, project identifier RFMEFI61317X0062.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander S. Shcheglov
Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997; jukart@mail.ru

Received: 02.11.2018 **Accepted:** 19.11.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.063

Современные исследования молекулярных событий при изучении развития заболеваний не обходятся без биоимиджинга тканей и целых организмов [1]. В биоимиджинге очень популярно применение флуоресцентных и биолюминесцентных белков (люцифераз). Для флуоресцентного биоимиджинга разработан набор флуоресцентных белков с различными спектральными свойствами — от фиолетовых до дальне-красных, фотоактивируемые и фотопереключаемые белки, а также сенсоры на их основе [2]. Доступных для биоимиджинга люцифераз существенно меньше, чем флуоресцентных белков, однако методы, созданные на основе биолюминесценции, относятся к самым чувствительным для проведения исследований в глубоких тканях.

Люцифераза катализирует свечение в результате реакции окисления молекулярного субстрата люциферина, поэтому для получения аналитического сигнала, в отличие от флуоресцентного белка, внешний источник излучения не требуется. В связи с этим биолюминесцентный

имиджинг *in vivo* фактически не имеет фоновых помех и обладает беспрецедентной чувствительностью [3]. Однако использование люцифераз в качестве репортерных белков не лишено недостатков. Так, активность некоторых из них сильно зависит от количества кофакторов либо ингибируется внутриклеточными компонентами или лекарственными препаратами [4]. И несмотря на то что применение биолюминесцентных систем менее удобно в практическом смысле, так как для световой эмиссии необходимо как минимум два компонента, а не один, эта область продолжает бурно развиваться.

Инструменты для биолюминесцентного имиджинга

Многоцветный биоимиджинг находит свое применение в случае необходимости одновременного наблюдения разных событий на молекулярном уровне (например, экспрессии генов или белок–белковых взаимодействий), позволяя сократить количество используемых в эксперименте

животных. При этом возможны разные стратегии. Вот некоторые из них: совместное использование люцифераз разных организмов, мутантных люцифераз одного организма, применение гибридных белковых конструкций «люцифераза-флуоресцентный белок» и др. [5].

Среди наиболее популярных люцифераз для биоимиджинга — люциферазы Fluc североамериканского светляка *Photinus pyralis* (62 кДа), жука-щелкуна *Pyrophorus plagiophthalmus* (62 кДа) ($\lambda_{\text{max}} \approx 540\text{--}615$ нм) и люциферазы морских организмов *Renilla reniformis* Rluc (36 кДа) и *Gaussia princeps* Gluc (20 кДа) ($\lambda_{\text{max}} \approx 480$ нм) [6]. Люциферазы почвенных организмов катализируют реакцию *D*-люциферина с кислородом в присутствии кофакторов АТФ и ионов Mg^{2+} , морские люциферазы работают совместно с люциферинном целентеразином. С 2012 г. уникальную популярность приобрела инженерная люцифераза NanoLuc (19 кДа) ($\lambda_{\text{max}} = 460$ нм), разработанная на основе малого домена люциферазы *Oplophorus gracilirostris* [7]. Для NanoLuc используется другой субстрат — синтетический аналог целентеразина фуримазин.

Популярность люцифераз, работающих с *D*-люциферинном, обусловлена не только исторически, но и по причине того, что данная система пригодна для имиджинга процессов, в которых участвует молекула АТФ [8]. Кроме того, для *D*-люциферина было разработано широкое разнообразие структурных аналогов [3], в том числе испускающих свет в более красной области спектра, например недавно предложенный AkaLumine-HCl ($\lambda_{\text{max}} = 677$ нм) [9]. Здесь необходимо пояснить, что смещение спектра излучения биолюминесценции в сторону ближней ИК-области значимо, поскольку эта область является окном прозрачности для изучения процессов в глубоких тканях *in vivo*. Помимо улучшенных спектральных характеристик достоинство аналога AkaLumine-HCl заключается в более удачном биораспределении в клетках глубоких тканей и более эффективном, чем в случае *D*-люциферина, насыщении светляковой люциферазы Fluc. Направленный мутагенез Fluc привел к получению искусственной люциферазы Akaluc, более активной с синтетическим субстратом, чем природная [10]. Разработанная система AlaBLI почти в 100–1000 раз ярче, чем существующие, и пригодна для биоимиджинга отдельных клеток в глубоких тканях свободно движущихся животных.

Технологически осуществить одновременный анализ сигналов от разных процессов можно с помощью светового фильтра при совместном применении разных биолюминесцентных систем (например, в стандартном Promega DLR assay используют *P. pyralis* и *R. reniformis*) либо при использовании нескольких мутантных белков в рамках одной биолюминесцентной системы. В качестве примера последнего можно привести недавно предложенный метод DART, в котором применяются зеленый (PLG) и красный (PLR1) мутанты люциферазы светляка совместно с *D*-люциферинном и его бензотиофеновым аналогом соответственно [11]. Недостатком указанных методов является ингибирование светового сигнала люциферазами в первом случае либо возможные перекрестные реакции родственных люцифераз с аналогичными субстратами во втором.

По аналогии с упомянутой выше системой AlaBLI, интересным подходом к преодолению существующих недостатков является разработка полностью искусственных люцифераз, работающих со стандартными субстратами на основе генетических последовательностей уже

известных белков, например полученная недавно серия Aluc, представители которой работают с целентеразином и аналогами ($\lambda_{\text{max}} = 487\text{--}500$ нм) [12]. Химическая модификация целентеразина путем конъюгации с флуоресцентными красителями позволила сместить максимум эмиссии в реакции с Aluc в еще более длинноволновую область [13]. Близкий по идее подход через предварительные расчеты выявил несколько ортогональных пар «аналог *D*-люциферина — мутантная люцифераза Fluc», для которых активность была подтверждена *in vivo* [14].

Удобство применения люцифераз морских организмов обусловлено, в первую очередь, отсутствием кофакторов в реакции люминесценции, что существенно упрощает анализ и позволяет использовать их для имиджинга вне живой клетки. Особенно популярной стала специально полученная люцифераза NanoLuc. Ее миниатюрные размеры упрощают разработку новых гибридных белков «люцифераза — флуоресцентный белок», используемых для расширения имиджинговой палитры с помощью BRET. Феномен BRET основан на Ферстеровском резонансном переносе энергии (FRET) от люциферазы к флуоресцентному белку, в результате чего максимум эмиссии оказывается в смещенном диапазоне. Из люциферазы NanoLuc и соответствующих белков была создана целая палитра химерных белков, в которых с помощью разных флуорофоров максимум эмиссии сдвинут вплоть до 680 нм [15]. В качестве аналогичного примера можно упомянуть недавно разработанные химерные белки Rluc8-iRFPs, также работающие в длинноволновой области [16].

Расширение палитры: новые люминесцентные системы

Для решения задачи расширения доступной биолюминесцентной палитры не менее перспективен подход по изучению новых, ранее не исследованных люминесцентных систем. Например, не так давно были установлены структуры люцифериннов почвенного червя *Fridericia heliota* ($\lambda_{\text{max}} = 480$ нм) и люциферина грибов ($\lambda_{\text{max}} = 530$ нм) [3]. Для последнего уже получена рекомбинантная люцифераза [17]. Себестоимость люциферина грибов в десятки раз ниже, чем самого популярного *D*-люциферина, а стабильность его намного выше. Принципиальная возможность легко модифицировать структуру люциферина и получать функциональные аналоги, испускающие свет в более длинноволновом диапазоне [18], делает новую биолюминесцентную систему грибов весьма привлекательной для использования в биоимиджинге. Некоторым осложнением могут стать необходимость участия кофакторов в реакции и мембранная локализация люциферазы грибов.

В 2018 г. была выделена люцифераза морской полихеты *Odontosyllis undecimonta* [19]. Данный белок не проявляет люминесцентную активность с уже известными люциферинами морских организмов (целентеразин, люциферин *Cypridina*). Таким образом, впервые за долгое время охарактеризована люцифераза морского организма, относящаяся к принципиально новому типу биолюминесцентной системы, т. е. ортогональная всем изученным ранее. Максимум биолюминесценции *Odontosyllis in vivo* находится в области 510 нм. Реакция между люциферинном и люциферазой *Odontosyllis* так же, как и в случае других морских люминесцентных систем, не требует участия кофакторов. Как только будет

расшифрована структура люциферина *Odontosyllis* и разработан метод его синтеза, эта биолюминесцентная система будет активно применяться в биоимиджинге.

ВЫВОДЫ

Огромное разнообразие методов многоцветного биоимиджинга позволяет выбрать оптимальный для решения конкретной задачи в медицинском исследовании.

Наиболее чувствительны методы биолюминесцентного имиджинга, однако их использование для многоцветного мечения сдерживается недостаточным количеством доступных пар люцифераза–люциферин. Удачным расширением палитры инструментов могут стать недавно изученные биолюминесцентные системы высших грибов и морской полихеты *Odontosyllis*, обладающие рядом преимуществ по сравнению с теми, которые популярны на данный момент.

Литература

- Cevenini L, Camarda G, Michelini E, Siciliano G, Calabretta MM, Bona R, Kumar TS, Cara A, Branchini BR, Fidock DA, Roda A. Multicolor bioluminescence boosts malaria research: quantitative dual-color assay and single-cell imaging in *Plasmodium falciparum* parasites. *Anal Chem*. 2014; 15; 86 (17): 8814–21.
- Chudakov DM, Matz MV, Lukyanov S, Lukyanov KA. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev*. 2010 Jul; 90 (3): 1103–63.
- Kaskova ZM, Tsarkova AS, Yampolsky IV. 1001 lights: luciferins, luciferases, their mechanisms of action and applications in chemical analysis, biology and medicine. *Chem Soc Rev*. 2016; 45 (21): 6048–77.
- Nakajima Y, Ohmiya Y. Bioluminescence assays: multicolor luciferase assay, secreted luciferase assay and imaging luciferase assay. *Expert Opin Drug Discov*. 2010; 5 (9): 835–49.
- Yao Z, Zhang BS, Prescher JA. Advances in bioluminescence imaging: new probes from old recipes. *Curr Opin Chem Biol*. 2018; 45: 148–56.
- Shimomura O. Bioluminescence: chemical principles and methods. Singapore: World Scientific; 2012.
- Hall MP, Unch J, Binkowski BF, Valley MP, Butler BL, Wood MG, Otto P, Zimmerman K, Vidugiris G, Machleidt T, Robers MB. Engineered luciferase reporter from a deep sea shrimp utilizing a novel imidazopyrazinone substrate. *ACS Chem Biol*. 2012; 7 (11): 1848–57.
- Rajendran M, Dane E, Conley J, Tantama M. Imaging adenosine triphosphate (ATP). *Biol Bull*. 2016; 231 (1): 73–84.
- Kuchimaru T, Iwano S, Kiyama M, Mitsumata S, Kadonosono T, Niwa H, Maki S, Kizaka-Kondoh S. A luciferin analogue generating near-infrared bioluminescence achieves highly sensitive deep-tissue imaging. *Nat Commun*. 2016; 7: 11856.
- Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S. Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science*. 2018; 359 (6378): 935–9.
- Branchini BR, Southworth TL, Fontaine DM, Kohrt D, Florentine CM, Gressel MJ. A Firefly luciferase dual color bioluminescence reporter assay using two substrates to simultaneously monitor two gene expression events. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 5990.
- Kim SB, Nishihara R, Citterio D, Suzuki K. Fabrication of a new lineage of artificial luciferases from natural luciferase pools. *ACS Comb Sci*. 2017; 19 (9): 594–9.
- Nishihara R, Hoshino E, Kakudate Y, Kishigami S, Iwasawa N, Sasaki SI, Nakajima T, Sato M, Nishiyama S, Citterio D, Suzuki K. Azide- and dye-conjugated coelenterazine analogues for a multiplex molecular imaging platform. *Bioconj Chem*. 2018; 29 (6): 1922–31.
- Rathbun CM, Porterfield WB, Jones KA, Sagoe MJ, Reyes MR, Hua CT, Prescher JA. Parallel screening for rapid identification of orthogonal bioluminescent tools. *ACS Cent Sci*. 2017; 3 (12): 1254–61.
- Hiblot J, Yu Q, Sabbadini MD, Reymond L, Xue L, Schena A, Sallin O, Hill N, Griss R, Johnsson K. Luciferases with tunable emission wavelengths. *Angew Chem*. 2017; 129 (46): 14748–52.
- Rumyantsev KA, Turoverov KK, Verkhusha VV. Near-infrared bioluminescent proteins for two-color multimodal imaging. *Sci Rep*. 2016; (6): 36588.
- Kotlobay A, Sarkisyan KS, Mokrushina Yu, Marcet-Houben M, Serebrovskaya EO, Markina NM, et al. A genetically encodable bioluminescent system from fungi. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; in press.
- Kaskova ZM, Dörr FA, Petushkov VN, Purtov KV, Tsarkova AS, Rodionova NS, et al. Mechanism and color modulation of fungal bioluminescence. *Sci Adv*. 2017; 3 (4): e1602847.
- Schultz DT, Kotlobay AA, Ziganshin R, Bannikov A, Markina NM, Chepurnyh TV, et al. Luciferase of the Japanese syllid polychaete *Odontosyllis umdecimdonga*. *Biochem Biophys Res Comm*. 2018; (502): 318–23.

References

- Cevenini L, Camarda G, Michelini E, Siciliano G, Calabretta MM, Bona R, Kumar TS, Cara A, Branchini BR, Fidock DA, Roda A. Multicolor bioluminescence boosts malaria research: quantitative dual-color assay and single-cell imaging in *Plasmodium falciparum* parasites. *Anal Chem*. 2014; 15; 86 (17): 8814–21.
- Chudakov DM, Matz MV, Lukyanov S, Lukyanov KA. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev*. 2010 Jul; 90 (3): 1103–63.
- Kaskova ZM, Tsarkova AS, Yampolsky IV. 1001 lights: luciferins, luciferases, their mechanisms of action and applications in chemical analysis, biology and medicine. *Chem Soc Rev*. 2016; 45 (21): 6048–77.
- Nakajima Y, Ohmiya Y. Bioluminescence assays: multicolor luciferase assay, secreted luciferase assay and imaging luciferase assay. *Expert Opin Drug Discov*. 2010; 5 (9): 835–49.
- Yao Z, Zhang BS, Prescher JA. Advances in bioluminescence imaging: new probes from old recipes. *Curr Opin Chem Biol*. 2018; 45: 148–56.
- Shimomura O. Bioluminescence: chemical principles and methods. Singapore: World Scientific; 2012.
- Hall MP, Unch J, Binkowski BF, Valley MP, Butler BL, Wood MG, Otto P, Zimmerman K, Vidugiris G, Machleidt T, Robers MB. Engineered luciferase reporter from a deep sea shrimp utilizing a novel imidazopyrazinone substrate. *ACS Chem Biol*. 2012; 7 (11): 1848–57.
- Rajendran M, Dane E, Conley J, Tantama M. Imaging adenosine triphosphate (ATP). *Biol Bull*. 2016; 231 (1): 73–84.
- Kuchimaru T, Iwano S, Kiyama M, Mitsumata S, Kadonosono T, Niwa H, Maki S, Kizaka-Kondoh S. A luciferin analogue generating near-infrared bioluminescence achieves highly sensitive deep-tissue imaging. *Nat Commun*. 2016; 7: 11856.
- Branchini BR, Southworth TL, Fontaine DM, Kohrt D, Florentine CM, Gressel MJ. A Firefly luciferase dual color bioluminescence reporter assay using two substrates to simultaneously monitor two gene expression events. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 5990.
- Kim SB, Nishihara R, Citterio D, Suzuki K. Fabrication of a new lineage of artificial luciferases from natural luciferase pools. *ACS Comb Sci*. 2017; 19 (9): 594–9.
- Nishihara R, Hoshino E, Kakudate Y, Kishigami S, Iwasawa N, Sasaki SI, Nakajima T, Sato M, Nishiyama S, Citterio D, Suzuki K. Azide- and dye-conjugated coelenterazine analogues for a multiplex molecular imaging platform. *Bioconj Chem*. 2018; 29 (6): 1922–31.
- Rathbun CM, Porterfield WB, Jones KA, Sagoe MJ, Reyes MR, Hua CT, Prescher JA. Parallel screening for rapid identification of orthogonal bioluminescent tools. *ACS Cent Sci*. 2017; 3 (12): 1254–61.
- Hiblot J, Yu Q, Sabbadini MD, Reymond L, Xue L, Schena A, Sallin O, Hill N, Griss R, Johnsson K. Luciferases with tunable emission wavelengths. *Angew Chem*. 2017; 129 (46): 14748–52.
- Rumyantsev KA, Turoverov KK, Verkhusha VV. Near-infrared bioluminescent proteins for two-color multimodal imaging. *Sci Rep*. 2016; (6): 36588.
- Kotlobay A, Sarkisyan KS, Mokrushina Yu, Marcet-Houben M, Serebrovskaya EO, Markina NM, et al. A genetically encodable bioluminescent system from fungi. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; in press.
- Kaskova ZM, Dörr FA, Petushkov VN, Purtov KV, Tsarkova AS, Rodionova NS, et al. Mechanism and color modulation of fungal bioluminescence. *Sci Adv*. 2017; 3 (4): e1602847.
- Schultz DT, Kotlobay AA, Ziganshin R, Bannikov A, Markina NM, Chepurnyh TV, et al. Luciferase of the Japanese syllid polychaete *Odontosyllis umdecimdonga*. *Biochem Biophys Res Comm*. 2018; (502): 318–23.

10. Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S. Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science*. 2018; 359 (6378): 935–9.
11. Branchini BR, Southworth TL, Fontaine DM, Kohrt D, Florentine CM, Gressel MJ. A Firefly luciferase dual color bioluminescence reporter assay using two substrates to simultaneously monitor two gene expression events. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 5990.
12. Kim SB, Nishihara R, Citterio D, Suzuki K. Fabrication of a new lineage of artificial luciferases from natural luciferase pools. *ACS Comb Sci*. 2017; 19 (9): 594–9.
13. Nishihara R, Hoshino E, Kakudate Y, Kishigami S, Iwasawa N, Sasaki SI, Nakajima T, Sato M, Nishiyama S, Citterio D, Suzuki K. Azide-and dye-conjugated coelenterazine analogues for a multiplex molecular imaging platform. *Bioconj Chem*. 2018; 29 (6): 1922–31.
14. Rathbun CM, Porterfield WB, Jones KA, Sagoe MJ, Reyes MR, Hua CT, Prescher JA. Parallel screening for rapid identification of orthogonal bioluminescent tools. *ACS Cent Sci*. 2017; 3 (12): 1254–61.
15. Hibel J, Yu Q, Sabbadini MD, Raymond L, Xue L, Schena A, Sallin O, Hill N, Griss R, Johnsson K. Luciferases with tunable emission wavelengths. *Angew Chem*. 2017; 129 (46): 14748–52.
16. Romyantsev KA, Turoverov KK, Verkhusha VV. Near-infrared bioluminescent proteins for two-color multimodal imaging. *Sci Rep*. 2016; (6): 36588.
17. Kotlobay A, Sarkisyan KS, Mokrushina Yu, Marcet-Houben M, Serebrovskaya EO, Markina NM, et al. A genetically encodable bioluminescent system from fungi. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; in press.
18. Kaskova ZM, Dörr FA, Petushkov VN, Purtov KV, Tsarkova AS, Rodionova NS, et al. Mechanism and color modulation of fungal bioluminescence. *Sci Adv*. 2017; 3 (4): e1602847.
19. Schultz DT, Kotlobay AA, Ziganshin R, Bannikov A, Markina NM, Chepurnyh TV, et al. Luciferase of the Japanese syllid polychaete *Odontosyllis umdecimdonga*. *Biochem Biophys Res Comm*. 2018; (502): 318–23.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ПАЛЬПАЦИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПОЧЕК: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Р. Ф. Солодова¹✉, М. П. Толстых², Т. К. Исаев³, Р. Н. Трушкин³, В. И. Вторенко³, В. М. Староверов¹, М. Э. Соколов¹

¹ Механико-математический факультет, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва

³ Урологическое отделение, Городская клиническая больница № 52, Москва

Пальпаторная оценка — один из классических методов исследования при открытых хирургических вмешательствах. В малоинвазивной хирургии интраоперационная мануальная пальпация невозможна при оценке тактильных характеристик тканей. В России единственным доступным прибором для интраоперационной оценки и объективной регистрации вязко-упругих характеристик тканей является медицинский тактильный эндохирургический комплекс (МТЭК). Целью работы было изучить возможности применения МТЭК в хирургии почек. Исследование проводили в ходе девяти плановых лапароскопических вмешательств: по поводу светлоклеточного рака почки и простых кист почки. Выявлены особенности, отличающие использование МТЭК в хирургии почек от его применения на органах гастроинтестинального тракта и легких. Ключевым фактором, определяющим наличие этих особенностей, является обратное соотношение вязко-упругих характеристик: исследованные опухоли оказались мягче окружающей ткани. Сделан вывод о невозможности выявления тактильными методами новообразований, расположенных в паренхиме. Для поверхностных новообразований в одном из девяти случаев механорецепторная пальпация позволила выявить четкое расположение границы опухоли. Применение МТЭК позволило количественно оценить и зафиксировать разницу в жесткостных характеристиках опухоли и неизменной ткани, что открывает возможность исследования прогностической значимости объективно регистрируемых тактильных характеристик новообразований почки на основании полученных цифровых данных.

Ключевые слова: хирургия почек, инструментальная механорецепторная пальпация, объективная регистрация тактильного образа, медицинский тактильный эндохирургический комплекс (МТЭК), светлоклеточный рак почки, киста почки

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда: проект № 16-11-00058 «Разработка методов и алгоритмов автоматизированного анализа медицинской тактильной информации и классификации тактильных образов».

Благодарности: авторы выражают благодарность А. В. Галатенко и В. В. Галатенко (МГУ имени М. В. Ломоносова) за замечания, ценные комментарии и помощь в подготовке текста.

✉ **Для корреспонденции:** Розалия Фаилевна Солодова
Ленинские горы, д. 1, к. 46, г. Москва, 119991; rozaliya@solodov.org

Статья получена: 26.07.2018 **Статья принята к печати:** 23.11.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.069

INSTRUMENTAL PALPATION IN ENDOSCOPIC RENAL SURGERY: CASE REPORTS AND ANALYSIS

Solodova RF¹✉, Tolstykh MP², Isaev TK³, Trushkin RN³, Vtorenko VI³, Staroverov VM¹, Sokolov ME¹

¹ Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, Moscow

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

³ City Clinical Hospital №52, Moscow Health Department, Moscow

Palpation is one of the classic examination methods in open surgeries. In minimally invasive surgery, intra-operational manual palpation is impossible to use for assessing tactile characteristics of tissues. In Russia, the only available instrument for intra-operational assessment and objective registration of tissue visco-elastic properties is the Medical Tactile Endosurgical Complex (MTEC). The aim of this work was to study the performance of MTEC in renal surgery. The study was performed during nine elective laparoscopic surgeries for clear cell renal carcinoma and simple renal cysts. We have found several differences in the use of MTEC in renal surgery, as compared to its use in gastrointestinal or lung surgeries. The key factor determining these differences was the inverse relations between tissue visco-elastic properties: the studied tumors were softer than the surrounding tissue. Detection of intraparenchymal tumors by tactile methods was impossible. For surface tumors, in one case out of nine it was possible to strictly locate the border of the tumor by tactile examination. We were able to quantitatively assess and determine the difference in hardness of tumors and intact tissue using MTEC. This allows studying the prognostic value of objectively registered tactile characteristics of renal tumors.

Keywords: renal surgery, instrumental mechanoreceptoric palpation, objective registration of tactile images, Medical Tactile Endosurgical Complex (MTEC), clear cell renal carcinoma, renal cyst

Funding: the work was done with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 16-11-00058 "Development of methods and algorithms for automated medical tactile information analysis and tactile image classification").

Acknowledgments: the authors thank Galatenko A.V. and Galatenko V.V. (Lomonosov Moscow State University) for valuable comments, criticism, and help with preparing the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Rozaliya F. Solodova
Leninskie gory 1, bl. 46, Moscow, 119991; rozaliya@solodov.org

Received: 26.07.2018 **Accepted:** 23.11.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.069

Пальпаторное исследование, основанное на чувстве осязания, является одним из базовых этапов осмотра и рутинно применяется во время открытых хирургических вмешательств. Мануальная пальпация позволяет оценивать вязко-упругие свойства органов и тканей. Исследование основано на оценке тактильных характеристик, которые изменяются при различных патологических процессах. В частности, при развитии онкологических новообразований в большинстве случаев наблюдается увеличение жесткости [1].

С развитием малоинвазивных вмешательств интраоперационная оценка тактильных характеристик тканей изменилась: в эндоскопической хирургии она опосредована инструментарием и приобрела форму кинестетического ответа [2], а в робот-ассистированной хирургии фактически сведена на нет [3, 4]. Информативность обратной связи при манипуляциях существенно зависит от опыта и квалификации хирурга. Следует отметить, что даже традиционная пальпация, несмотря на ее длительное применение в медицинской практике, не является детально стандартизированной процедурой, и интерпретация ее результатов значимо зависит от опыта и тренированности врача [5, 6].

Разработка инструментальных методов пальпации позволит увеличить информированность оператора о тактильных свойствах тканей при малоинвазивных операциях и, в частности, позволит осуществлять такую оценку при робот-ассистированных операциях [7]. Кроме того, она потенциально позволяет объективизировать методику тактильного исследования, в том числе за счет возможности записи и воспроизведения полученной информации.

В медицинской практике используют приборы для объективной оценки тактильных характеристик тканей и выявления новообразований методом тактильной механорецепторной диагностики в молочной и предстательной железах [8, 9]. Описано использование инструментального тактильного вагинального исследования для диагностики опущения тазовых органов [10] и инструментальной пальпации для выявления камней почек при их лапароскопической экстракции [11].

В России единственным коммерчески доступным прибором для интраоперационной оценки тактильных

характеристик тканей является медицинский тактильный эндохирургический комплекс МТЭК-01 (АО НПО «СПЛАВ»; Россия). МТЭК используется, в частности, для выявления и локализации онкологических образований при периферических раках легкого и гастроинтестинальных злокачественных опухолях [12, 13].

Активное внедрение малоинвазивных методов лечения в хирургию почек приводит к росту необходимости применения инструментального тактильного исследования для точной локализации зоны патологических изменений и дополнительной оценки распространенности патологического процесса во время хирургических вмешательств. Целью настоящей работы было изучение возможности применения МТЭК-01 в хирургии почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В период с марта по май 2017 г. выполнено 9 хирургических вмешательств с использованием МТЭК-01 в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы». Исследование было одобрено этическим комитетом больницы (протокол № 0101/0117 от 25 января 2017 г.). Критерии включения в исследование: показания к плановому потенциально органосохраняющему лапароскопическому оперативному вмешательству (фенестрация кист, резекция почки) или диагностический этап операции лапароскопическим доступом на паренхиме почки (этап нефрэктомии). Критерии исключения: отсутствие возможности и общих показаний к выполнению вмешательства лапароскопическим доступом. В исследовании приняли участие 9 пациентов (4 мужчин, 5 женщин) в возрасте 48–78 лет (средний возраст составил 63,7 года). После объяснения пациентам возможности применения дополнительных интраоперационных диагностических методов во время операции все они подписали информированное добровольное согласие на хирургическое вмешательство.

Хирургические вмешательства включали 7 резекций почек, одну нефрэктомию и одну плановую нефрадреналэктомию (см. таблицу).

Таблица. Клиническая характеристика пациентов, вид хирургического вмешательства и результаты гистологического исследования

Пациент	Пол	Возраст	Диагноз	Лапароскопическая операция	Гистологическое описание	Размер образования (мм)
1	М	52	Рак левой почки T3aN0M0. ХПН 1 ст. ХБП 3 ст.	Нефрэктомия слева	Светлоклеточный рак почки G2 по Fuhrman	68
2	М	66	Рак левой почки T1bN0M0	Нефрадреналэктомию слева	Светлоклеточный рак почки G3 по Fuhrman	54
3	Ж	78	Рак единственной правой почки T1aN0M0	Резекция единственной правой почки с опухолью	Светлоклеточный рак почки G1 по Fuhrman	34
4	Ж	77	Киста верхнего сегмента правой почки Bosniak IIF	Резекция верхнего полюса правой почки со стенкой кисты	Простая напряженная киста почки	62
5	Ж	48	Киста верхнего сегмента правой почки Bosniak III	Резекция правой почки со стенкой кисты	Простая киста почки	86
6	Ж	53	Киста нижнего сегмента левой почки Bosniak IIF	Резекция левой почки со стенкой кисты	Простая киста почки	79
7	М	63	Киста нижнего полюса левой почки Bosniak IIF	Резекция левой почки со стенкой кисты	Простая киста почки	64
8	М	68	Киста среднего сегмента левой почки Bosniak III	Резекция левой почки со стенкой кисты	Простая киста почки	57
9	Ж	68	Киста верхнего сегмента левой почки Bosniak IIF	Резекция левой почки со стенкой кисты	Простая киста почки	41

Описание МТЭК

Для проведения инструментального тактильного исследования во время хирургических вмешательств использовали МТЭК-01 (АО НПО «СПЛАВ»; Россия), состоящий из тактильных механорецепторов (зондов), компьютера со специально разработанным программным обеспечением и опционального тактильного дисплея, с которого хирург может считывать тактильные образы рукой. Прибор производится с двумя вариантами диаметра рабочей части тактильного зонда — 20 и 10 мм. На рабочей поверхности зондов (в зависимости от диаметра) находятся 19 или 7 датчиков давления, беспроводным образом до 100 раз в секунду передающих данные на компьютер. На рис. 1 представлен зонд диаметром 10 мм с 7 датчиками на рабочей поверхности. Кроме воспроизведения в режиме реального времени на тактильном дисплее результаты исследования отображаются визуально с использованием цветовой адаптивной шкалы. При средней силе нажатия мягкие ткани отображаются зеленым цветом, твердые — красным, а синий соответствует промежуточным результатам.

Обучение хирургической бригады

На этапе освоения и внедрения нового типа прибора в клиническую практику необходимо проведение обучения как в теоретическом, так и в практическом ключе. Для обеспечения воспроизводимости результатов эффективно проведение обучения на тренажере: все члены хирургической бригады (не только оперирующий хирург) нарабатывали навыки инструментальной пальпации на коробочном тренажере. Цели обучения включали формирование объективного представления о возможностях метода без завышенных ожиданий, получение навыков трактовки адаптивной цветовой шкалы и оценки количества допускаемых ошибок при распознавании твердого объекта в мягких тканях. В обучении принимали участие опытные практикующие врачи-хирурги. Продолжительность обучения составляла не более одного академического часа. В последующем все исследования выполнял один хирург, при необходимости ассистенты тоже могли применить методику. Подготовка состояла из брифинга с объяснением материально-технической базы, инструментальной пальпации объектов разной твердости (не скрытых в массе ткани) и пальпации металлического шарика, погруженного в мягкую губочную массу. Все хирурги освоили методику за 5-минутное обучение за единственным исключением: одному хирургу потребовался дополнительный индивидуальный тренинг. С учетом этого случая шести подходов к лапароскопическому коробочному тренажеру оказалось достаточно для достижения поставленных в рамках обучения целей.

Результаты обучения подтвердили, что информация, получаемая хирургом при инструментальной тактильной пальпации, не является полным аналогом информации, получаемой при традиционной пальпации. В процессе использования МТЭК хирург объединяет кинестетические ощущения от контакта с тканями, визуальную картину пальпируемого органа, визуализацию тактильного образа на основе адаптивной цветовой шкалы и, опционально, воспроизведение тактильного образа на тактильном дисплее. Хирург анализирует эту совокупность информации для получения ответов на вопросы, определяемые целью проводимого исследования (например, поиск края опухоли для обеспечения необходимого и достаточного объема резекции).

Ход исследования

МТЭК применен у пациентов, которым по медицинским урологическим показаниям планировали лапароскопическую резекцию почки, фенестрацию кист либо нефрэктомии. Тактильные исследования выполнял один хирург в составе постоянной лапароскопической хирургической бригады. План операции составляли с учетом того, что продление времени вмешательства и наркоза возможно не более чем на 10–15 мин. Зону пальпации всегда визуально контролировали. Паранефрий над зоной исследования снимали, что соответствовало стандартному протоколу операции. Влияние инструментальной механорецепторной пальпации на изменение изначально намеченного плана операции отсутствовало. Для интраоперационной верификации расположения патологического образования и контроля результатов инструментального тактильного исследования проводили интраоперационное исследование ультразвуковым прибором Flex Focus (BK Medical; Дания). Этапы вмешательства, связанные с временным прекращением кровотока в почке (при резекции), не потребовали увеличения времени. Соответственно хирург во время инструментального тактильного исследования не подвергался временному стрессу, обусловленному использованием новой технологии. Дополнительные порты, помимо установленных для исполнения стандартного протокола лапароскопического вмешательства, не применяли.

Условия инструментальной пальпации различались в зависимости от характеристик образования. Исследование визуально различимых образований проводили от условной точки, ближайшей к воротам почки, по часовой стрелке до полной локализации образования. Использовали два способа оценки: статическую и динамическую. При статической оценке тактильный зонд пошагово прикладывали к разным участкам исследуемой ткани. При динамическом исследовании зонд перемещали под небольшим давлением по ткани, при этом контакт датчиков с тканью постоянно сохраняли. При визуально неразличимых границах инструментальное тактильное исследование начинали от верхнего полюса предполагаемой зоны и продолжали по часовой стрелке. В ходе исследования: 1) анализировали возможность выявить границу образования на основе тактильной механорецепторной информации; 2) давали тактильную характеристику опухоли; 3) фиксировали кинестетическое



Рис. 1. Тактильный зонд диаметром 10 мм с 7 датчиками давления на рабочей поверхности

ощущение (мягкая-твердая, мягче-тверже здоровой почечной ткани).

При визуализации тактильного образа на основе адаптивной цветовой шкалы выделяли следующие шаблоны:

– дряблый: центр выведен из пальпации за счет давления на внешний периметр рабочей поверхности механорецептора (центр зеленее) (рис. 2А);

– упругий: центр под давлением, внешний периметр частично выведен из пальпации (центр синий или красный, периметр соответствует меньшему давлению) (рис. 2Б);

– край: имеется разделительная полоса без острых углов, с каждой стороны от которой регистрируемые значения давления близки к однородным (но давление по разные стороны от полосы визуализируется различными оттенками) (рис. 2В).

Учитывая стандартное расположение лапароскопических портов, оптимального угла контакта (когда тактильный зонд практически перпендикулярен поверхности изучаемой ткани) достигали при исследовании преимущественно передней, медиальной и частично прочих боковых поверхностей почки. Инструментальная пальпация задней поверхности почки требовала мобилизации почки и вращения ее ножки. С учетом этого обстоятельства во избежание ишемического повреждения инструментальную пальпацию задней поверхности выполняли только в случаях, когда планировали удаление органа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании основное внимание уделяли:

– возможности «пальпаторной визуализации» новообразования в почке для образований, расположенных поверхностно или в глубине паренхимы;

– возможности влияния вязко-упругих свойств окружающего субстрата (характеристика паренхимы) на информативность инструментального тактильного исследования;

– сопоставимости результатов инструментального тактильного исследования с информацией, получаемой посредством кинестетической обратной связи.

Были получены следующие результаты.

Пациент По., 52 года. Макроскопически солидная бугристая опухоль размером до 68 мм расположена поверхностно и визуально определяется при лапароскопии (рис. 3). Кинестетически твердая. По кинестетическим ощущениям опухоль почки мягче окружающей неизменной ткани, что согласовывалось с визуализацией регистрируемого тактильного образа на основе адаптивной цветовой шкалы (рис. 3В). Граница инструментальным тактильным методом определялась убедительно. Следует отметить, что в силу размеров опухоли угол исследования тактильным зондом на опухоли значительно отличался от угла в неизменной почке.

Пациент Пе., 66 лет. Макроскопически кистозная опухоль размером 54 мм расположена поверхностно и визуально определяется при лапароскопии. Кинестетически мягкая. По кинестетическим ощущениям паренхима почки плотнее опухоли, по инструментально регистрируемым тактильным характеристикам опухоль также мягче паренхимы. Четкое определение границы патологии на основе инструментального тактильного исследования признано невозможным.

Пациент С., 78 лет. Опухоль в верхнем полюсе почки размером 34 мм (T1aN0M0). Выполнена органосохраняющая резекция единственной почки. При подкапсульном

расположении опухоли она не была различима визуально и не локализовывалась инструментальным тактильным исследованием (рис. 4). Резекция стала технически исполнимой только после ультразвуковой визуализации опухоли с 3D-реконструкцией, подтвердившей резектабельность и позволившей определить объем необходимого оперативного приема. При этом было обнаружено, что глубина залегания образования всего 2 мм (рис. 4А). Длительность хирургического вмешательства составила 140 мин, временный контроль гемостаза осуществлен наложением эндоскопически клипсы «бульдог» на всю ножку, этап тепловой ишемии составил 17 мин. Окончательный гемостаз достигнут прошиванием раны почки.

Пациент Ш., 77 лет. Макроскопически поверхность расположенная напряженная киста размером 62 мм, хорошо определяемая визуально. Кинестетически мягкая, по кинестетическим ощущениям мягче паренхимы почки, по тактильным характеристикам в адаптивной цветовой шкале практически не отличается от здоровой ткани и выводится с трудом: при умеренном давлении все соты в зеленом диапазоне.

Оставшиеся пять случаев макро- и микроскопически были представлены простыми ненапряженными кистами, поэтому объединены в одну группу. Во всех пяти случаях четкое определение границы кист на основе информации, получаемой при инструментальном механорецепторном тактильном исследовании, было признано невозможным.

Кистам соответствовал шаблон с однородно окрашенным периметром, по которому на основе соотнесения оттенков центральной соты и периферии оказывался возможным анализ напряженности: напряженной кисте соответствовал упругий шаблон, ненапряженным — промежуточные между выраженным дряблым и выраженным упругим.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

После описания первой лапароскопической нефрэктомии [14] началась эра малоинвазивных вмешательств в хирургии почек. Преимущества эндоскопии, связанные с меньшей травматизацией, сокращением послеоперационного периода,

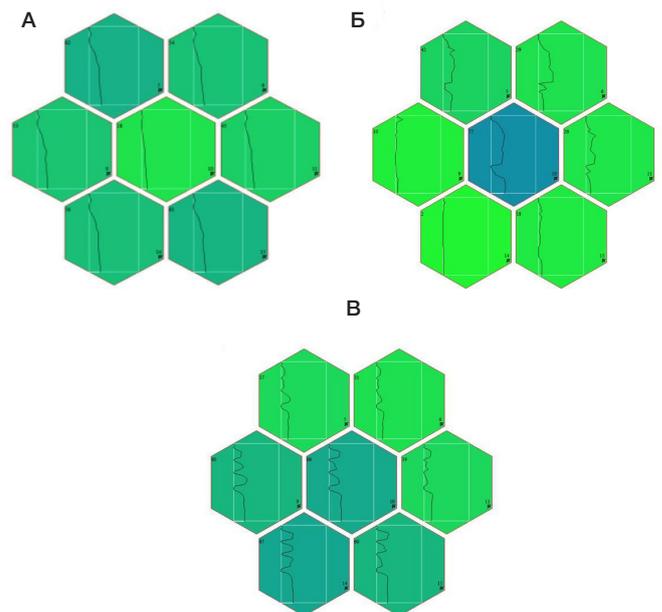


Рис. 2. Визуализация характерных тактильных кадров в адаптивной цветовой шкале: шаблон дряблый (А); шаблон упругий (Б); шаблон края образования (В)

улучшением визуализации во время операции за счет технических средств, сопрягаются с сокращением спектра методов исследования в силу потери возможности пропальпировать органы и ткани. В эндоскопической хирургии единственной обратной связью является кинестетическая, определяемая силой воздействия на мышцы и связки [2]. В стандартной робот-ассистированной хирургии отсутствует и тактильная, и кинестетическая обратная связь [3]. Исследования с применением дополнительных устройств для создания ответа тканей показали, что при их использовании сокращается сила захвата и, как следствие, уменьшается повреждение тканей [15].

В литературе описаны различные виды приборов, разработанных для получения кинестетической и тактильной информации во время лапароскопических вмешательств, включая робот-ассистированные операции [12, 13, 16–19]. Значительная их часть позволяет решать лишь узкие задачи, например контролировать силу захвата, и не обеспечивает возможности инструментального тактильного исследования. Напротив, МТЭК предназначен именно для проведения механорецепторной пальпации.

Помимо возможности получения дополнительной информации при эндоскопических вмешательствах инструментальная пальпация потенциально позволяет объективизировать результаты тактильного исследования, что в свою очередь увеличивает эффективность исследования на начальных этапах накопления опыта специалистом.

Внедрение объективного метода оценки тактильных характеристик тканей во время хирургических вмешательств кажется перспективным, но малоизученным направлением в хирургии почек. В рамках исследования была изучена применимость МТЭК в хирургии почек для проведения инструментальной механорецепторной пальпации. Были выявлены особенности, отличающие использование МТЭК для инструментальной тактильной пальпации в хирургии почек от его применения на органах желудочно-кишечного тракта и легких [12, 13]. Ключевым фактором, определяющим наличие этих особенностей, является обратное соотношение вязко-упругих характеристик онкологических новообразований в почке и окружающей ткани. В то время как большинство злокачественных образований оказывается более жесткими, чем неизмененная ткань [1, 20–22], исследованные опухоли почек (по результатам гистологического исследования все случаи были представлены светлоклеточным раком) оказались мягче окружающей неизмененной ткани. Эти результаты согласуются с наблюдениями, показавшими, что модуль Юнга здоровой ткани почки значительно превосходит модуль Юнга почечно-клеточной карциномы [23]. Принципиальность разницы прямого и обратного соотношений жесткости новообразования и окружающей ткани объясняется тем, что даже при проведении мануальной пальпации характеристика мягкости оценивается не в отдельности, а в совокупности получаемых ощущений. В силу этого образования, расположенные в паренхиме даже при небольшой глубине в 2 мм, из-за их мягкой консистенции оказываются невыявляемыми с помощью тактильных методов, так как более плотная ткань паренхимы почек скрывает мягкие включения. Уместно привести следующую «кулинарную» аналогию: при изготовлении выпечки готовность изделия не может быть оценена по тактильным характеристикам, так как схватившаяся корочка одинаково пружинит вне

зависимости от степени испеченности внутренней части, и для проверки готовности используются нетактильные методы. В то же время поверхностно расположенные онкологические новообразования тактильным инструментальным исследованием идентифицировались: в одном из случаев тактильное исследование обеспечило четкую локализацию границы.

Кисты по инструментально регистрируемым тактильным характеристикам фактически не отличались от нормальной ткани почки, что хорошо согласовывалось с опосредованной пальпацией инструментарием и в последующем с мануальной пальпацией удаленного материала. В случае напряженной кисты ее плотность была незначительно выше, чем у здоровой паренхимы,

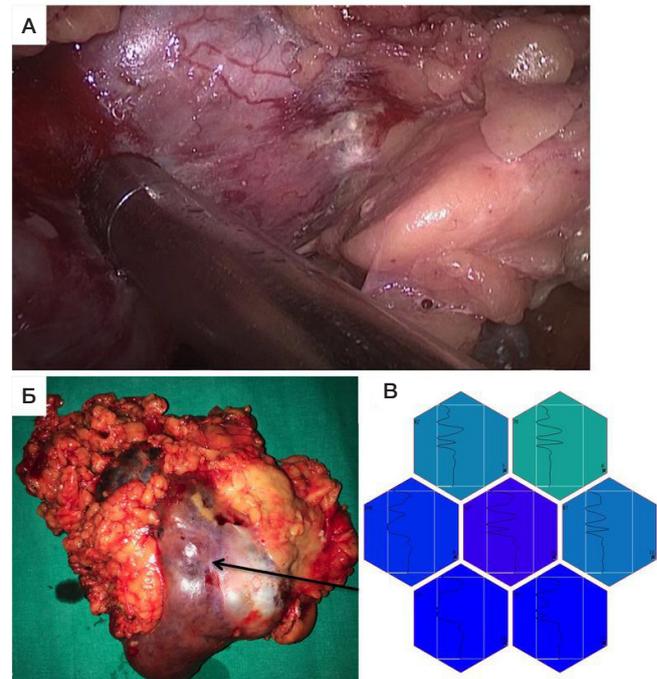


Рис. 3. Исследование опухоли с визуально различимой границей. **А.** Изображение с лапароскопической камеры, исследование тактильным зондом. **Б.** Удаленный макропрепарат, обозначена визуальная граница опухоли. **В.** Визуализация тактильного кадра в адаптивной цветовой шкале

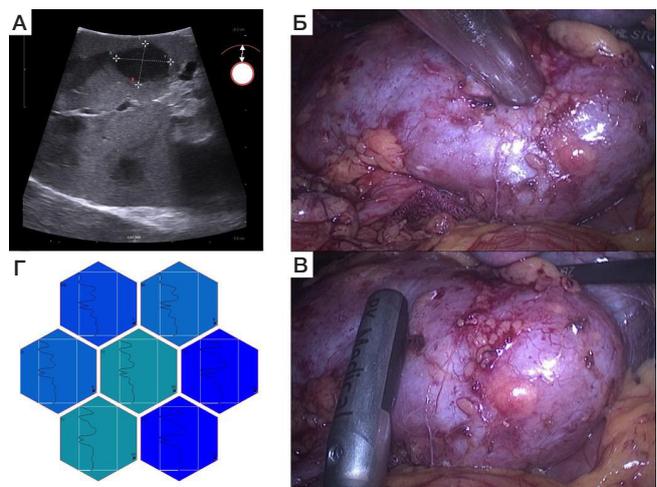


Рис. 4. Исследование визуально не определяемой опухоли в паренхиме. **А.** Ультразвуковое исследование опухоли с отображением расстояния от края. **Б.** Исследование тактильным зондом: изображение с лапароскопической камеры. **В.** Сканирование ультразвуковым датчиком: изображение с лапароскопической камеры. **Г.** Визуализация тактильного кадра в адаптивной цветовой шкале

но тактильно локализовать границу патологического процесса не удалось.

Важным и полезным наблюдением мы считаем повышение информативности инструментального тактильного исследования с помощью МТЭК за счет применения динамической, а не статической пальпации. Ключевым отличием динамической пальпации является «перекачивание» рабочей поверхности инструмента от точки установки в исследуемой области. С учетом фиксации прибора в троакаре степень свободы для динамической пальпации была ограниченной, но достаточной для выполнения приема. Статическая пальпация с приложением давления по оси прибора оказывалась значительно менее информативной.

В процессе обучения на экспериментальной модели металлического шарика в губочной массе было выявлено, что локализация с помощью МТЭК упругих вкраплений, по размеру меньших рабочей поверхности зонда, проще, чем локализация вкраплений большого размера. Это обстоятельство позволяет прогнозировать увеличение эффективности применения МТЭК, если получится увеличить площадь рабочей поверхности его зонда без увеличения диаметра самого прибора.

Конкретно для почечной хирургии кажется необходимым внесение в программную составляющую МТЭК изменений, обеспечивающих возможность переключения на режим поиска новообразований, которые мягче окружающей ткани: текущее программное обеспечение ориентировано именно на поиск более твердых включений [24, 25]. В частности, простое изменение адаптивной цветовой шкалы, выделяющее при визуализации более мягкие зоны, уже увеличило бы естественность восприятия информации хирургом.

Несмотря на невозможность в большинстве случаев локализовать границы новообразований, опираясь на результаты исключительно инструментальной тактильной пальпации с использованием МТЭК, исследование показало различия в регистрируемых тактильных шаблонах при разных

плотностях новообразований по сравнению с окружающей тканью. При стандартизации инструментальной регистрации тактильной информации (например, выделении тактильных кадров, соответствующих силе, в точности определяемой собственным весом тактильного зонда) это поднимает вопрос об изучении прогностической значимости инструментально регистрируемых тактильных характеристик для стадирования и уточнения тактики хирургического вмешательства. Для онкопатологий ряда органов такая связь уже известна [22, 26, 27].

ВЫВОДЫ

Особенность онкологических новообразований почки, принципиальная для проведения инструментального тактильного исследования, заключается в обратном соотношении плотности новообразования и неизменной ткани: новообразования являются менее плотными относительно ткани почек. Эта особенность приводит к невозможности выявления тактильными методами новообразований, расположенных в паренхиме, даже на небольшой глубине. Для поверхностных новообразований в одном случае информации, получаемой при механорецепторной пальпации, было достаточно для четкой локализации границы. В остальных случаях четкая локализация границы на основе инструментально регистрируемой тактильной информации была невозможна, однако применение МТЭК позволяло количественно оценить разницу плотности новообразования и неизменной ткани. Появление технологии, позволяющей проводить такую оценку, открывает возможность исследования прогностической значимости объективно регистрируемых тактильных характеристик новообразований почки для интраоперационной экспресс-диагностики. В рамках исследования уточнена методология тактильного исследования, а также выработаны шаблоны для описания инструментальной тактильной диагностики почек.

Литература

1. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*. 2005; 8 (3): 241–54.
2. Abdul-Muhsin HM, Humphreys MR. Advances in laparoscopic urologic surgery techniques. *F1000Res*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev): 716.
3. Okamura AM. Haptic feedback in robot-assisted minimally invasive surgery. *Curr Opin Urol*. 2009; 19 (1): 102–7.
4. Lim SC, Lee HK, Park J. Role of combined tactile and kinesthetic feedback in minimally invasive surgery. *Int J Med Robot*. 2015; 11 (3): 360–374.
5. Fletcher SW, O'Malley MS, Pilgrim CA, Gonzalez JJ. How do women compare with internal medicine residents in breast lump detection? A study with silicone models. *J Gen Intern Med*. 1989; 4 (4): 277–83.
6. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA: A Cancer J Clin*. 2004; 54 (6): 345–361.
7. Lim SC, Lee HK, Park J. Role of combined tactile and kinesthetic feedback in minimally invasive surgery. *Int J Med Robot*. 2015; 11 (3): 360–374.
8. Egorov V, Sarvazyan AP. Mechanical imaging of the breast. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008; 27 (9): 1275–87.
9. Weiss RE, Egorov V, Ayrapetyan S, Sarvazyan N, Sarvazyan A. Prostate mechanical imaging: a new method for prostate assessment. *Urology*. 2008; 71 (3): 425A.9.
10. Egorov V, van Raalte H, Lucente V. Quantifying vaginal tissue elasticity under normal and prolapse conditions by tactile imaging. *Int Urogynecol J*. 2012; 23 (4): 459–66.
11. Afshari E, Najarian S, Simforoosh N. Application of artificial tactile sensing approach in kidney-stone-removal laparoscopy. *Biomed Mater Eng*. 2010; 20 (5): 261–7.
12. Barmin V, Sadovnichy V, Sokolov M, Pikin O, Amiraliyev A. An original device for intraoperative detection of small indeterminate nodules. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46: 1027–1031.
13. Solodova RF, Galatenko VV, Nakashidze ER, Shapovalyants SG, Andreytsev IL, Sokolov ME, et al. Instrumental mechanoreceptorical palpation in gastrointestinal surgery. *Minimally invasive surgery*. 2017; 2017.
14. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety K, S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991; 146 (2): 278–282.
15. Wottawa CR, Genovese B, Nowroozi BN, Hart SD, Bisley JW, Grundfest WS, et al. Evaluating tactile feedback in robotic surgery for potential clinical application using an animal model. *Surg Endosc*. 2016; 30 (8): 3198–209.
16. Puangmali P, Althoefer K, Seneviratne LD, Murphy D, Dasgupta P. State-of-the-art in force and tactile sensing for minimally invasive surgery. *IEEE Sensors J*. 2008; 8 (4): 371–381.
17. Dahiya RS, Metta G, Valle M, Sandini G. Tactile sensing — From humans to humanoids. *IEEE Trans Robot*. 2010; 26 (1): 1–20.
18. Schostek S, Schurr MO, Buess GF. Review on aspects of artificial

- tactile feedback in laparoscopic surgery. *Med Eng Phys.* 2009; 31 (8): 887–898.
19. Schostek S, Zimmermann M, Schurr MO, Probst RL. Design and Performance of a Low-Cost Telemetric Laparoscopic Tactile Grasper. *Surg Innov.* 2016; 23 (3): 291–7.
 20. Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Phys Med Biol.* 2007; 52 (6): 1565–76.
 21. Hoyt K, Castaneda B, Zhang M, Nigwekar P, di Sant'agnese PA, Joseph JV, et al. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark.* 2008; 4 (4-5): 213–25.
 22. Kawano S, Kojima M, Higuchi Y, Sugimoto M, Ikeda K, Sakuyama N, et al. Assessment of elasticity of colorectal cancer tissue, clinical utility, pathological and phenotypical relevance. *Cancer Sci.* 2015; 106 (9): 1232–9.
 23. Lee JW, Lorenzo EI, Ahn B, Oh CK, Kim HJ, Han WK, et al. Palpation device for the identification of kidney and bladder cancer: a pilot study. *Yonsei Med J.* 2011; 52 (5): 768–72.
 24. Solodova R, Staroverov V, Galatenko V, Galatenko A, Solodov E, Antonov A., et al. Automated detection of heterogeneity in medical tactile images. In: Westwood JD, Westwood SW, Fellander-Tsai L, Fidopiastis CM, Liu A, Senger S, et al, editors. *Medicine Meets Virtual Reality 22.* Vol. 220 of *Studies in Health Technology and Informatics.* Amsterdam: IOS Press. 2016; 383–389.
 25. Solodova RF, Galatenko VV, Nakashidze ER, Andreytsev IL, Galatenko AV, Senchik DK, et al. Instrumental tactile diagnostics in robot-assisted surgery. *Med Devices (Auckl).* 2016; 9: 377–382.
 26. Evans A, Armstrong S, Whelehan P, Thomson K, Rauchhaus P, Purdie C, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer.* 2013; 109 (11): 2798–802.
 27. Fenner J, Stacer AC, Winterroth F, Johnson TD, Luker KE, Luker GD. Macroscopic stiffness of breast tumors predicts metastasis. *Sci Rep.* 2014; 4: 5512.

References

1. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell.* 2005; 8 (3): 241–54.
2. Abdul-Muhsin HM, Humphreys MR. Advances in laparoscopic urologic surgery techniques. *F1000Res.* 2016; 5(F1000 Faculty Rev): 716.
3. Okamura AM. Haptic feedback in robot-assisted minimally invasive surgery. *Curr Opin Urol.* 2009; 19 (1): 102–7.
4. Lim SC, Lee HK, Park J. Role of combined tactile and kinesthetic feedback in minimally invasive surgery. *Int J Med Robot.* 2015; 11 (3): 360–374.
5. Fletcher SW, O'Malley MS, Pilgrim CA, Gonzalez JJ. How do women compare with internal medicine residents in breast lump detection? A study with silicone models. *J Gen Intern Med.* 1989; 4 (4): 277–83.
6. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA: A Cancer J Clin.* 2004; 54 (6): 345–361.
7. Lim SC, Lee HK, Park J. Role of combined tactile and kinesthetic feedback in minimally invasive surgery. *Int J Med Robot.* 2015; 11 (3): 360–374.
8. Egorov V, Sarvazyan AP. Mechanical imaging of the breast. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008; 27 (9): 1275–87.
9. Weiss RE, Egorov V, Ayrapetyan S, Sarvazyan N, Sarvazyan A. Prostate mechanical imaging: a new method for prostate assessment. *Urology.* 2008; 71 (3): 425A.9.
10. Egorov V, van Raalte H, Lucente V. Quantifying vaginal tissue elasticity under normal and prolapse conditions by tactile imaging. *Int Urogynecol J.* 2012; 23 (4): 459–66.
11. Afshari E, Najarian S, Simforoosh N. Application of artificial tactile sensing approach in kidney-stone-removal laparoscopy. *Biomed Mater Eng.* 2010; 20 (5): 261–7.
12. Barmin V, Sadovnichy V, Sokolov M, Pikin O, Amiraliev A. An original device for intraoperative detection of small indeterminate nodules. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46: 1027–1031.
13. Solodova RF, Galatenko VV, Nakashidze ER, Shapovalyants SG, Andreytsev IL, Sokolov ME, et al. Instrumental mechanoreceptor palpation in gastrointestinal surgery. *Minimally invasive surgery.* 2017; 2017.
14. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety K, S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol.* 1991; 146 (2): 278–282.
15. Wottawa CR, Genovese B, Nowroozi BN, Hart SD, Bisley JW, Grundfest WS, et al. Evaluating tactile feedback in robotic surgery for potential clinical application using an animal model. *Surg Endosc.* 2016; 30 (8): 3198–209.
16. Puangmalai P, Althoefer K, Seneviratne LD, Murphy D, Dasgupta P. State-of-the-art in force and tactile sensing for minimally invasive surgery. *IEEE Sensors J.* 2008; 8 (4): 371–381.
17. Dahiya RS, Metta G, Valle M, Sandini G. Tactile sensing — From humans to humanoids. *IEEE Trans Robot.* 2010; 26 (1): 1–20.
18. Schostek S, Schurr MO, Buess GF. Review on aspects of artificial tactile feedback in laparoscopic surgery. *Med Eng Phys.* 2009; 31 (8): 887–898.
19. Schostek S, Zimmermann M, Schurr MO, Probst RL. Design and Performance of a Low-Cost Telemetric Laparoscopic Tactile Grasper. *Surg Innov.* 2016; 23 (3): 291–7.
20. Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Phys Med Biol.* 2007; 52 (6): 1565–76.
21. Hoyt K, Castaneda B, Zhang M, Nigwekar P, di Sant'agnese PA, Joseph JV, et al. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark.* 2008; 4 (4-5): 213–25.
22. Kawano S, Kojima M, Higuchi Y, Sugimoto M, Ikeda K, Sakuyama N, et al. Assessment of elasticity of colorectal cancer tissue, clinical utility, pathological and phenotypical relevance. *Cancer Sci.* 2015; 106 (9): 1232–9.
23. Lee JW, Lorenzo EI, Ahn B, Oh CK, Kim HJ, Han WK, et al. Palpation device for the identification of kidney and bladder cancer: a pilot study. *Yonsei Med J.* 2011; 52 (5): 768–72.
24. Solodova R, Staroverov V, Galatenko V, Galatenko A, Solodov E, Antonov A., et al. Automated detection of heterogeneity in medical tactile images. In: Westwood JD, Westwood SW, Fellander-Tsai L, Fidopiastis CM, Liu A, Senger S, et al, editors. *Medicine Meets Virtual Reality 22.* Vol. 220 of *Studies in Health Technology and Informatics.* Amsterdam: IOS Press, 2016; 383–389.
25. Solodova RF, Galatenko VV, Nakashidze ER, Andreytsev IL, Galatenko AV, Senchik DK, et al. Instrumental tactile diagnostics in robot-assisted surgery. *Med Devices (Auckl).* 2016; 9: 377–382.
26. Evans A, Armstrong S, Whelehan P, Thomson K, Rauchhaus P, Purdie C, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? *Br J Cancer.* 2013; 109 (11): 2798–802.
27. Fenner J, Stacer AC, Winterroth F, Johnson TD, Luker KE, Luker GD. Macroscopic stiffness of breast tumors predicts metastasis. *Sci Rep.* 2014; 4: 5512.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИАКРИЛАТОВ ЗОЛОТА (III)

А. В. Шибаева¹, Н. В. Позднякова², В. В. Спиридонов³, М. С. Смирнова⁴, Д. Б. Корман¹, Л. А. Островская¹, К. А. Абзаева⁵, А. В. Белякова^{1,6}, Ю. К. Бирюкова^{1,6}, М. В. Зылькова¹, К. П. Иванов⁷, А. Б. Шевелев⁴✉, В. А. Кузьмин¹

¹ Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва

³ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва

⁴ Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова, Москва

⁵ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского, Иркутск

⁶ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН, Москва

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва

Аурумакрил проявляет гемостатическую активность и обладает онколитическим и онкостатическим действием в отношении перевиваемых карцином *in vivo*. Образцы аурумакрила, полученные по известной методике, недостаточно стандартизированы по растворимости, что не позволяет изучить механизмы реакции и цитостатического действия. Целью работы было исследовать влияние на свойства аурумакрила следующих параметров проведения реакции его синтеза: молекулярная масса полиакрилатного полимера (в диапазоне 2–1000 кДа), наличие в качестве противоиона H⁺ или Na⁺, соотношение иона тетрахлораурата и звена полиакрилатного полимера (1 : 5 или 1 : 10), общая концентрация полиакрилатного полимера в момент синтеза (0,1 или 3%), а также влияние лиофильного высушивания аурумакрила. Сопоставление цитотоксической активности полученных образцов аурумакрила со значительно различающимся соотношением ионов золота и полиакрилатного полимера в отношении клеток карциномы молочной железы человека MCF-7 позволило установить, что удельное содержание в препарате полиакрилатного полимера и его молекулярная масса практически не сказываются на биологических свойствах конечного продукта. Методом УФ-спектроскопии показано влияние концентрации ионов Au (III) в аурумакриле на их цитотоксическую активность.

Ключевые слова: аурумакрил, полиакрилат, золотохлористоводородная кислота, тетрахлораурат, протвooпухолевое средство, цитотоксическая активность, MCF-7

Финансирование: исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации (Соглашения о предоставлении субсидии № 14.607.21.0199 от 26.09.2017, уникальный идентификатор RFMEFI60717X0199). Спектроскопические измерения проведены на базе ЦКП «Новые материалы и технологии» ИБХФ РАН.

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Борисович Шевелев
ул. Губкина, д. 3, г. Москва, 119991; shevel_a@hotmail.com

Статья получена: 28.09.2018 **Статья принята к печати:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.071

SYNTHESIS OF AU (III) POLYACRYLATES AND STUDY OF THEIR TUMORICIDAL ACTIVITY

Shibaeva AV¹, Pozdniakova NV², Spiridonov VV³, Smirnova MS⁴, Korman DB¹, Ostrovskaya LA¹, Abzaeva KA⁵, Belyakova AV^{1,6}, Biryukova YuK^{1,6}, Zylkova MV¹, Ivanov KP⁷, Shevelev AB⁴✉, Kuzmin VA¹

¹ Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

² Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

⁵ Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Irkutsk

⁶ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, Russian Academy of Sciences, Moscow

⁷ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Aurumacryl is an incomplete metal salt of poly(acrylic acid) that exhibits hemostatic activity and inhibits the growth of transplantable carcinomas *in vivo*. The samples of aurumacryl synthesized following the original technique are insufficiently soluble, which complicates the study of the mechanisms involved in their synthesis and underlying their cytotoxic effect. The aim of this work was to study the impact of the following factors on aurumacryl properties: the molecular weight of the polyacrylate polymer in a range between 2 and 1,000 kDa, the presence of a counterion H⁺ or Na⁺, the molar ratio of AuCl₄⁻ to the polyacrylate polymer (1 : 5 and 1 : 10), the total concentration of the polyacrylate polymer during synthesis (0.1 and 3%), and the type of drying (lyophilization). By comparing the cytotoxicity of aurumacryl samples with significantly different molar ratio of gold ions to the polyacrylate polymer against human breast carcinoma cells (MCF-7), we established that the proportion of the polymer and its molecular weight in the sample do not affect the biological properties of the synthesized substance. Using UV spectroscopy, we revealed that the concentration of Au (III) ions in aurumacryl determines its cytotoxicity.

Keywords: aurumacryl, polyacrylate, chloroauric acid tetrahydrate, antitumor therapy, cytotoxicity, MCF-7

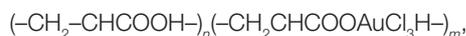
Funding: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Subsidy Contract 14.607.21.0199 dated 26.09.2017, Project ID RFMEFI60717X0199). Spectroscopy was performed at the Shared Research Facility of Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, RAS.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexei B. Shevelev
Gubkina 3, Moscow, 119991; shevel_a@hotmail.com

Received: 28.09.2018 **Accepted:** 26.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.071

Субстанция аурумакрил, впервые описанная рядом авторов [1], представляет собой неполную металлическую соль полиакриловой кислоты (ПАК), содержащей ионы золота (III). На основании норм расхода исходных реагентов в этих публикациях сделан вывод, что массовая доля металла в субстанции составляет 8,03 мас.%, а молекулярная масса полимера колеблется в пределах 100–300 кДа. Субстанция охарактеризована формулой:



где $n = 1263$; $m = 124$.

Описанный способ получения субстанции аурумакрила основан на взаимодействии водных растворов ПАК и золотохлористоводородной кислоты (HAuCl_4) при комнатной температуре [1]. В раствор ПАК с $M_n = 100\ 000$ и концентрацией 5,7% добавляют HAuCl_4 в пропорции, соответствующей 8,3% теоретического содержания золота в составе неполной золотой соли полиакриловой кислоты. Реакционную смесь перемешивают, полученный раствор высушивают в вакуумном эксикаторе. Субстанция представляет собой плотную пленку желтого цвета. Физико-химические характеристики аурумакрила, синтезированного по описанному способу, представлены ИК-спектрами Фурье, содержащими характеристические полосы поглощения для карбоксильной и карбоксилатной групп при 1720 и 1570 cm^{-1} соответственно. Эти данные не позволяют оценить фактическое содержание в аурумакриле основных компонентов: полиакриловой кислоты, ионов золота (III), ионов золота (I), металлического золота, других анионов и катионов.

Целью работы было усовершенствовать способ синтеза аурумакрила, обеспечивающего получение стандартного и устойчивого по химическому составу образца с достаточной растворимостью в физиологическом растворе (воде), а также разработать физико-химический способ оценки качества аурумакрила, позволяющего предсказывать его биологическую активность. С этой целью для получения композитов были использованы коммерчески доступные полимеры ПАК и полиакрилат натрия (ПА-На) с охарактеризованными массами. В ходе синтеза комплексов ПАК соотношение аниона AuCl_4^- и звена ПАК составляло 1 : 5 или 1 : 10.

В отличие от метода, описанного ранее, в настоящей работе исходную ПАК подвергали тщательному обессоливанью с помощью проточного диализа в течение нескольких суток, по окончании синтеза растворы полученных золото-полимерных препаратов подвергали высушиванию не на воздухе, а с помощью лиофильной сушки, для чего растворы аурумакрила замораживали в жидком азоте и вакуумировали.

Результат синтеза оценивали по растворимости образцов, по содержанию в них золота в солевой форме при помощи УФ-спектроскопии, по цитотоксической активности на клетках MCF-7 и по содержанию металлического золота в форме наночастиц методом трансмиссионной электронной микроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы

В качестве исходных реагентов для синтеза использовали коммерческие препараты ПАК и ПА-На (SigmaAldrich; США) со степенями полимеризации (среднее число звеньев на

молекулу) 23, 80, 160, 1 389, 1 944, 3 472 и 13 889. Средняя степень полимеризации и ее дисперсия охарактеризована производителем. В качестве второго основного компонента использовали безводную золотохлористоводородную кислоту (ОАО «Аурат»; Москва) с содержанием золота 48%.

Подготовка полиакрилатных полимеров к синтезу

Для выполнения синтеза использовали образцы ПАК со средними молекулярными массами 1 633 Да, 11 360 Да, 100 000 Да, 140 000 Да, 250 000 Да, 1 000 000 Да, указанными производителем, а также исходные препараты полиакрилата натрия (SigmaAldrich; США) со средними молекулярными массами 2 100 Да, 15 000 Да, 132 350 Да, 185 370 Да, 330 980 Да, 1 324 000 Да.

Все исходные препараты ПАК до использования в синтезе подвергали дополнительной очистке методом проточного диализа в течение нескольких суток, а затем тщательно высушивали с использованием лиофильной сушки.

Для получения золотосодержащих комплексов ПАК использовали растворы полимеров 0,1% вес. и 3% вес. Для этого навески полимеров массой 50 мг растворяли в 50 мл воды и 1,67 мл воды соответственно. Растворение полимеров проводили в течение 12 ч при комнатной температуре при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке.

Синтез аурумакрила

Добавление золотохлористоводородной кислоты к растворам предварительно деионизированных полимеров осуществляли следующим образом:

- к 0,1% вес. растворам ПАК по каплям добавили 50 мкл водного раствора, содержащего 23,8 мг и 47,6 мг золотохлористоводородной кислоты;
- к 3% вес. растворам ПАК по каплям добавили 30 мкл водного раствора, содержащего 23,8 мг и 47,6 мг золотохлористоводородной кислоты;
- к 0,1% вес. растворам полиакрилата натрия по каплям добавили 50 мкл водного раствора, содержащего 18,4 мг и 36,7 мг золотохлористоводородной кислоты;
- к 3% вес. растворам ПАК по каплям добавили 30 мкл водного раствора, содержащего 18,4 мг и 36,7 мг золотохлористоводородной кислоты.

Реакцию вели в течение 24 ч при комнатной температуре при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 60 об./мин.

Полученные образцы очищали от низкомолекулярных компонентов методом проточного диализа. С этой целью использовали диализные мешки MWCO 15 000. Растворы золотосодержащих полимерных препаратов (1,7–20 мл) помещали в диализные мешки и диализовали против воды в течение 3 ч при комнатной температуре.

По окончании диализа полученные растворы замораживали при $-70\ ^\circ\text{C}$, после чего подвергали лиофильному высушиванию. Ряд препаратов не подвергали высушиванию, а хранили при $+4\ ^\circ\text{C}$ с соблюдением правил асептики.

Определение растворимости образцов аурумакрила

Для каждого из сухих образцов определяли примерную растворимость в воде, последовательно добавляя аликвоты воды по 100 мкл к навеске массой 1 мг и наблюдая за

растворением вещества в течение 30 мин при комнатной температуре. В случае, если вещество не растворялось, к суспензии добавляли дополнительную аликвоту воды, повторяя процедуру до полного растворения.

Оценка содержания ионной формы золота в концентрированных растворах аурумакрила

Определение содержания золота в ионной форме в модифицированных производных проводили при $\lambda = 226,5$ нм в 100 мМ HCl. Для этого аликвоту 10 мкл концентрированного раствора, полученного при определении растворимости сухих образцов, или раствора, полученного непосредственно после синтеза без высушивания, вносили в раствор 100 мМ HCl объемом 3 мл и определяли величину оптической плотности $A_{226,5}$. Для каждого образца определяли выход золота в солевой форме по окончании синтеза, для чего вычисляли величину $A_{226,5} \approx [HAuCl_4]$, (мкМ) относительно содержания общих сухих веществ образца в концентрированном растворе (без учета содержания остаточной влаги в сухом препарате). Для проведения экспериментов на клетках концентрации всех образцов выравнивали по поглощению при $\lambda = 226,5$.

Исследование цитотоксической активности образцов аурумакрила на клеточной линии MCF-7 с помощью МТТ-теста

В лунки 96-луночного культурального планшета Costar вносили по 5000 клеток и культивировали в среде DMEM (Панэко; Россия) с 10% эмбриональной телячьей сывороткой в течение 24 ч при 37 °С и содержании 5% CO₂ (180 мкл на лунку). В среду объемом 180 мкл, находящуюся в каждой лунке, добавляли образец аурумакрила (предварительно концентрации образцов выравнивали по поглощению при $\lambda = 226,5$), растворенный в воде объемом 20 мкл на лунку, и продолжали инкубацию при 37 °С и содержании 5% CO₂ в течение 24 ч. В каждую лунку добавляли 10 мкл МТТ-реагента (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиумбромид) до концентрации 0,5 мг/мл (номер в каталоге SigmaAldrich 57360-69-7), инкубировали в течение 3 ч и определяли A570 с помощью планшетного спектрофотометра Multiskan Go (Thermo Fisher Scientific; США).

Исследование содержания наночастиц металлического золота в образцах аурумакрила с помощью трансмиссионной электронной микроскопии

Аликвоту водного раствора аурумакрила объемом 3 мкл, содержащего 1–5 мкг золотосодержащего полимера, наносили на медную сетку плотностью 200 mesh (SPI Supplies; США) диаметром 3,5 мм, высушивали на воздухе в течение 5 мин, после чего вакуумировали. Анализ выполняли на установке JEM-100B (JEOL; Япония), оснащенной приставкой для рентгенофазового анализа, при ускоряющем напряжении 120 кВ.

Анализ полученного изображения частиц, обнаруженных в поле микроскопа, проводили с помощью программы анализа изображения ImageJ (некоммерческий свободно доступный продукт National Institutes of Health; США), в которой определяли площадь каждого темного пятна с учетом увеличения (масштаба). Анализировали не менее 10 случайно выбранных полей для каждого образца. Определив линейные размеры частиц и их количество,

с помощью программы Excel для Windows вычисляли долю частиц, попадающих в каждый из пяти диапазонов диаметра: 1–10, 11–20, 20–50, 50–100 и >100 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате синтеза была создана линейка из 23 образцов аурумакрила, полученных из ПАК и полиакрилата натрия различных молекулярных масс с соотношением аниона AuCl₄⁻ и звена ПАК как 1 : 5 или 1 : 10 при концентрации исходного полимера в реакционной смеси 3% или 0,1%.

Препараты, подвергавшиеся лиофильной сушке (10 образцов), были перерастворены в воде и продемонстрировали хорошую растворимость.

Известно, что золотохлористоводородная кислота в водных растворах при нейтральном и щелочном pH подвергается постепенному гидролизу с высвобождением соляной кислоты и увеличению кислотности среды [2]. При кислых значениях pH (< 1) эта реакция невозможна. При исследовании водного раствора золотохлористоводородной кислоты в 100 мМ HCl было установлено наличие выраженного максимума при $\lambda = 226,5$ нм, причем коэффициент экстинкции ϵ составил $3,5 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹. Эта величина хорошо согласуется с литературными данными [2]. Коэффициент экстинкции полиакрилатов находился в диапазоне до 10^6 л·моль⁻¹·см⁻¹. Наночастицы золота при $\lambda = 226,5$ нм не показывали поглощения, за исключением эффектов светорассеяния. Поэтому определение содержания золота в ионной форме в модифицированных производных проводили при $\lambda = 226,5$ нм в 100 мМ HCl (см. Материалы и методы).

С целью проверки гипотезы о том, что цитотоксическая активность аурумакрила определяется содержанием Au (III), все исследуемые образцы аурумакрила, синтезированные в ходе данной работы, и контрольный образец, полученный по ранее описанному способу (образец № 1), были приведены в форму растворов с одинаковым содержанием Au (III), определяемого по поглощению при $\lambda = 226,5$ нм. Эти растворы были исследованы на цитотоксическую активность при одинаковых концентрациях, равных 9,1 мЕд/мл (IC₅₀ контрольного образца) и 91,0 мЕд/мл (10-кратное превышение IC₅₀ контрольного образца). Результаты определения, усредненные по трем независимым определениям, представлены в табл. 1.

Несмотря на существенно различающееся содержание ионного Au (мкмоль/мг), удельная активность всех образцов после выравнивания их концентрации по содержанию ионов Au оказывается одинаковой и совпадает с таковой для контрольного образца аурумакрила, полученного по ранее описанному способу. Биологическая активность образцов аурумакрила после выравнивания $A_{226,5}$ в стоковых растворах совпадает как при концентрации, соответствующей IC₅₀ контрольного образца, так и при концентрации, 10-кратно превышающей IC₅₀. Это наблюдение доказывает, что действующим началом аурумакрила, обеспечивающим его цитотоксичность *in vitro*, являются ионы Au. Функция полиакрилатного полимера, по-видимому, заключается в экранировании этих ионов от различных органических молекул, способных восстановить их, переводя в неактивную форму металлических наночастиц.

Для подтверждения предположения о том, что снижение выхода золота в ионной форме при синтезе образцов аурумакрила обусловлено его спонтанным восстановлением и переходом в форму металлических

наночастиц, часть образцов аурумакрила, синтезированных в рамках настоящей работы, исследовали методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) (табл. 2).

По мере увеличения молекулярной массы полимера, используемого для синтеза аурумакрила, неуклонно возрастает доля наночастиц золота, имеющих размеры > 10 нм. Такие частицы являются агрегатами наночастиц меньшего размера (< 10 нм). Вне зависимости от молекулярной массы ПАК, доля агрегированных наночастиц по сравнению с мономерными резко возрастает при

уменьшении соотношения Au (III) к звену полиакрилата с 1 : 5 до 1 : 10. Использование для синтеза полиакрилата в форме Na⁺-соли приводит, во-первых, к значительному увеличению среднего размера наночастиц, во-вторых, к гораздо более выраженной агрегации наночастиц золота. Так, в образцах, полученных на основе полиакрилатов натрия со степенями полимеризации 3 472 и 13 889 при соотношении ионов золота и звена полиакрилата 1 : 10, численная доля наночастиц золота размером ~100 нм составила 75%. В других образцах на основе ПА-Na такие

Таблица 1. Условия синтеза, физико-химические и биологические свойства образцов аурумакрила

№ обр.	Концентрация исходного полимера при синтезе, мас. %	Мг исходного полимера, кДа	Противо-ион	Соотношение атомов Au (III) и числа звеньев полимера при синтезе, моль : моль	Максимальная концентрация раствора аурумакрила по общим сухим веществам, мг/мл	A _{226,5} концентрированного раствора аурумакрила, Ед./мл	Содержание ионного Au, мкмоль/мг сухого вещества	Доля выживших клеток MCF-7 по результатам МТТ-теста при концентрации аурумакрила A _{226,5} в мл	
								9,1 мЕд.	91,0 мЕд.
1	5,7	100–300	H	1 : 32	2,7	0,91	12,5	5	49
2	3,0	1,6	H	1 : 10	29,4	2,40	32,8	5	51
3	3,0	1,6	H	1 : 10	28,3	3,00	41,0	5	47
4	3,0	11,5	H	1 : 10	29,4	1,00	15,5	5	21
5	3,0	100	H	1 : 10	29,4	1,53	21,0	4	45
6	3,0	100	H	1 : 10	33,3	3,00	41,0	5	46
7	3,0	140	H	1 : 5	29,4	4,80	65,5	5	42
8	3,0	140	H	1 : 10	29,4	2,00	23,6	4	51
9	3,0	140	H	1 : 10	47,0	4,30	58,7	5	44
10	3,0	250	H	1 : 10	29,4	2,00	24,2	4	60
11	3,0	250	H	1 : 10	16,7	0,96	13,2	5	54
12	0,1	250	H	1 : 10	4,2	0,77	10,5	6	43
13	3,0	1000	H	1 : 10	29,4	0,56	7,7	5	44
14	0,1	1000	H	1 : 10	5,0	0,69	9,4	6	49
15	3,0	1,6	Na	1 : 10	29,4	1,27	17,4	5	45
16	0,1	1,6	Na	1 : 10	27,3	0,39	5,4	6	41
17	3,0	5,75	Na	1 : 10	29,4	1,00	14,8	6	39
18	3,0	100	Na	1 : 10	29,4	1,00	18,4	4	39
19	0,1	100	Na	1 : 5	12,6	2,58	35,3	6	46
20	3,0	140	Na	1 : 10	29,4	1,33	18,2	11	42
21	3,0	250	Na	1 : 10	29,4	1,30	17,8	6	44
22	0,1	250	Na	1 : 10	13,3	0,37	5,2	7	41
23	3,0	1000	Na	1 : 10	29,4	0,37	5,2	11	49
24	0,1	1000	Na	1 : 10	10,0	0,54	7,5	9	38

Примечание. Серым выделены образцы, подвергшиеся лиофильной сушке с последующим растворением в воде, без выделения — образцы, не подвергавшиеся сушке и хранившиеся в виде раствора.

Таблица 2. Распределение размеров наночастиц золота в образцах аурумакрила, полученных из ПАК и ПА-Na

Мг полимера, кДа	Противо-ион	Соотношение числа атомов Au (III) и звеньев полимера при синтезе, моль : моль	Содержание частиц с указанным диапазоном среднего размера, %				
			1–10 нм	11–20 нм	20–50 нм	50–100 нм	>100 нм
1,6	H	1 : 5	76,0	14,0	10,0	0,0	0,0
1,6	H	1 : 10	57,5	25,0	15,0	2,5	0,0
11,5	H	1 : 10	84,0	12,0	4,0	0,0	0,0
250	H	1 : 10	42,9	48,6	8,6	2,9	0,0
1000	H	1 : 10	36,0	50,0	2,0	0,0	12,0
11,5	Na	1 : 5	82,0	8,0	6,0	4,0	0,0
140	Na	1 : 5	78,0	16,0	6,0	0,0	0,0
140	Na	1 : 10	0,0	2,5	0,0	22,5	75,0
100–300	H	1 : 0,0018	46,7	23,3	30,0	0,0	0,0

наночастицы не обнаружены. Для контрольного образца аурумакрила, синтезированного по ранее описанному способу, характерно необычно высокое процентное содержание наночастиц золота со средним диаметром 20–50 нм, в несколько раз превышающее содержание подобных наночастиц в образцах, синтезированных в рамках настоящей работы.

Для окончательного подтверждения гипотезы о том, что цитотоксическая активность образцов аурумакрила пропорциональна содержанию в них Au в ионной форме и не зависит от содержания полиакрилата, металлического золота и других компонентов, наиболее активные образцы № 3, 10 и 17 (см. табл. 1) подвергали более детальному исследованию цитотоксической активности в отношении клеточной линии MCF-7. Для этого исходные растворы образцов приводили к одинаковой концентрации золота в ионной форме, используя в качестве критерия величину поглощения при $\lambda = 226,5$ нм в 100 мМ HCl. В качестве положительного контроля использовали образец аурумакрила, синтезированный по ранее описанному способу. Результаты теста представлены на рис. 1.

Значения зависимости цитотоксической активности от содержания Au (III) для образцов № 3, № 10 и контрольного образца полностью совпадают, несмотря на то, что все образцы существенно различаются по составу и способу получения. Так, образец № 3 получили из ПАК со средней массой молекулы 1,6 кДа (низкая степень полимеризации) и подвергали лиофилизации. Образец № 10 получили из ПАК массой 250 кДа и после синтеза хранили в форме раствора. Контрольный образец получили при соотношении золота и звена полимера, равном 1 : 32 против 1 : 10 в случае препаратов № 3 и № 10. В результате образцы в несколько раз различаются по растворимости и соотношению Au (III) и ПАК. Данные табл. 2 позволяют предполагать, что они существенно отличаются друг от друга и по содержанию металлического золота в форме наночастиц. Тем не менее, выровняв концентрации растворов этих трех образцов по содержанию Au (III), мы получили образцы с неотличимой друг от друга цитотоксической активностью в отношении клеток молочной железы MCF-7.

Зависимость цитотоксической активности образца № 17, полученного при использовании в качестве исходного полимера ПА-На средней молекулярной массой 5,75 кДа без использования лиофилизации, показывает наличие у него некоторых качественных отличий от других тестируемых образцов. При низкой концентрации в растворе (0–10 мЕд./мл) он показывает более высокую цитотоксическую активность, чем образцы, полученные при использовании ПАК, а при высоких концентрациях 25 и 90 мЕд./мл уступает им в удельной цитотоксической активности. Это наблюдение показывает, что в результате реакции золотохлороводородистой кислоты с ПАК и ПА-На происходит образование образцов с несколько различающейся биологической активностью ионов Au.

В заключении необходимо отметить, что практическое использование образцов аурумакрила, полученных с применением в качестве исходного материала ПА-На (в отличие от ПАК), затруднено из-за их недостаточной стабильности при хранении. Как растворы, так и лиофилизованные высушенные образцы этого типа вне зависимости от молекулярной массы полимера склонны к спонтанному восстановлению содержащихся в них ионов Au с образованием металлических наночастиц, что ведет к быстрому падению их цитотоксической активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе [3] представлены результаты исследования противоопухолевой активности аурумакрила *in vivo* и *in vitro*. Утверждается, что при однократном внутрибрюшинном введении в дозировке 20 мг на 1 кг массы образец тормозит развитие солидных опухолей мышей: карциномы легких Льюис, аденокарциномы Акатол и аденокарциномы Ca-755 на 80–90% по сравнению с контролем. В экспериментах *in vitro* в концентрации 1 мг/мл образец вызывает гибель ~70% клеток карциномы молочной железы человека MCF-7. Сообщается, что гибель клеток карциномы молочной железы человека MCF-7 под влиянием аурумакрила происходит как в результате некроза, так и вследствие индукции апоптоза [3]. Механизм избирательного

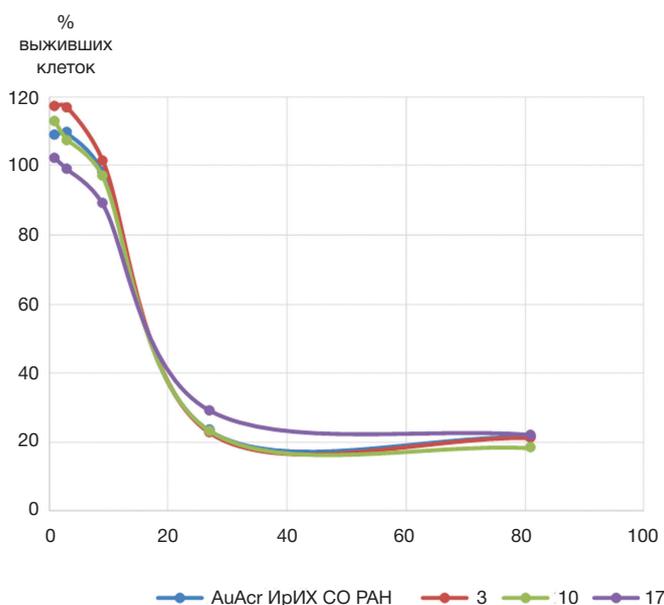


Рис. 1. Исследование концентрационной зависимости цитотоксической активности образцов аурумакрила в отношении клеток карциномы молочной железы человека MCF-7. По оси абсцисс отложены концентрации образца, выраженные в (мЕд. $A_{226,5}$), по оси ординат — доля выживших клеток, определенная с помощью теста МТТ. Представлены данные для контрольного образца производства ИрИХ СО РАИ и образцов № 3, 10 и 17, синтезированных в ходе настоящей работы (см. табл. 1)

противоопухолевого действия аурумакрила *in vivo* остается невыясненным, однако при внутрибрюшинном введении не наблюдается избирательной аккумуляции атомов золота в опухоли, а происходит равномерное их распределение по организму экспериментального животного при достаточно быстром выведении с экскретами [3].

За последние три года появился целый ряд сообщений о том, что полимеры акриловой кислоты способны эффективно доставлять в опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo* различные агенты, обладающие цитотоксическим или антипролиферативным эффектом (см. ниже). При этом имеется в виду способность полиакриловых частиц различной массы как избирательно доставлять вещества в опухолевые клетки, так и усиливать активность противоопухолевых агентов внутри клеток. Акцентируется также внимание на способности полиакрилатов избирательно накапливаться в дендритных клетках и макрофагах, что может влиять на эффективность презентации лимфоидным клеткам антигенов, связанных с полиакрилатными носителями. Так, сообщается о положительном результате испытаний конъюгата полиакрилата с пептидами-антигеномиметиками онкопротеина E7 папилломавируса 16 (HPV16) [4]. Частицы полиакрилата, иммобилизованные внутри вирусоподобных частиц HBs-антигена вируса гепатита В, усиливали цитотоксическую активность доксорубина [5]. Имеются данные об эффективном подавлении роста клеток карциномы легких A495 за счет доставки в них пероксиванадата [6]. В другой работе сообщается о возможности использования сополимера полиакрилата с фосфатом кальция для доставки наноразмерных кластеров золота как для терапии солидных опухолей, так и для их констатирования (принцип тераностики) [7].

Разнообразны способы применения полиакриловых кластеров для доставки наночастиц оксида титана, ферромагнетиков, солей и оксидов других металлов с целью создания радиосенсибилизаторов, достижения цитотоксического эффекта или средств биоимиджинга на принципах флуоресценции или магнитного резонанса [8–11]. Полиакрилат был успешно применен для доставки метиленового синего в клетки карциномы молочной железы MCF-7, который выступал в роли фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии [12]. Все приведенные данные косвенно указывают на наличие некоторой избирательности связывания полиакрилатов с опухолевыми клетками *in vivo*. Механизм этого действия практически не обсуждается, однако имеющиеся данные не позволяют предположить, что ПАК сама по себе оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Эта функция, наиболее вероятно, лежит на ионе Au (III), доставляемого в клетки с помощью ПАК.

Этот тезис можно проиллюстрировать данными работы [13], где описаны соединения Au (III): дихлорида(этилендиамин)аурат и дихлорида(S-метил-L-цистеин)аурат, обладающие выраженной цитотоксичностью в отношении клеток лимфолейкемии человека. Авторы доказали, что подобно производному платины — цисплатину, ионы Au (III) из состава указанных соединений могут образовывать аддукты с ДНК в живых клетках, что и приводит к их гибели.

Выполнение биологических испытаний безопасности и специфической фармакологической (противоопухолевой) активности, а тем более практическое применение аурумакрила, синтезируемого согласно ранее описанному способу [1], затруднено его недостаточной растворимостью. При введении животным (мышам) аурумакрила в

эффективной дозировке 20 мг на 1 кг живой массы необходимо использование раствора с концентрацией основного вещества 1 мг/мл [3]. С учетом того что масса мыши около 20 г, это требует одновременного введения каждому животному 200 мкл образца, что приближается к предельно допустимому объему вводимого вещества: дальнейшее увеличение объема снизит выживаемость экспериментальных животных вне зависимости от состава испытуемого образца. Хранение сухих образцов в течение 6 месяцев при температуре +4 °С приводило к дальнейшему существенному снижению их растворимости.

Выполненное в рамках настоящей работы варьирование свойств полиакрилатного полимера и его соотношения с золотохлористоводородной кислотой в процессе синтеза впервые позволило исследовать влияние этих факторов на выход реакции. Сопоставление цитотоксической активности полученных образцов аурумакрила с существенно различающимся соотношением ионов золота и полиакрилатного полимера позволило установить, что удельное содержание в образце ПАК и его молекулярная масса практически не сказываются на биологических свойствах образца. Напротив, содержание ионов Au (III), определяемое по поглощению растворов аурумакрила при $\lambda = 226,5$ нм, позволяет с высокой точностью предсказать их цитотоксическую активность на клеточной культуре *in vitro*.

Однако соотношение концентраций полиакрилатного полимера и тетрахлораурат-иона, молекулярная масса полимера и абсолютная концентрация раствора полимера существенно сказываются на выходе золота в ионной форме в готовом образце, а также на растворимости образца. Так, использование полимера со степенями полимеризации 1389 и 1944 позволяет добиться максимальной растворимости продукта — неполной золотой соли. Использование более высокомолекулярных полимеров приводит к снижению растворимости продукта: небольшому для полимера со степенью полимеризации 3472 и драматическому при использовании полимера со степенью полимеризации 13 889. При использовании низкомолекулярных полимеров со степенью полимеризации 23, 80 и 160 в некоторых случаях возможно получение продукта с высокой растворимостью и хорошим выходом, однако воспроизводимость методики синтеза в таком случае оказывается неудовлетворительной ввиду повышенной склонности этих композитов к образованию наночастиц. Полимер со степенью полимеризации 1389 несколько уступал по свойствам полимеру со степенью полимеризации 1944.

Соотношение золотохлористоводородной кислоты и звена полимера, равное 1 : 5, в случае полимера со средней массой 140 кДа обеспечивало несколько более высокий выход растворимого продукта по сравнению с соотношением 1 : 10. Было установлено, что использование в реакции концентрированного раствора полиакрилатного полимера (3%) существенно повышает выход золота в ионной форме по сравнению с разбавленным раствором (0,1%). Наличие Na⁺ в качестве противоиона карбоксильных групп полиакрилатного полимера приводило к снижению выхода ионного золота примерно на 10%. Кроме того, наличие в образце ионов Na⁺ снижало сохранность образцов аурумакрила при хранении. Находясь при температуре +4 °С в течение 5–30 суток, такие образцы вне зависимости от массы полимера показывали признаки неуклонного спонтанного восстановления ионов Au (III) до металлических наночастиц. Таким образом, предварительная деионизация полимера

с целью удаления катионов щелочных металлов является необходимым условием пригодности полиакрилатного полимера для синтеза аурумакрила.

Существенным результатом работы является вывод о том, что при контакте тетрахлораурат-иона даже с очищенным полиакрилатным полимером возможно восстановление атома золота до металла с образованием золотых наночастиц. Именно эта реакция приводит к снижению выхода действующего вещества при синтезе аурумакрила. Данное наблюдение было сделано благодаря использованию метода трансмиссионной электронной микроскопии, позволяющего наблюдать электронно-непрозрачные наночастицы, прочно связанные с полимером. Показано, что присутствие в образцах аурумакрила наночастиц золота, имеющих диаметр 1–100 нм, в исследованном диапазоне концентраций не сказывается на цитотоксической активности образцов в отношении клеток MCF-7, а является лишь косвенным свидетельством снижения содержания золота в биологически активной ионной форме.

Благодаря сопоставлению содержания золота в ионной форме по поглощению при 226,5 нм и цитотоксической активности образцов аурумакрила была разработана методика оценки качества образца по содержанию действующего вещества. Было показано, что вне зависимости от способа синтеза и молярного соотношения ионов Au и полиакрилатного полимера цитотоксическая активность раствора аурумакрила в отношении перевиваемой клеточной линии MCF-7 пропорциональна его $A_{226,5}$. Таким образом, контроль качества аурумакрила должен, в первую очередь, включать определение поглощения насыщенного раствора в УФ области при $\lambda = 226,5$ нм. Во избежание влияния гидролиза на результаты измерения анализ необходимо проводить в кислой среде (например, в 100 мМ соляной кислоте). Благодаря использованию этого принципа удалось оценить выход процедуры синтеза и провести оптимизацию условий проведения реакции полиакрилатного полимера с золотохлористоводородной кислотой.

Тот факт, что определение содержания золота в ионной форме позволяет предсказывать токсичность раствора аурумакрила для клеток MCF-7 вне зависимости от концентрации в нем полиакрилатного полимера, позволяет сделать вывод о том, что роль полиакрилатного полимера в транспортировке ионов золота в клетки не является ключевой или, во всяком случае, не лимитирует эффективность проникновения золота в клетки *in vitro*. Однако нельзя исключать, что в экспериментах *in vivo* значение полиакрилатного полимера в адресации ионов золота в опухоль может оказаться более важным. Для исследования свойств полиакрилатного полимера в качестве носителя в биологических системах необходимо исследовать цитотоксичность имеющихся образцов аурумакрила в отношении других опухолевых линий и первичных клеточных культур *in vitro*. Необходимо также сравнить их неспецифическую токсичность и противоопухолевую активность *in vivo*.

В отличие от ранее описанного в литературе способа, по окончании синтеза продукт подвергали высушиванию

не на воздухе или в вакуум-эксикаторе, а с помощью лиофильной сушки. Такое высушивание существенно улучшило растворимость аурумакрила в физиологических условиях, доведя ее в среднем до 30 мг/мл по содержанию сухих веществ, а также позволило добиться стабильности препарата при хранении.

В результате предложенных усовершенствований способа синтеза аурумакрила удалось добиться возможности получать раствор с $A_{226,5} = 4,8$ (в пересчете на длину оптического пути, равного 1 см), что в 5,3 раза превышает наилучший результат для образцов аурумакрила, полученных по ранее описанному способу ($A_{226,5} = 0,9$). Цитотоксическая активность такого раствора возрастает пропорционально $A_{226,5}$. Использование более концентрированных растворов существенно облегчит проведение испытаний биологической активности *in vivo* и *in vitro*, а в перспективе и практическое применение образца в противоопухолевой терапии.

В заключение необходимо отметить, что применение аурумакрила в медицине нецелесообразно ограничивать только адъювантной химиотерапией карцином. Полученные в настоящей работе данные ТЭМ показывают, что при контакте с восстановителями аурумакрил способен образовывать наночастицы золота. С учетом большого атомного радиуса золота такие частицы могут служить радиосенсибилизатором, позволяющим усиливать действие ионизирующего излучения на клетки [14]. Эффективности такого подхода может способствовать выявленная в настоящей и предшествующей работах [3] тропность аурумакрила к опухолевым клеткам, что позволяет ожидать предпочтительного накопления наночастиц золота в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями.

ВЫВОДЫ

Сопоставление цитотоксической активности полученных образцов аурумакрила с существенно различающимся соотношением ионов золота и полиакрилатного полимера позволило установить, что удельное содержание в образце полиакрилатного полимера и его молекулярная масса практически не сказываются на биологических свойствах конечного продукта. Напротив, измерение содержания ионов Au (III) по поглощению растворов аурумакрила при $\lambda = 226,5$ нм позволяет с высокой точностью предсказать их цитотоксическую активность на клеточной культуре MCF-7 *in vitro*. Для получения препарата аурумакрил с максимальным выходом Au (III) и наилучшей растворимостью в воде необходимо использовать тщательно деионизованную свободную ПАК со средней молекулярной массой 140 кДа, вводить ее в синтез в концентрации 3% при молярном соотношении золотохлористоводородной кислоты и звена полимера, равного 1 : 5, а после окончания синтеза подвергать раствор лиофильному высушиванию.

Полученные данные могут быть полезны при составлении плана реализации и проведения доклинических испытаний аурумакрила.

Литература

1. Абзаева К. А., Белозерская Г. Г., Мальхина Л. С., Жилицкая Л. В., Федорин А. Ю., Бычишко Д. Ю. и др. Неполная золотая соль полиакриловой кислоты, способ ее получения и средство на ее основе, обладающее гемостатическим действием при наружном применении. Патент РФ № 2 607 519. Приоритет 25.11.2015. Опубликовано: 10.01.2017, Бюл. № 1.
2. Макотченко Е. В., Малкова В. И., Белеванцев В. И. Электронные спектры поглощения галогенидных комплексов золота (III) в водных растворах. Координационная химия. 1999; 25 (4): 302–9.
3. Островская Л. А., Корман Д. Б., Грехова А. К., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А., и др. Экспериментальное изучение противоопухолевой активности полиакрилата золота. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17 (5): 54–5.
4. Liu TY, Hussein WM, Giddam AK, et al. Polyacrylic-based delivery system for self-adjuvanting anticancer peptide vaccine. *J Med Chem*. 2015; (58): 886–96.
5. Biabanikhankahdani R, Alitheen NB, Ho KL, Tan WS. pH-responsive Virus-like Nanoparticles with Enhanced Tumour-targeting Ligands for Cancer Drug Delivery. *Sci Rep*. 2016; 24 (6): 37891.
6. Chatterjil N, Anwar T, Islam NS, et al. Growth arrests of lung carcinoma cells (A549) by polyacryl-anchored peroxyvanadate by activating Rac1-NADPH oxidase signaling axis. *Mol Cell Biochem*. 2016; (420): 9–20.
7. Li H, Hu J, Wu S, et al. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016; (7): 3548–58.
8. Morita J, Kano K, Kato K, Takita H, Sakagami H, Yamamoto Y, et al. Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase. *Sci Rep*. 2016; (6): 20995.
9. Nakayama M, Sasaki R, Ogino C, Tanaka T, Morita K, Umetsu M, et al. Titanium peroxide nanoparticles enhanced cytotoxic effects of X-ray irradiation against pancreatic cancer model through reactive oxygen species generation in vitro and in vivo. *Radiat Oncol*. 2016; 11 (1): 91.
10. Lungu II, Rădulescu M, Mogoșanu GD, Grumezescu AM. pH sensitive core-shell magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in cancer therapy. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57 (1): 23–32.
11. Xu Y, Sherwood JA, Lackey KH, Qin Y, Bao Y. The responses of immune cells to iron oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol*. 2016; 36 (4): 543–53.
12. Khanal A, Bui MP, Seo SS. Microgel-encapsulated methylene blue for the treatment of breast cancer cells by photodynamic therapy. *J Breast Cancer*. 2014; 17 (1): 18–24.
13. Milovanović M, Djeković A, Volarević V, Petrović B, Arsenijević N, Bugarić ZD. Ligand substitution reactions and cytotoxic properties of [Au(L)Cl₂]⁺ and [AuCl₂(DMSO)₂]⁺ complexes (L-ethylenediamine and S-methyl-L-cysteine). *J Inorg Biochem*. 2010; 104 (9): 944–9.
14. Peukert D, Kempson I, Douglass M, Bezak E. Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: A review. *Phys Med*. 2018; (47): 121–8.

References

1. Abzaeva KA, Belozerskaya GG, Malykhina LS, Zhilitskaya LV, Fedorin AYU, Bychichko DYU, et al. Incomplete golden salt of polyacrylic acid, method of its manufacturing and a medicine derived thereof exhibiting a hemostatic action up on external application. Patent RU # 2 607 519. Priority since Nov. 25. 2015. Published: Jan. 10. 2017, Bull. # 1.
2. Makotchenko EV, Malkova VI, Belevantsev VI. Electronic absorption spectra of the gold (III) halide complexes in aqueous solutions. *Rus J Coord Chem*. 1999; 25 (4): 282–289.
3. Ostrovskaja LA, Korman DB, Grehova AK, Blijuhterova NV, Fomina MM, Rykova VA i dr. Jeksperimental'noe izuchenie protivopuholevoj aktivnosti poliakrilata zolota. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2018; 17 (5): 54–5.
4. Liu TY, Hussein WM, Giddam AK, et al. Polyacrylic-based delivery system for self-adjuvanting anticancer peptide vaccine. *J Med Chem*. 2015; (58): 886–96.
5. Biabanikhankahdani R, Alitheen NB, Ho KL, Tan WS. pH-responsive Virus-like Nanoparticles with Enhanced Tumour-targeting Ligands for Cancer Drug Delivery. *Sci Rep*. 2016; 24 (6): 37891.
6. Chatterjil N, Anwar T, Islam NS, et al. Growth arrests of lung carcinoma cells (A549) by polyacryl-anchored peroxyvanadate by activating Rac1-NADPH oxidase signaling axis. *Mol Cell Biochem*. 2016; (420): 9–20.
7. Li H, Hu J, Wu S, et al. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016; (7): 3548–58.
8. Morita J, Kano K, Kato K, Takita H, Sakagami H, Yamamoto Y, et al. Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase. *Sci Rep*. 2016; (6): 20995.
9. Nakayama M, Sasaki R, Ogino C, Tanaka T, Morita K, Umetsu M, et al. Titanium peroxide nanoparticles enhanced cytotoxic effects of X-ray irradiation against pancreatic cancer model through reactive oxygen species generation in vitro and in vivo. *Radiat Oncol*. 2016; 11 (1): 91.
10. Lungu II, Rădulescu M, Mogoșanu GD, Grumezescu AM. pH sensitive core-shell magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in cancer therapy. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57 (1): 23–32.
11. Xu Y, Sherwood JA, Lackey KH, Qin Y, Bao Y. The responses of immune cells to iron oxide nanoparticles. *J Appl Toxicol*. 2016; 36 (4): 543–53.
12. Khanal A, Bui MP, Seo SS. Microgel-encapsulated methylene blue for the treatment of breast cancer cells by photodynamic therapy. *J Breast Cancer*. 2014; 17 (1): 18–24.
13. Milovanović M, Djeković A, Volarević V, Petrović B, Arsenijević N, Bugarić ZD. Ligand substitution reactions and cytotoxic properties of [Au(L)Cl₂]⁺ and [AuCl₂(DMSO)₂]⁺ complexes (L-ethylenediamine and S-methyl-L-cysteine). *J Inorg Biochem*. 2010; 104 (9): 944–9.
14. Peukert D, Kempson I, Douglass M, Bezak E. Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: A review. *Phys Med*. 2018; (47): 121–8.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ABCB1* И *CYP3A5* НА СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Д. А. Сычев¹, Р. М. Миннигулов² ✉, К. А. Рыжикова¹, И. Ю. Юдина², А. В. Лычагин², Т. Е. Морозова²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Несмотря на высокую эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с варфарином, в клинической практике наблюдаются редкие случаи крупных геморрагических осложнений, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов или быть летальными. Остается открытым вопрос, насколько фармакогенетические тесты позволят профилактировать развитие таких неблагоприятных событий. Целью работы было оценить влияние носительства полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) на изменение протромбинового времени (ПВ) у пациентов, принимающих для тромбопрофилактики ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. В исследование были включены 65 пациентов. Генотипирование проводили с помощью ПЦР в реальном времени. Для определения ПВ венозную кровь отбирали на 5 сутки приема антикоагулянта 2 раза: за 1 ч до приема ривароксабана и через 3 ч после приема. Вычислив %ΔПВ, пациентов делили на 2 группы: 1) %ΔПВ ≤ 0 ($n = 7$; 10,8%); 2) %ΔПВ > 0 ($n = 58$; 89,2%). Между группами %ΔПВ относительно распределения генотипов полиморфизма rs1045642 была определена статистически достоверная разница ($\chi^2 = 6,64$; $p = 0,027$). Относительно распределения генотипов полиморфизма rs776746 статистически значимой разницы между группами %ΔПВ обнаружено не было ($\chi^2 = 0,101$; $p = 1,0$). Выявлено статистически значимое влияние полиморфизма rs1045642 на характер изменения ПВ у пациентов, принимающих с целью тромбопрофилактики ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

Ключевые слова: ривароксабан, фармакогенетика, протромбиновое время, эндопротезирование тазобедренного сустава, эндопротезирование коленного сустава, тромбопрофилактика

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Благодарности: Богданову М. М., врачу клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов УКБ №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова за помощь в наборе пациентов.

✉ **Для корреспонденции:** Радик Мисхатович Миннигулов
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119435; radik.minnigulov@gmail.com

Статья получена: 08.10.2018 **Статья принята к печати:** 30.10.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.068

EVALUATION OF THE RIVAROXABAN-INFLUENCED EFFECT OF *ABCB1* AND *CYP3A5* GENE POLYMORPHISMS ON PROTHROMBIN TIME IN PATIENTS AFTER TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT SURGERY

Sychev DA¹, Minnigulov RM² ✉, Ryzhikova KA¹, Yudina IYu², Lychagin AV², Morozova TE²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Rivaroxaban is a safer and more effective alternative to warfarin. However, there are reports of some cases of major hemorrhagic complications associated with rivaroxaban that significantly impair the patients' quality of life and can lead to a fatality. Personalized therapy, including pharmacogenetic testing, may help prevent such adverse events. This study aimed to investigate how *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) and *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) gene polymorphisms, when carried by a patient taking rivaroxaban to prevent thrombosis after total hip or knee replacement surgery, affect prothrombin time (PT). Sixty-five patients participated in the study. Their genotypes were identified by PCR in real time. To learn PT peculiar to each patient, we collected venous blood on the 5th day of their anticoagulation therapy, 1 hour before they took rivaroxaban and 3 hours after. Having calculated %ΔPT, we divided the patients into 2 groups: 1) %ΔPT ≤ 0 ($n = 7$; 10.8%); 2) %ΔPT > 0 ($n = 58$; 89.2%). Regarding the distribution of rs1045642 polymorphism, we determined the difference between the groups to be statistically significant ($\chi^2 = 6.64$; $p = 0.027$). As for rs776746 polymorphism, the difference was insignificant ($\chi^2 = 0.101$; $p = 1.0$). We discovered that rs1045642 polymorphism has a significant effect on PT variance in patients taking rivaroxaban to prevent thrombosis after total hip or knee replacement surgery.

Keywords: rivaroxaban, pharmacogenetics, prothrombin time, hip replacement surgery, knee replacement surgery, thromboprophylaxis

Funding: this study was supported by Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Conducting fundamental scientific research and exploratory research on priority thematic research areas".

Acknowledgments: the authors would like to thank M. M. Bogdanov, practitioner with the Clinic of Traumatology, Orthopedics and Joint Pathology of the 1st Hospital of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, for his assistance in enlisting patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Radik M. Minnigulov
Bolshaya Pirogovskaya 2, bldg. 4, Moscow, 119435; radik.minnigulov@gmail.com

Received: 08.10.2018 **Accepted:** 30.10.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.068

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остаются одной из важнейших проблем в клинической практике. К группе высокого риска развития ТЭЛА относятся пациенты, перенесшие эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей. Распространенность ТГВ у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) или коленного сустава (ТЭКС) без антикоагулянтной тромбопрофилактики составляет около 50–60% [1]. Фатальные случаи ТЭЛА могут развиваться примерно у 1 из 500 пациентов после ТЭТС [2]. Количество проводимых в Российской Федерации ТЭТС растет с каждым годом, и в настоящее время ежегодно выполняется около 25 операций ТЭТС на 100 000 человек [3].

В последнее время для тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в распоряжении врачей появились прямые пероральные антикоагулянты, которые удобны в использовании, не требуют лабораторного контроля и обладают хорошим профилем эффективности и безопасности. В этой статье речь пойдет о ривароксабане, который является прямым ингибитором фактора Ха. В 2011 г. он был одобрен FDA для тромбопрофилактики у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей [4].

Около 18% от дозы ривароксабана метаболизируется с помощью CYP3A4/5, 14% — через CYP2J2. На 36% ривароксабан в неизменном виде выводится через почки, включая активную секрецию с помощью Р-гликопротеина (Р-gp) и BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) [5].

Р-gp представляет собой крупный мембранный белок, транспортирующий лекарственные средства из клетки наружу. Располагается на поверхности эпителиальных клеток, выстилающих тонкий и толстый кишечник, панкреатический проток, в мембране желчных канальцев печени, в проксимальных канальцах почек и в надпочечниках, также обнаруживается в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного) [6]. Р-gp кодируется геном *ABCB1*, располагающимся на 7-й хромосоме (7q21.12) [7]. Наиболее распространенными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) гена *ABCB1* являются 1236T>C (rs1128503), 2677T>G/A (rs2032582) и 3435T>C (rs1045642) [8]. В нашей работе мы исследовали влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642).

Белки CYP3A4 и CYP3A5 вместе составляют около 30% от печеночного цитохрома P450, и примерно половина лекарственных средств, которые метаболизируются посредством цитохрома P450, служат субстратами CYP3A. CYP3A4 и CYP3A5 экспрессируются в печени и кишечнике, причем экспрессия CYP3A5 преобладает во внепеченочных тканях. Ген CYP3A5 расположен на 7-й хромосоме (7q22.1) и кодирует белок из 502 аминокислот. Наиболее распространенным SNP гена CYP3A5 является 6986A>G (rs776746). Стоит отметить, что носители генотипа CYP3A5 6986GG полностью не экспрессируют изофермент CYP3A5 [9].

По данным программы исследований RECORD 1–4 [10–13], несмотря на хороший профиль эффективности и безопасности ривароксабана, назначаемого с целью тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, у 2,87% пациентов наблюдались случаи небольших клинически значимых кровотечений, в том числе гематомы в области оперативного

вмешательства, которые могут инфицироваться. Данное осложнение требует удаления эндопротеза, что ухудшает качество жизни пациента и оказывает дополнительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Для предотвращения подобных нежелательных побочных реакций в настоящее время начинают применять технологии персонализированной медицины, в частности, фармакогенетическое тестирование.

Целью данного исследования было оценить влияние носительства полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) на изменение протромбинового времени (ПВ) у пациентов, принимающих с целью тромбопрофилактики ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен местным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокола заседания № 03-17 от 19.04.2017). Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов; возраст ≥ 18 лет; состояние после первичного ТЭТС или ТЭКС; тромбопрофилактика с использованием ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки; наличие информированного добровольного согласия. Критерии исключения: наличие фибрилляции предсердий с сопутствующей антикоагулянтной тромбопрофилактикой; геморрагический диатез; наличие в анамнезе острого внутричерепного заболевания или геморрагического инсульта в течение последних трех месяцев; желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 месяцев; тяжелые заболевания печени; повышение печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) ≥ 2 верхних границ нормы в прошлом месяце; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); развернутая стадия онкологического заболевания; беременность, период лактации; возраст < 18 лет.

В исследование были включены 65 пациентов после ТЭТС ($n = 19$; 29,2%) или ТЭКС ($n = 46$; 70,8%). Среди них были 48 (73,8%) женщин и 17 (26,2%) мужчин в возрасте от 24 до 83 лет (средний возраст 59 ± 12 лет). В соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства в послеоперационном периоде с целью тромбопрофилактики все пациенты получали ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты, перенесшие ТЭТС, получали ривароксабан в течение 35 дней, а пациенты, перенесшие ТЭКС, — в течение 14 дней [14].

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь. Кровь для генотипирования собирали в вакуумные пробирки Vacuette® с антикоагулянтом ЭДТА-К3, объемом 4 мл. Генотипирование по полиморфизмам *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA) на базе Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Фармакодинамику ривароксабана оценивали посредством определения ПВ. Забор венозной крови для определения ПВ осуществляли 2 раза на 5-е сутки приема антикоагулянта: за 1 ч до приема (ПВ₁) и через 3 ч после приема ривароксабана (ПВ₂). Кровь для определения ПВ собирали в вакуумные пробирки BD Vacutainer® с цитратом

натрия 3,2%, объемом 2,7 мл. ПВ определяли вручную с использованием Техпластин-теста (Технология-Стандарт; Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для определения изменений в значениях ПВ проводили расчет процентного изменения ПВ по следующей формуле: $\% \Delta \text{ПВ} = (\text{ПВ}_2 - \text{ПВ}_1) / \text{ПВ}_1 \times 100\%$. В зависимости от значений процентного изменения ПВ пациентов делили на 2 группы: 1) пациенты, у которых $\% \Delta \text{ПВ} \leq 0$; 2) пациенты с $\% \Delta \text{ПВ} > 0$.

Частоту встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов генов проверяли на соответствие распределению согласно закону Харди–Вайнберга с применением онлайн-калькулятора [15]. Для определения разницы между группами процентного изменения ПВ в зависимости от полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) рассчитывали статистический критерий хи-квадрат Пирсона. Обработку результатов проводили с применением статистической программы PASW Statistics 18 (2009 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты были распределены в зависимости от генотипа полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) следующим образом: пациенты с генотипом 3435CC $n = 17$ (26,2%), с генотипом 3435CT $n = 27$ (41,5%), с генотипом 3435TT $n = 21$ (32,3%). В отношении носительства генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) были выявлены пациенты с генотипом 6986AG $n = 7$ (10,8%) и с генотипом 6986GG $n = 58$ (89,2%) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) среди пациентов, получавших ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

Полиморфизмы	Генотип	Количество пациентов	
		абсолютное	относительное, %
<i>ABCB1</i> 3435C>T (rs1045642)	<i>ABCB1</i> 3435CC	17	26,2
	<i>ABCB1</i> 3435CT	27	41,5
	<i>ABCB1</i> 3435TT	21	32,3
<i>CYP3A5</i> 6986A>G (rs776746)	<i>CYP3A5</i> 6986AG	7	10,8
	<i>CYP3A5</i> 6986GG	58	89,2

Таблица 2. Среднее значение протромбинового времени по группе и в зависимости от генотипов полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) у пациентов, получавших ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

Пациенты, включенные в исследование ($n = 65$)	Среднее ПВ_1 , с	Среднее ПВ_2 , с	p	Среднее $\Delta \text{ПВ}$, с	Среднее $\% \Delta \text{ПВ}$, %
<i>ABCB1</i> 3435CC	15,5 ± 4,1	19,1 ± 3,2	$t = 9,185$ $p = 2,7 \times 10^{-13}$	3,6 ± 4,9	27,4 ± 26,3
<i>ABCB1</i> 3435CT	14,8 ± 2,1	19,8 ± 3,7	$t = 5,48$ $p = 5,03 \times 10^{-5}$	4,95 ± 3,3	34,7 ± 24,5
<i>ABCB1</i> 3435TT	16,0 ± 5,7	18,4 ± 3,0	$t = 4,074$ $p = 3,85 \times 10^{-4}$	2,4 ± 6,8	22,8 ± 32,9
<i>CYP3A5</i> 6986AG	15,5 ± 2,8	19,5 ± 2,7	$t = 6,652$ $p = 1,77 \times 10^{-6}$	4,02 ± 2,2	27,3 ± 15,8
<i>CYP3A5</i> 6986GG	14,3 ± 1,9	20,6 ± 3,1	$t = 5,358$ $p = 0,002$	6,3 ± 4,2	47,3 ± 34,8
<i>CYP3A5</i> 6986GG	15,7 ± 4,3	18,9 ± 3,1	$t = 7,798$ $p = 1,49 \times 10^{-10}$	3,2 ± 4,95	25,0 ± 24,3

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) в зависимости от процентного изменением ПВ у пациентов, получавших ривароксабан ($n = 65$)* после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

	$\% \Delta \text{ПВ} \leq 0$	$\% \Delta \text{ПВ} > 0$
<i>ABCB1</i> 3435CC	1 (14,3%)	16 (27,6%)
<i>ABCB1</i> 3435CT	6 (85,7%)	21 (36,2%)
<i>ABCB1</i> 3435TT	0 (0%)	21 (36,2%)

Примечание: * $\chi^2 = 6,64$; $p = 0,027$.

Распределения генотипов полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) не отклонялись от равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 1,79$; $p = 0,409$ и $\chi^2 = 0,21$; $p = 0,9$ соответственно).

В группе пациентов, включенных в исследование, среднее значение ПВ_1 (измеренное за 1 ч до приема ривароксабана) составило $15,5 \pm 4,1$ с, а среднее значение ПВ_2 (измеренное через 3 ч после приема ривароксабана) — $19,1 \pm 3,2$ с. Другие средние значения ПВ в зависимости от генотипов полиморфизмов *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) представлены в табл. 2.

Индивидуальный анализ изменчивости ПВ показал, что у 7 (10,8%) из 65 пациентов имела место парадоксальная реакция: ПВ на фоне приема ривароксабана уменьшалось либо оставалось без изменений ($\% \Delta \text{ПВ} \leq 0$). У остальных 58 (89,2%) пациентов, как и предполагалось, ПВ на фоне приема ривароксабана увеличилось ($\% \Delta \text{ПВ} > 0$). В группе с $\% \Delta \text{ПВ} \leq 0$ у 6 пациентов (85,7%) наблюдали носительство генотипа *ABCB1* 3435CT, в то время как носителей генотипа *ABCB1* 3435TT в данной группе обнаружено не было. С помощью статистического критерия хи-квадрат Пирсона была обнаружена статистически достоверная разница между группами процентного изменения ПВ в зависимости от распределения генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) ($\chi^2 = 6,64$; $p = 0,027$) (табл. 3).

Наиболее существенный вклад в различие между группами процентного изменения ПВ вносили пациенты с генотипом *ABCB1* 3435CT. В табл. 4 представлено «ручное» определение достоверности различий набора

Таблица 4. Определение существенности различий фактического и ожидаемого распределений генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) в группах процентного изменения ПВ

Фактическое распределение генотипов в группах процентного изменения ПВ			
	%ΔПВ ≤ 0	%ΔПВ > 0	Всего
<i>ABCB1</i> 3435CC	1	16	17
<i>ABCB1</i> 3435CT	6	21	27
<i>ABCB1</i> 3435TT	0	21	21
Всего	7	58	65
Ожидаемое распределение генотипов в группах процентного изменения ПВ			
	%ΔПВ ≤ 0	%ΔПВ > 0	Всего
<i>ABCB1</i> 3435CC	2	15	17
<i>ABCB1</i> 3435CT	3	24	27
<i>ABCB1</i> 3435TT	2	19	21
Всего	7	58	65
Существенность различий фактического и ожидаемого распределений генотипов			
	%ΔПВ ≤ 0	%ΔПВ > 0	Всего
<i>ABCB1</i> 3435CC	0,50	0,07	0,57
<i>ABCB1</i> 3435CT	3,00	0,38	3,38
<i>ABCB1</i> 3435TT	2,00	0,21	2,21
Всего	5,50	0,66	6,16

Таблица 5. Распределение генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) в зависимости от процентного изменения ПВ у пациентов, получавших ривароксабан ($n = 65$)^{*} после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей

	%ΔПВ ≤ 0	%ΔПВ > 0
<i>CYP3A5</i> 6986AG	1 (14,3%)	6 (10,3%)
<i>CYP3A5</i> 6986GG	6 (85,7%)	52 (89,7%)

Примечание: ^{*} $\chi^2 = 0,101$; $p = 1,0$

частот, позволяющее определить за счет чего образуется основное различие.

Распределение генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) между группами процентного изменения ПВ статистически значимо не различалось ($\chi^2 = 0,101$; $p = 1,0$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с частым использованием в клинической практике лекарственных средств, служащих субстратами Р-гр, изучение влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакодинамические и фармакокинетические особенности лекарственных средств представляет большой интерес.

На сегодняшний день влияние полиморфизмов гена *ABCB1* на фармакодинамические особенности разных лекарственных средств изучается многими учеными. Так, была исследована связь между полиморфизмом *ABCB1* 3435C>T и ответом на антиретровирусную терапию у ВИЧ-1 инфицированных пациентов ($n = 123$), получавших эфавиренз или нелфинавир [16]. Авторы обнаружили, что пациенты с аллелью 3435T имеют лучший ответ на антиретровирусную терапию. В другой работе не удалось найти связь между полиморфизмом *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и вирусологическими, иммунологическими реакциями на антиретровирусную терапию [17].

Р-гр принимает также участие в транспорте противоэпилептических лекарственных средств [18]. При генотипировании по полиморфизму *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) пациентов, страдающих эпилепсией ($n = 315$), было обнаружено, что у больных с резистентностью к противоэпилептической фармакотерапии чаще наблюдается

носительство генотипа *ABCB1* 3435CC, по сравнению с пациентами, показывающими положительный ответ на противозащитную лекарственную терапию [19].

Полиморфизм гена *CYP3A5* может вносить вклад в вариабельность клиренса субстратов для *CYP3A5*. При изучении влияния экспрессии *CYP3A5* на фармакологический ответ статинов показано, что ловастатин, симвастатин и аторвастатин были значимо менее эффективны у экспрессоров *CYP3A5*, чем у неэкспрессоров *CYP3A5* [20].

В нашем исследовании, также посвященном изучению влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP3A5* на фармакодинамику лекарственного средства, в частности ривароксабана, было показано наличие статистически достоверной разницы по распределению генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) между группой с %ΔПВ ≤ 0 и группой с %ΔПВ > 0. Наиболее значимый вклад в эту разницу вносят пациенты (85,7%) с генотипом *ABCB1* 3435CT в группе с %ΔПВ ≤ 0, что может указывать на отсутствие у данных пациентов клинического эффекта ривароксабана в стандартной дозе.

Среди участников нашего исследования преимущественно были выявлены пациенты с генотипом *CYP3A5* 6986GG (89,2%), у которых изофермент *CYP3A5* полностью не экспрессируется. Статистически значимой разницы по распределению генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) между группой с %ΔПВ ≤ 0 и группой с %ΔПВ > 0 обнаружено не было, что предположительно может быть связано с меньшей степенью участия изофермента *CYP3A5*, по сравнению с мембранным транспортером Р-гр, в фармакокинетике ривароксабана.

Учитывая обнаруженное нами влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) на процентное изменение ПВ под влиянием ривароксабана, актуальным представляется

изучение не только фармакодинамики, но и фармакокинетики ривароксабана у пациентов с разными генотипами.

Выводы

Выявлено высокостатистически значимое влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) на характер изменения ПВ у пациентов, получающих с

целью тромбопрофилактики ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Между полиморфизмом *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и процентным изменением ПВ статистически значимой связи обнаружено не было. В перспективе разработки данной темы целесообразно изучение не только фармакодинамики, но и фармакокинетики ривароксабана у пациентов с разными генотипами.

Финансирующая организация не принимала участия в создании дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании рукописи и решении о подаче рукописи для публикации.

Литература

- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119 (1): 132–75.
- Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004; 110 (24 Suppl 1): 4–12.
- Кавалерский Г. М., Серёда А. П., Мурылев В. Ю., Рукин Я. А., Гаврилов А. В., Архипов И. В. и др. 2D-планирование эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 4 (78): 95–102.
- New Drug Application (NDA) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) for Xarelto® (rivaroxaban) 10 mg immediate release Tablets, for the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing: hip replacement surgery or knee replacement surgery [Internet]. 2008 July [cited 2018 Aug 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/022406s000ltr.pdf.
- European Medicines Agency. Doc.Ref.: EMEA/543519/2008. CHMP assessment report for Xarelto. [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 1]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf.
- Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (8): 423–9.
- GeneCards: The Human Gene Database. *ABCB1* Gene [Internet]. [cited 2018 Aug 1]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1>.
- Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, *ABCB1*) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (10): 693–704.
- Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *CYP3A5*. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22 (7): 555–8.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358 (26): 2765–75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9632): 31–9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358 (26): 2776–86.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373 (9676): 1673–80.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ксарелто® в Российской Федерации. Регистрационный номер: ЛСП-009820/09.
- Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies. Hardy-Weinberg equilibrium calculator [Internet]. [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>
- Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359 (9300): 30–6.
- Nasi M, Borghi V, Pinti M, Bellodi C, Lugli E, Maffei S. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS*. 2003; 17 (11): 1696–8.
- Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301 (1): 7–14.
- Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene *ABCB1*. *N Engl J Med*. 2003; 348 (15): 1442–8.
- Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF. Lipid-lowering response to statins is affected by *CYP3A5* polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (8): 523–5.

References

- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119 (1): 132–75.
- Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004; 110 (24 Suppl 1): 4–12.
- Kavalerskiy GM, Sereda AP, Murylev VJu, Rukin JaA, Gavrilov AV, Arhipov IV, i dr. 2D-planirovanie jendoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2015; 4 (78): 95–102.
- New Drug Application (NDA) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) for Xarelto® (rivaroxaban) 10 mg immediate release Tablets, for the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing: hip replacement surgery or knee replacement surgery [Internet]. 2008 July [cited 2018 Aug 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/022406s000ltr.pdf.
- European Medicines Agency. Doc.Ref.: EMEA/543519/2008. CHMP assessment report for Xarelto. [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 1]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf.
- Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (8): 423–9.
- GeneCards: The Human Gene Database. *ABCB1* Gene [Internet]. [cited 2018 Aug 1]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1>.

8. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (10): 693–704.
9. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22 (7): 555–8.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358 (26): 2765–75.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9632): 31–9.
12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358 (26): 2776–86.
13. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373 (9676): 1673–80.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ксарелто® в Российской Федерации. Регистрационный номер: LSR-009820/09.
15. Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies. Hardy-Weinberg equilibrium calculator [Internet]. [cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>
16. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359 (9300): 30–6.
17. Nasi M, Borghi V, Pinti M, Bellodi C, Lugli E, Maffei S. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients. *AIDS*. 2003; 17 (11): 1696–8.
18. Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301 (1): 7–14.
19. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 2003; 348 (15): 1442–8.
20. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (8): 523–5.