



#14, 2016 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michałak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

#14, 2016 part 1

East European Scientific Journal

(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland.

Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michałak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood(University College London)

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)

Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)

Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)

Kehan Schreiner(Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Anthony Maverick(Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)

Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)

Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)

Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood(University College London)

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)

Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)

Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)

Kehan Schreiner(Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Anthony Maverick(Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)

Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)

Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)

Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Olkhovych N., Kormoz S., Gregul I., Gorovenko N.

UKRAINIAN REFERENCE VALUES FOR LYSOSOMAL ENZYMES ACTIVITIES IN DRIED BLOOD SPOTS – THE EFFECT OF HEMATOCRIT AND NUMBER OF WHITE BLOOD CELLS ON ACTIVITY

MEASUREMENT..... 5

Охрименко С.М., Ганусова Г.В.

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕДОКС-СТАТУСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС..... 11

Давлетмуратова В.Б.

ГАЛОАККУМУЛЯТИВНАЯ АДАПТАЦИЯ РАСТЕНИЙ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ

КАРАКАЛПАКСТАНА 16

Колмыкова Т.С., Пронин А.С., Кудряшова В.И., Гудожникова Т.Н.

СОРТОВЫЕ РЕАКЦИИ РАСТЕНИЙ ПШЕНИЦЫ НА ПРЕДПОСЕВНУЮ ОБРАБОТКУ СЕМЯН БИОПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ *PSEUDOMONAS AUREOFACIENS*..... 19

Хрусталёв В.В., Хрусталёва Т.А., Побойнев В.В., Саунина К.Н.

САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ ИОНОВ МАРГАНЦА НА ПЕПТИДЕ СС36: СПЕКТРОФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ..... 22

ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Боруцька Ю.З., Рибак С.Б.

ВОДОСПАД НА РІЧЦІ КАМ'ЯНКА В УКРАЇНСЬКИХ КАРПАТАХ – ЯК УНІКАЛЬНИЙ ТУРИСТИЧНИЙ ОБ'ЄКТ І ПРИРОДНИЙ ГІДРОДИНАМІЧНИЙ БАР'ЄР ЩОДО ПРОЦЕСІВ САМООЧИЩЕННЯ ВОД..... 28

ИСТОРИЧЕСКИЕ НАУКИ

Гуменюк А.Ю., Вишневский С. А.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМ ОРУЖИЕМ ОХРАНЫ И СОТРУДИКОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО ИМЕНИЯ «МАССАНДРА» С 1905 ПО НАЧАЛО 1920-Х ГОДОВ..... 39

Ильина А.В.

СБОР СО ЗРЕЛИЩ И УВЕСЕЛЕНИЙ КАК ЧАСТЬ ИРКУТСКОЙ ГОРОДСКОЙ БЮДЖЕТНОЙ ПОЛИТИКИ В 1917 Г..... 42

Кичак О.Ю.

ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ НАСТРОЕНИЯ В СРЕДЕ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ ЗАКАРПАТСКОЙ ОБЛАСТИ УКРАИНЫ В НАЧ. XXI В. 45

Костюк О.А.

ВІЗІЯ РОСІЙСЬКОГО ПОЛІТИКУМУ НА РОЗВИТОК УКРАЇНСЬКО-РОСІЙСЬКИХ ВІДНОСИН У 1990-х РР.: ВІЙСЬКОВО-ПОЛІТИЧНИЙ АСПЕКТ..... 48

Сайпов С.Т.

НЕПОЛИВНЫЕ КУВШИНЫ СРЕДНЕВЕКОВОГО ХОРЕЗМА..... 53

Филонов С.В.

ПРОФЕССОР ЛИ ФЭН-МАО — ВЫДАЮЩИЙСЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ РЕЛИГИОЗНОЙ КУЛЬТУРЫ КИТАЯ: КРАТКИЙ БИБЛИОБИОГРАФИЧЕСКИЙ ОЧЕРК..... 56

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Dimitar Minkov

COLLAGEN AND BONE STRENGTH: A REVIEW 65

Ермилов В.В., Букатин М.В., Колобродова Н.А., Кузнецова О.Ю., Чулков О.Д.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОДИРОФИЛЯРИОЗА 68

Жусупова А.Т., Солодовникова Ю.А.

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г.БИШКЕК. 76

Запровальная О.Е.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АЦЕТИСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА..... 81

Kaluzhenina A.A GENERALIZED TUBERCULOSIS IN CHILDREN.....	87
Kostitska I.O. FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION OF THE MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	88
Kudaibergenova S.F., Dzharkinbekova G.K., Mukanova Zh.T., Zhaysakova D.Y., Mirzabayev D.E., Hurshidov F.N. THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS (A CASE FROM PRACTICE OF OTORHINOLARYNGOLOGIST)	94
Саипова Д.С., Рузметова И.А., Эгамбердиева Д.А., ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.....	98
Столяров В.А, Усов В.Ю., Баев А.Е., Бразовская Н.Г. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ БАЗАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ПРИ ОСТРОМ НИЖНЕМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СВЕТЕ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ BAYÉS DE LUNA.....	103
Литвиненко Н.А., Чоботарь О.П., Погребная М.В., Сенько Ю.О., Давыденко В.В., Щербакова Л.В., Гранкина Н.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИНЕЗОЛИД-СОДЕРЖАЩЕГО РЕЖИМА.	111

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Olkhovych N.

assistant of the department of genetic diagnostics,
State Institute of Genetic and Regenerative Medicine,
NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Kormoz S.

biologist of laboratory of medical genetics,
National Children Hospital "Ohmatdyt", Kyiv, Ukraine

Gregul I.

biologist of laboratory of medical genetics,
National Children Hospital "Ohmatdyt", Kyiv, Ukraine

Gorovenko N.

Doctor of medicine, professor,
head of the department of genetic diagnostics,
State Institute of Genetic and Regenerative Medicine,
NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UKRAINIAN REFERENCE VALUES FOR LYSOSOMAL ENZYMES ACTIVITIES IN DRIED BLOOD SPOTS – THE EFFECT OF HEMATOCRIT AND NUMBER OF WHITE BLOOD CELLS ON ACTIVITY MEASUREMENT

Summary

The biochemical diagnostics of LSD is based on determining the activity of specific lysosomal enzymes in different biological materials. Lysosomal storage disorders (LSD) are a large group of hereditary metabolic diseases, caused by the deficiency of specific lysosomal hydrolases. Thus, it is very important for each diagnostic laboratory to define its own specific reference values of the lysosomal enzymes activity in dry blood spots. In addition, each laboratory should define the criteria of estimating the suitability of blood samples for enzymatic study in order to ensure maximum reliability of the results obtained. The correlation analysis of the impact of the hematocrit level and the number of white blood cells on the results of the determination of enzymatic activity in DBS demonstrated that the correlation coefficient (r) between the result of the activity determination for all the enzymes and the hematocrit level was reliably lower than the correlation coefficient between the result of the activity determination of all the enzymes and the number of white blood cells. Taking the results obtained into consideration, further on only the criterion of the white blood cells was used to select samples with the purpose of determining the reference limits of the enzymatic activity in DBS.

Key words: dry blood spots, lysosomal storage diseases, enzyme assay

Introduction

Lysosomal storage disorders (LSD) are a large group of hereditary metabolic diseases, caused by the deficiency of specific lysosomal hydrolases. This deficiency of specific hydrolases results in the storage of various macromolecules in lysosomes, which causes the disorders of cell functioning and the onset of the disease [1, 2]. It is believed that the incidence of LSD varies from 1/40,000 to 1/100,000,000. However, the results of pilot projects of neonatal screening for some LSD (for example, Fabry disease and Pompe disease) demonstrated that the actual incidence of these diseases was higher than it had been expected [3–5]. Early diagnostics of many LSD is complicated by the fact that children with these diseases are often born without any pathology, and the clinical symptoms progresses during the first months, and sometimes even years, of life [6]. Therefore, the determination of the activity of lysosomal enzymes is the most relevant tool in the diagnostics of this group of diseases [5, 7–9].

Specific treatment methods, including enzyme-replacement therapy, have been elaborated for some LSD and are currently in use [10]. It allows enhancing

the quality and duration of patient's life considerably. Taking into consideration the fact that all LSDs are progressing diseases, early diagnostics is the prerequisite of timely therapy prescription and its maximal efficiency.

The biochemical diagnostics of LSD is based on determining the activity of specific lysosomal enzymes in different biological materials (leukocytes, plasma, fibroblasts, dry blood spots (DBS)) using various methods – fluorometry, immunoblotting, mass-spectrometry, etc. [11–15]. The application of dry blood spots for the purpose of enzymatic analysis is getting more and more popular due to considerable advantages of this material – the possibility of transporting for long distances, the absence of strong conditions of storage and transportation, and the stability of enzymatic activity at room temperature for a long time [14]. In addition, the preparation of DBS requires quite a small amount of blood, which facilitates the procedure of obtaining the biological material, especially from young children [15]. These advantages are especially relevant for such a large country as Ukraine, as there is only one diagnostic laboratory, which requires transporting the biological material for

enzymatic study from different regions. The disadvantages of using DBS in biochemical diagnostics of LSD is high sensitivity of this method to the specificities of the procedure of obtaining the material, to the quality of biological material as well as to the conditions of conducting the research and the specificities of biological variation of enzymatic activity of a certain population [1, 3, 4]. Thus, it is very important for each diagnostic laboratory to define its own specific reference values of the lysosomal enzymes activity in dry blood spots. In addition, each laboratory should define the criteria of estimating the suitability of blood samples for enzymatic study in order to ensure maximum reliability of the results obtained.

Our study was aimed at determining the reference limits of β -galactosidase, α -glucosidase and β -glucocerebrosidase activity in the blood samples of healthy individuals from Ukraine, dried on the filtration paper. Our second aim was to compare the impact of the hematocrit level and the number of white blood cells on the result of determining the enzymatic activity.

Materials and methods

The study was conducted in the Medical Genetics Laboratory, National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT (NCSH OKHMATDYT). The protocol of the study and informed consent forms were approved by the Ethics Committee of NCSH OKHMATDYT. The blood samples of individuals with no clinical signs of LSD from all the regions of Ukraine (89 individuals, 41% men and 59% women), aged 18–56, were used in the study. Anonymous blood samples with abnormal hematocrit level and/or abnormal number of white blood cells (a total of 62 samples) were additionally used. The blood samples were obtained via venipuncture, placed into tubes with EDTA, and dropped onto the filtration paper slips, Whatman® 903, dried at room temperature for at least 4 h and kept at 4°C for the analysis. Only high quality DBS, obtained without any violation of the standard procedure (completely saturated spots, with no clots, with distinct edges) were used for the study.

The enzymatic activity in DBS was determined using the protocol, based on the method, published by Chamoles et al. [16, 17] with some modifications [7, 8].

To determine α -glucosidase (α -gluc) activity, each DBS sample was extracted in 200 μ l distilled water, at 4 °C for 1 h 30 min. The enzymatic reaction was conducted using 30 μ l substrate solution (2.8 mM 4MU- α -D-glycopyranoside in 0.4 M sodium acetate pH 4.0 and 7.0), 10 μ l deionized water and 23 μ l DBS extract. To determine the specific activity of lysosomal α -glucosidase, 10 μ l of 50 μ M aqueous acarbose were added instead of water. The incubation was performed for 24 h at 37 °C in black 96-well plates.

To determine β -galactosidase (β -gal) activity, each DBS sample was extracted in 250 μ l 0.05 M

citrate-phosphate/0.45% NaCl, pH 4.5, at 4 °C for 1 h 15 min. The enzymatic reaction was conducted using 20 μ l substrate solution (0.8 mmol/l 4-methylumbelliferyl- β -D-galactosidase in distilled water) and 50 μ l DBS extract. The incubation was conducted for 3 h in the abovementioned conditions.

To determine β -glucocerebrosidase (β -gluc) activity, each DBS sample was extracted in 50 μ l 0.54 mol/l citrate phosphate buffer, pH 5.5, at 4 °C for 1 h. The enzymatic reaction was conducted using 20 μ l substrate solution (10 mmol/l 4-methylumbelliferyl β -D-glucoside plus 50 mmol/l sodium taurocolate in distilled water) and 50 μ l DBS extract. The incubation was conducted for 5 h in the abovementioned conditions.

All the analyses were duplicated. The blank was studied along with each sample. DBS extract for the blank was incubated separately and added to the reaction mixture after the completion of the reaction, immediately prior to the introduction of the stop-buffer. 200 μ l 150 mM sodium EDTA, pH 11.5 was used as the stop-buffer. The fluorescence (excitation 355 nm, emission 460 nm) was measured using the plate analyzer Wallac Victor™ 1420 Multilabel Counter (Perkin Elmer, Turku, Finland). The results were determined according to the calibration curve, obtained using 4-MU standard. The enzymatic activity was calculated as picomol of the substrate, hydrolyzed per hour per punch (pmol/punch/h) [17].

All the data, obtained during the study, were analyzed using the software package Statistica v.10 (StatSoft). The normality of distribution of values in the analyzed variables was determined using Shapiro-Wilk's criterion. To compare the reliability of differences in average values of the enzymatic activity in variables, Mann-Whitney criterion and ANOVA test were used. The correlation analysis was conducted using Spearman's correlation test. During the statistical analysis the significance level was accepted to be 0.05.

Results

Effect of hematocrit level and number of white blood cells

The activity of α -gluc, β -gluc and β -gal was determined in 4 DBS groups, formed according to the hematocrit level (Ht) and the number of white blood cells (WBC) in blood samples (Table 1). The threshold values, used as a basis for group formation, were as follows:

Ht low – hematocrit level from 0.22 to 0.36;

Ht no – hematocrit level from 0.37 to 0.47;

WBC low – number of white blood cells from 1.2 to 3.9×10^9 /l;

WBC no – number of white blood cells from 4.0 to 8.5×10^9 /l.

The activity values in the groups "Ht no/WBC no", "Ht low/WBC no" and "Ht low/WBC low" for all the enzymes were characterized by statistically reliable normal distribution.

Table 1

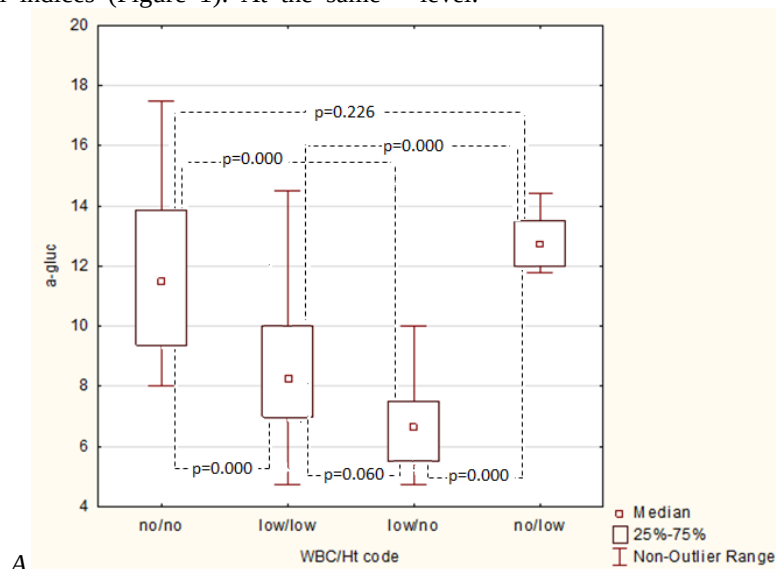
**Enzymes activities in groups of DBS samples
accordingly to hematocrit level (Ht) and number of white blood cells (WBC)**

	Ht no/WBC no	Ht low/WBC no	Ht no/WBC low	Ht low/WBC low
Lysosomal α -glucosidase (nmol/h/punch)				
Mean $\pm$ SD	11,80 $\pm$ 2,70	12,73 $\pm$ 1,92	6,94 $\pm$ 1,77	8,88 $\pm$ 2,65
Median	11,50	12,75	6,63	8,63
95% CI for Mean	10,77 – 12,85	7,68 – 9,44	5,67 – 8,20	7,80 – 9,95
Min - max	8,00 – 17,50	8,50 – 15,90	4,75 – 10,00	4,75 – 14,75
Number of samples	28	26	12	12
β -glucocerebrosidase (nmol/h/punch)				
Mean $\pm$ SD	10,93 $\pm$ 3,95	10,14 $\pm$ 1,36	4,99 $\pm$ 2,88	5,74 $\pm$ 3,78
Median	10,08	10,50	4,45	4,50
95% CI for Mean	9,39 – 12,46	4,40 – 9,10	2,93 – 7,04	4,22 – 7,27
Min - max	5,50 – 20,00	7,50 – 11,50	1,50 – 10,00	0,50 – 13,80
Number of samples	28	26	12	12
β -galactosidase (nmol/h/punch)				
Mean $\pm$ SD	32,64 $\pm$ 14,28	21,40 $\pm$ 5,67	10,30 $\pm$ 2,41	11,38 $\pm$ 5,53
Median	33,25	19,50	10,80	11,0
95% CI for Mean	27,11 – 38,18	9,86 – 12,24	8,57 – 12,03	9,15 – 13,62
Min - max	5,00 – 57,00	15,00 – 32,90	6,80 – 13,90	3,00 – 26,00
Number of samples	28	26	12	12

CI indicates confidence interval

The average activity value for all the enzymes in the samples with low hematocrit level and a low number of white blood cells (group “Ht low/WBC low”) was reliably lower compared to the activity in the group with normal indices (Figure 1). At the same

time, the comparison of the results of the enzymatic activity determination in other groups and Ht no/WBC low demonstrates that the number of white blood cells has more impact on the results than the hematocrit level.



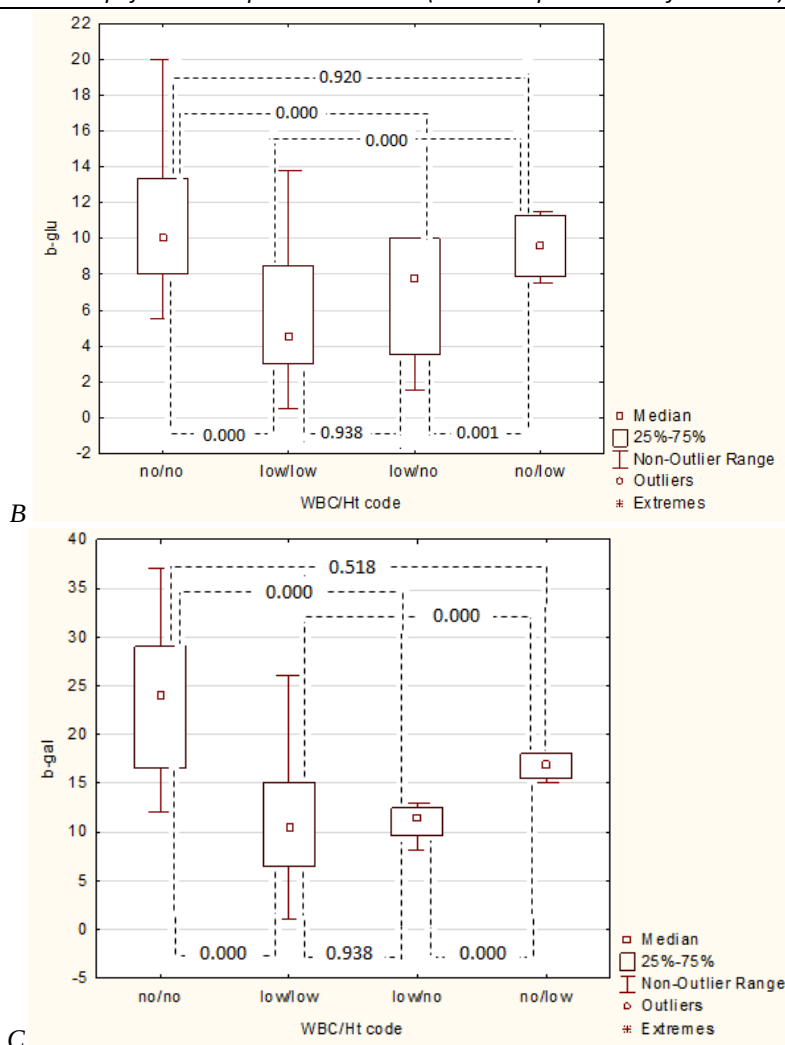


Figure 1. Box-and-Whisker plots of enzyme activities in groups of blood samples with mean differences (p) between groups: A – α -glu activity; B – β -glu activity; C – β -gal activity.

The average activity value for all the enzymes in Ht low/WBC no group had no statistically significant difference from the average activity value in the group of samples with both normal indices, whereas the average activity value in Ht no/WBC low group had no statistically significant difference from the average activity value in the group of samples with both low indices.

The correlation analysis of the impact of the hematocrit level and the number of white blood cells on the results of the determination of enzymatic activity in DBS demonstrated that the correlation coefficient (r) between the result of the activity determination for all the enzymes and the hematocrit level was reliably lower than the correlation coefficient between the result of the activity determination of all the enzymes and the number of white blood cells (Table 2).

Table 2

The correlation (r) between the Ht and WBC and enzymes activities in DBS

	Lysosomal α -glucosidase activity	β -glucocerebrosidase activity	β -galactosidase activity
Ht	0,35	0,46	0,48
WBC	0,70	0,79	0,71
Differences between r	$p = 0,013$	$p = 0,004$	$p = 0,016$

Taking the results obtained into consideration, further on only the criterion of the white blood cells was used to select samples with the purpose of determining the reference limits of the enzymatic activity in DBS.

Calculating the reference values

A total of 89 blood samples with normal WBC were used to determine the reference range of the enzymatic activity in DBS. Despite the normal distribu-

tion of the enzymatic activity values, the reference values were calculated as the range from 2.5 to 97.5 percentiles, as recommended by IFCC and NCCLS [18, 19]. The average value $\pm 1.96 \times SD$ (Table 3) was also presented for each enzyme. The limit of detection (LOD) and the limit of blank (LOB) were determined for the enzymatic activity according to the recommendations of CLSI EP17 [20]. Ten different samples were used to determine LOD. All of them had the

lowest enzymatic activity for each enzyme from the whole group of blood samples with the normal WBC, these samples were additionally diluted (1:1) to

achieve the approximate activity level to 3 of the corresponding LOB.

Table 3

Assay validation for enzymes activities in DBS samples

	Lysosomal α -glucosidase (nmol/h/punch)	β -glucocerebrosidase (nmol/h/punch)	β -galactosidase (nmol/h/punch)
Mean $\pm$ SD	10,06 $\pm$ 3,16	7,98 $\pm$ 4,34	26,69 $\pm$ 8,67
CI (2.5–97.5 %)	8,0 – 17,5	5,50 – 20,00	5,00 – 57,00
Cutoff limits, (mean–1.96 $\times$ SD)	6,51	3,19	4,65
LOB, (mean blank+1,645 $\times$ SD)	0,75	0,5	0,34
LOD, (LOB+1,645 $\times$ SD)	5,19	6,00	5,8

The reference range of the enzymatic activity in DBS, determined by us, differed from the values, published by other laboratories [7, 8, 16, 17]. This fact may be explained by the difference in the number of investigated samples, equipment, reagents, water, used to conduct the study, and by biological variability of these indices for different ethnic groups of people. That is, this difference demonstrates the relevance for each diagnostic laboratory to determine its own reference range.

Discussion

The main method of biochemical diagnostics of LSD is the determination of the activity of lysosomal enzymes using different biological materials, including DBS. Such samples are easily kept and transported, even using regular mail, at room temperature without any loss of their enzymatic activity [14, 15]. In addition, the preparation of DBS requires a small volume of blood, which minimizes the injury while taking a blood sample from a patient.

However there are some limitations for the use of DBS in LSD diagnostics. The results of enzymatic analysis are very sensitive to general parameters of blood samples. While conducting most studies on the lysosomal enzymes activity in DBS, great attention was paid to the suitability of blood samples for the analysis [8, 15, 21–25]. There was a discussion of physical factors (time and conditions of keeping the samples) and biological factors (general parameters of blood), which impact the results of the enzymatic analysis. Most authors noted that the suitability of blood samples for the analysis should be determined by the hematocrit level as an indirect index of sample concentration. But most lysosomal enzymes, the activity of which is determined within LSD diagnostics, have intralysosomal localization, i.e. white blood cells should be the object of the investigation. Taking into consideration that using DBS the enzymatic activity is calculated as per volume of studied blood, the very number of white blood cells in the volume unit should have considerable impact on the result of this analysis. In addition, the hematocrit level does not always correlate with WBC, thus, the probability of obtaining decreased enzymatic activity during the analysis due to low cell number in the blood sample with normal hematocrit level is quite conceivable. This may result

in false-positive diagnostics of the corresponding disease. Taking into consideration that most patients with suspected Gaucher's disease, for example, have remarkable leukopenia as a prominent symptom of this disease, there is a very high probability of receiving blood samples with low WBC count, which is not always accompanied with low hematocrit level.

Our study demonstrated that regardless of the fact that the hematocrit level in the blood sample also has its impact on the results of enzymatic analysis in DBS, the impact of the number of white blood cells is more significant. Therefore, this index should be considered while determining the suitability of the sample and evaluating the results obtained. In addition, the suggested method of controlling the suitability of samples for the analysis using parallel determination of the activity of another lysosomal enzyme in the same sample (the activity of β -gal is most frequently used with this purpose) is more informative than the determination of hematocrit level in the sample. In case of low WBC count, the activity of all the lysosomal enzymes will be decreased and the interpretation of these results will be complicated.

In order to provide maximal reliable interpretation of the enzymatic analysis results, we determined the reference range for the activity of α -gluc, β -gluc and β -gal in DBS for Ukrainian population. In any case, one should bear in mind that regardless of all the advantages of using DBS during LSD diagnostics, this is a screening method, which may not serve as a criterion of the final diagnosis determination. The determination of the enzymatic activity in leukocytes, fibroblasts or blood plasma is a mandatory stage of confirming LSD diagnostics.

Acknowledgments

We would like to thank all individuals who agreed to participate and the physicians. We are grateful to Genzyme Corp. for the financial support and for the technical support in performing the enzymatic studies.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest with any financial organization.

1. Mehta A., Winchester B. Lysosomal storage disorders: a practical guide/ Mehta A., Winchester B. // London. Wiley-Blackwell.- 2012.- p. 38-46.
2. Scriver CRBAL, Sly WS, Valle D, Childs R, Kinzler KW. The Metabolic Basis of Inherited Disease/Scriver CRBAL, Sly WS, Valle D, Childs R, Kinzler KW// New York: McGraw-Hill, 8-th ed.- 2005.-p.685.
3. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, Herkner KR, Streubel B, Kasper DC Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria// Lancet.- 2012.- v.379.-p.335-341.
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan T, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening// Am J Hum Genet.- 2006.- v.79.-p.31-40.
5. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA: Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders// J Inher Metab Dis.- 2006.- v.29.-p.397-404.
6. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E Lysosomal storage disorders in the newborn// Pediatrics.-2009.- v.123.-p.1191.
7. Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC, Giugliani R: Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases// Clin Chim Acta.- 2006.- v. 372.-p.98-102.
8. Gasparotto N, Tomanin R, Frigo AC, Niizawa G, Pasquini E, Blanco M, Donati MA, Keutzer J, Zacchello F, Scarpa M: Rapid diagnostic testing procedures for lysosomal storage disorders: alpha-glucosidase and betagalactosidase assays on dried blood spots// Clin Chim Acta.-2009.-v. 402(1-2).-p.38-41.
9. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, Gelb MH: Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening// Clin Chem.-2004.- v.50.-p.1785-1796.
10. Grabowski G.A., Robert J. Hopkin Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, Practice, and Prospects// Annu Rev Genomics Hum Genet.- 2003.-v. 4.-p.403-436
11. Fuller M, Lovejoy M, Brooks DA, Harkin ML, Hopwood JJ, Meikle PJ: Immunoquantification of alpha-galactosidase: evaluation for the diagnosis of Fabry disease// Clin Chem.- 2004.- v.50.-p.1979-1985.
12. Wenger D.A., Williams C. Screening for lysosomal disorders // Techniques in Diagnostics of Human Biochemical Genetics.-Wiley-Liss: NewYork.- 1991.-p.587-619.
13. Aerts JM, Hollak CE, van Breemen M, Maas M, Groener JE, Boot RG. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases //Acta Paediatr Suppl.- 2005.- vol.94.- p.43-46.
14. Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D, Dai J, Kishnani P, Skrinar A, Corzo D, Keutzer J: Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots// Mol Genet Metab.- 2007.- vol. 90.- p.449-452.
15. De Jesus VR, Zhang XK, Keutzer J, Bodamer OA, Muhl A, Orsini JJ, Caggana M, Vogt RF, Hannon WH: Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders// Clin Chem.- 2009.- vol. 55.- p.158-164.
16. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases. Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards// Clin Chim Acta.- 2002.- vol.317.- p.191-197.
17. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper// Clin Chim Acta.- 2004.- vol. 347.- p.97-102.
18. Horn PS, Pesce AJ Reference intervals: an update// Clin Chim Acta.- 2003.- vol.334.- p.5-23.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline, NCCLS document C28-A and C28-A2. Villanova, NCCLS.-2001.
20. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI 2004:EP17-A.
21. Dajnoki A., Muhl A., Fekete G., Keutzer J., Orsini J., DeJesus V., Zhang X.K., Bodamer O.A. Newborn Screening for Pompe Disease by Measuring Acid -Glucosidase Activity Using Tandem Mass Spectrometry//Clinical Chemistry.- 2008.- vol. 54.-p.1624-1629.
22. Chamoles N.A., Blanco M.B., Gaggioli D., Casentini C. Hurler-like Phenotype: Enzymatic Diagnosis in Dried Blood Spots on Filter Paper // Clinical Chemistry.- 2001.- vol. 47(12).- p. 2098-2102.
23. Ceci R., de Francesco P.N., Mucci J.M., Cancelarich L.N., Fossati C.A., Rozenfeld P.A. Reliability of enzyme assays in dried blood spots for diagnosis of 4 lysosomal storage disorders//Advances in Biological Chemistry.- 2011.- vol.1.- p. 58-64.
24. Elbin C.S., Olivova P., Marashio C.A., Cooper S.K., Cullen E., Keutzer J.M., Zhang X.K. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes // Clinica Chimica Acta.- 2011.- vol. 412.- p. 1207-1212.
25. Olivova P., van der Veen K., Cullen E., Rose M., Zhang X.K., Sims K.B., Keutzer J, Browning M.F. Effect of sample collection on α -galactosidase A enzyme activity measurements in dried blood spots on filter paper // Clinica Chimica Acta.- 2009.- vol. 403.-p.159-162.

Okhrimenko S.M.

*Ph.D., associate professor of the biochemistry department,
V.N. Karazin Kharkiv National University,*

Ganusova G.V.

*senior lecturer of the biochemistry department,
V.N. Karazin Kharkiv National University*

Охрименко Светлана Михайловна

*кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии,
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

Ганусова Галина Владимировна

*старший преподаватель кафедры биохимии,
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

CADMIUM CHLORIDE EFFECT ON INDICATORS OF THE REDOX-STATUS AND THE FUNCTIONALITY OF SOME ENDOCRINE GLANDS OF RATS

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕДОКС-СТАТУСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС

Summary: The effect of chronic (1 mg / kg of body weight, 28 days), single - 0.6 mg / kg of b. w. and combined administration of cadmium chloride on protein level and content of TBA-reactive species and thiol groups in the testes and adrenal glands, as well as tyrosine transaminase activity rat liver was investigated. The studied indicators of endocrine organs did not change, however, significant increase in liver tyrosine transaminase activity under all types of cadmium chloride treatment was shown.

Key words: *cadmium, adrenals, testes, TBA-reactive species, the thiol group, tyrosine transaminase.*

Аннотация: Исследовано влияние хронического (1 мкг/кг массы тела, 28 суток), однократного – 0,6 мг/ кг и сочетанного введения хлорида кадмия на содержание белка, ТБК-реагирующих продуктов, тиоловых групп в семенниках и надпочечниках, а также на активность фермента тирозинаминотрансферазы в печени крыс. Изученные показатели в эндокринных органах практически не изменились, однако показано значительное повышение активности тирозин-аминотрансферазы печени при всех видах введения хлорида кадмия.

Ключевые слова: кадмий, надпочечники, семенники, ТБК-реагирующие продукты, тиоловые группы, тирозинаминотрансфераза.

Постановка проблемы. В настоящее время остро стоит проблема загрязнения окружающей среды продуктами антропогенной деятельности. Загрязняющие вещества попадают в воздух, воду, почву, а затем прямо или через пищевые цепи поступают в организм человека. Одними из таких загрязнителей выступают соединения тяжелых металлов, опасность которых заключается в их способности аккумулироваться в организме и вызывать ряд метаболических нарушений, что, в свою очередь, может быть причиной развития различных патологий. Исследование механизмов действия тяжелых металлов на организм позволит разработать методы предотвращения или ослабления их действия и способствовать поддержанию нормальной жизнедеятельности.

Кадмий – один из распространенных токсикантов окружающей среды, попадающий туда при промышленном производстве данного металла, продукции никель-кадмиевых батарей, пигментов, пластика и других синтетических продуктов. В организм человека кадмий попадает из атмосферы, с водой, пищей, а также при курении с табачным дымом [1]. Опасность этого металла состоит в том, что при поступлении в организм он очень медленно выводится, и, как следствие, накаплива-

ется в тканях [2]. Основными мишенями данного металла являются печень и почки, а также железистые и другие органы [1]. Токсические эффекты кадмия зависят от количества и длительности поступления. Всемирная организация охраны здоровья установила показатель временного допустимого потребления кадмия в среднем 1 мкг/кг массы тела человека в сутки. Летальная разовая доза кадмия – 350-3500 мг [3]. Острое пищевое отравление кадмием наблюдается при поступлении больших разовых доз с едой (15-30 мг) или с водой (13-15 мг). Токсическое действие ионов кадмия связано с его действием на компоненты клеток, молекулы клеточных органелл и мембран [1, 4]. Один из механизмов токсического действия ионов кадмия заключается в его способности усиливать свободно-радикальные процессы, что приводит к образованию избыточного количества активных форм кислорода (АФК), усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию оксидативного стресса [1, 5]. В организме для ограничения действия АФК имеется мощная система антиоксидантной защиты, представленная ферментативным звеном (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза и др.) и низкомолекулярны-

ми антиоксидантами (глутатион, витамины С, Е, А, серосодержащие аминокислоты).

При достаточно большом количестве работ, посвященных изучению действия тяжелых металлов на организм, малоисследованными являются механизмы адаптации к хронической интоксикации низкими, допустимыми дозами тяжелых металлов и возможность формирования устойчивости к более высоким дозам. Ранее нами было показано, что введение хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/кг вызывало увеличение содержания ТБК-реагирующих продуктов в печени крыс и не изменяло этот показатель при предварительном длительном введении этой соли в дозе 1 мкг/кг. Аналогично, активность каталазы, повышавшаяся при воздействии высокой дозы, не изменялась при введении этой дозы на фоне предварительной длительной интоксикации низкой дозой хлорида кадмия [6].

Поддержание гомеостаза и формирование адаптивных изменений метаболизма при поступлении токсикантов в организм обеспечивается системой нейрогуморальной регуляции, в которой важное место занимают стероидные гормоны. Одним из индикаторов активации системы нейрогуморальной регуляции выступает фермент тирозинаминотрансфераза (ТАТ), имеющий в печени индуцибельную форму, находящуюся под контролем глюкокортикоидов.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы было исследование длительного введения малых допустимых доз ионов кадмия, однократного введения подострой дозы, их сочетанного действия на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса в семенниках и надпочечниках крыс, а также активность гормончувствительного фермента тирозинаминотрансферазы печени.

Постановка эксперимента и методы исследований

В работе были использованы крысы-самцы линии Wistar массой 180-240 г, которые содержались на стандартном рационе вивария Харьковского национального университета. Животные были разделены на следующие группы: 1 – контроль, животным вводилась вода в течение 28 суток; 2 – животные, которым вводился раствор хлорида кадмия в дозе 1 мкг/кг на протяжении 28 суток (хроническое воздействие); 3 – животные, полу-

чившие однократную дозу раствора хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/кг за сутки до декапитации на фоне длительного введения воды (острая доза); 4 – животные, получившие однократную дозу раствора хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/кг за сутки до декапитации на фоне длительного введения малых доз хлорида кадмия (сочетанное воздействие). Вода и растворы соли вводились с помощью зонда. На 29 сутки крыс декапитировали с использованием легкого эфирного наркоза. Семенники (0,7 г) и надпочечники (50-60 мг) отделяли от жира и гомогенизировали в 2,5 и 1,1 мл 0,1 М Na⁺, K⁺ - фосфатного буфера (рН=7). Печень перфузировали, готовили 20% гомогенат на 0,02 М фосфатном буфере рН=7,6. В гомогенатах семенников и надпочечников определяли содержание ТБК-реагирующих продуктов спектрофотометрически при длине волны 532 нм и выражали в нмоль МДА/мг белка [7]; также в этих гомогенатах определяли содержание общих и небелковых SH-групп с помощью реактива Элмана спектрофотометрически при длине волны 412 нм и выражали в мкмоль/мг белка [8]. Активность тирозинаминотрансферазы определяли в гомогенате печени с помощью цветной реакции на пара-оксибензилпируват и выражали в нмоль п-ОФП/мг белка [9]. Содержание белка в гомогенатах определяли методом Лоури в модификации Миллера [10]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Полученные результаты и обсуждение.

Надпочечники и семенники являются жизненно важными эндокринными органами, которые участвуют в адаптивных ответных реакциях на стресс. В данной работе измеряли массу семенников и надпочечников при введении хлорида кадмия (таблица 1). При воздействии хлорида кадмия однократно (0,6 мг/кг) и хронически (1 мкг/кг, 28 суток) масса семенников не изменилась, а масса надпочечников незначительно повысилась при длительном введении хлорида кадмия (группа 2, 118% к контролю). Увеличение массы надпочечников (гипертрофия и гиперплазия) наблюдается при хроническом воздействии стрессорных факторов и сопровождается повышением концентрации глюкокортикоидов в плазме крови [11, 12]. В то же время, при сочетанном воздействии соли кадмия масса надпочечников не отличалась от контроля.

Таблица 1.

Масса семенников и надпочечников крыс при введении хлорида кадмия

Органы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Семенники, г	3,13 ± 0,35	3,21 ± 0,32	2,92 ± 0,43	3,26 ± 0,4
Надпочечники, мг	29,6 ± 3,9	35,0 ± 5,6*	29,7 ± 4,1	29,4 ± 4,5

* - p ≤ 0,05 по сравнению с контролем

При разных схемах введения хлорида кадмия содержание общего белка в семенниках и надпочечниках достоверно не изменилось (таблица 2). Однако, при хроническом введении хлорида кадмия (группа 2) показатели содержания белка в семенниках и надпочечниках превышали значения

контроля (115% и 120%, соответственно), в этой группе отмечена высокая вариабельность результатов. Увеличение содержания белка в исследуемых эндокринных тканях, как правило, связано с синтезом белков-ферментов, которые участвуют в стероидогенезе [13]. Вероятно, в нашем случае при

хроническом введении низкой дозы хлорида кадмия в надпочечниках усиливается синтез белков, в том числе и ферментов стероидогенеза, что может отражать адаптогенную роль этих эндокринных желез. Отсутствие достоверных различий в содер-

жании белка в надпочечниках 3 и 4 групп животных по сравнению с контролем может быть связано с индивидуальными особенностями функционирования симпатoadренальной и гипоталамо-надпочечниковой систем в условиях стресса.

Таблица 2.

Содержание белка в семенниках и надпочечниках крыс при введении хлорида кадмия, мг/ мл

Органы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Семенники	98,7 ± 12,7	113,3 ± 22,7	93,8 ± 16,1	93,7 ± 14,3
Надпочечники	18,0 ± 3,1	21,6 ± 7,1	18,8 ± 3,8	19,2 ± 3,4

Важной характеристикой функционального состояния различных эндокринных тканей является их прооксидантно-антиоксидантное состояние. Ранее было показано, что воздействие кадмия (острое и хроническое) сопровождается образованием АФК, активацией ПОЛ в эритроцитах и органах (печень, почки, легкие, мозг и семенники) и, как результат, приводит к оксидативному повреждению липидов, белков и ДНК [14]. Недавние исследования показали, что семенники особенно чувствительны к токсическому воздействию кадмия [15].

В данной работе (таблица 3) показано, что через сутки после введения хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/кг на фоне длительного введения $CdCl_2$ выявлено повышение содержания ТБК - реагирующих продуктов (121 % по отношению к контролю) в семенниках крыс, что свидетельствует о прооксидантном действии кадмия. В других экспериментальных группах не установлено достоверных изменений исследуемого показателя. В ряде работ

[16, 14] продемонстрированы повреждения семенников, индуцированные кадмием (в дозах от 3 до 5 мг/кг): снижение веса семенников, нарушение гемато-тестикулярного барьера, отек и кровоизлияния, некроз, уменьшение количества зародышевых клеток и стерильность. Тестикулярная токсичность кадмия сопровождалась снижением уровня экспрессии ферментов стероидогенеза и концентрации тестостерона в сыворотке крови [17, 14, 15]. Следует отметить, что в большинстве работ использовались высокие дозы солей кадмия, значительно превышающие предельно допустимые. В нашем эксперименте показано, что длительное введение предельно допустимой дозы соли кадмия (1 мкг/кг), как и однократное введение более высокой дозы (0,6 мг/ кг), не вызывало изменений содержания ТБК-реагирующих продуктов в семенниках и надпочечниках крыс, что может отражать относительную безопасность этих концентраций кадмия и эффективность защитных систем организма животных.

Таблица 3.

Содержание ТБК-реагирующих продуктов в семенниках и надпочечниках крыс при введении хлорида кадмия, нмоль МДА/ мг белка

Органы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Семенники	0,28 ± 0,05	0,26 ± 0,07	0,24 ± 0,05	0,34 ± 0,06*
Надпочечники	0,21 ± 0,05	0,19 ± 0,08	0,19 ± 0,08	0,21 ± 0,05

* - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

Кадмий не является редокс-активным металлом. Однако он может стимулировать образование АФК путем влияния на тиол-дисульфидный обмен в тканях [1, 15]. При хроническом введении низких доз хлорида кадмия (таблица 4, группа 2) отмечено незначительное снижение содержания общих тиоловых групп в семенниках крыс (84% к контролю), в других исследуемых группах этот показатель не изменился. Однако после введения хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/ кг на фоне длительного введения $CdCl_2$ отмечено достоверное снижение содержания небелковых тиоловых групп (63 % к контролю) в надпочечниках крыс. Согласно данным литературы, кадмий вызывает развитие оксидативного стресса путем связывания сульфгидрильных групп белков, снижения концентрации восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов в тканях [18,

17, 1]. В эндокринных тканях (кора надпочечников, семенники) образование АФК происходит в процессе их функциональной активности, которая связана с синтезом стероидных гормонов. Для этих тканей характерен высокий уровень как ферментативной, так и неферментативной антиоксидантной защиты. Однако, при длительном поступлении хлорида кадмия, возможно, происходит накопление металла, сдвиг прооксидантно-антиоксидантного равновесия. В нашем случае, вероятно, длительное поступление малых доз хлорида кадмия, усиленное однократным введением более высокой дозы, привело к такому накоплению ионов металла в надпочечниках, что это вызвало истощение тиолового звена системы антиоксидантной защиты (небелковые SH-группы содержатся преимущественно в составе восстановленного глутатиона).

Таблица 4.

Содержание общих и небелковых тиоловых групп в семенниках и надпочечниках крыс при введении хлорида кадмия, мкмоль/мг белка

Органы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Общие тиоловые группы				
Семенники	45,2 ± 5,0	37,8 ± 9,7	45,8 ± 8,0	46,8 ± 14,0
Надпочечники	69,8 ± 13,0	67,7 ± 16,0	65,6 ± 12,0	66,2 ± 9,0
Небелковые тиоловые группы				
Семенники	10,0 ± 1,0	8,8 ± 2,0	10,5 ± 1,2	9,5 ± 1,7
Надпочечники	3,1 ± 0,21	3,0 ± 0,25	3,1 ± 0,3	1,95 ± 0,2*

* - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

Печень является первым органом-мишенью при поступлении кадмия в организм. Воздействие солями кадмия вызывает быстрое накопление кадмия в печени крыс. Примерно $\frac{1}{2}$ кадмия быстро аккумулируется в печени, что в результате снижает поступление кадмия в такие органы, как почки и семенники, которые более чувствительны к токсическому действию кадмия. При введении кадмия в дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца показано гепатотоксическое действие кадмия: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в сыворотке, которое сопровождалось повышением уровня ТБК-реагирующих продуктов, гидроперекисей липидов и карбонилированных белков в печени [19]. Одним из механизмов защиты гепатоцитов и ряда других типов клеток от токсического действия кадмия является индукция синтеза металлотионеинов, образующих комплексы кадмий-металлотионеин [20].

Функциональное состояние надпочечников определяет работу метаболических путей в стрессовой ситуации, в том числе и при интоксикации организма тяжелыми металлами. Повышение содержания стероидных гормонов в крови при стрессе, в частности глюкокортикоидов, стимулирует синтез ряда белков в органах-мишенях, что связано с формированием адаптивных изменений метаболизма в ответ на действие стрессора. Один из белков, индукция синтеза которого происходит под действием глюкокортикоидов, - индуцибельная форма тирозинаминотрансферазы (ТАТ), обнаруженная в печени. Фермент участвует в метаболизме тирозина и контролирует его содержание, т. к. ряд производных этой аминокислоты является биологически активными соединениями. Повышение активности ТАТ при интоксикации организма тяжелыми металлами установлено в работах [21, 22].

В данной работе при разных схемах введения в организм хлорида кадмия во всех группах животных значительно повышалась активность ТАТ

в печени (таблица 5) – в группах 2 и 3 почти вдвое, а в группе 4 – в 2,5 раза. Механизмы повышения активности ТАТ при введении хлорида кадмия могут быть связаны как с усилением синтеза ферментного белка *de novo* в условиях оксидативного стресса и изменения гормонального фона, так и с замедлением деградации ферментного белка вследствие окисления SH-групп белков, участвующих в его деградации [23]. О развитии стресс-реакции при введении крысам хлорида кадмия свидетельствуют данные о повышении содержания АКТГ и кортикостерона в крови, снижении содержания гликогена в печени и усилении азотистого метаболизма [24]. В экспериментах с использованием ингибитора синтеза белка актиномицина Д было показано, что повышение активности ТАТ в печени крыс при введении солей тяжелых металлов вызвано активацией синтеза фермента *de novo* [25]. Исходя из этого, можно предположить, что повышение активности ТАТ в печени крыс как при хроническом введении низкой дозы, так и при однократном введении более высокой дозы хлорида кадмия связано с функциональной активностью надпочечников, а именно усилением стероидогенеза. В то же время, значительное увеличение активности ТАТ в 4 группе животных, достоверно повышенное по отношению не только к контролю, но и к показателям 2 и 3 групп, свидетельствует о наличии аддитивного эффекта, причиной которого может быть включение двух механизмов регуляции активности данного фермента. Вероятно, наряду с индукцией синтеза ТАТ под действием глюкокортикоидов, при увеличении содержания ионов кадмия в гепатоцитах замедляется тиолзависимый процесс деградации ферментного белка. Результаты нашего параллельного исследования свидетельствуют об изменении пула тиолов в клетках печени при введении хлорида кадмия [6], что может влиять на функционирование тиолзависимых систем, в том числе и на убиквитинную систему деградации белков.

Таблица 5.

Активность тирозинаминотрансферазы в печени крыс при введении хлорида кадмия, нмоль п-ОФП/мин на мг белка

1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
17,2±2,4	31,2±4,0*	34,0±3,1*	43,4±3,0*#●

* - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем

- $p \leq 0,05$ по сравнению с группой 2

● - $p \leq 0,05$ по сравнению с группой 3

Выводы и предложения. Результаты данного исследования демонстрируют, что показатели редокс-баланса в семенниках и надпочечниках, а также некоторые другие характеристики этих органов практически не изменяются при хронической интоксикации хлоридом кадмия в дозе 1 мкг/кг, но при последующем поступлении более высокой дозы в некоторых случаях отмечены изменения показателей системы прооксиданты-антиоксиданты. При этом при всех видах воздействия значительно повышалась активность ТАТ в печени крыс.

Целесообразно продолжить исследование функционального состояния и метаболических процессов в надпочечниках, семенниках и других эндокринных железах при воздействии солей кадмия на организм.

Список литературы:

- Sharma B., Singh S., Siddiqi N.J. Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems // Biomed Research International. – 2014. – V. 2014: 640754, 26 p.
- Давыдова С. Л., Тагасъ В. И. Тяжелые металлы как супертоксиканты XXI века. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – 140 с.
- Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.
- Куценко С. А. Основы токсикологии. – М.: Фолиант, 2004. – 570 с.
- Liu J., Qu W., Kadiiska M. V. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis // Toxicol. Appl. Pharm. – 2009. – V. 238, № 3. – P. 159-165.
- Охріменко С. М., Седова К. В., Козлова О. В. Вплив хлориду кадмію на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах щурів // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія «Біологія». – 2014. – Вип. 22, № 1126. – С. 28-32.
- Mirana M., Uchieama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication, and vitamin E deficiency // Bioch. Mtd. – 1980. – V. 23, № 3. – P. 302-311.
- Северин С. Е. Практикум по биохимии / С. Е. Северин, Т. А. Соловьева; под ред. Северина С. Е. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160-161.
- Schepard B. New Method for Assay of Tyrosine Transaminase // Anal. Biochem. – 1969. – V. 30. – P. 443-448.
- Miller G. L. Protein determination for large number samples // Anal. Chem. – 1959. – V. 31, № 5. – P. 964-966.
- Ulrich-Lai Y. M., Figueiredo H. F., Ostrander M. M. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – V. 291, N 5. – P. 965-973.
- Harvey P. W. Adrenocortical endocrine disruption // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2016. – V. 155. – P. 199-206.
- Дж. Теппермен, Х. Теппермен. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс. – М: Мир, 1989. – 656 с.
- El-Refaiy A. I., Eissa F. I. Histopathology and cytotoxicity as biomarkers in treated rats with cadmium and some therapeutic agents // Saudi. J. Biol. Sci. – 2013. – V. 20, № 3. – P. 265-280.
- Alkhedaide A., Alshehri Z. S., Sabry A. Protective effect of grape seed extract against cadmium-induced testicular dysfunction // Molecular Medicine Reports. – 2016. – N4. – P. 3101-3109.
- Siu E. R., Mruk D. D., Porto C. S., Cheng C. Y. Cadmium-induced testicular injury // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – V. 238, № 3. – P. 240-249.
- Sen Gupta R., Sen Gupta E., Drakal B. K., Thakur A. R., Ahnn J. Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium-induced reactive oxygen species // Moll. Cells. – 2004. – V. 17. – P. 132-139.
- Valko M., Morris H., Cronin M. T. Metals, toxicity and oxidative stress // Curr. Med. Chem. – 2005. – Vol. 12, № 10. – P. 1161-1208.
- Renugadevi J., Prabu S. M. Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin // Exp. Toxicol. Pathol. – 2010. – V. 62, N2. – P. 171-181.
- Klaassen C.D., Liu J., Diwan B. A. Metallothionein protection of cadmium toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – V. 238, N3. – P. 215-220.
- Калиман П. А., Охрименко С. М. Влияние хлорида ртути на активность тирозинаминотрансферазы и некоторые стороны азотистого и углеводного обмена в печени крыс // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2003. – №1. – С. 416-422.
- Калиман П. А., Охрименко С. М. Цикл глюкоза-жирные кислоты при оксидативном стрессе у крыс, вызванном хлоридом кобальта // Укр. біохім. журнал – 2005. – Т. 77, №2. – С. 154-158.
- Gross-Mesilaty S., Hargrove J. L., Ciechanover A. Degradation of tyrosine aminotransferase (TAT) via the ubiquitin-proteasome pathway // FEBS Lett. – 1997. – V. 405, №2. – P.175-180.
- Охріменко С. М., Яковенко М. Г. Механізми формування захисних реакцій у щурів за введення хлориду кадмію // Матеріали X Українського біохімічного з'їзду, 13-17 вересня 2010 р., м. Одеса, Укр. біох. журнал. – 2010. – Т. 82, №4 (додаток 2). – С. 291.
- Охріменко С. М. Регуляція активності тирозинамінотрансферази печінки щурів за умов оксидативного стресу // Медична хімія. – 2006. – №2. – С.105-108.

Давлетмуратова Венера Бегдуллаевна -

кандидат биологических наук,

зав. кафедрой Биологии,

Каракалпакский государственный университет,

г. Нукус, Республика Узбекистан

Davletmuratova Venera Begdullaevna-

Candidate of Biological science

Head of the department of Biology,

Karakalpak state university,

Nukus, Republic of Uzbekistan

ГАЛОАККУМУЛЯТИВНАЯ АДАПТАЦИЯ РАСТЕНИЙ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАНА

GALOAKKUMULATION ADAPTATION OF PLANTS IN CONDITIONS REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

Аннотация

В статье представлены результаты исследования процессов галоаккумуляции *Halostachus caspica* по фазам развития в условиях Каракалпакстана. Установлено, что *Halostachus caspica* имеет два максимума галоаккумуляции: в фазах бутонизации и плодоношения. В начале роста и к концу вегетации интенсивность галоаккумуляции несколько снижается.

Abstract

Results of a research of processes of a galoakkumulyation of *Halostachus caspica* on development phases in the conditions of Karakalpakstan are presented in article. It is established that *Halostachus caspica* has two maxima of a galoakkumulyation: in phases of budding and fructification. At the beginning of growth and by the end of vegetation intensity of a galoakkumulyation decreases a little.

Ключевые слова: Каракалпакстан, галоаккумуляция, фазы развития, динамика, способность.

Keywords: Karakalpakstan, galoakkumulyation, phases of development, loudspeaker, ability.

Природные условия Каракалпакстана определяются географическим положением на современной и древней дельтах реки Амударьи [2, с. 275]. Для всех форм адаптации растений к водному и солевому режиму экологических ниш характерна галоаккумуляция, осуществляемая путем изменения интенсивности поглощения из экологической ниши минеральных солей. Это функциональное явление было названо галоаккумулятивной адаптацией [1, с.192].

Высокие температуры, длительные засухи - основные причины высокой аридности региона и интенсивной галоаккумуляции растений. Галоаккумуляция осуществляется путем избирательного накопления растениями водорастворимых минеральных солей, прежде всего, направленной на создание ионной среды и осмотического потенциала в клетках и тканях, соответствующей биологическим потребностям живых организмов, сформированных в процессе эволюции. Способность соле-накопления свойственна галофитам разных форм роста - деревьям, кустарникам, полукустарникам, травам с выраженной суккулентной структурой. Среди них существуют суккуленты стеблевые и листовые. Это большей частью широко распространенные представители семейства - *Chenopodiaceae*.

Нами проведены исследования динамики галоаккумуляции *Halostachus caspica* по фазам раз-

вития. Экстракция минеральных солей из растительной массы и почв, исследование их химического состава, проводились общепринятыми методами [3, с.129]. Общее содержание в растениях водорастворимых солей, определялось в водных экстрактах сухой растительной массы и их золы. Водный экстракт растительной массы приготавливался в соотношении 1:50.

Карабарак - *Halostachus caspica* (Bieb) С.А.Мег - представитель семейства *Chenopodiaceae* Ирано-туранский элемент флоры. Суккулентный кустарник 1-2,0 м высоты, фреатофит, распространен на мокрых и пухлых солончаках, побережьям соленых озер, осушенной части дна Аральского моря. Н.А.Акжигитова (1982) сообщает, что карабарак может накапливать до 30% минеральных солей. Стержневой корень его может достигать до 2,5 м глубины. При уровне грунтовых вод 1,5-2,5 м происходит нормальный рост и развитие карабарака. Под карабарачниками засоленность верхнего 0-15 см слоя, почвы по сухому остатку, колеблется в пределах 1,8-3,7%, хлора -0,5-1,1, сульфатов - 0,6-1,2%. Это указывает, что наибольшая засоленность почвогрунта под карабарачниками характерна для верхнего 0-20 см горизонта. Н.И. Акжигитова приводит следующие данные по соле-накоплению карабарака (Табл.).

Таблица

зола, %	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺ +K ⁺
31,83	7,28	8,03	0,087	0,45	16,6
	205,1	167,0	4,35	37,00	351,91

А.Б.Бахиев (1979) отмечает, что карабарачники в наибольшей степени характерны для внутридельтовых солончаков. По его данным под карабарачиками грунтовые воды вскрываются на глубине 2-3м с минерализацией 20-60 г/л. Содержание водорастворимых солей под карабарачиками в слое 0-50 см составляет 1,5-7,0%. По данным С. Кабулова [4, с.21-22; 5, с.15-21; 6, с.239] установлено, что карабарачники на опустыненных разливах Амударьи в районе Казахдарьи были угнетенными при засолении 2,9-7,3% 0-50 см слое. Отдельные живые корни карабарака встречались лишь на глубине 73 см. Наибольшее количество живых корней находилось на глубине 100-200 см, где засоленность грунта составляла всего 0,2-0,4% и тем самым его корни были распространены на незасоленных и слабозасоленных горизонтах грунта. Жизненное состояние карабарака несколько улучшилось, когда засоленность почвы существенно снизилась (1,1-2,5%). Это указывает, что возобновление его происходит при меньшей засоленности почвы. В наших исследованиях получены значительно меньшие величины содержания минеральных водорастворимых солей в почве и вегетативных органах карабарака. Почва сильнозасоленная. Содержание водорастворимых солей в почве (0-50 см) под карабараком хлоридно-сульфатного типа, натриевое. Содержание в ней сульфатов 0,72% (14,9мг-экв) значительно выше, чем содержание хлоридов - 0,44% (12,3 мг-экв). Однако в вегетативных органах карабарака на всех фазах развития содержание хлоридов выше, чем сульфатов. Следовательно, карабарака выступает как хлоридофил. Это подтверждается данными

Н.И.Акжигитовой (1982) приведенными выше. Согласно результатам наших исследований карабарака имеет два максимума галоаккумуляции: в фазах бутонизации и плодоношения. В начале роста и к концу вегетации интенсивность галоаккумуляции несколько снижается. В целом динамика галоаккумуляции характеризуется следующей последовательностью: от фазы проростков до фазы бутонизации она постепенно возрастает и достигает максимума; в фазе цветения происходит снижение содержания в вегетативных органах водорастворимых солей; в фазе формирования плодов снова происходит увеличение в них минеральных солей; к концу вегетации растения наблюдается постепенное снижение в них содержание водорастворимых солей.

Список литературы:

1. Акжигитова Н.И. Галофильная растительность Средней Азии и ее индикационные свойства. Ташкент: Фан, 1982. 192 с.
2. Аринушкина Е.В. Руководство по химическому анализу почв. М.: МГУ, 1970. 275 с.
3. Бахиев А. Растительные индикаторы засоления почв и грунтовых вод в дельте Амударьи. Ташкент: Фан, 1979. 129 с.
4. Кабулов С.К. Галоаккумуляция растений и её биологическое значение//Вестник ККО АН РУз. 2000. № 1. С. 21-22.
5. Кабулов С.К., Матжанова Х.К., Орел М.М. Особенности изучения водорастворимых солей //Вестник ККО АН РУз, 1997. № 1-2. С.15-21.
6. Кабулов С.К. Изменение фитоценозов пустынь при аридизации. Ташкент: Фан, 1990.- 239 с.

Таблица 2
Химический состав и содержание минеральных солей в наземных вегетативных органах карабара - *Naioctasyll sagrica* (Mog.) Bogal. по фазам развития (1-свободное содержание, 2-связанное) (в % и мг-экв на 100 г абсолютно сухой растительной массы).

Фаза развития	Сумма солей %	Содержание	Ионы											
			HCO ₃ ⁻		Cl ⁻		SO ₄ ²⁻		Ca ²⁺		Mg ²⁺		Na ⁺ K ⁺	
			%	мг/экв	%	мг/экв	%	мг/экв	%	мг/экв	%	мг/экв	%	мг/экв
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Начало роста	7,2	1	2,6	43	1,7	50	0,70	14,5	0,32	16	0,19	16	1,7	75,5
	1,34	2	0,30	5	0,24	7	0,32	6,6	след	след	след	след	0,42	18,6
Интенсивный рост	8,4	1	2,3	39	2,3	65	1,1	22,9	0,36	18	0,07	6,0	2,3	102,9
	1,84	2	0,54	9	0,37	10,5	0,18	3,74	след	след	след	след	0,60	26,2
Бутонизация	10,9	1	2,9	49	3,02	85	1,5	31,2	0,36	18	0,12	10	3,1	137,2
	2,16	2	0,48	8	0,24	7	0,49	10,2	след	след	след	след	0,74	32,2
цветение	8,7	1	1,9	32	2,6	75	1,4	29,1	0,28	14	0,24	20	2,3	102,1
	1,75	2	0,48	8	0,37	10,5	0,18	3,74	след	след	след	след	0,57	25,2
плодоношение	10,4	1	2,3	39	3,3	95	1,4	29,1	0,36	18	0,24	20	2,8	125,1
	2,1	2	0,73	12	0,24	7	0,32	6,6	след	след	след	след	0,72	31,6
созревание	8,1	1	2,2	37	1,9	54	1,5	31,6	0,32	16	0,19	16	2,08	90,6
	2,8	2	0,61	10	0,37	10,5	0,74	15,4	след	след	след	след	0,91	39,9

Колмыкова Татьяна Степановна,
кандидат сельскохозяйственных наук,
доцент кафедры генетики ФГБОУ ВО
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»;

Пронин Александр Сергеевич,
студент 4 курса факультета
Биотехнологии и биологии генетики ФГБОУ ВО
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»;

Кудряшова Вероника Игоревна,
кандидат биологических наук
доцент кафедры генетики ФГБОУ ВО
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»;

Гудожникова Тамара Николаевна
доцент кафедры генетики ФГБОУ ВО
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва».

СОРТОВЫЕ РЕАКЦИИ РАСТЕНИЙ ПШЕНИЦЫ НА ПРЕДПОСЕВНУЮ ОБРАБОТКУ СЕМЯН БИОПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ *PSEUDOMONAS* *AUREOFACIENS*

Аннотация: в работе изучали действие препарата на основе культуральной жидкости *Pseudomonas aureofaciens* с разными титрами на содержание активных форм ауксинов в семенах и вегетирующих растениях пшеницы сортов Амир, Самсар, Тулайковский. Обнаружили, что биопрепарат стимулировал накопление активных ауксинов в 7 дневных проростках, а также в побегах вегетирующих растений в фазе кущения. Высокий стимулирующий эффект биопрепарат оказал на накопление ауксинов в корнях пшеницы на всех этапах развития. Существенных различий между сортами не обнаружили.

Ключевые слова: биопрепарат, титр, пшеница, сорт, *Pseudomonas aureofaciens*, ауксин, предпосевная обработка.

Бактерии рода *Pseudomonas* относятся к числу наиболее перспективных материалов для создания ростостимулирующих и защитных препаратов для сельскохозяйственных растений. Ростостимулирующее действие этих бактерий, возможно, проявляется за счет продуцирования ими физиологически активных веществ, в том числе и фитогормонов. Таким образом, бактерии рода *Pseudomonas* могут быть природными поставщиками регуляторных веществ [1, 287-292]. Однако, это не всегда играет положительную роль в формировании урожая. Увеличение содержания фитогормонов в растениях может привести к загущению посевов и вытягиванию, а затем и полеганию побегов. В связи с выше изложенным, целью нашей работы стало изучение влияния биопрепарата на основе культуральной жидкости *Pseudomonas aureofaciens* на содержание активных форм ауксинов в прорастающих семенах и вегетирующих растений пшеницы разных сортов.

Объектом исследования служили семена и растения яровой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) сортов Амир, Самсар и Тулайковский, районированные в регионах средней полосы России.

В качестве предпосевной обработки использовали культуральную жидкость *Ps. aureofaciens*

со сроком хранения 5 суток (титр 10^{12} КОЕ/мл), 10 суток (титр 10^{10} КОЕ/мл) и 15 суток (титр 10^8 КОЕ/мл). Семена обрабатывали культуральной жидкостью разведенной в 200 раз с добавлением крахмала 0,05% в качестве полисахаридной оболочки путем кратковременного механического перемешивания. Затем семена по 10 штук высаживали в сосуды с почвой в 2-хкратной аналитической и 2-хкратной биологической повторностях. Контролем служили растения без предварительной обработки семян. После проведенных каждой из обработок у опытных растений всех вариантов определяли содержание активных форм ауксинов методом биотеста (отрезков coleoptилей пшеницы). Для выделения индольных ауксинов из тканей растительные объекты фиксировали и экстрагировали кипящим метанолом. Метанол из экстракта выпаривали. Для дальнейшей очистки ауксина использовали бумажную хроматографию. Элюаты из зон хроматограммы использовали для биотеста [2, 145-147].

На первом этапе нашего исследования мы определили содержание активных форм ауксинов в семенах через 24 часа после предпосевной обработки биопрепаратом и в 7-дневных проростках. Результаты показали, что в семенах пшеницы сор-

та Амир после предпосевной обработки произошло увеличение количества ауксинов – примерно на 20 % по сравнению с контролем (таблица 1). У 7-дневных проростков пшеницы этого же сорта содержание свободных (активных) форм ауксинов

было выше по сравнению с семенами в среднем в 2 раза. Причем все изучаемые нами титры увеличивали содержание активных форм фитогормонов по сравнению с необработанными растениями.

Таблица 1

Влияние предпосевной обработки семян биопрепаратом на основе *Pseudomonas aureofaciens* на содержание активных форм ауксинов в семенах и проростках пшеницы, сухой массы мг/г

Вариант	Сорт Амир		Сорт Самсар		Сорт Тулайковский	
	семена	проростки	семена	проростки	семена	проростки
Контроль	0,005	0,32	0,005	0,30	0,004	0,26
КЖ 10 ¹² КОЕ/мл	0,006	0,46	0,006	0,39	0,005	0,40
КЖ 10 ¹⁰ КОЕ/мл	0,006	0,43	0,005	0,40	0,005	0,39
КЖ 10 ⁸ КОЕ/мл	0,006	0,37	0,005	0,34	0,004	0,34

У семян и проростков сорта Самсар предпосевная обработка биопрепаратом с титрами 10¹⁰ и 10⁸ КОЕ/мл не увеличивала содержание активных форм ауксинов по сравнению с необработанными семенами. И только самый высокий титр – 10¹² КОЕ/мл увеличивал количество свободных ауксинов в семенах по сравнению с контрольным вариантом.

Предпосевная обработка культуральной жидкостью *Ps. aureofaciens* с титрами 10¹² и 10¹⁰ КОЕ/мл примерно в равной степени стимулировали активность ауксинов у 7-дневных проростков – на 40 % по сравнению с контролем. Титр культуральной жидкости 10⁸ КОЕ/мл также оказал стимулирующее действие на содержание активных ауксинов, но в меньшей степени, чем выше указанные титры – на 34 %.

В контрольных семенах пшеницы сорта Тулайковский содержание активных форм ауксинов было ниже, чем в семенах сортов Амир и Самсар. Предпосевная обработка семян биопрепаратом с титрами 10¹² и 10¹⁰ КОЕ/мл в равной степени увеличивала содержание активных форм ауксинов – на 25 % по сравнению с контролем. Биопрепарат с более низким титром (10⁸ КОЕ/мл) не изменяла активность ауксинов в семенах пшеницы сорта Тулайковский по сравнению с контролем.

Предпосевная обработка семян биопрепаратом на основе *Ps. aureofaciens* также стимулировала образование активных форм фитогормонов у 7-

дневных проростков пшеницы данного сорта. Чем выше титр культуральной жидкости, тем выше активность ауксинов.

Таким образом, предпосевная обработка семян культуральной жидкостью почти не увеличивала содержание активных ауксинов в семенах пшеницы трех изучаемых нами сортов и приводила к значительному повышению активности фитогормона у 7-дневных проростках. Чем выше титр культуральной жидкости, тем выше эффективность биологического препарата в отношении активности ауксинов.

Далее определяли содержание активных форм ауксинов у вегетирующих растений в фазах кущения (22-дневные растения) и выхода в трубку (45-дневные растения). Содержание свободных ауксинов определяли отдельно в побегах (стебель и листья) и корнях. Обнаружили, что в ходе вегетации содержание свободных форм ауксинов в побегах уменьшилось, особенно это заметно было в контрольном варианте. Сходные результаты были показаны на растениях томата [4, 206-209]. Предпосевная обработка семян сорта Амир биопрепаратом всех титров немного увеличивала количество активных форм ауксинов у растений в фазе кущения. В побегах растений пшеницы сорта Амир в фазе выхода в трубку биопрепарат в более значительной степени увеличивал количество свободных ауксинов по сравнению с контрольными растениями (таблица 2).

Таблица 2

Влияние биопрепарата на основе *Pseudomonas aureofaciens* на содержание свободных ауксинов в побегах пшеницы, мг/г сухой массы

	Сорт Амир		Сорт Самсар		Сорт Тулайковский	
	Кущение	Выход в трубку	Кущение	Выход в трубку	Кущение	Выход в трубку
Контроль	0,0125	0,00114	0,0200	0,0156	0,0186	0,0134
КЖ 10 ¹² КОЕ/мл	0,0132	0,00900	0,0250	0,0148	0,0220	0,0125
КЖ 10 ¹⁰ КОЕ/мл	0,0136	0,01200	0,0180	0,0148	0,0200	0,0125
КЖ 10 ⁸ КОЕ/мл	0,0130	0,01120	0,0200	0,0145	0,0192	0,0125

В наземных органах контрольных растений сорта Самсар содержание активных форм аукси-

нов в фазе кущения было выше, чем у растений сорта Амир. На фоне предпосевной обработки се-

мян содержание ауксинов в побегах увеличивалось по сравнению с необработанными растениями только при использовании титра 10^{12} КОЕ/мл – на 25 %. Однако, в опытных растениях в фазе выхода в трубку содержание свободных ауксинов уменьшалось по сравнению с необработанными растениями.

У растений пшеницы сорта Тулайковский в фазе кущения предпосевная обработка семян биопрепаратом также как и у других сортов увеличивает содержание активных форм ауксинов в стеблях и листьях. Чем выше титр культуральной жидкости, тем больше содержание активных форм ауксинов в растительном материале. В фазе выхода в трубку у растений этого сорта предпосевная обработка семян биопрепаратом на основе *Pseu-*

domonas aureofaciens уменьшала содержание ауксинов по сравнению с контролем во всех вариантах обработки в равной степени.

Одно из физиологических проявлений эндогенных ауксинов – это регуляция ризогенеза. Обрастая в апикальной меристеме стебля, они передвигаются базипитально по растению и действуют на образование боковых и придаточных корней [4, 309-314]. Поэтому одним из этапов нашей работы стало определение содержания активных форм ауксинов в корнях растений пшеницы.

У контрольных растений сорта Амир в целом содержание активных форм ауксинов в корнях было выше более чем в 4 раза по сравнению с надземными органами (таблица 3).

Таблица 3

Влияние биопрепарата на основе *Pseudomonas aureofaciens* на содержание активных форм ауксинов в корнях пшеницы, мг/г сухой массы

Вариант	Сорт Амир		Сорт Самсар		Сорт Тулайковский	
	Кущение	Выход в трубку	Кущение	Выход в трубку	Кущение	Выход в трубку
Контроль	0,0563	0,0476	0,0625	0,580	0,0520	0,0480
КЖ 10^{12} КОЕ/мл	0,0640	0,0522	0,0750	0,0686	0,0625	0,0650
КЖ 10^{10} КОЕ/мл	0,0636	0,0520	0,0710	0,0700	0,0615	0,0620
КЖ 10^8 КОЕ/мл	0,0580	0,0490	0,0728	0,0695	0,0620	0,0620

Предпосевная обработка семян культуральной жидкостью *Ps. aureofaciens* стимулировала накопление активных форм ауксинов как в фазе кущения, так и выхода в трубку. Чем выше титр культуральной жидкости, тем большее содержание активных ауксинов отмечали в корнях.

У растений сорта Самсар отметили сходную картину, но содержание ауксинов у растений в контрольном варианте было выше, чем у сорта Амир. Предпосевная обработка семян биопрепаратом в большей степени стимулировала образование активных форм ауксинов в фазе кущения по сравнению с контролем. Причем все титры культуральной жидкости оказали высокий стимулирующий эффект на этот показатель. В фазе выхода в трубку содержание ауксинов в корнях пшеницы сорта Самсар немного снижалось. Однако, предпосевная обработка семян биопрепаратом оказала такой же высокий стимулирующий эффект, как и в предыдущей фазе.

У растений сорта Тулайковский в фазе кущения был также высокий стимулирующий эффект бактериального препарата в отношении активности ауксинов. При действии биопрепарата с титрами с титрами 10^{12} , 10^{10} и 10^8 КОЕ/мл содержание свободных ауксинов увеличивалось по сравнению с контролем на 20, 18 и 9 % соответственно. То есть в фазе кущения все изучаемые нами титры культуральной жидкости оказали стимулирующий эффект в равной степени. У контрольных растений сорта Тулайковский в фазе выхода в трубку содержание активных форм ауксинов снизилось на 8 % по сравнению с предыдущей фазой. Однако, благодаря предпосевной обработке семян биопрепаратом содержание ауксинов в корнях в фазе выхода в трубку не уменьшалось по сравнению с

предыдущей фазой, а, наоборот, возрастало.

Таким образом, предпосевная обработка семян биопрепаратом на основе *Ps. aureofaciens* не изменяет содержание активных форм ауксинов в семенах пшеницы, но увеличивает их количество у 7-дневных проростков сортов Амир, Самсар и Тулайковский. Биопрепарат увеличивает содержание свободных ауксинов в побегах пшеницы сортов Амир, Самсар и Тулайковский в фазу кущения, и у сортов Амир и Тулайковский в фазе выхода в трубку. В побегах растений пшеницы сорта Самсар содержание свободных ауксинов не изменялось в ответ на действие биопрепарата. Биопрепарат стимулировал накопление активных ауксинов в корнях растений пшеницы всех изучаемых нами сортов.

Ссылки:

1. Мордухова Е.А., Кочетков В.В., Поликарпова Ф.Я. и [др.]. 1998. «Синтез индолил-3-уксусной кислоты ризосферными псевдомонадами: влияние плазмид биодеградации нафталина». Прикл. биохимия и микробиология. Т. 34, № 3.: 287-292.
2. Полевой В.В. 1982. «Фитогормоны». Л.: ЛГУ.: 248.
3. Колмыкова Т.С., Апарин С.В., Ибрагимова С.А. 2011. «Эффективность действия биопрепарата на основе культуральной жидкости и *Pseudomonas aureofaciens* 2006 и гербицида Трофи 90 на растения кукурузы». Саранск: Вестник Мордовского университета. № 4. 206-209.
4. Романов Г.А. 2006. «Ауксины и цитокинины в развитии растений. Последние достижения в исследовании фитогормонов». Физиология растений. Т. 53, вып. 2.:309-314.

Khrustalev V.V.

PhD in Biology, associate professor,
Head of the department of general chemistry,
Belarusian State Medical University

Khrustaleva T.A.

PhD in Biology, senior researcher
Institute of Physiology of the NAS of Belarus

Poboinev V.V.

Student,
Belarusian State Medical University

Saunina K.N.

Junior researcher,
Institute of Physiology of the NAS of Belarus

Хрусталёв В.В.

Кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей химии,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Хрусталёва Т.А.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

Побойнев В.В.

Студент,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Саунина К.Н.

Младший научный сотрудник,
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

BINDING SITES FOR MANGANESE IONS ON THE CC36 PEPTIDE: A SPETROFLUORIMETRIC STUDY

САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ ИОНОВ МАРГАНЦА НА ПЕПТИДЕ CC36: СПЕКТРОФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Summary: The CC36 peptide is a fragment of human prion protein with four amino acid substitutions, that possesses a fragment of beta-hairpin of pathological form of that protein. The aim of the work was to detect binding sites for manganese ions on beta-structural part of pathological prion protein in the experiment with the peptide at physiological concentrations of ions (0.2 – 1.5 μM). The existence of two phosphate-dependent sites for Mn^{2+} coordination on the CC36 peptide has been confirmed by the fluorescence quenching. The first site (at 37°C) begins to bind manganese ions at the concentration of $3.85 \cdot 10^{-7}$ mol/L, that is the evidence of the role of Mn^{2+} ions in stabilization of the structure of pathologic prion protein form; the second binding site – at the metal ion concentration of $1.23 \cdot 10^{-6}$ mol/L. At 52°C there is just a single site for manganese ions binding that works at concentration of $9.09 \cdot 10^{-7}$ mol/L.

Keywords: prion protein; manganese cations; fluorescence; phosphate ions; vaccine.

Аннотация: Пептид CC36 – фрагмент прионного белка человека с четырьмя аминокислотными заменами, в котором воспроизведен фрагмент бета-шпильки патологической формы этого белка. Целью работы явилось определение сайтов связывания ионов марганца на бета-структурной части патологической формы прионного белка в эксперименте с пептидом при физиологических концентрациях ионов (0,2 – 1,5 мкМ). Методом тушения флюоресценции установлено наличие двух фосфат-зависимых сайтов связывания ионов Mn^{2+} на пептиде CC36. Первый сайт (при 37°C) начинает связывать ионы марганца при концентрации $3,85 \cdot 10^{-7}$ моль/л, что указывает на роль ионов Mn^{2+} в стабилизации структуры патологической формы прионного белка; второй сайт связывания – при концентрации ионов металла $1,23 \cdot 10^{-6}$ моль/л. При 52°C с пептидом CC36 связывается только один ион марганца при концентрации $9,09 \cdot 10^{-7}$ моль/л.

Ключевые слова: прионный белок; катионы марганца; флюоресценция; фосфат-ионы; вакцина

Прионные заболевания могут быть вызваны как генетическими мутациями в гене, кодирующем прионный белок, так и контактом с патологической формой прионного белка [1]. В результате такого контакта нормальные прионные белки, в норме экспрессирующиеся в нервной, лимфоидной

и мышечной ткани, могут менять свою вторичную структуру (от преимущественно альфа-спиральной к преимущественно бета-структурной) и впоследствии образовывать крупные агрегаты с межмолекулярной бета-структурой. Патологическая форма прионного белка (как мономер, так и полимер) от-

личается удивительной устойчивостью как во внутренней среде организма, так и в окружающей среде [1]. Прионные белки проникают в организм человека или животного преимущественно через желудочно-кишечный тракт и повреждённые кожные покровы. Известны случаи ятрогенного заражения человека (при переливании крови, при использовании гормона роста, полученного из трупного материала, даже при пересадке роговицы) [1]. Несмотря на высокий риск заражения, случаи выявления прионной болезни весьма редки. Объясняется этот факт тем, что развитие клинической картины предшествует длительный латентный период [1]. Такие ранние проявления, как тревожность, депрессия и повышенная возбудимость, как правило, не связывают с прионными заболеваниями [2]. Многие заражённые могут не доживать до наступления клинических проявлений прионной болезни. С увеличением продолжительности жизни населения экономически развитых стран существует риск столкнуться не только с ростом заболеваемости болезнью Альцгеймера, но и с увеличением частоты случаев прионной болезни. В разработке способов лечения и профилактики болезни Альцгеймера наметился новый тренд – антитела к бета-структурной форме пептида, нарушение фолдинга которого является причиной этого заболевания, препятствуют формированию бета-амилоида (агрегата из бета-структурной формы упомянутого пептида) [3]. Вполне вероятно, что такой же эффект могут оказывать антитела к бета-структурной форме прионного белка. При иммунизации важно использовать антиген, содержащий часть патологической формы прионного белка, но сам по себе при этом не способный вызывать прионную болезнь.

Считается, что одним из факторов, способствующих переходу нормальной формы прионного белка в патологическую (без контакта с инфекционным агентом), является его взаимодействие с ионами металлов [4]. При нагревании катионы марганца, взятые в концентрации, превышающей физиологическую, вызывают небольшие изменения во вторичной структуре модельного пептида CC36, содержащего фрагмент бета-шпильки из патологической формы прионного белка [5].

Целью настоящего исследования явилось установление факта связывания ионов марганца в физиологических концентрациях с пептидом CC36. **В задачи исследования** вошли эксперименты по тушению флюоресценции триптофана в пептиде CC36 ионами марганца в диапазоне концентраций от $2,0 \cdot 10^{-7}$ до $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л при трёх температурах (26, 37 и 54°C).

Материалы и методы

Материалом для исследования послужил оригинальный синтетический пептид под названием CC36, состоящий из 36 аминокислотных остатков. Этот пептид представляет собой консенсусную последовательность фрагмента прионного белка

человека, наиболее склонного к образованию бета-тяжей, с четырьмя аминокислотными заменами. Строение N- и C-концов пептида не соответствует патологической форме прионного белка, а бета-шпилька (образуется средней частью пептида) повторяет соответствующую структуру патологической формы, что подтверждается данными спектроскопии кругового дихроизма [5].

Пептид растворили в 0,01M фосфатном буфере с pH=5,3 в концентрации 25 мкг/мл. Раствор пептида объёмом 2 мл титровали раствором сульфата марганца с концентрацией 10 мкмоль/л и записывали спектр флюоресценции (длина волны возбуждения – 270 нм, длина волны регистрации – 350 нм) с использованием спектрофлуориметра Solar CM2203.

Трёхмерная структура пептида CC36 получена с помощью алгоритма PepFOLD 2.0 [6], трёхмерная структура гексамера – с помощью программы Nhex 8.0.0 [7]. Поиск специфических сайтов связывания ионов марганца проводили с помощью алгоритма VVTAK Mn(II) [8], неспецифических – с помощью сервера BION [9]. Области связывания с фосфат-ионами определены сервером SITEHOUND [10].

Результаты и их обсуждение

При температуре 26°C график зависимости относительной флюоресценции остатка триптофана в пептиде CC36 от концентрации ионов марганца имеет два участка, на которых флюоресценция усиливается по мере добавления Mn^{2+} . Такое «возгорание» флюоресценции является следствием снятия эффекта тушения за счёт связывания иона марганца с областью пептида, близкой к остатку триптофана. Действительно, остаток триптофана (Trp20) в пептиде CC36 изначально оттушен расположенными рядом карбоксильными группами остатков глутаминовой кислоты (Glu18 и Glu22) [5]. Именно эти аминокислотные остатки и являются наиболее вероятными неспецифическими сайтами связывания ионов марганца в области, расположенной рядом с остатком Trp20, по результатам работы алгоритма BION [9]. Однако, специфических сайтов для координации Mn^{2+} , судя по результатам алгоритма «VVTAK Mn(II)» [8], на пептиде CC36 нет. Логично предположить, что координация ионов марганца на пептиде CC36 происходит с участием дополнительных лигандов – атомов кислорода из фосфат-ионов [8]. Сами фосфат-ионы могут связываться с теми же областями, согласно результатам алгоритма SITEHOUND [10].

Данные, представленные на Рисунке 1, указывают на то, что первый ион марганца связывается с пептидом CC36 в интервале концентраций от $3,85 \cdot 10^{-7}$ до $5,66 \cdot 10^{-7}$ моль/л. Второй ион марганца связывается с той же областью в интервале концентраций от $9,09 \cdot 10^{-7}$ до $1,23 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

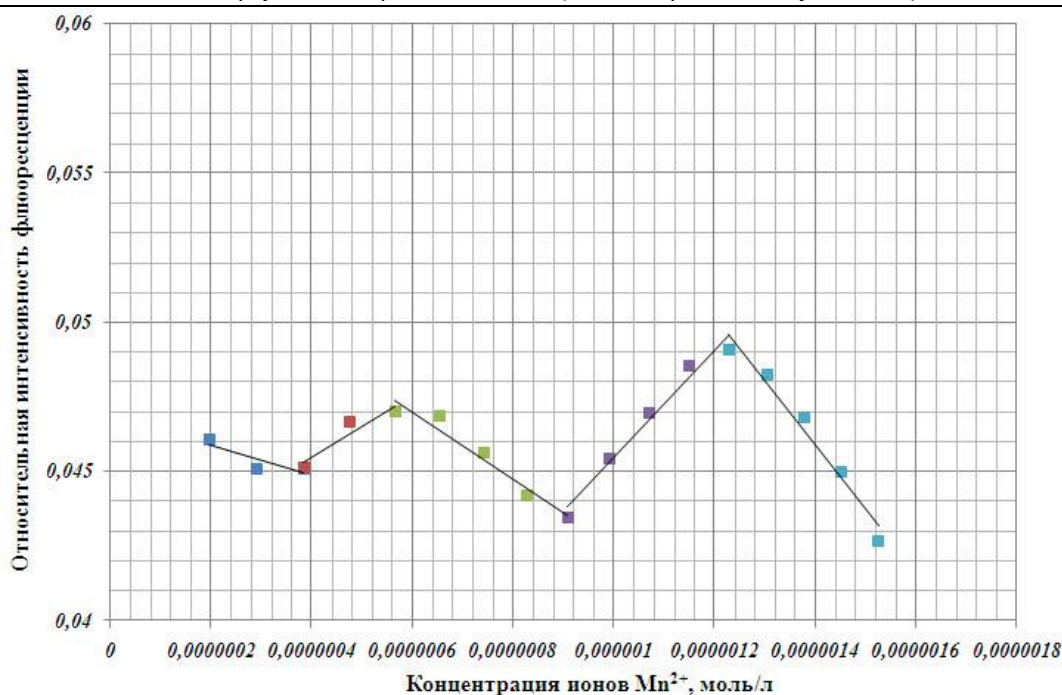


Рис. 1. Зависимость интенсивности флуоресценции остатка триптофана в пептиде СС36 от концентрации ионов марганца (II) в растворе при 26°C

Известно, что при температуре до 31°C пептид СС36 представляет собой гексамер [5]. На таком гексамере предсказывается большое количество сайтов связывания фосфат-ионов (Рисунок 2А). При этом на агрегате появляются такие области для связывания фосфатов, которые отсутствуют на мономере. В результате, лишь некоторые остатки триптофана в гексамере расположены в непосредственной близости от сайтов связывания фосфатов и, следовательно, марганца. Именно такие остатки триптофана и «возгораются» в эксперименте. Другие остатки триптофана не имеют в

непосредственной близости связанных фосфат-ионов – их флуоресценцию ионы марганца динамически оттушивают по мере увеличения их концентрации. Таким образом, постепенное снижение интенсивности флуоресценции по мере повышения концентрации ионов марганца – свидетельство динамического тушения [11], а рост интенсивности флуоресценции – свидетельство связывания иона с областью рядом с остатком триптофана и снятия оттушивающего эффекта остатков глутаминовой кислоты.

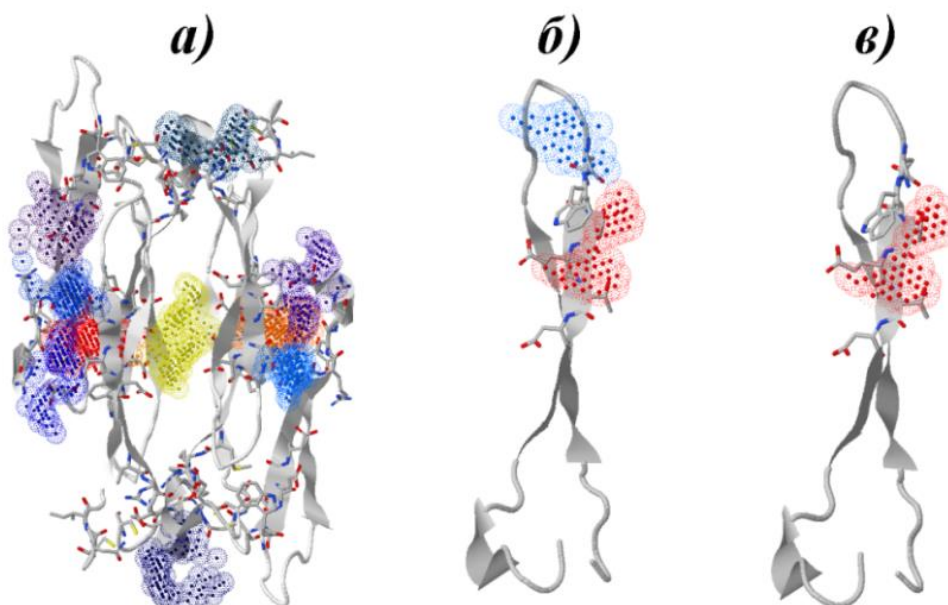


Рис. 2. Предположительное состояние пептида СС36 при 26°C (а), при 37°C (б), при 54°C (в). Отмечены области связывания фосфат-ионов.

При 37°C пептид СС36 существует в виде мономера [5] (Рисунок 2Б). Вокруг остатка триптофана расположены две области, способные к связыванию фосфат-иона и, следовательно, Mn^{2+} . С мономером пептида СС36 при физиологической температуре тела человека также связываются два иона марганца (Рисунок 3), но при несколько более высоких концентрациях. Первый ион связывается в диапазоне от $3,85 \cdot 10^{-7}$ до $9,09 \cdot 10^{-7}$ моль/л, а координация второго иона начинается при концентрации $1,23 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Действительно, при росте температуры константа диссоциации комплекса иона марганца с белком увеличивается: для связывания требуются несколько большие концентрации ионов. Нельзя

не отметить, что на графике, изображённом на Рисунке 3, отсутствуют зоны с резким падением интенсивности флюоресценции по мере роста концентрации Mn^{2+} . Объяснить это можно тем, что единственный остаток триптофана в мономере расположен в непосредственной близости от фосфат-ионов: эффект возгорания флюоресценции в результате изменения расположения карбоксильных групп остатков глутаминовой кислоты относительно триптофана оказывается более сильным, чем эффект от динамического тушения. В случае с гексамером тушение флюоресценции протекало более эффективно, так как в нём имелись остатки триптофана, рядом с которыми не располагались фосфат-ионы.

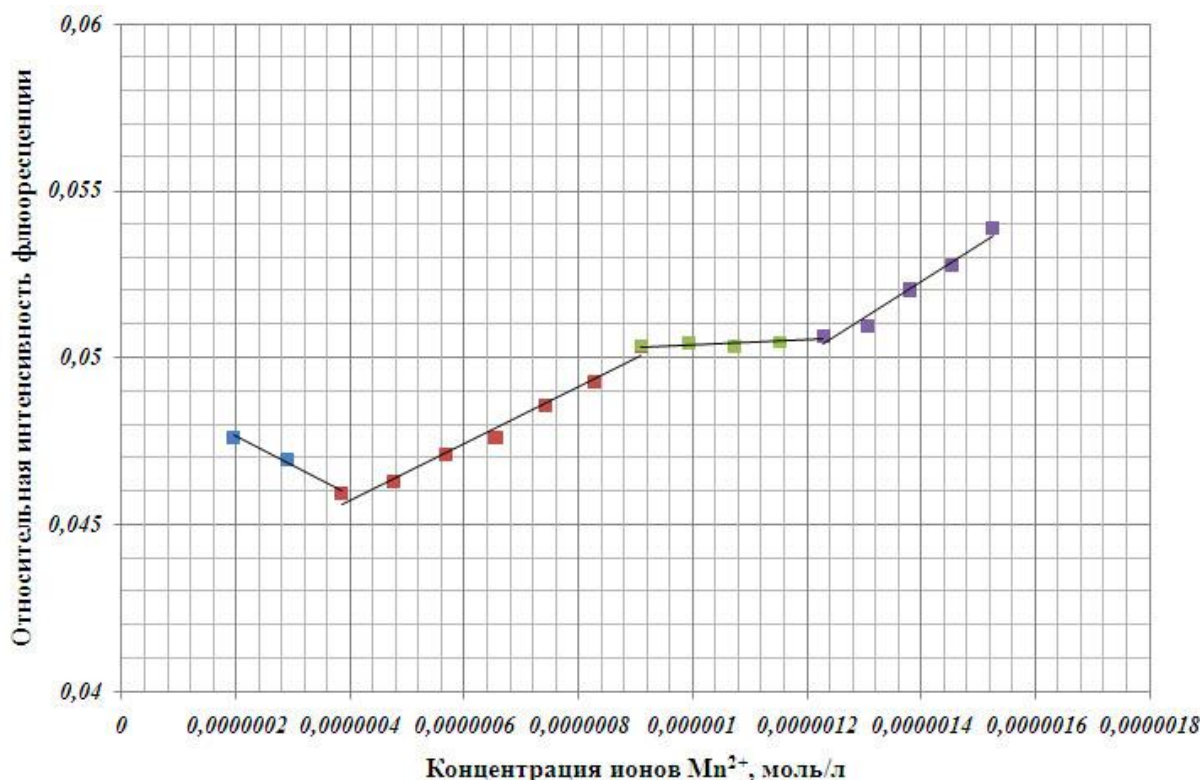


Рис. 3. Зависимость интенсивности флюоресценции остатка триптофана в пептиде СС36 от концентрации ионов марганца (II) в растворе при 37°C

При более высокой температуре (54°C) характер зависимости интенсивности флюоресценции остатка триптофана в пептиде СС36 от концентрации ионов марганца отличается от такового при более низких температурах: в исследованном диапазоне концентраций с пептидом связывается только один ион Mn^{2+} (Рисунок 4). При повышении температуры может «работать» лишь один из сайтов связывания фосфат-ионов (Рисунок 2В). С

этим фосфатом координируется тот ион марганца, который при более низких температурах связывался вторым. По этой причине имеет место исключительно динамическое тушение флюоресценции до концентрации Mn^{2+} , равной $9,09 \cdot 10^{-7}$ моль/л. Ион марганца связывается с пептидом в диапазоне концентраций от $9,09 \cdot 10^{-7}$ моль/л до $1,38 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

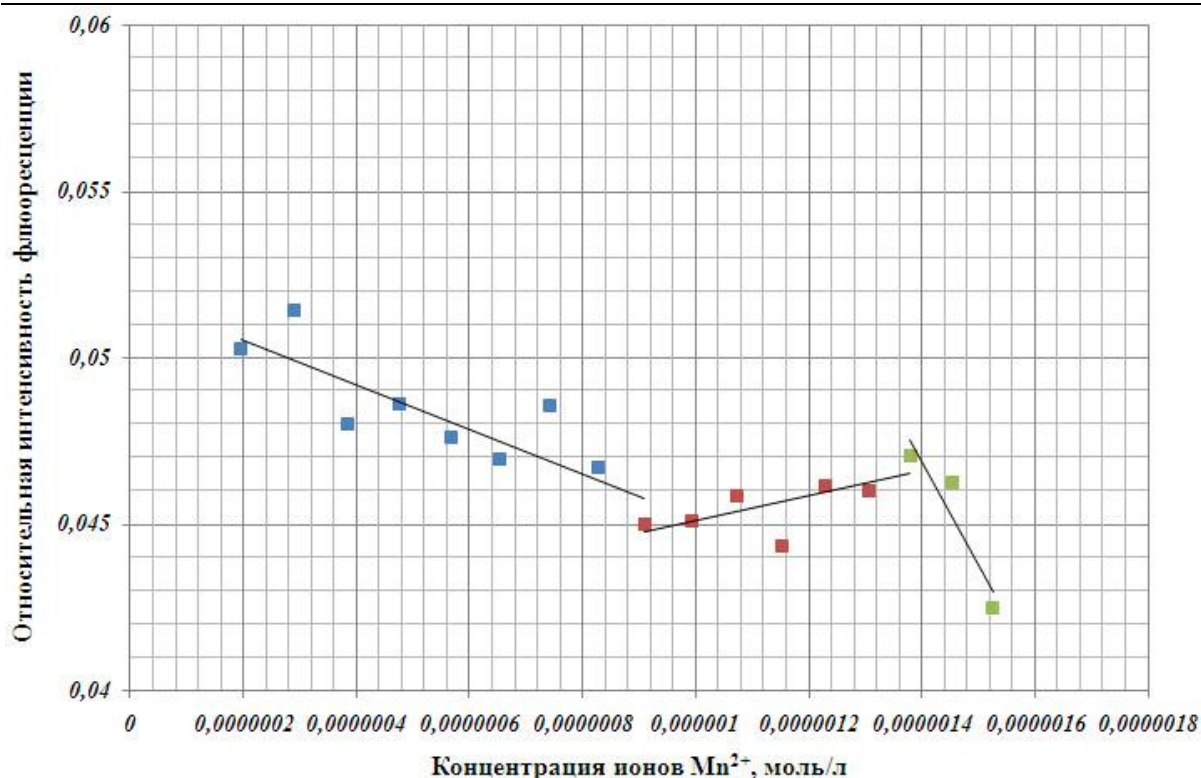


Рис. 4. Зависимость интенсивности флюоресценции остатка триптофана в пептиде СС36 от концентрации ионов марганца (II) в растворе при 54°C

Поскольку фосфат-ионы могут связываться с пептидом СС36, то для усиления иммуногенных свойств аналогов последнего можно использовать адъюванты, содержащие остатки фосфорной кислоты (например, гидроксиофосфат алюминия). Молекулы пептида должны связываться с фосфат-ионами адъюванта и, за счёт этого, диссоциировать постепенно [12]. В таком случае иммунная система будет иметь достаточно времени для выработки антител против фрагмента бета-структуры патологической формы прионного белка. Ожидаемый эффект от иммунизации аналогами пептида СС36 заключается в том, что антитела к бета-структурной форме прионного белка будут препятствовать формированию агрегатов и превращению альфа-спиральных прионных белков в патологическую форму [5]. Благодаря аминокислотным заменам вакцинный пептид не должен сам выступать в качестве инициатора структурного перехода в нормальном прионном белке.

Выводы:

1. Ионы марганца (II) координируются пептидом СС36 в физиологическом диапазоне концентраций этих ионов с помощью фосфат-анионов.
2. Патологическая форма прионного белка может стабилизироваться за счёт координации ионов марганца и фосфат-ионов в районе конца бета-шпильки, формирующейся на месте петли между второй и третьей альфа-спиралями.
3. В качестве адъювантов для вакцины против патологической формы прионного белка на основе аналогов пептида СС36 рекомендуется использовать соединения, содержащие фосфат-ионы.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках гранта БРФФИ № Б16М-083 «Влияние ионов марганца (II) на структуру прионного белка человека».

Список литературы:

1. Dong X.P. Epidemiological characteristics of human prion diseases / X. P. Dong, C. Chen // Infectious Diseases of Poverty. – 2016. – Vol. 5. – N.47
2. Krasnianski A. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany / A. Krasnianski, G. T. Bohling, M. Harden, I. Zerr // Journal of Clinical Psychiatry. – 2015. – Vol. 76. – P. 1209 – 1215.
3. Yano A. The peptide vaccine combined with prior immunization of a conventional diphtheria-tetanus toxoid vaccine induced amyloid β binding antibodies on cynomolgus monkeys and guinea pigs / A. Yano, K. Ito, Y. Miwa, Y. Kanazawa, A. Chiba, Y. Iigo, Y. Kashimoto, A. Kanda, S. Murata, M. Makino // Journal of Immunology Research. – 2015. – Vol. 2015. ID 786501.
4. Davies P. Manganese enhances prion protein survival in model soils and increases prion infectivity to cells / P. Davies, D. R. Brown // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – ID e7518.
5. Khrustalev V. V. The part of a long beta hairpin from the scrapie form of the human prion protein is reconstructed in the synthetic СС36 protein / V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, K. Szpotkowski, V. V. Poboinev, K. Y. Kakhouskaya // Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. – 2016. – Vol. 84. – P. 1462 – 1479.

6. Shen Y. Improved PEP-FOLD approach for peptide and miniprotein structure prediction / Y. Shen, J. Maupetit, P. Derreumaux, P. Tufféry // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2014. – Vol. 10. – P. 4745 – 4758.
7. Ghoorah A. W. Protein docking using case-based reasoning / A. W. Ghoorah, M. Smail-Tabbone, M. D. Devignes, D. W. Ritchie // *Proteins: Structure, Function, Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 81. – P. 2150 – 2158.
8. Khrustalev V. V. Magnesium and manganese binding sites on proteins have the same predominant motif of secondary structure / V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky, T. A. Khrustaleva // *Journal of Theoretical Biology*. – 2016. – Vol. 395. – P. 174 – 185.
9. Petukh M. Predicting nonspecific ion binding using DelPhi / M. Petukh, M. Zhenirovskyy, C. Li, L. Li, L. Wang, E. Alexov // *Biophysics Journal*. – 2012. – Vol. 102. – P. 2885 – 2893.
10. Hernandez M. SITEHOUND-web: a server for ligand binding site identification in protein structures / M. Hernandez, D. Ghersi, R. Sanchez // *Nucleic Acids Research*. – 2009. – Vol. 37. P. – W413 – W416.
11. Lakowicz J. R. et al. Topics in fluorescence spectroscopy: Biochemical applications. Kluwer Academic Publishers; 2002. 390 p.
12. Caulfield M. J. Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice / M. J. Caulfield, L. Shi, S. Wang, B. Wang, T. W. Tobery, H. Mach, P. L. Ahl, J. L. Cannon, J. C. Cook, J. H. Heinrichs, R. D. Sitrin // *Human Vaccines*. – 2007. – Vol. 3. – P. 139 – 146.

ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Боруцька Юлія Зіновіївна

кандидат геологічних наук, викладач

Екологічний коледж

Львівського національного аграрного університету

Рибак Стефанія Богданівна

викладач-методист

Екологічний коледж

Львівського національного аграрного університету

Borutska Yu.Z.

candidate of geological sciences, Ph.D., lecturer

Environmental college

of Lviv national agrarian university

Rybak S. B.

lecturer-methodist

Environmental college

of Lviv national agrarian university

ВОДОСПАД НА РІЧЦІ КАМ'ЯНКА В УКРАЇНСЬКИХ КАРПАТАХ – ЯК УНІКАЛЬНИЙ ТУРИСТИЧНИЙ ОБ'ЄКТ І ПРИРОДНИЙ ГІДРОДИНАМІЧНИЙ БАР'ЄР ЩОДО ПРОЦЕСІВ САМООЧИЩЕННЯ ВОД

WATERFALL ON THE RIVER KAMJANKA IN THE UKRAINIAN CARPATHIANS – AS AN EXCEPTIONAL TOURIST OBJECT AND NATURAL HYDRODYNAMIC BARRIER CONCERNING THE PROCESS OF WATERS SELF- PURIFICATION

Анотація: Одними з найпривабливіших туристичних ресурсів є унікальні терени наших Українських Карпат, зокрема, їхня гідрологічна складова, що користується значною популярністю серед відпочиваючих. Наймальовничіші краєвиди можна спостерігати вздовж гірських річок, особливо, у місцях значного перепаду висот, на водоспадних ділянках. Беручи до уваги результати раніше проведених нами досліджень, розглянуто весь басейн р. Кам'янки, а зокрема, загальновідомий Кам'янецький водоспад, як туристичний об'єкт, з одного боку, та як гідродинамічний геохімічний бар'єр – з іншого. Обґрунтовано закономірності виникнення гідродинамічних (киснево-кавітаційних) геохімічних бар'єрів і їхню важливу "лепту" стосовно якості природних вод. Доведено, що аераційні та кавітаційні механізми впливу гідродинамічних геохімічних бар'єрів, попри наявність потенційних джерел забруднення, відіграють вкрай важливу роль у формуванні якісних показників природних вод, істотно підвищуючи їхню здатність до самоочищення.

Ключові слова: річка Кам'янка, водоспад, туристичний об'єкт, гідродинамічний геохімічний бар'єр, аерація, кавітація, самоочищення.

Summary: Ukrainian Carpathians are one of the most attractive tourist resources and their hydrological component is very popular among the visitors. The most picturesque landscapes are along mountainous rivers on the waterfall area. We studied the basin of river Kamjanka and the well-known Kamjanka falls as a tourist object and as a hydrodynamic geochemical barrier. We substantiated the naturality of appearance of hydrodynamic (oxygen-cavitation) geochemical barrier and their important role for the quality of natural water. It is proved, that airing and cavitation effect of hydrodynamic geochemical barrier play an important role in the creation of high-quality of natural water and increase their self-purification ability.

Key words: river Kamjanka, waterfall, tourist object, hydrodynamic geochemical barrier, airing, cavitation, self-purification.

Вступ. Українські Карпати, без перебільшення, одні з найпривабливіших туристичних ресурсів нашої країни, а їхня гідрологічна складова користується особливою популярністю серед рекреантів. Водні об'єкти особливо цінні з наукової, психолого-естетичної, медико-біологічної точок зору. Вони створюють можливість для окремих видів спорту, прогулянок на воді, купання, любительсь-

кого рибальства, проектування туристичних маршрутів і екологічних стежок. У басейнах гірських річок, зокрема, у місцях значних перепадів висот, можна спостерігати зачаровуючі погляди краєвиди. Щодо рекреаційної привабливості, цінності водного об'єкта, потрібно враховувати його географічне розташування, ступінь господарського освоєння, санітарно-гігієнічні характеристики, наявність ін-

фраструктури. Варто наголосити, що різні види рекреаційної діяльності вимагають специфічних вимог до характеристик водойм і берегової зони, а також до якісних параметрів навколишнього середовища.

Згідно з визначенням Європейської економічної комісії ООН, незабезпеченою водою вважається держава, водні ресурси якої не перевищують 1,5 тис. м³ на одного жителя. Тобто, за цим формулюванням Україна за запасами доступної водної сировини відноситься до малозабезпечених країн. Потенційні ресурси поверхневих і підземних вод складають 60 км³, знижуючись в маловодні роки до 37 км³. Питомий показник водозабезпечення, за рахунок місцевих водних ресурсів в Україні на одну людину, складає близько 1 тис. м³/рік і є одним із найнижчих у колишньому пострадянському просторі. До того ж річковий стік на теренах нашої держави розподіляється дуже нерівномірно: на Донецько-Придніпровський і Південний регіони, в яких мешкає близько 60 % населення і де розташовані найбільш водоемки галузі господарського комплексу, припадає менше 1/3 усіх запасів місцевого стоку. Одночасно у Західному та, особливо, у Карпатському регіоні таких проблем немає, а якість вод є вищою за рахунок меншого техногенного навантаження та природних процесів самоочищення.

Одним із найпотужніших процесів природного самоочищення водних ресурсів є їхній рух у річкових потоках, який супроводжується насиченням розчиненим киснем. Таке явище, як збігаючий гірський потік, поряд із важливою геохімічною функцією, може настільки вдало, як жоден інший пейзаж чи процес у довкіллі, передати красу та чистоту природи. На водоспадних ділянках, біля кожного каменя, валуна, ущелини вода утворює заверти (водоверти), візуально ніби дихаючи, “втягує” у себе повітря. В таких обертальних рухах води багато дослідників виділяли та детально дос-

ліджували низку специфічних явищ природного та техногенного характеру, серед яких важливе місце займає кавітація. В останні роки це явище разом з процесами аерації води широко застосовують у водопідготовці для питного водопостачання, а також виділяється нами як взаємопов’язані складові гідродинамічного геохімічного бар’єру.

Матеріали і методи дослідження. Виходячи з результатів низки раніше проведених нами досліджень [1–5; 18], у даній роботі ми поставили собі за мету висвітлити й обґрунтувати на прикладі водоспаду на р. Кам’янка унікальне поєднання, як відомого туристичного об’єкту Львівщини й України загалом, з одного боку, так і природного гідродинамічного геохімічного бар’єру, що відіграє, на нашу думку, головну роль у формуванні високоякісних вод Карпатського регіону, з іншого.

Результати досліджень та їхнє обговорення. Річка Кам’янка, правий доплив р. Опір, довжиною 11 км і площею басейну – 37,2 км², витікає південніше від села Кам’янки, на північний схил хребта Зелем’янки на відмітці 708 м. Протікає, здебільшого, паралельно та субпаралельно фронту насуву Сколівської скиби Скибового покриву. Впадає до Опору на південь від с. Дубини на відмітці 415 м (рис. 1).

На території басейну р. Кам’янка поширені дерново-підзолисті оглеєні, буроземно-підзолисті, бурі (гірсько-лісові), дерново-буроземні ґрунти. Флора та фауна характеризується значним біорізноманіттям і захищеністю в межах відомого об’єкту природно-заповідного фонду – Національного природного парку “Сколівські Бескиди”, площею 35684 га. Тут збереглися рештки природних високопродуктивних і біологічно стійких деревостанів – вікові чисті букові ліси природного походження, еталонні смерекові і ялицеві ліси, які значною мірою характеризують різноманітність лісового покриву Лісистих Бескидів.

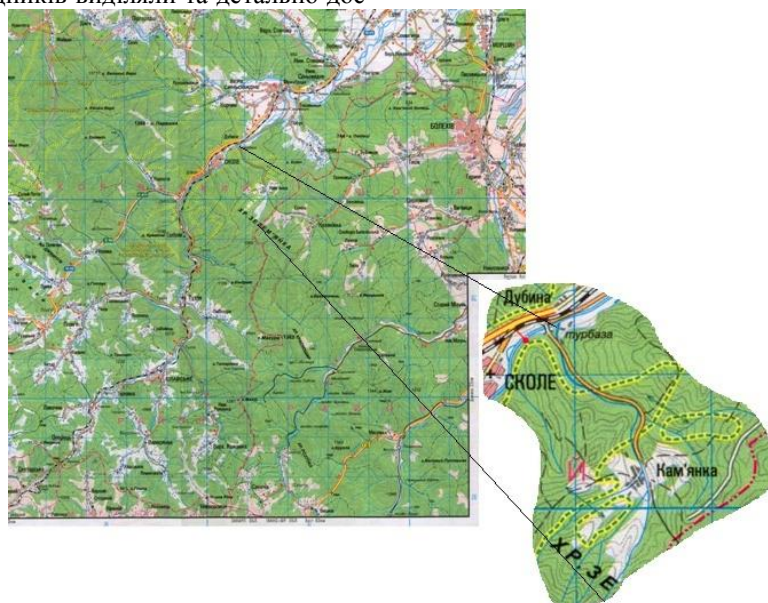


Рис. 1. Басейн р. Кам’янки на фрагменті карти Львівської області (Україна)

Трав'яний ярус розвинений в межах викорчованих зрубів, полонин, сіножатей та пасовищ. Внаслідок інтенсивного лісогосподарського використання ялицеві бучини, які формувалися на вищих гіпсометричних рівнях у межах висот 700–800 м над рівнем моря, уздовж малих і великих річок змінені смерековими лісостанами, знелісненими ділянками, зайнятими населеними пунктами, полонинами, сіножатями, пасовищами та сільськогосподарськими угіддями. За таких умов сформувався сучасна мозаїчна структура поширення деревної та травянистої рослинності.

Чагарниковий і трав'яний яруси характеризуються певною замкнутістю і майже не відрізняються за своїм флористичним складом від чистих бучин. Найвищі положення у флористичній вертикальній зональності займають смереково-ялицево-букові ліси. Вони представлені зрілими деревостанами віком 100 і більше років. На крайових хребтах зустрічаються букові, яворові та сіривільхові ліси з покривом лікарських рослин – цибулі ведмежої та скополії карніолійської, що занесені до Червоної книги України. На річкових терасах ростуть також рідкісні сіривільшаники сконолієво-лунарієві, скополієво-ведмежоцибулеві.

На території НПП “Сколівські Бескиди” поширені понад 50 видів рослин, занесених до Червоної книги України. Серед них арніка гірська, астранція велика, баранець звичайний, билинець довгородий, білоцвіт весняний, булатки довголиста та червона, зозуліні слъози серцелисті, лілія лісова, лунарія оживаюча, любка дволиста, підсніжник звичайний. Багатий і різноманітний видовий склад фауни. Водяться олень благородний, козуля, кабан дикий, засць-русак, білка, лисиця звичайна, куниця лісова і кам'яна, вовк, ведмідь бурий, з рідкісних видів – борсук, полівка мала водяна, горностай, кіт лісовий, рись звичайна. У 1965 році з Біловезької Пущі сюди завезено 10 зубрів, які добре прижились і дають потомство. З птахів гніздяться тетерев, рябчик, дятли зелений і трипалый, шишкар ялиновий, плиска гірська, щеврик гірський, беркут, а також занесені до Червоної книги України глухар, лелека чорний, підорлик малий, сорокопуд

сірий. Характерними плазунами є гадюка звичайна, вуж звичайний, ящірки прудка, зелена та живородна. До Червоної книги України занесені полоз лісовий, тритони карпатський і гірський, саламандра плямиста [12].

За ступенем техногенної трансформації на ділянці досліджень виділяють природні й антропогенні ландшафти. Природний ландшафт формується під впливом природних фізико-географічних та інших ландшафтотвірних чинників. Антропогенний ландшафт складається з природних компонентів, які радикально змінені техногенезом під впливом господарської діяльності людини. Основними природними компонентами ландшафтів є геологічне, ґрунтове, водне, повітряне та біотичне середовища. Антропогенними компонентами ландшафту є сільськогосподарські угіддя, населені пункти, лісонасадження, штучні водосховища, кар'єри, дороги тощо.

Що стосується природних умов, то за класифікацією О. І. Шаблія, Б. П. Мухи й ін. [6] ця територія належить до гірського Бескидського, зокрема Сколівського ландшафту, розташованого у середині великої дуги р. Стрий. Він охоплює найвищу частину Бескид і утворений паралельними хребтами, що відповідає наступним скибам: Сколівській, Парашки, Мальманстальській, Зелем'янки та Рожанки Скибової зони Карпат. Абсолютні висоти окремих вершин досягають 1200–1362 м, відносні перевищення від 600 до 900 м. Густа річкова сітка зумовила в межах Сколівського ландшафту складну структуру розчленування, елементи якої мають як поздовжнє, так і поперечне простягання, що узгоджується з тектонічними насунними структурами. Наявність дуже крутих схилів, вузьких днищ річкових долин, значних перепадів висот сприяє збереженню залісненості території (рис. 2–4).

Для Сколівського ландшафту притаманні стрімкі, різко-асиметричні крутосхили розчленованих річковими долинами хребтів, стійкіших до ерозійного розмиву на ділянках розвитку стрийських, ямненських відкладів та денудованих у менш стійкому верхньо-палеогеновому фліші.

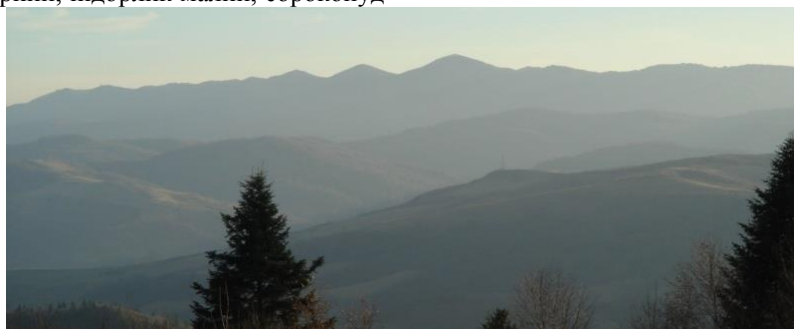


Рис. 2. Сколівський ландшафт із видом на г. Парашка (1268 м)



Рис. 3. Типовий Сколівський ландшафт: вигляд із хребта Парашка на г. Перекоп (1212 м)



Рис. 4. Круті схили гір хребта Зелем'янка з абсолютними позначками 1100–1200 м, що характеризують типовий Сколівський ландшафт

Базовий напрямок економічного розвитку – аграрно-лісогосподарський. Головні профілі аграрного сектору, здебільшого, городне рослинництво та м'ясо-молочне тваринництво. Фонд орних земель має як геоморфологічні, так і екологічні обмеження. Їх використовують переважно під городні, кормові та технічні культури, рідше – під зернові. Велику площу займають пасовища та сіножаті. Значна залісненість території суттєво впливає на розвиток лісогосподарської галузі.

Основне реальне та потенційне техногенне навантаження у басейні р. Кам'янки спричинене:

- 1) туристичним маршрутом на Кам'янецький водоспад, який знаходиться приблизно у 4-ох км від гирла річки;
- 2) розташуванням неподалік села Кам'янки, де проживає, орієнтовно, 447 чоловік;
- 3) виходами нафтоматеринських менілітових сланців у верхів'ях і середній течії річки, які поте-

нційно можуть погіршувати якісні характеристики природних вод на цій території у випадку порушення їхнього природного залягання через вирубування лісових насаджень, що тут активно та доволі часто стихійно відбувається завдяки високій залісненості ландшафту, прояву небезпечних екзогенних геологічних процесів.

Зупинимось коротко на особливостях туристичних ресурсів басейну р. Кам'янка в контексті розвитку екологічного туризму та з точки зору антропогенного впливу, прослідкувавши коротко маршрут на загальновідомий водоспад (рис. 5).

Маршрут розпочинається від автобусної зупинки "Дубина", поряд з якою – штучно створений дубовий гай віком понад 100 р (пункт 1). Дубові ліси в околицях с. Дубина колись зростали природно, окремі старі дуби в навколишніх лісах трапляються до цього часу [10].



Рис. 5. Річка Кам'янка (Львівська область, Україна)

Далі маршрут продовжується через залізничну колію до мосту через річку Опір (пункт 2). Правий берег ріки крутий, тут інтенсивно проявляються ерозійні процеси під впливом танення снігу та інтенсивних опадів. Після значних дощів у верхів'ї ріка часто змінює своє русло, в цей час відбувається переміщення донних відкладів. Повені і паводки, викликаючи ерозію берегів ріки Опір, можуть завдавати шкоди шляхам, селітебним зонам, загрожувати нафтопроводу "Дружба", траса якого проходить берегом ріки в околицях

м. Сколе. Аби попередити небезпечні екзогенні геологічні процеси, вздовж берегів споруджено берегозахисні греблі, які можна побачити на обидвох берегах ріки. Праворуч бачимо характерний для району Бескидів рельєф, коли схили хребтів побудовані асиметрично: південно-західні – похилі, а північно-східні – крутіші. Ліворуч від мосту – гирло р. Кам'янки, а неподалік, у декількох десятках метрів – контрольно-пропускний пункт, облаштований із метою регулювання рекреаційного навантаження (рис. 6).

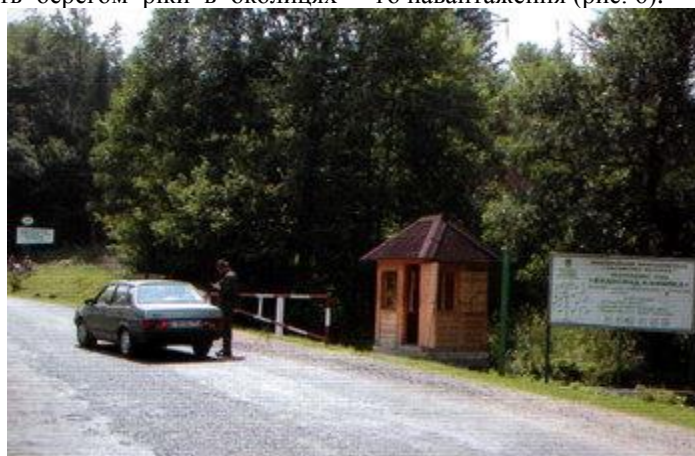


Рис. 6. Контрольно-пропускний пункт НПП "Сколівські Бескиди"

Далі маршрут продовжується в напрямку до верхів'я річки Кам'янка (пункт 3). Ліворуч від дороги – будівля Дубинського лісництва Сколівського держлісгоспу, праворуч, на північно-східному схилі зростає унікальне для складчастої зони Українських Карпат грабове угруповання на скелетному крупнокам'янистому ґрунті площею понад 30 га. В умовах національного природного парку граб зростає тільки на найнижчих гіпсометричних рівнях – біля підніжжя гір та на нижніх частинах схилів в околицях сіл Дубина та Кам'янка.

Маршрут продовжується вздовж р. Кам'янка в напрямку водоспаду, який знаходиться приблизно за 3 км від контрольно-пропускного пункту (пункт

4). Вздовж річки тягнуться флористично багаті сіровільшняки та фрагменти сирих луків. Через міст дорога прямує далі. Праворуч біля мосту – невелика стежина до джерела мінеральної води типу "Нафтуса", цілющі властивості якої відомі здавна (пункт 5).

Пункт 6. Кам'янецький водоспад. Він утворився у місці, де р. Кам'янка перетинає смугу потужних твердих невапнистих кварцових яменських пісковиків. Долина річки різко звужена. Перепад висот на цій ділянці становить близько 6-ти метрів [10].

Зупинимось коротко на передумовах виникнення типових водоспадів цього регіону на прикладі Кам'янецького.

За перепаду висот у гірській місцевості, на ділянках гідродинамічного збурення відбувається різке зростання швидкості руху водної маси, її спінювання та розбризкування. Ці процеси, які маркуються короткочасною зміною прозорості та безбарвності води на непрозорий та білий флюїд,

утворюється лише там, де корінні породи в руслах річок достатньо стійкі до ерозійного розмиву, а нижче залягаючі прошарки значно легше піддаються денудації водним потоком, як наприклад у ритмічній послідовності флішової формації Карпатського регіону. Прошарки стійких пісковиків складають уступ водоспаду та пороги, а в менш стійких алевролітах та нестійких аргілітах формується водобійна ніша (рис. 7).



Рис. 7. Модель формування водоспадів і порогів та насичення води розчиненим киснем у флішовій формації Карпатського регіону

У процесі руйнування уступу під ерозійним впливом проточної води водоспади та пороги пересуваються вгору за течією. Місце, звідки падає вода, поступово зсувається, стає нижчим або водний потік швидко стікає з уступу на уступ, утворюючи ланцюжок великих і малих водоспадів, які називають каскадами. Іноді вода настільки руйнує уступ, що промиває в стрімкому обриві ложе, і тому не падає вертикально, а скочується скелястим жолобом. За таких умов формуються водоскати. Дуже часто водоспади представляють собою складну систему з водоскатів і каскадів, як, до прикладу, на р. Кам'янка (рис. 8). Здебільшого, водоспадні ділянки у басейні р. Стрий приурочені до місць перетину водотоків і виходів на денну поверхню

найстійкіших до ерозійного розмиву масивних пісковиків ямненської світи. Саме їхні виходи можна спостерігати на протилежному боці від дороги, де зростають рідкісні для району Бескидів практично корінні смерекові ліси на розсипищах ямненських пісковиків (рис. 9). Такі природні умови типові і для сусіднього гірського району Горган (Івано-Франківщина), де у басейні ріки Прут вони утворюють смуги шириною до 1–1,5 км і протяжністю декілька десятків кілометрів. На відміну від Горган, у Бескидах ямненські пісковики виходять на денну поверхню лише окремими ізольованими осередками. Вони утворюють також скелі біля с. Урич.

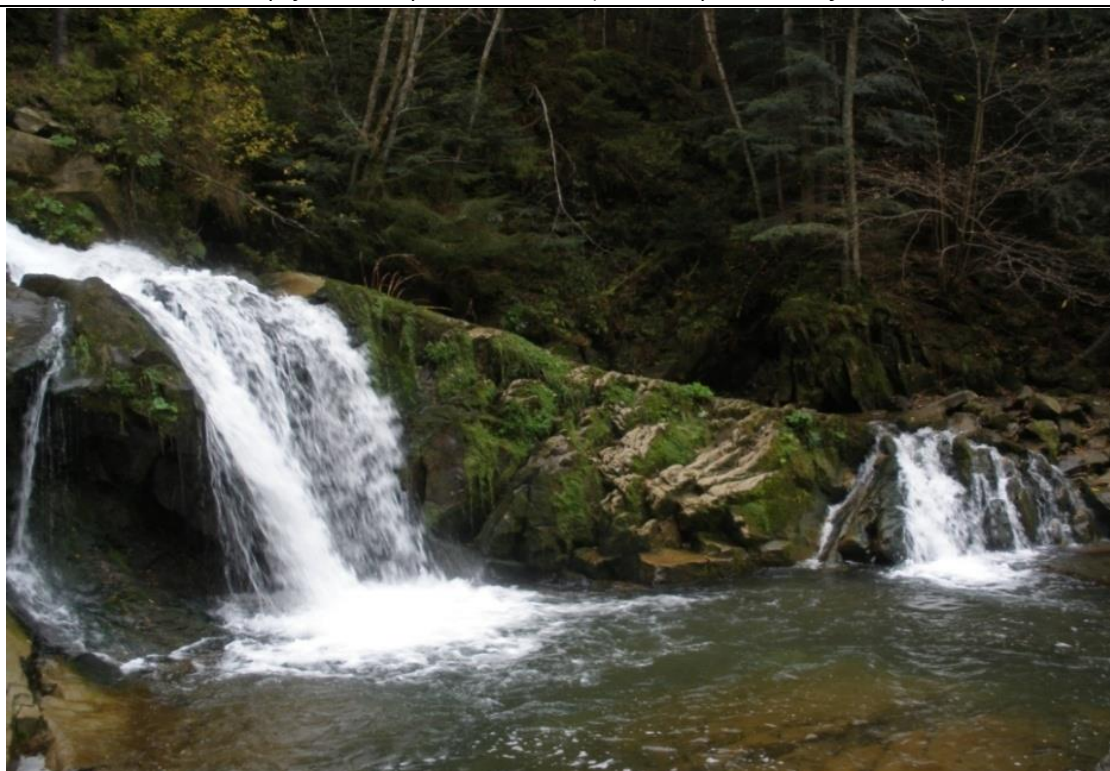


Рис. 8. Природний водоспад у руслі р. Кам'янка (басейн р. Стрий, Львівська область, Україна)



Рис. 9. Скелі на лівому березі р. Кам'янка

Вивченню причинно-наслідкових зв'язків у руслах гірських річок одним з перших на пострадянському просторі звернув увагу Н. І. Маккавєєв [17]. Зокрема, він за ухилом річки виділяв спокійні, з ламінарною течією, та бурхливі, з турбулентною течією, водні потоки. Спокійний потік характеризується незначними зниженнями позначок поверхні над окремими перешкодами – валунами, грядями, їхнім обтіканням без порушення суцільності за рахунок малих швидкостей течії та потенційної енергії потоку без ознак її візуально помітних втрат. Бурхливий потік утворює над перешко-

дами сплеск – стоячу хвилю, зумовлену втратою енергії у разі зіткнення з перешкодою, коли потенційна енергія потоку переходить у кінетичну. У випадку дуже великих ухилів гірських річок формуються порожиисто-водоспадні русла, морфологічний вигляд яких визначається великими валунами і глибами різного розміру, а також наявні водоспади. Діапазони ухилів для різних гірських річок неоднакові. Саме тому, на наш погляд, найпоширенішим геохімічним бар'єром, який найактивніше впливає на якість природних вод у гірських рі-

чках, є гідродинамічний (аераційно-кавітаційний) (рис. 10).

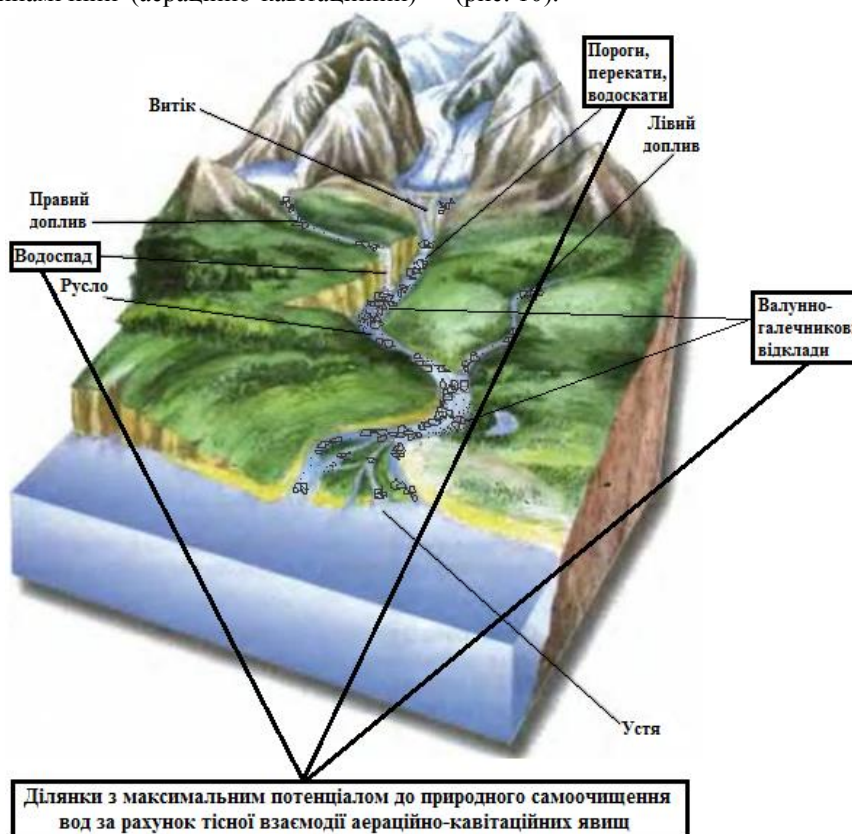


Рис. 10. Принципова схема водозбірного басейну гірської річки з основними елементами будови та виділеними ділянками з максимальним потенціалом до природного самоочищення вод за рахунок тісної взаємодії аераційно-кавітаційних явищ на гідродинамічному бар'єрі

Під гідродинамічним бар'єром (ГБ) розуміється локальна природна чи штучна перешкода у руслі водного потоку (водоспад, поріг, перекат, водоскат, валун, брила, їхні каскади), у разі проходження крізь яку відбувається збурення водотоку, перехід від ламінарної до турбулентної течії, що спричиняє різке зростання швидкості руху водної маси, її розбризкування, спінювання, активізацію аераційно-кавітаційних явищ та, як наслідок, максимальне насичення води розчинним киснем з ефектом біологічного очищення "природної очисної споруди" (рис. 11). Отож, можемо впевнено стверджувати, що найбільш яскраво вираженим та детально вивченим гідродинамічним бар'єром є відомий водоспад на р. Кам'янка, правому допливі р. Опір [1–5; 18].

За даними [7; 8], влітку 2011 року біля водоспаду на р. Кам'янка були проведені польові дослідження для визначення рекреаційного навантаження, які охоплюють головню бездорожню рекреацію [14]. На території обрано типові точки, перша з яких зазнала значного рекреаційного впливу, а інша була малопорушеною, модельною. В результаті досліджень виявили, що територія, де знаходилась перша точка спостереження, неподалік від туристичного маршруту, характеризується пригніченою рослинністю. На іншій – непошкоджений трав'яний покрив, особини одного виду трапляються регулярно. Частка вищого рослинного покриву на першій точці зросла до 70 % площі, а на другій – становить 10 %, а пошкодження підросли – 15–

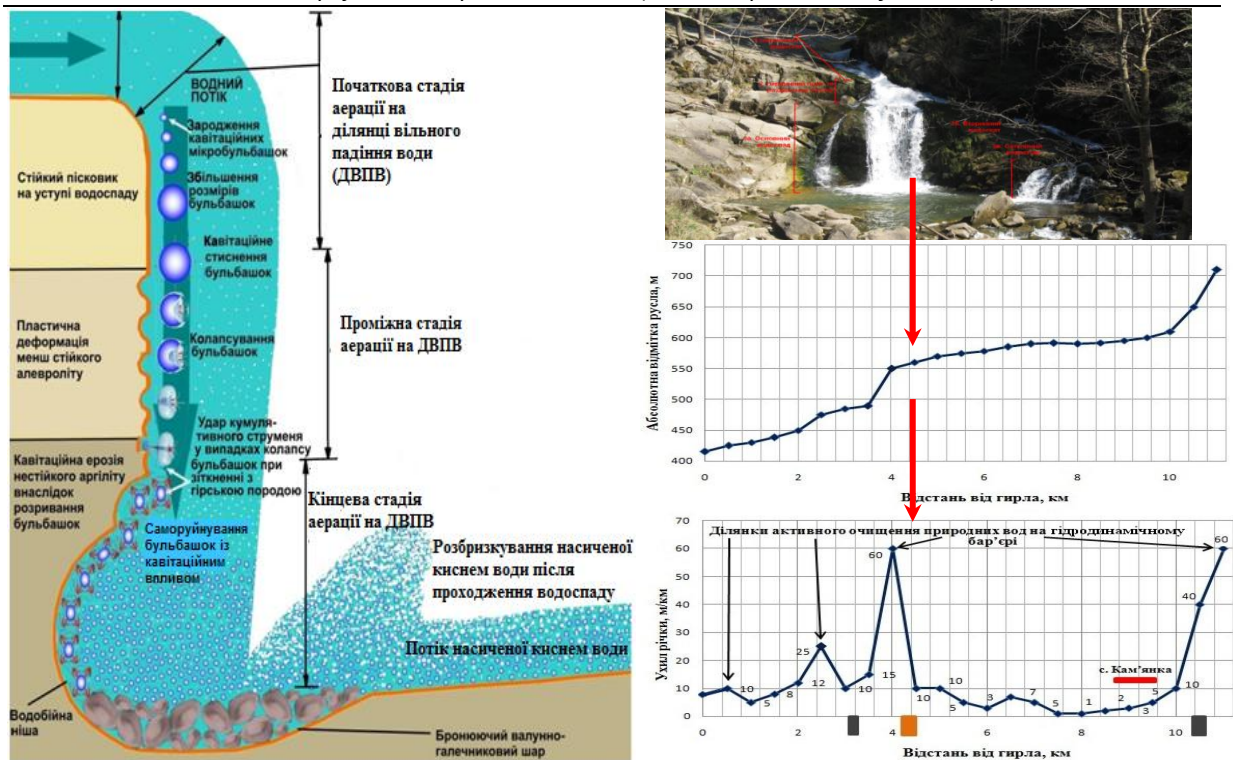
20 % на обидвох ділянках. Після повторного дослідження у 2012 р. можна зробити висновок щодо необхідності заходів для мінімізації рекреаційного навантаження на даній території з метою природного відновлення стану біогеоценозів.

Та попри доволі суттєвий антропогенний вплив, річкові води залишаються чистими, беручи до уваги дані наших попередніх гідрохімічних досліджень [1–5; 18]. Причиною цього є процеси природного самоочищення.

Потенційно забруднені води від вище зазначених джерел ефективно очищуються на виявлених 4-ох ділянках ГБ. Яскраво вираженим є привитоковий ГБ, зумовлений ухилами русла 60, 40 та 10 м/км, на якому відбувається активне збагачення вод киснем. Ця ділянка зумовлює процеси очищення стічних вод с. Кам'янки. Друга яскраво виражена ділянка (60 м/км) пов'язана з трьома відрізкамі зростання швидкості водного потоку на водоспаді Кам'янка:

- 1) первинного водоскату;
- 2) первинного порогу та роздвоєння потоку;
- 3а) основного водоспаду; 3б) вторинного водоскату; 3в) сателітного водоспаду (рис. 11).

Активне доочищення вод р. Кам'янка у разі надходження потенційно забруднених вод та від органічних поллютантів, екстрагованих із порід мєнілітової світи, відбувається на третьому вираженому (25 м/км) та четвертому потенційному (10 м/км) ГБ.



а б

Рис. 11. Модель гідродинамічного бар'єру з механізмами аерації водотоку та кавітаційної ерозії гірської породи (а); загальний вигляд природного гідродинамічного бар'єру – водоспаду на р. Кам'янка і його знаходження на повздовжньому профілі та профілі локальних ухилів русла р. Кам'янка від витoku до устя (Львівська область, Україна) (б)

Розглядаючи рух води в річках, особливо, за умови перепадів висот у гірській місцевості, а також у практиці гідротехнічного будівництва, доводиться стикатися з випадками, коли струмінь може насичуватися проникаючими в нього зовні бульбашками повітря. Як результат – утворюється двофазний потік зі суміші води та бульбашок повітря. Таке явище називається аерацією рідини. Аеровані потоки можна спостерігати на водоскидах ГЕС, у нижньому б'єфі гідротехнічних споруд, на ділянках гірських річок.

Як вже згадувалось вище, зазвичай у воді є розчинене повітря. Відомо, що у разі зниження тиску в рідині або при підвищенні її температури, повітря починає виділятися з об'єму води, водночас у воді утворюються розриви (повітряні "бульбашки"). Поява у воді бульбашок пари (а якщо вода попередньо була очищена від розчиненого в ній повітря, то пароповітряних бульбашок) називається кавітацією (від латинського слова "порожнеча"). Розрізняють гідродинамічну (якщо зниження тиску відбувається внаслідок великих значень місцевої швидкості в потоці рухомої крапельної ріди-

ни) й акустичну (внаслідок проходження акустичних хвиль) [9].

Що стосується інтенсивності аерації вод на гідродинамічному бар'єрі, про це свідчать, до прикладу, дані експериментальних досліджень, наведені Г. І. Ніколадзе, згідно з якими, у разі падіння води у вигляді крапель з висоти 0,5 м, концентрація розчиненого кисню у кожній із них зростає на 5 мг/дм³ [11].

З позицій техногенної безпеки, аерація води пригнічує кавітаційну ерозію на відповідних гідротехнічних спорудах, тоді як із геохімічних позицій, наявність аераційних та кавітаційних явищ у водному потоці посилює процеси самоочищення природних вод.

Насичена киснем вода, як наслідок природної аерації, й явища кавітації є надзвичайно активними геохімічними агентами, створюючими сприятливі передумови для зниження рівня найрізноманітніших забруднень. Саме це дає нам підстави виділяти цілісний гідродинамічний (киснево-кавітаційний) геохімічний бар'єр (рис. 12).

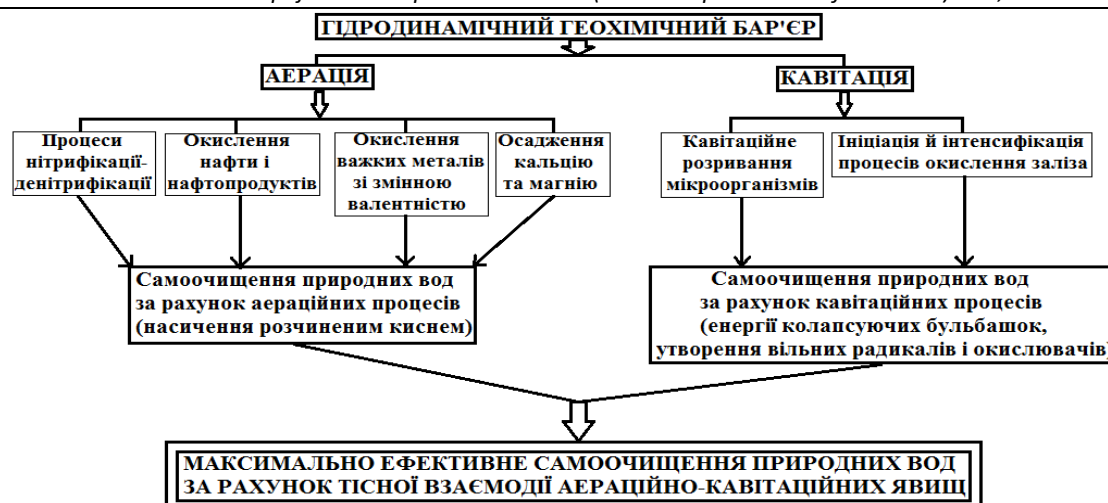


Рис. 12. Принципова схема максимального эффективного самоочищення природных вод на гидродинамическом геохимическом бар'єрі за рахунок взаємодії аераційно-кавітаційних явищ

Отже, механізми впливу аераційної та кавітаційної складових гідродинамічних геохімічних бар'єрів на процеси природного самоочищення річкових вод, в які потрапили господарсько-побутові стоки чи інші різновиди поллютантів, ґрунтуються на:

1) процесах окиснення поллютантів, до яких можна віднести процеси нітрифікації та денітрифікації, окиснення вуглеводнів, двоховалентного заліза, зменшення твердості води;

2) створенні непридатних екологічних умов насиченої киснем води для анаеробних мікроорганізмів, зокрема, для кишкової палички *E.coli*, їхнього кавітаційного "розривання", а також, натомість, сприятливих екологічних умов для їхніх природних конкурентів – аеробних мікроорганізмів. Енергія колапсуючих бульбашок витрачається на генерування ударних хвиль, на появу у мікрокілках вільних радикалів і окислювачів (перекису водню, озону), які так само, як і розчинений кисень, позитивно впливають на якість води і змінюють її геохімічні властивості [16; 19].

Висновки. У статті були поставлені та вирішені наступні актуальні завдання – охарактеризувати басейн р. Кам'янка, зокрема, відомий водоспад з точки зору туристичної привабливості для рекреантів, туристів і обґрунтувати цю ділянку з геолого-геохімічної позиції, як природний гідродинамічний геохімічний бар'єр, що відіграє, на нашу думку, головну роль у формуванні високоякісних вод Карпатського регіону. З'ясовано, завдяки аерації водний потік насичується розчинним киснем, а за допомогою кавітаційних явищ відбувається самоочищення від органічного та бактеріального забруднень. Отже, попри присутнє реальне та потенційне навантаження у басейні р. Кам'янка від виходів менілітової світи, збагаченої органікою, розташуванням селітебної зони с. Кам'янка, наявності туристичного маршруту на Кам'янецький водоспад, аераційні та кавітаційні механізми впливу гідродинамічних геохімічних бар'єрів відіграють вкрай важливу роль у формуванні якісних показників природних вод, істотно

підвищуючи ймовірність і здатність річкових вод до самоочищення

Список літератури

1. Боруцька Ю. З. Кавітаційний та аераційний вплив гідродинамічних бар'єрів на якість природних вод басейну р. Стрий / Ю. З. Боруцька // Наукові записки ТНПУ. Серія: Біологія. – 2015. – № 3–4, Вип. 64. – С. 66–69.
2. Боруцька Ю. Мінерально-сорбційні та киснево-кавітаційні комплексні геохімічні бар'єри на шляхах міграції потенційно забруднених природних вод у басейні р. Стрий / Ю. Боруцька, В. Дяків // Мінералогічний збірник. – 2014. – Вип. 2. – № 64. – С. 195–214.
3. Боруцька Ю. Бальнеологічні та рекреаційні ресурси басейну р. Стрий / Ю. Боруцька // IX наук. конф. молодих вчених та спеціалістів ІГГГК НАН України, 10–11 жовтня 2013 р. : тези доповідей. – Львів, 2013. – С. 8.
4. Боруцька Ю. З. Гідродинамічно-активні та гідродинамічно-пасивні ділянки гірських річок, як "природні очисні споруди" поверхневих вод (на прикладі басейну р. Стрий) / Ю. З. Боруцька // Конструктивна географія і картографія: стан, проблеми, перспективи: Всеукр. наук. конф., присвячена 15-річчю кафедри конструктивної географії та картографії ЛНУ ім. Івана Франка, 14–15 травня 2015 р. : збірник статей. – Львів, 2015. – С. 254–260.
5. Геохімічна характеристика поверхневих вод басейну р. Стрий в умовах техногенезу / Ю. Боруцька, І. Сахнюк, О. Телегуз, Г. Медвідь // Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання): XIII міжнарод. наук.-практ. конф., 29–30 травня 2014 р. : матеріали доповідей. – Львів, 2014. – С. 44–47.
6. Географія: Львівська область. 8–9 клас : [навч.-метод. посібник] / [О. І. Шаблій, Б. П. Муха, О. Р. Перхач та ін.]. – Львів : Пролог, 1998. – 96 с.
7. Кепеняк Н. М. Гідрологічна мережа Національного природного парку «Сколівські Бескиди» та її використання в рекреації / Н. М. Кепеняк //

Людина та довкілля. Проблеми неоекології. – 2013 – № 3–4. – С. 128–136.

8. Кепеняк Н. М. Дослідження рекреаційного навантаження на території НПП “Сколівські Бескиди”/ Н. М. Кепеняк // Реалії, проблеми та перспективи розвитку географії в Україні. Матеріали XI Всеукр. студ. наук. конф. – Львів, Вид. центр ЛНУ імені І. Франка, 2010. – 282с.

9. Кузьменко М. И. Гидроэкологический русско-украинско-английский словарь-справочник / М. И. Кузьменко, Л. П. Брагинский Т. В. Ковальчук [и др.]. – К. : Изд-во “Демиур”, 1999. – 262 с.

10. Національний природний парк “Сколівські Бескиди” [Електронний ресурс]. – НПП “Сколівські Бескиди”. – 2008–2013. – Режим доступу : <http://skole.org.ua/>

11. Николадзе Г. И. Технология очистки природных вод / Г. И. Николадзе. – М. : Высш. шк., 1987. – 480 с.

12. Природа Львівської області / [за ред. К. І. Геренчука]. – Львів : Вид-во Львів. ун-ту, 1972. – 152 с.

13. Спицын И. П. Общая и речная гидравлика / И. П. Спицын, В. А. Соколова. – Л. : Гидрометеиздат, 1990. – 360 с.

14. Тарасов А. И. Экономика рекреационного лесопользования / А. И. Тарасов. – М. : Наука, 1980. – 160 с.

15. Шаубергер В. Нескончаемая сила воды [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.free-admin.net/library/108427-shauberger-viktor-neskonchaemaya-sila-vody.html.

16. Шиян Л. Н. Химия воды. Водоподготовка: [учебное пособие] / Л. Н. Шиян. – Томск : Изд-во ТПУ, 2004. – 72 с.

17. Экология эрозионно-руслowych систем России / [под ред. Р. С. Чалова]. – М. : Геогр. ф-т МГУ, 2002. – 163 с.

18. Borutska Yu. Geochemical conditions of natural water formation in the river Stryi basin / Yuliya Borutska, Vasil Dyakiv // Modern Science – Moderni věda. Praga. Česká republika, Nemoros. – 2015. – № 2. – P. 134–145.

19. Young F. R. Cavitation / F. R. Young – London, U. K. : Imperial College Press, 1999. – 418 p.

ИСТОРИЧЕСКИЕ НАУКИ

Gumenyuk A.Y.

*Junior Researcher of Alupka palace and park
Museum-Reserve ,
Palace and Museum of Alexander the III in Massandra*

Vishnevskiy S.A.

*Ph.D., Associate Professor,
Associate Professor of History, Local History and
methods of teaching history
«Crimean Federal University of V.I. Vernadsky»*

Гуменюк А.Ю.

*младший научный сотрудник
Алупкинского дворцово-паркового
музея-заповедника дворец-музей
Александра III в Массандре*

Вишневский С. А.

*Кандидат педагогических наук, доцент,
Доцент кафедры истории, краеведения и
методики преподавания истории
«Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»*

FIRE-ARMS WEAPON SUPPORT OF THE GUARD AND THE MEMBERS OF THE STAFF OF THE STATE PROPERTY "MASSANDRA" FROM 1905 TO EARLY 1920

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМ ОРУЖИЕМ ОХРАНЫ И СОТРУДИКОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО ИМЕНИЯ «МАССАНДРА» С 1905 ПО НАЧАЛО 1920-Х ГОДОВ.

Summary. The article focuses on the history of protection of national estate "Massandra" in the first decades of the twentieth century. Primary focus is on securing firearms the guards and the employees of the State of the estate " Massandra" during the First and the Second Russian revolution. Also consider the availability of weapons among the population during the German occupation of the Crimea, and in the first years of Soviet power. The materials contained in the article can be widely used in the study of the history of Crimea, local historians, students and graduate students. This article is based on archival materials

Keywords: weapon, rifle, revolver, "Livadian and Massandra's direction", revolution.

Аннотация. Статья посвящена рассмотрению на основе архивных материалов истории охраны Государственного имения «Массандра» в первых десятилетиях XX в. Основное внимание уделено обеспечению огнестрельным оружием охраны и сотрудников Государственного имения и прилегающей территории в годы Первой и Второй российской революции. Обусловлена необходимость наличия огнестрельного оружия в данной категории лиц в условиях нарастания революционного кризиса в Российской империи. Также рассмотрено отношение к наличию оружия в населения в период немецкой оккупации полуострова, а также в первые годы Советской власти. Материалы изложенные в статье могут широко быть использованы при изучении истории Крыма краеведами, студентами и аспирантами.

Ключевые слова: оружие, винтовка, револьвер, «Ливадийско-Массандровское управление», революция.

Постановка проблемы. Законодательство Российской империи имело ряд интересных особенностей, одной из которых являлось лояльное отношение к распространению среди гражданского населения боевого огнестрельного оружия, которое продавалось в охотничьих магазинах вместе с дробовыми ружьями и широко рекламировалось дореволюционной прессой. К примеру, в журнале «Огонек» № 27 за 1914 год наряду с рекламой брюк, ботинок велосипедов и других обыденных товаров и услуг было размещено рекламное объявление одного из охотничьих магазинов, в кото-

ром было написано следующее: «громадный вы-бор ружей, револьверов и охотничьих принадлежностей», разумеется на покупку военного и полицейского оружия требовалось разрешение, но достать его было не так сложно [8, с. 20 – 21].

Подобные объявления можно встретить и в газетах, ориентированных на армейские круги, таких как «Разведчик», одно из них было напечатано в № 218 за 1894 год. В нем предлагалось приобрести американский револьвер модели «Мервин» по цене 45 рублей, охотничьи ружья центрального боя и другое боевое оружие, а также предметы

обихода – такие как одеяла и мыло. Правда в рекламном объявлении о револьвере была приписка: «Гг. офицерам исключительно», но это скорее можно отнести к специфике данного издания в целом [9, с. 1040, 1044].

Анализ последних исследований и публикаций. Рассматриваемая тема, ранее не являлась предметом специального рассмотрения исследователями.

Цель статьи. На основе архивных материалов рассмотреть необходимость наличия на примере сотрудников и охраны Государственного имения «Массандра» огнестрельного оружия в условиях сложной социально-политической ситуации в Российской империи, а также отношения к этому явлению властей, контролирующих крымский полуостров в различные периоды первых десятилетий XX века.

Изложение основного материала. Анализ архивных материалов и научной литературы свидетельствует, что изучение истории дворцов Южного берега Крыма начинается в начале XX столетия в связи с превращением Крымского полуострова в популярный курорт Российской империи, а также с открытием некоторых дворцов для посетителей.

В период Первой и Второй русской революций поток переселенцев в Крым сильно возрос, возросла и опасность развития преступной деятельности, и вооружение сотрудников «Ливадийско-Массандровского управления» стало насущным вопросом. Но после окончательного утверждения советской власти на полуострове оборот оружия стал очень жестко лимитироваться государством, что повлекло за собой запрет на его продажу, а в дальнейшем и полное его изъятие у гражданского населения.

Изложение основного материала статьи. В Российском государстве, право на владение оружием, в принципе, являлось неотъемлемым правом каждого законопослушного и психически здорового человека. Оно, естественно, подвергалось некоторым временным и местным ограничениям (право на ношение и использование оружия регулировалось отдельно).

Оружие было действительно необходимо, в качестве охраны имущества, поскольку после окончания работ по строительству дворца, был организован его осмотр широкой публикой [1, л. 6; 10, с. 253 – 254]. Сам осмотр стал возможен после того, как 22 апреля 1904 г. было образовано Ливадийско-Массандровское удельное Управление [2, л. 5]. Увеличение потока людей требовало усиленной охраны как садов Удельного имения, так и дворца с прилегающей территорией.

До 1906 года «Наган» или «Браунинг» можно было приобрести практически совершенно свободно (ношение, это уже другая статья) и по вполне доступной цене (16 – 20 руб. – минимальная месячная зарплата, «Парабеллум» же, стоил 40 рублей, «Маузер» К – 96,43 рубля, были и более дешевые образцы, по 2 – 5 рублей, не отличавшиеся особым качеством).

В связи с революционной обстановкой 1905 года и увеличением преступности на местах, служители имения «Массандра» начали активно скупать личное оружие для самообороны. По состоянию на 24 мая 1905 года смотритель дворца Б. Тосибаев имел револьвер; сторож Е. Мироненко также имел револьвер, как и садовый рабочий при дворце В. Шубин.

Само оружие было вполне доступно даже рядовым гражданам, так в зарплатной ведомости «Ливадийско-Массандровского управления» за январь – декабрь 1906 года отмечалось, что в ноябре 1906 года садовник И. Куц получил 75 рублей за работу в садоводстве и 25 рублей за работу на придворцовой территории. Зарплата рядовых сотрудников главного вин подвала за тот же самый месяц варьировалась от 20 до 60 рублей в зависимости от занимаемой должности. Заведующий же массандровским удельным вин подвалом получал 3000 рублей в год [5, л. 6, 24].

В последствии, купить пистолет имел право лишь человек, представивший для этого именное свидетельство (аналогичное современной лицензии), выданное начальником местной полиции (либо иным начальством). Только в течение 1906 года были изъяты десятки тысяч револьверов и пистолетов, приобретенных россиянами до принятия новых правил (в одном Ростове изъяли 1137 «стволов»).

К началу Первой мировой войны производство и торговля оружием осуществлялась как государственными, так и частными (акционерными) учреждениями и предприятиями. Значительные категории лиц (в частности, офицеры армии и флота, чины полиции и жандармерии, пограничной стражи, а также органов государственного управления) могли приобретать оружие, разрешенное к ношению с формой одежды, либо во вне служебного времени, в достаточно развитой специализированной торговой сети.

Стоимость револьвера в 1915 году в среднем составляла 30 р, но варьировалась в зависимости от модели оружия, так было и с боеприпасами, стоимость которых завесила от калибра. Револьвер системы «Бульдог» мог обойтись в 22 р. 50 коп, а стоимость патронов составила 31 р. за 100 шт. В 1919 году ружье, стреляющее дробью, было приобретено для сторожа дворцовых ворот [3, л.36, л. 92, 90, 215]. Указанные цены на оружие и боеприпасы стали актуальны только на военное время, т. к. в 1914 году значительно увеличились цены на импортные образцы оружия, ввиду практически полного легального прекращения их ввоза [3, л. 88, 7].

С началом Первой мировой войны в Массандровских казармах, кроме военных, также размещались приезжие из других районов страны, что привело к увеличению количества преступлений в регионе. К примеру, в Виноградной казарме 9 февраля 1917 года произошла драка с участием 6 человек.

К крупным преступлениям этого периода, произошедших на территории «Ливадийско-

Массандровского управления», относилось хищения, так, в ночь на 20 сентября 1917 года из помещения злоумышленники похитили «денежную кассу (сейф) весом около 5 пудов, в коей находилось 3 выигрышных билета 1 / 2-го займа за № 48 серия 18835, 2 / тоже 2-го займа за № 29 серия 12047 и 3 / 3-го займа за № 26 серия 13985, наличные деньги от 125 до 150 рублей, а также старые монеты, мелкие справочные документы и различные записи, не представляющие ценности сама же касса была оценена в 300 р.»

Помимо кассы были похищены: 6-ти зарядный револьвер системы «Смит» и «Вессон» – стоимостью 40 р; чёрная кожаная сумка для денег – 25 р.». Кроме этого в помещении находился большой сейф весом около 50 пудов, но его не пытались вскрыть. Через некоторое время маленький сейф нашли взломанным – ценных вещей в нем не оказалось [6, л. 14, 61].

К 19 марта 1917 года «Ливадийско-Массандровское управление» и все имущество было признано государственной собственностью и было передано в ведомство Министерства земледелия [2, л. 147, 170].

Для централизованного обеспечения оружием охраны «Массандровского удельного имения» в целом, начальник охраны по одному разрешительному документу мог получить несколько единиц оружия.

После падения Советской Социалистической Республики Таврида в 1918 году, в Крым вступили немецкие войска. Оккупационную комендатуру г. Ялта буквально засыпали требованиями о необходимости выдавать для охраны Массандровского имения винтовки со штыками и военные карабины, которыми планировали вооружить поручика и сторожей [3, л. 95, 103 – 105]. Все эти просьбы, оставались без ответа, поскольку оккупационная администрация не планировала распространять оружие среди местного населения. Вследствие этого решения, большинство дворянских имений Южного берега Крыма подверглись очередной волне грабежа как со стороны местного населения, так и различных организованных преступных группировок.

После ухода немецких частей, в конце 1918 года, в Массандровских казармах размещались 94 человека Бердянского батальона, временно не распределённых к прохождения военной службы. Одним из заданий которых, была и охрана дворца Александра III. Сложность заключалась в том, что дров для отопления помещений и варки пищи они не имели. Поэтому солдаты начали использовать в качестве дров казенную деревянную мебель и в целом не отличались дисциплиной.

В начале мая 1919 года ялтинская комендатура разрешила этой военной команде работать в имении «Массандра», главным образом, заготавливать дрова. Тем более, что солдаты сами были не против заработать, поскольку их жалование составляло 45 р. в месяц на всех, и им его не хватало. Разрешение на это было получено, но с оговоркой, что эти солдаты должны были быть направлены к

месту прохождения службы с первым же парходом [4, л. 248 – 250].

По состоянию на 26 апреля 1919 года в удельном имении «Массандра» и «Ай-Даниль» находились: Русских винтовок системы Бердана – 18 шт., французских винтовок – 2 шт., однозарядных арабских ружей – 3 шт.

Кроме этого к личному неучтенному оружию принадлежало 5 ружей. На все оружие, указанное в смете, имелось разрешение [3, л. 114, 122].

В июле 1919 года бывшей тогда большевистской властью для сторожей, охраняющих виноградники имения взамен отобранных у имения новых ружей было выдано десять старых дробовых ружей и один револьвер устаревшей системы. Но через некоторое время на часть этих ружей стали предъявлять права некоторые из жителей д. Никита, утверждая, что эти ружья были отобраны большевиками.

6 июля 1920 года коменданту г. Ялта из Управления Государственных имений Южного берега Крыма пришла бумага о том, что для вооружения сторожей, охраняющих виноградники Государственного имения «Массандра», требуется 19 ружей. Имеющиеся прежде в имении ружья были в 1918 году сданы в Германскую комендатуру, откуда обратно не возвращены.

В 1919 году комендант г. Ялты предоставил имению ружья старого образца на сезон; также и в 1920 году Управление Государственных имений просило на сезон – с июля по сентябрь выдать 19 ружей для охраны садов.

24 июля 1920 года вышел приказ № 14 по Управлению Государственных имений Южного берега Крыма: «Согласно Приказа Главнокомандующего Вооруженными силами на Юге России от 2-го мая сего года за № 3411 имеющееся у населения: оружие, огнестрельные припасы, приборы и стереотрубы должны быть сданы в комендантское управление».

Ввиду того, что по сообщению коменданта имения «Массандра» «в настоящее время у многих служащих имеется различное оружие, приказываю: всем служащим вверенных мне Государственных имений немедленно сдать все имеющиеся у них на руках оружие и проч. в Управление Коменданта имения «Массандра». Об исполнении сего приказа немедленно донести мне – начальнику охраны имения Массандра поручику Левицкому».

На территории имения были найдены 30 винтовок, 2 цинковых ящика патронов, 4 штыка и 2 диска с пулеметными патронами, которые нашли дети были оставлены после отхода из Крыма войск Врангеля.

В августе 1920 года в комендатуру г. Ялты пришла следующая бумага: «Стражники Массандры до сего времени были вооружены 3-х линейными винтовками, полученными ими во временное пользование от Донского правительства, ныне эти винтовки названным правительством взяты обратно и стражники остались без оружия». И поэтому, управление Государственных имений про-

сило коменданта г. Ялта выдать Государственному имению «Массандра» 10 винтовок и 200 патронов к ним для вооружения охранников, при чем желательно было получить хотя-бы несколько 3-х линейных винтовок [3, л. 149, 160, 176].

31 сентября 1920 года в Управление имением Массандры пришел рапорт о том, что дети служащего имения Абалкина сдали найденные ими части пулемета с 4-мя патронными дисками, полными патронов. 2 детали пулемета и патроны были найдены ими в брошенной телеге при канцелярии [3, л. 162].

После окончательного установления Советской власти в Крым, началось планомерное изъятие у населения всего боевого оружия, вместо которого, в случае острой необходимости, для охраны выдавались ружья устаревших моделей. Так в феврале 1922 года «Ливадийско-Массандровское управление» сдало в Ялтинский военный комитет 38 единиц оружия в основном иностранного производства: французского, английского, канадского, итальянского и др. [3, л. 249].

Выводы и предложения. В завершение следует отметить, что территория Массандры ввиду своей относительной отдаленности от транспортных магистралей и города Ялты зачастую была довольно беспокойной, и наличие оружия было необходимо как для охраны виноградников и садов, расположенных на территории Удельного имения, так и для охраны дворца и прилегающих построек.

Литература:

1. Государственный архив республики Крым (далее ГАРК) ГАРК Ф. № 78 оп. № 1 д. № 214 «О службе смотрителя в имении «Массандра»» на 6 листах.

2. ГАРК Ф. № 78 оп. № 1 д. № 233 «Об образовании Ливадийско-Массандровского удельного Управления» на 232 листах.

3. ГАРК Ф. № 78 оп. № 1 д. № 270 «Ходатайство по приобретению огнестрельного оружия служащими имений «Массандра» и «Ай-Даниль»» на 270 листах.

4. ГАРК Ф. № 78 оп. № 1 д. № 301 «Дело по переписке с военными частями расквартированными в Массандровских казармах» на 298 листах.

5. ГАРК Ф. № 78 оп. № 2 д. № 34 «Списки на отпуск вина и ведомость на выдачу заработной платы штатным служащим Ливадийско-Массандровского управления за январь – декабрь 1906 г.» на 34 листах.

6. ГАРК Ф. № Р 2423 оп. № 1 д. № 22 «Протоколы заведующего охраной имения «Массандра» о краже материальных ценностей. Переписка с особым отделом министерства земледелия по управлению Национальными сельскохозяйственными предприятиями, комиссаром Временного правительства по Ялтинскому уезду, о личном составе Управления национальными имениями в Крыму и по финансовым вопросам. Удостоверения служащих в имениях» 270 на листах.

7. Жук А. Б. Стрелковое оружие. Револьверы, пистолеты, винтовки, пистолеты-пулеметы, автоматы. / А. Б. Жук. – М.: Воениздат, 1992. – 735 с. Ил.

8. Журнал «Огонек» – 1914. – № 27. – С.20 – 21.

9. Журнал «Разведчик» – 1896. – № 275. – С.1040, 1044.

10. Москвич Г. Г. Иллюстрированный практический путеводитель по Крыму. - 21-е изд. карт.: ил. / Г. Г. Москвич. - Санкт-Петербург: ред. «Путеводителей»: - 1911. - 301 с. Прил.

Ильина Анна Владимировна

преподаватель кафедры социально-экономических дисциплин Иркутский государственный университет

СБОР СО ЗРЕЛИЩ И УВЕСЕЛЕНИЙ КАК ЧАСТЬ ИРКУТСКОЙ ГОРОДСКОЙ БЮДЖЕТНОЙ ПОЛИТИКИ В 1917 Г.

Tax with shows and amusement as part of the Irkutsk city budget policy in 1917.

Ilina A.V. University lecturer of the Department of Social and Economic Disciplines of Irkutsk State University

Аннотация: в статье рассматривается как Иркутская городская дума отвечала на изменяющиеся финансовые и правовые условия существования городского самоуправления путем введения сбора со зрелищ и увеселений как способа пополнения бюджета г. Иркутска в 1917 г. Делается вывод, что Дума всеми способами старалась как увеличить городские финансы, так и сделать это как можно незаметнее для городского населения.

Abstract: the article discusses how to Irkutsk city дума responded to the changing financial and legal conditions for the existence of municipal government through the introduction of the tax with shows and amusement as a way to supplement the budget of Irkutsk in 1917. It is concluded that the Дума tried all ways to increase the city's finances, and to do this as unobtrusively as possible for the urban population.

Ключевые слова: городская дума, городская управа, Иркутск, городской бюджет, сбор со зрелищ и увеселений, налоги.

Key words: City Дума, City Government, Irkutsk, city's budget, tax with shows and amusement, taxes.

Одну из ключевых ролей в развитии бюджетной политики играли городские думы, которые вели городской бюджет. Особо отличилась среди сибирских городов Иркутская дума, благодаря стараниям которой в XIX веке, раскладка с горожан была полностью заменена сбором с общественных торговых заведений, приобретенных на жертвованные и складочные средства. [5, стр. 120]

Однако в условиях Первой мировой войны, двух Революций, последующей Гражданской войны и частой смены власти на территории Сибири, функции городского самоуправления достаточно сильно изменились, что мы можем наблюдать как по их деятельности, так и по новым законодательным актам, которые касаются распределения функций и полномочий городского управления, например «Положение об общественном управлении городов» от 09 июня 1917 года, которое существенно расширило права и самостоятельность муниципалитетов. Помимо этого отменялись имущественные, национальные, вероисповедные, гендерные и другие ограничения по занятию должностей в городском общественном управлении. Члены управы больше не подлежали утверждению вышестоящими административными органами. А общий надзор за деятельностью органов городского общественного управления возлагался на губернского комиссара, который мог опротестовать то или иное решение городской думы в окружном суде.

Положение опиралось как на проект Городового положения, подготовленный конституционно-демократической партией, так и на проект Всероссийского союза городов, которые предполагали демократизацию местного самоуправления [4, с. 28] и укрепление финансового положения путем освобождения городских управ от общегосударственных расходов и повинностей и предоставление им новых источников дохода, а равно права устанавливать нормы обложения. [4, с. 27]

Однако во время Гражданской войны с приходом тех или иных сил к власти, менялся подход и к городскому самоуправлению: это касалось не только политического и идеологического влияния, военных акций, но также и наделение управ теми или иными полномочиями, правами или же обязанностями. Следует отметить, что на городское самоуправление чаще всего налагали новые функции, с которыми бюджет того или иного правительства, пришедшего к власти, в условиях гражданской войны справиться не мог.

Кроме того, появление новых функций и полномочий у городского самоуправления приводит и к новым затратам, что, соответственно, ведет к поиску новых источников дохода, балансировке и секвестированию бюджета. Помимо недавно появившихся функций, закрепленных за ними законодательно, муниципалитеты сталкиваются и с проблемами, которые ранее их не затрагивали. Первая Мировая война поставила перед городским самоуправлением совершенно другие задачи — расквартирование войск, размещение пленных, прием и лечение раненых, размещение беженцев,

регулирование цен на предметы первой необходимости. Царское правительство использовало в годы Первой мировой войны городские думы и управы в качестве низового звена государственного аппарата. [1, стр. 34-35]

В итоге после Февральской Революции как раз эти обязанности и были возложены на муниципалитеты, которые были вынуждены изыскивать финансовые средства для их исполнения.

Эти проблемы, наделение города новыми полномочиями и решение текущих вопросов требовали безотлагательного решения, но в тоже время у городского самоуправления просто не было средств для этого и сбор со зрелищ и увеселений дал муниципалитетам возможность получения средств на нужды города.

Сбор со зрелищ и увеселений существовал в Российской Империи как благотворительный сбор в пользу Ведомства Учреждений императрицы Марии, которому законом 5 мая 1892 года было предоставлено исключительное право взимания этого налога. 12 мая 1917 года Ведомства были включены в состав министерства государственного призрения и налоговая база, финансировавшая их была упразднена.

После изменения действующего законодательства — принятия постановления «Об изменении действующего Положения об общественном управлении городов» от 9 июня 1917 г. городские власти получили практически полную самостоятельность не только в правовых, но и в финансовых вопросах и могли самостоятельно распоряжаться поступившими в пользу города сборами и налогами, что значительно облегчало финансовое положение городов и обеспечивало большую свободу в действиях.

Однако введение совершенно нового налога или сбора для пополнения бюджета г. Иркутска было бы непопулярным решением, поэтому городские власти решили взимать недавно отмененный сбор, но теперь не в пользу благотворительных учреждений, а в пользу города, который принял на себя обязанности Ведомства Учреждений императрицы Марии.

Но Иркутская городская дума начала реагировать на изменившиеся условия не дожидаясь введения в действия нового городского положения. Рубль обесценивался очень высокими темпами и без вливания новых финансовых средств покрыть бюджетный дефицит города не представлялось возможным.

23 мая 1917 г. на заседании Иркутской городской думы обсуждалось возможность введения налога со зрелищ и увеселений. Согласно расчетам председателя финансово-бюджетной комиссии Белоголовой Л.А., если принять ставки военного налога, можно было получить в год до 120 т.р. Он заявил, что для введения налога на зрелища и увеселения необходимо издать обязательное постановление, выработать образцы марок и способы их изготовления и вообще произвести все подготовительные работы. [2, л. 60] Подготовку к взиманию Белоголовый Л.А. предложил передать на разре-

шение городской управе. Это предложение было принято Иркутской городской думой.

6 июня 1917 г. Иркутская городская дума постановила:

1. Ввести в г. Иркутске налог на зрелища и увеселения на усиления средств Комитета по выдаче довольствия семьям солдат.

2. Представленный финансово-бюджетной комиссией проект положения о налоге с изменениями, принятыми в настоящем заседании утвердить.

3. Издать о введении этого налога в Иркутске обязательное постановление, проект которого поручить составить Иркутской городской управе.

4. Поручить также городской управе все подготовительные для введения налога работы.

5. Проект обязательного постановления представить на утверждение исполнительного комитета. [2, л. 60]

Губернский комиссар Временного правительства Лавров И.А., на которого теперь был возложен общий надзор за деятельностью иркутских властей, опротестовал введение этого сбора через местный административный суд, который отменил постановление Думы. Тогда же, руководствуясь постановлением Временного правительства об изменении правил о городских доходах и расходах, установленных действующим положением об общественном управлении городов, ст. 109, где указывается, что порядок и способ взимания сего сбора определяется городской думой [2, л. 60-61], Иркутской городской управой было выработано новое положение о сборе со зрелищ и увеселений, которое вступило в силу через месяц.

Основные его положения гласили:

1. Устанавливаемому в пользу города сбору подлежат всякого рода публичные зрелища и увеселения, устраиваемые за плату с посетителей. [2, л. 61]

К публичным зрелищам и увеселениям, подлежащим сбору в доход города, относятся: представления, концерты, балы и маскарады, устраиваемые в театрах, цирках, клубах, общественных собраниях, музыкальные и вокальные утра и вечера, живые картины, электро театры, паноптикумы (музеи частных лиц), скачки, бега, гонки, зверинцы, тир, стрельбища, карусели, качели, скейринги (катки), и всякого рода платные зрелища и увеселения в том числе представления фокусников, скороходов, сеансы спиритов, хиромантов и проч., пускающих публику по платным билетам. [2, л. 61]

2. Указанный сбор взимается с посетителей увеселений и зрелищ и уплачивается ими в дополнение к цене билетов в размере от 11 до 20 коп. 0,5 к., 20 до 30 коп., 0,5 к., с 30 до 50 к. 0,5 к., с 50 коп до 1 рубя 10 к., а со стоимости билетов ценою выше рубля по 20 копеек с рубля, причем части рубля считаются за полный рубль. [2, л. 61]

3. Содержатели каруселей, гор, качелей, стрельбищ и т. п. мелких увеселений, не выдающих входных билетов, взамен указанного

сбора уплачивают этот сбор в размере разового обложения, устанавливаемого городской думой, но не свыше 5 рублей с квадратной полезной площади занимаемого помещения, причем полезным помещением считается: в театрах зрительный зал и сцена, для других увеселений — все место, занятое таковыми. [2, л. 61]

4. От сбора освобождаются билеты лиц, считающих зрелища и увеселения обязанностями службы [2, л. 61] — то есть лица, занимающиеся охраной правопорядка, а также городские власти.

5. Подлежат изъятию от устанавливаемого сбора а) лекции, народные чтения, литературные утра, устраиваемые культурно-просветительными и благотворительными учреждениями с научно-просветительной и благотворительной целью, б) входные билеты на зрелища и увеселения, устраиваемые культурно-просветительными обществами и рабочими организациями, имеющие стоимость не свыше 50 коп., в) закрытые ученические концерты, утра и вечера. [2, л. 61]

6. Сбор взимается посредством наклейки на входные билеты особых городских марок, приобретаемых в Городской Управе предпринимателями с уплатой по обозначенным на них ценам за наличные деньги, причем на каждом билете должно быть обозначено, что билет без сбора в пользу города не действителен. (неиспользованные марки при ликвидации предприятия или приостановлении их, но не свыше 3 месяцев подлежат возврату городу с уплатой их стоимости предпринимателю.) [2, л. 61]

Городские власти оставляли за собой право увеличения тарифа этого налога, что в условиях высоких темпов роста инфляции и постоянного увеличения городских расходов было просто крайне необходимо.

Следует также отметить, что Иркутск не единственный из сибирских городов был введен такой налог. Сбор со зрелищ и увеселений также был введен в Омске, но значительно позже — в сентябре 1918 г. уже при Временном Сибирском правительстве, однако в положении не было сказано об освобождении некоторых мероприятий от налога и Омской городской управе пришлось внести изменения в положение о сборе. В итоге 9 ноября 1918 г. Омская городская управа решила установить льготные условия для некоторых культурно-просветительских организаций [3, л. 5], тогда как в Иркутске был довольно широкий круг мероприятий, освобожденных от этого сбора.

Таким образом, мы видим, что в условиях изменения законодательства Иркутская городская дума быстро реагировала на перемены и искала новые источники пополнения городского бюджета для того, чтобы справиться с все возрастающим дефицитом, вызванным как инфляцией, так и возрастающими расходами города.

Путем введения нового налога предлагалось погасить дефицит, вызванный новыми источниками расходов, а текущие траты предлагалось оставить на балансирование бюджета. Сам сбор пред-

ставлял собой косвенный налог и взимать его было проще, чем прямые налоги. Процедура взимания была привычной для предпринимателей, которые уже долгое время платили этот косвенный налог в пользу Ведомства Учреждений императрицы Марии.

Список литературы:

1. Иркутская дума: городские головы, гласные и депутаты. 1787-2014: биограф. справочник / авт.-сост. А.В. Петров, М.М. Плотникова; отв. ред. Л.М. Дамешек. — Иркутск: Оттиск, 2014. — 448 с.
2. Государственный архив Иркутской области (ГАИО) Ф 70. Оп. 4. Д.5.

3. Государственный архив Омской области Ф. 1710. Оп. 1. Д. 90.

4. Ильина А.В. Проекты реформирования городского управления в начале XX века и их реализация / А.В. Ильина // Известия Иркутского государственного университета. Серия: История. 2015. Т. 12. — с. 24-29.

5. Плотникова М.М. Бюджетная политика сибирских городов в конце XVIII — первой половине XIX в. / М.М. Плотникова // Финансы и бизнес. — 2016. №3. — с. 107-120.

Оксана Кичак,

ГВУЗ «Ужгородский

национальный университет» в г. Ужгороде,

Кандидат исторических наук, исторический факультет

Oksana Kychak,

Candidate of Historical Science (PhD. in history),

State University «Uzhhorod National University» Uzhhorod

CONSUMER ATTITUDES IN THE ENVIRONMENT OF LABOR MIGRANTS IN TRANSCARPATHIAN REGION OF UKRAINE AT THE BEGINNING OF THE XXI CENTURY

ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ НАСТРОЕНИЯ В СРЕДЕ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ ЗАКАРПАТСКОЙ ОБЛАСТИ УКРАИНЫ В НАЧ. XXI В.

Аннотация: В статье на основе широкого круга полевых исследований описываются проявления потребительских настроений в семьях трудовых мигрантов Закарпатской области Украины. Исходя из того, что область в нач. XXI в. является одним из ведущих украинских доноров дешевой рабочей силы за границу, автор отмечает, что трудовая миграция в крае стала нормой, а кое-где в селах — даже мерилем престижности. Особое внимание в исследовании уделяется характеристике структуры распределения заработанных мигрантами денег. Отмечено, что все заработанное трудовые мигранты вкладывают в семью.

Ключевые слова: трудовая миграция, семьи трудовых мигрантов, деньги, потребительские настроения, Закарпатье.

Abstract: The author describes the manifestations of customer attitudes in the families of labor migrants in Transcarpathian region of Ukraine, on the basis of the fieldwork. Assuming the fact that, at the beginning of the XXI century, the region was one of the leading Ukrainian donors of cheap workforce abroad, the author stresses the fact that labor migration became a norm, and in some villages — even a measure of prestige. Special attention is paid to the characteristics of costs structure made out of the money earned by the migrants. The author of the article puts special emphasis on the fact, that all the money earned by the migrants they invest in their families.

Key words: a labor migration, a labor migrant family, the money, customer attitudes, Transcarpathia.

Введение. Тема трудовой миграции сегодня весьма актуальна. Вокруг этой проблемы ведутся дискуссии, возникают споры. Ее исследуют с разных сторон, часто резко и кардинально оценивают, критикуют или, наоборот, поддерживают. Тема украинских трудовых мигрантов стала одной из самых обсуждаемых среди экономистов, историков, социологов. *Цель* данного исследования — проследить распространенность потребительских настроений в мигрантской среде Закарпатской области, на основе полевых материалов. Оценить всю сложность проблемы, осознать причины ее возникновения можно лишь с учетом исследования мнения тех, кто, ввиду проблем трудоустройства, попал в круговорот миграционных процессов.

Методы и методика. Изучение потребительских настроений в семьях трудовых мигрантов Закарпатья начала XXI в. осуществлено на основе использования общенаучных этнологических и этносоциологических методов: непосредственных полевых этнографических (наблюдение, опрос, интервью) и этносоциологических (анкетирование) исследований, методов комплексного и типологического анализа, сравнительно-исторического метода и др. Они дали возможность в полном объеме исследовать особенности семей закарпатских трудовых мигрантов и проанализировать структуру расходов заработанных мигрантами денег.

В качестве методики сбора данных был использован опрос в форме интервью по самостоятель-

но разработанным вопросникам. Таким образом, основой для написания статьи стали полевые этнографические материалы, собранные автором и студентами в 2007-2016 гг. и хранящиеся в архиве кабинета этнологии исторического факультета УжНУ. В них нашли отражение как причины трудовой миграции и условия труда и повседневной жизни трудовых мигрантов, так и все стороны хозяйственного и бытового уклада семей закарпатских мигрантов.

Результаты исследования. Закарпатская область Украины граничит с четырьмя странами – Польшей, Словакией, Венгрией, Румынией – и, по сути, является «сердцем Европы», ее географическим центром и одновременно своеобразным «окном» Украины в Европу. Уже начиная с XIX в. для края характерна значительная трудовая миграция населения за границу, однако особенно интенсивной она стала в конце XX – начале XXI вв. Вследствие этого в Закарпатье сегодня сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, для области характерно полное отсутствие рабочих мест как в равнинных, так и в горных селах, в результате чего около 70% всех мужчин трудоспособного возраста вынуждены искать работу в других местах, оставляя жен и семьи дома. А с другой стороны, за счет заработанных эмигрантами средств, большинство местных населенных пунктов выглядят вполне современными и модернизированными.

Трудовая эмиграция стала для закарпатцев не просто целью заработка, а стратегией жизни. В большинстве районов области быть трудовым мигрантом стало не просто нормой, а в определенной степени мерилом престижа (правда, многое еще зависит от страны трудоустройства). Здесь то и дело даже среди молодых людей с высшим образованием можно услышать фразы: «Он поехал в Америку – круто... Мне бы так» [3, 169] или «Классно ей, она в Италии, наверное, одежды имеет кучу, а ест только деликатесы» [3, 170].

Безусловное положительное следствие трудовой миграции – присланные в Украину заработанные деньги. По приблизительным подсчетам, ежегодно через системы перечисления денег в государство поступает около 21-22 млрд долларов. На Закарпатье из этой суммы примерно 500-600 млн [7]. Это значительно больше, чем годовой бюджет области. Благодаря трудовой миграции оказалось, что украинец может зарабатывать много, значительно больше, чем находясь дома. Именно поэтому наши люди за границей – трудовые мигранты, а дома – «цари» [8]. По крайней мере они производят именно такое впечатление, так как смогли за несколько лет тяжелого труда за рубежом заработать солидный капитал. Отдельно следует отметить родителей-мигрантов, которые пытаются приобрести все лучшее для своих детей (одежду, еду, мобильные телефоны и прочее), стремятся дать им хорошее образование. При этом сами себя за рубежом они во всем ограничивают, на всем экономят.

К сожалению, дети трудовых мигрантов являются жертвой сложившихся стереотипов. Чаще все-

го о них говорят как о потерянном во всех отношениях поколении. Это дети, которые годами не видели родителей, но быстро привыкли к «легким» деньгам своих мам и пап, которые тратят на развлечения, а иногда и на что-нибудь запрещенное, например, наркотики, все средства, тяжело заработанные родителями. Это поколение без реальных знаний, воспитания, с извращенными ценностями, дети с ярко выраженной потребительской психологией, так как изобилие, которое обеспечивают для них родители за рубежом, очень часто развивает в их потмах потребительские настроения, нежелание осознавать цену родительским деньгам. Яркие примеры: ученик 4-го класса Великораковецкой школы, чей отец работает за рубежом, вытаскивал пятигривневую банкноту и начал ею вытирать школьную доску. А ученик годом старше предлагал 25 гривен техработнице, потому что сам не хотел убирать в классе [1, 23]. Уже не редкость, что многие подростки – как в городах, так и в деревнях – тратят присланные родителями деньги на застолья и развлечения.

Однако есть и противоположные примеры, которые, по нашим наблюдениям, характерны для закарпатцев. Зачастую дети трудовых мигрантов сами стремятся чего-то достичь в жизни и поэтому очень часто, еще с 14-летнего возраста, вместо летних каникул сами едут на заработки и стараются целесообразно использовать деньги родителей на свое обучение, развитие, чтобы обеспечить свое будущее, карьеру и благосостояние. У таких молодых людей есть осознание того, что когда-нибудь родительские средства могут закончиться и тогда им придется рассчитывать лишь на самих себя. А малыши, особенно если за рубежом у них мать, в письмах к св. Николаю просят не подарков, а того, чтобы святой хоть на мгновение перенес их через пограничный контроль ненавистного «шенгена» и дал им встретиться с родителями-нелегалами [5, 95].

В то же время опрошенные нами члены семей трудовых мигрантов отметили, что более 40% доходов тратят на оплату обучения детей в школе или вузе. «Здесь и дополнительные занятия по английскому языку, и покупка компьютера и книг. Предметы роскоши уже не является приоритетом», – подчеркивают они [3, 76]. По словам жен мигрантов, все это свидетельствует о том, что трудовые мигранты не хотят повторения детьми их судьбы. «Они считают, что если их сыновья в будущем отправятся работать за границу, то уже должны будут обладать необходимыми знаниями и профессиональной квалификацией, чтобы ничем не отличаться от коренных жителей принимающих стран» [6, 40]. В то же время, родители, вложившие все заработанные ими деньги в детей, надеются по возвращении получить от последних надлежащую благодарность и иметь спокойную старость.

Средства, перечисленные на родину, расходуются, главным образом, на повседневные нужды. «Основная часть денег тратится на питание, медицинское обслуживание и образование, – заявил в интервью работник с 10-летним стажем. –

Около четверти заработанного люди оставляют на черный день, еще 10-20% тратится на свадьбу, религиозные и ритуальные мероприятия» [2, 172]. И только около 12% заработанных денег мигранты вкладывают в развитие бизнеса на родине. Это не удивительно, ведь мигрантские деньги остаются основным и практически единственным источником дохода для большинства семей в сельских регионах Закарпатья.

Люди уезжают из дому, оставляя семьи и налаженный быт, не от хорошей жизни, но в Закарпатье при трудном выборе «Семья или деньги» предпочтение отдается чаще всего деньгам. Таким образом, мы становимся обществом до глубины души агрессивно материалистическим. Исследователи трудовой миграции правы, отмечая, что потеря у таких людей гораздо больше, чем приобретенный, но до определенного времени они этого не понимают. Закарпатские трудовые мигранты, которые годами находятся за рубежом, действительно забыли, что такое не употреблять мяса или рыбы, как можно не поехать куда-то на отдых. Мигранты чаще всего ездят на иномарках, вкладывают деньги в строительство собственного жилья. В целом, в Закарпатье собственные дома строят преимущественно те, кто работает за рубежом, потому что в остальном населения нет возможности накопить денег для этого. Однако никто не задумывается над тем, каким трудом, а иногда и какими невероятными усилиями досталось им это «заграничное счастье». У закарпатцев нет мысли о том, что, выезжая за рубеж, человек решит все свои проблемы. Наоборот, многие понимают, что возникнет немало психологических сложностей, которые будет весьма непросто решить и самим трудовым мигрантами, и членам их семей. Психологические проблемы, с которыми сталкиваются мигранты, – ностальгия по родным и одновременно борьба с завистью, которая зачастую возникает в их близком окружении («Им хорошо, они зарабатывают, им с неба все падает, а мы нуждаемся» [3, 66]) – это еще хуже, чем нелегкий физический труд. В таком состоянии человек одновременно становится чужим как дома, так и за рубежом. Так, одна из недавно опрошенных нами мигранток отметила, что «если чего-то и удалось достичь материально, то только благодаря своей невероятной бережливости. Дети, получив высшее образование, и дальше одеваются в одежду из “секонд-хенда”. На кухне сохранилась простота, неприхотливость в питании. Отдыхает моя семья не в туристических круизах, на море, а в селе, помогая возиться на земле моим родителям» [4, 39].

Выводы. Таким образом, семьи трудовых мигрантов живут лучше, чем те, кто работает в Украине, при этом они тратят деньги на то, что является для них необходимым, – жилье, продукты питания, одежду. В этом они себя не ограничивают, но никто из них не мечтает о покупке дорогих брендовых вещей или ежегодном отдыхе в каком-нибудь райском уголке земли. Главным приоритетом является финансовая помощь семье, ее материальное благо, и все усилия направлены на его

достижение. Люди не жалеют своих сил и здоровья, чтобы члены их семей, особенно дети, не думали о том, где найти средства для нормальной жизни. С другой стороны, нормой в закарпатских деревнях, именно благодаря трудовым мигрантам, уже стали двухэтажные виллы, в которых, как правило, никто не живет.

Потребительские настроения в семьях закарпатских трудовых мигрантов высоки, люди думают об удовлетворении своих потребностей, но эти настроения высоки именно в пределах семьи: мигранты не стали эгоистами, так как все вкладывают в семью.

Литература

1. Матеріали польових досліджень автора, зібрані в с. В. Раковець Іршавського району (вересень 2012 р.) // Архів кабінету етнології кафедри історії Стародавнього світу та Середніх віків історичного ф-ту УжНУ за 2012 р. – Зошит № 1 (інтерв'ю). – 78 с.
2. Матеріали польових досліджень автора, зібрані в селах Закарпатської області (2007-2016 рр.). – Зошит № 7 (загальні дані). – 219 с.
3. Матеріали польових досліджень автора, зібрані в селах Закарпатської області (2007-2013 рр.). – Зошит № 8 (особисті спостереження). – 279 с.
4. Матеріали польових досліджень Грицько Марини, зібрані під час етнографічної практики у с. Кошелево Хустського району (літо 2010 р.) // Архів кабінету етнології кафедри історії Стародавнього світу та Середніх віків історичного ф-ту УжНУ за 2010 р. – Зошит № 1 (інтерв'ю трудових мигрантів) – 95 с.
5. Матеріали польових досліджень Гуті Консуелли, зібрані під час етнографічної практики в м. Мукачеве Мукачівського району (літо 2016 р.) // Архів кабінету етнології кафедри історії Стародавнього світу та Середніх віків історичного ф-ту УжНУ за 2016 р. – Зошит № 1 (інтерв'ю трудових мигрантів та їх рідних). – 149 с.
6. Матеріали польових досліджень Поп Вікторії, зібрані під час етнографічної практики в с. Синевир Міжгірського району (літо 2009 р.) // Архів кабінету етнології кафедри історії Стародавнього світу та Середніх віків історичного ф-ту УжНУ за 2009 р. – Зошит № 1 (інтерв'ю дружин трудових мигрантів). – 82 с.
7. Серед закарпатців зросла трудова міграція // ProZak. – 23.03.2015. – URL: <http://prozak.info/mobile/Suspil-stvo/Sered-zakarpatsiv-zrosla-trudova-migraciya> (дата звернення 10.09.2016).
8. У Європі – заробітчани, в Україні – «царі»: У закарпатських селах «фростуть» палаци. Фото+відео // Вікна. – 03.09.2015. – URL: <http://vikna.if.ua/news/category/ua/2015/03/09/31106/view#ad-image-0> (дата звернення 27.09.2016).

References

1. Materialy poliovykh doslodjen avtora, zibrani v s. V. Rakovets Irshavskiy rayonu (veresen 2012) [Materials of the field study of the author, collected in the village V. Rakovets, Irshava district (September

2012)] // Arkhiv kabinetu etnologii istorii Starodavnoho svitu ta Serednikh vikiv istorychnoho facultetu UzhNU 2012 [An archive of the cabinet of ethnology, the Department of Ancient and Medieval History, the Faculty of History, UzhNU, 2012]. – Notebook № 1 (interview). – 78 p. [in Ukrainian]

2. Materialy poliovykh doslodjen avtora, zibrani v slakh zakarpatskoi oblasti (2007-2016) [Materials of the field study of the author, collected in the villages of the Transcarpathian region (2007-2016)]. – Notebook № 7 (general data). – 219 p. [in Ukrainian]

3. Materialy poliovykh doslodjen avtora, zibrani v slakh zakarpatskoi oblasti (2007-2013) [Materials of field study of the author, collected in the villages of the Transcarpathian region (2007-2013)]. – Notebook № 8 (personal observations). – 279 p. [in Ukrainian]

4. Materialy poliovykh doslodjen Hrytsko Maryny, zibrani pid chas etnografichnoi praktyky v s. Koshelevo Khustskoho rayonu (lito 2010) [Materials of the field study of Maryna Hrytsko, collected in the course of ethnographic practice in the village Koshelevo, Khust district (summer 2010)] // Arkhiv kabinetu etnologii istorii Starodavnoho svitu ta Serednikh vikiv istorychnoho f-tu UzhNU 2010 [An archive of the cabinet of ethnology, the Department of Ancient and Medieval History, the Faculty of History, UzhNU, 2010]. – Notebook № 1 (interview of labor migrants). – 95 p. [in Ukrainian]

5. Materialy poliovykh doslodjen Huti Konsuely zibrani pid chas etnografichnoi praktyky v m. Mukachevo Mukachivskoho rayonu (lito 2016) [Materials of the field study of Consuella Huti, collected in the course of ethnographic practice in Mukachevo, Mukachevo district (summer 2016)] //

Arkhiv kabinetu etnologii istorii Starodavnoho svitu ta Serednikh vikiv istorychnoho f-tu UzhNU 2016 [An archive of the cabinet of ethnology, the Department of Ancient and Medieval History, the Faculty of History, UzhNU, 2016]. – Notebook № 1 (interview of labor migrants and their relatives). – 149 p. [in Ukrainian]

6. Materialy poliovykh doslodjen Pop Viktorii, zibrani pid chas etnografichnoi praktyky v s. Synevyr Mizhhirskoho rayonu (lito 2009) [Materials of the field study of Viktoriya Pop, collected in the course of ethnographic practice in the village Synevyr, Mizhhirya district (summer 2009)] // Arkhiv kabinetu etnologii istorii Starodavnoho svitu ta Serednikh vikiv istorychnoho f-tu UzhNU 2009 [An archive of the cabinet of ethnology, the Department of Ancient and Medieval History, the Faculty of History, UzhNU, 2009]. – Notebook № 1 (interview of labor migrants wives). – 82 p. [in Ukrainian]

7. Sered zakarpatsiv zrosla trudova mihratsiya [Labor migration has increased among Transcarpathians] // ProZak. – 23.03.2015. – URL: <http://prozak.info/mobile/Suspil-stvo/Sered-zakarpatsiv-zrosla-trudova-migraciya> (the date of request 10.09.2016). [in Ukrainian]

8. U Euvropi – zarobitchany, v Ukraini – «tsari»: U zakarpatskyh selah «rostut» palatsy. Photo+Video [In Europe – migrant workers, in Ukraine – «kings»: Palaces «grow» in Transcarpathian villages] // Vikna. – 03.09.2015. – URL: <http://vikna.if.ua/news/category/ua/2015/03/09/31106/view#ad-image-0> (the date of request 27.09.2016). [in Ukrainian]

Kostiuk O.A.

junior research fellow

of the Department of recent history of Ukraine

at the Institute of Ukrainian Studies named after Ivan Kryp'yakevych,

of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Костюк Олег Анатолійович

молодший науковий співробітник

відділу новітньої історії України

Інститут українознавства ім. І. Крип'якевича

НАН України.

VISION OF RUSSIAN POLITICS ON THE DEVELOPMENT OF UKRAINIAN- RUSSIAN RELATIONS IN 1990-s : MILITARY-POLITICAL DIMENSION

ВІЗІЯ РОСІЙСЬКОГО ПОЛІТИКУМУ НА РОЗВИТОК УКРАЇНСЬКО- РОСІЙСЬКИХ ВІДНОСИН У 1990-х РР.: ВІЙСЬКОВО-ПОЛІТИЧНИЙ АСПЕКТ

Summary: In this general paper the attitude of the social and political elite to international relations in the military-political sphere between Ukraine and the Russian Federation during the 1990s. Raises questions concerning the internal discussions that arose in Russia around issues in military-political sphere between the two countries.

Keywords: international relations, political and military cooperation, Ukraine, Russia, Black Sea fleet.

Анотація: У статті розглядається ставлення російської суспільно-політичної еліти до міждержавних відносин у військово-політичній сфері між Україною та Російською Федерацією упродовж 1990-х рр.. Обговорюються питання, що стосуються внутрішньополітичної дискусії, яка виникла в РФ навколо проблемних питань у військово-політичній сфері між обома державами.

Ключові слова: міждержавні відносини, військово-політичне співробітництво, Україна, Росія, Чорноморський флот.

Постановка проблеми: Після розпаду СРСР відносини між Україною та Російською Федерацією проходили різні етапи своєї активізації та охолодження. Періоди добросусідства досить часто змінювалися часами напружених стосунків. Міждержавні угоди, ухвалені у цей час, формували новітню історію українсько-російських відносин у суспільно-політичному та соціально-економічному вимірах. Однак, напевно чи можна було припустити, що так званий «стратегічний партнер» України, яким себе називала Росія, брутально порушить міжнародне право, здійснить анексію півострова Крим та розпочне військові дії на Сході України.

У комплексі українсько-російських відносин разом із розпадом СРСР постала ціла низка безпекових проблем. Частина з них вдалося врегулювати в результаті міждержавних переговорів. Інші – фактично отримали негласний статус «заморожених», заклавши потужний потенціал українсько-російського конфлікту. У ситуації, що склалася, недостатньо дослідженим залишається вплив на російську політику щодо України внутрішньополітичних процесів в РФ, адже саме вони значною мірою визначали напрямок розвитку зовнішньої політики держави.

Актуальність статті пов'язана із викликами національній безпеці України та військовим конфліктом, що має місце на Донбасі.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Дослідженню військово-політичного співробітництва України та Росії у вітчизняній та іноземній літературі присвячено чимало спеціалізованої літератури. Серед численних робіт особливо виділяються праці вітчизняних дослідників М. Білоблочки [2], В. Петровського [22], С.Кульчицького [11], Л. Чекаленко [27], В. Горбуліна [3]. Вітчизняні дослідники зосереджували свою увагу переважно на розгляді викликів та потенційних загроз, які становила Росія для національної безпеки України.

Виділення не вирішених частин загальної проблеми, якій присвячена стаття. Аналіз та дослідження авторів засвідчили, що їхні праці містять низку цінних думок, як загального, так і часткового характеру, однак це не виключає необхідності вивчення проблеми у майбутньому. Недослідженими залишаються інші сфери українсько-російських відносин, які можуть містити у собі потужний конфліктний потенціал.

Метою запропонованої статті є дослідження візії російського суспільно-політичного середовища щодо основних проблемних питань українсько-російських військово-політичних відносин упродовж 1990-х рр., показ її аспектів та суперечностей.

Виклад основного матеріалу. Із розвалом СРСР між Україною і Росією розпочався активний процес формування нової моделі двосторонніх відносин як демократичних держав. Врегулювання

комплексу питань, що стосувалися військово-політичної сфери міждержавних відносин стало однією із складових такої моделі. Особливо ускладнювалось вирішення цих питань на тлі соціально-економічних проблем, що вимагало від обох держав демонстрації неабиякої витримки у формуванні та веденні політики одна щодо одної. Зазначимо, що обидві держави мали різне бачення на власну політику безпеки та формували свої зовнішньополітичні орієнтири під впливом внутрішніх чинників. Саме перебіг внутрішньополітичних процесів доволі часто вносив свої корективи щодо реалізації зовнішньої політики обома державами.

Суспільно-політична еліта пострадянської Росії не була єдиною у своєму баченні місця Росії на міжнародній арені, а також на принципи формування її взаємин з іншими державами. Можна виокремити два, протилежних за своїм змістом, підходи, які побутували серед російського політичного істеблішменту. Перший з них був відображенням візії демократичної частини російського політикуму, і полягав насамперед у економічній модернізації РФ. Його прихильники вважали, що Росія повинна була утримуватись від месіанських амбіцій у відносинах з іншими державами, віри в особливу долю та відмовитись від протистояння державам Заходу. Такий підхід був притаманний для перших років існування пострадянської Росії. Він зустрів значну внутрішню опозицію в особах прихильників іншого підходу (представники націонал-патріотичних та лівих течій, а в окремих випадках і демократи), що був побудований на ідеї реінтеграції колишніх республік СРСР навколо Росії та відводив їй роль імперського центру. Зазначимо, що підтримка реставраторських та антидемократичних імперських ідей серед громадян Росії залишалася доволі високою і через сильні великодержавні настрої у російському суспільстві зокрема, за результатами соціологічного опитування у 1992 р. 40% росіян хотіли «великої Росії», тоді лише як 31 % відповіли, що їхньому уявленню про майбутнє країни відповідає поняття «демократична російська держава» [17,с.6].

Аналіз нормативних документів, що визначали поведінку РФ на міжнародній арені впродовж 1990-х рр. [7; 9; 26] дає підстави говорити про своєрідну еволюцію зовнішньополітичної доктрини країни в сторону побудови нової імперії. Прихильники такої політики Росії стверджували, що розпад СРСР призвів до виникнення на його території конгломерату ворогуючих держав, жодна з яких не має незаперечної історичної території, усталених історичних кордонів та не є продуктом самостійного історичного розвитку в трьох головних вимірах – нація, територія, держава. Це створювало зону нестабільності поблизу кордонів РФ [21,с.2–3]. Для розв'язання цієї проблеми, а також для забезпечення власних стратегічних інтересів

на міжнародній арені, влада РФ намагалася зберегти єдність військового простору колишнього СРСР. Це передбачало утворення у форматі Співдружності незалежних держав (СНД) міждержавного оборонного союзу з єдиним командування стратегічними збройними силами, в основу яких були покладені військові формування колишнього СРСР. Пріоритетними у цьому напрямку для російської держави стали відносини з Україною. Щодо неї, які і щодо інших держав «близького зарубіжжя», така зовнішня політика ґрунтувалася на ідеї «природного тяжіння» нових держав до Росії. Її складовою було переконання, що пострадянські держави не можуть повноцінно існувати без російського втручання. Крім цього, суспільно-політична еліта РФ була переконана, що дезінтеграційні процеси на пострадянському просторі становлять потенційну загрозу для існування Росії. Це пояснювали тим, що колишні союзні республіки отримали не лише національні суверенітети, але й величезну кількість неврегульованих питань, які супроводжували «пострадянський переділ» [19, с. 544].

Геополітичні наміри РФ не були пріоритетними для української влади. А тому справжнім шоком для російського політикуму став проголошений Україною курс на побудову власних збройних сил на основі реформування та підпорядкування собі колишніх частин армії СРСР, що перебували на її території. У той час, коли для Росії СНД залишалася єдиною можливістю зберегти риси традиційного союзу і свою домінуючу роль у ньому, для України участь у співдружності стала черговим етапом на шляху до повноцінного входження у нові конфігурації міждержавних взаємин [13, с. 133]. Україна розглядала СНД як інструмент «цивілізованого розлучення», а також механізм вироблення нових принципів співробітництва між колишніми республіками СРСР. Співдружність мала стати інструментом для переговорних процесів між пострадянськими республіками, але аж ніяк новим наддержавним об'єднанням під егідою Росії. З огляду на це Україна взяла участь у ньому лише як асоційований член.

Відмова України від побудови спільного військово-політичного простору у рамках СНД викликала шквал критики на адресу української та російської політичної верхівки з боку демократичних, націонал-патріотичних та лівих представників політикуму РФ. Вони трактували Біловезьку угоду, підписану 8 грудня 1991 р., як зраду довіри мільйонів громадян союзної держави, які на березневому референдумі 1991 р. висловлювались за збереження СРСР.

Незадоволення було присутнє і серед владної політичної верхівки, яка по суті стала заручницею власної політичної риторики: декларуючи побудову демократичної Росії її керівництво, водночас, не могло відмовитись від збереження впливу на пострадянські республіки. Така ситуація змусила російську владу переглянути свою політику щодо держав пострадянського простору, а також політику національної безпеки [8; 10]. Це знайшло своє

відображення у низці ухвалених стратегічних документів у цей період. Їхній аналіз дає усі підстави стверджувати, що Росія не покидала надії використати СНД як механізм утримання України під своїм впливом не лише у військово-політичному, але й економічному, культурному та інформаційному просторі.

Ухилення України від повноцінної участі в СНД активізувало низку проблем двосторонніх відносин у військово-політичній сфері. На думку російської політичної еліти порушення проблемних питань у міждержавних відносинах мало збити українську владу поступливішою щодо участі в СНД. Загалом на тлі загострення російсько-українських відносин впродовж 1990-х рр., українські дослідники визначали такі загрози національній безпеці України: російський експансіонізм; стимулювання міжнаціональних конфліктів і територіальний розкол України; економічна блокада і ядерний шантаж; територіальні претензії і втягнення України в міждержавні конфлікти; панслов'янська ідеологія і російське національно-культурне домінування [4, с. 30]. У безпековому вимірі в міждержавних відносинах найбільш драматичними були проблеми пов'язані із перерозподілом «військової спадщини» (Чорноморський флот, статус Севастополя, контроль над ядерним арсеналом колишнього СРСР), а також військово-політичного співробітництва України з Організацією Північноатлантичного договору (НАТО).

Проблема статусу Чорноморського флоту та Севастополя постала одразу після розпаду СРСР та була однією із головних на порядку денному двосторонніх відносин упродовж 1990-х рр. При цьому варто зауважити, що вона демонструвала надзвичайно нерівномірну динаміку: то різке загострення, то тривале перебування цих питань у фарватері великої політики.

Російська суспільно-політична еліта продемонструвала єдність у переконанні, що сам флот та й військові бази у Криму повністю належать РФ, як офіційній правонаступниці СРСР, а поділ флоту міг спричинити військовий конфлікт за аналогом до подій у Югославії. Зокрема на цьому наполягав очільник Російського громадського союзу Сергій Бабурін [1, с. 135]. В свою чергу, відомий політолог Наталія Нарочницька переконувала, що через розпад СРСР українці отримали контроль над частиною загальносоюзної армії, а захопивши Чорноморський флот вони могли закріпити свої «необґрунтовані права на Крим». А суперечка навколо статусу Севастополя, за її словами, була зазіханням на територіальну цілісність РФ [15, с. 47–48].

У військово-політичних відносинах України та Росії проблема ЧФ була домінуючою упродовж 1991–1995 рр., а її стан впливав на розвиток інших сфер у відносинах обох держав. Неврегульованість питання флоту на тлі сепаратистських настроїв у Криму створювали сприятливі умови для використання Росією «кримської проблеми» в якості розмінної монети в суперечці про належність Чорно-

морського флоту [14,с.10]. При цьому, політичні сили РФ активно підтримували сепаратистські рухи на півострові та порушували питання про правомірність включення Криму до складу УРСР. Зокрема у 1992 р. Верховна Рада РФ ухвалила резолюцію, яка визнавала незаконними усі нормативно-правові акти що стосувалися включення Криму до складу УРСР. Окрім комуністів у російському парламенті документ підтримали також і члени демократичного крила, щоправда опозиційного до президента Б. Єльцина. При цьому, російські демократи, які підтримали документ, переконували, що ухвалений документ є лише елементом боротьби з беззаконнями минулого, і жодним чином не означає територіальних претензій до України. Врегулювання питання про Крим мало відбутися шляхом міждержавних переговорів Росії та України за участю Криму та на основі волевиявлення його населення» [18].

Серед російських політків посилювався комплекс «формально українського, однак фактично російського Криму», а питання політико-правового статусу півострова та Чорноморського флоту стало важливою частиною політичної риторики. Крим вважався втраченим через підступність українських націоналістів, які виступили знаряддям «антиросійської змови» [12,с.10]. Досить часто націонал патріоти засуджували «бездіяльність» російської влади в ситуації навколо півострова та поділу Чорноморського флоту і в окремих випадках порушували питання про довіру до уряду країни[25]. В ключі подій навколо Криму в ЛДПР неодноразово пропонували ввести економічні санкції щодо України [24].

Значний конфліктний потенціал в українсько-російських відносинах мало співробітництво України з НАТО. Співпраця України з альянсом відбувалася у рамках його розширення на терени Центрально-Східної Європи та залучення до нього колишніх сателітів СРСР. У російському політикумі такі кроки НАТО вважали зломом статус-кво, що сформувався після розпаду Радянського Союзу, а оголошення України зоною «американських національних інтересів» – продовженням стратегічного наступу після того, як холодна війна закінчена [20,с.583]. За твердженням лідера російських комуністів Г. Зюганова, наближення НАТО консолідувало національну еліту Росії, у всіх інших відносинах роз'єднану ідеологічними протиріччями [6,с.140]. Сприяла цьому і наявність у російському суспільстві ще досить усталених радянських стереотипів щодо НАТО. Просування НАТО на Схід трактувалось в Москві не інакше як прямий виклик безпеці РФ та наступ на зону її «життєво важливих» інтересів, серед яких була Україна. Загрозливі тенденції національної безпеці пробуджували в російського політичного істеблішменту антиамериканізм та відчуття глобальної антиросійської змови, адекватною відповіддю на яку може бути лише зміцнення російських рубежів через реінтеграцію пострадянських республік, членів СНД. Більше того у Росії не існувало реальних важелів для того, щоб проти-

стояти цьому процесу[16,с.5]. Існувало переконання, що США зацікавлені у незалежній Україні з антиросійським креном, вбачаючи у цьому ключову гарантію «не відновлення» нового союзного утворення на території СРСР [23,с.36].

На тлі розширення співпраці України з НАТО її представники російської суспільно-політичної еліти звинувачували політичне керівництво України у проведенні політики подвійних стандартів та зраді. Зокрема, депутат Держдуми РФ та директор інституту країн СНД К. Затулін говорючи про взаємини Україна–НАТО стверджував, що «... «національно свідоме українство» в усі часи жило слабкістю до колабораціонізму з німцями чи, з американцями, хто сильніший...» [5]. На думку російських політиків Україна вигідно використовувала карту НАТО для того, щоб маніпулювати. Росією та державами, які входили до альянсу.

В умовах невирішеності проблеми Чорноморського флоту та військово-політичного співробітництва України та НАТО, впродовж п'яти років, відбувалась розробка «Договору про дружбу, співробітництво і партнерство між Україною та Російською Федерацією», який мав урегулювати проблемні питання у міждержавних відносинах. Важливим аспектом його підписання, з точки зору політики безпеки, стало юридичне визнання сторонами територіальної цілісності одної та непорушності кордонів, що існували між двома суверенними державами. Саме через це російська сторона пручалася укладанню зазначеного договору. Більш ніж показовим став процес ратифікації цього документу: українським парламентом він був ратифікований уже в січні 1998 р.. Натомість у Росії його ратифікація затяглася на роки та супроводжувалася значними політичними скандалами та інтригами: Державна дума РФ ратифікувала документ 25 грудня 1998 р., а Рада Федерації Федеральних Зборів РФ (вища палата російського парламенту) лише у лютому 1999 р. Аргументи противників підписання договору зводились в основному до трьох основних тез:

- Його ратифікація юридично закріпить відмову Росії від своїх територій;
- Угоди по Чорноморському флоту підтримують боєздатність РФ;
- Військово-політичне співробітництво України з НАТО несе в собі загрозу для національної безпеки Російської Федерації.

Незважаючи на ратифікацію документу і те, що проблема флоту та статусу Севастополя у принциповому плані була врегульована, а потенціал конфліктності почав потроху згасати, у повсякденному житті тертя продовжувало мати місце через неадекватне дотримання діючих угод, передусім російською стороною. В Росії сформувалась досить потужна опозиція даним угодам, основу якої склали представники націонал-державників.

Незважаючи на проголошене у травні 1997 р. стратегічне партнерство в українсько-російських міждержавних відносинах, у подальшому у них зберігався значний потенціал напруги та кон-

фліктності, спостерігалось взаємне дистанціювання, а іноді і відчуження, яке навряд чи можна було назвати нормальним розвитком двосторонніх відносин між незалежними державами, що декларують наміри стати повноправними членами світової спільноти. Значною мірою це було пов'язане із політичною риторикою, яка була характерна для значної частини російського політикуму та була побудована на ідеї відновлення колишньої могутності РФ. Зауважимо, що всупереч численним заявам одіозних російських політиків (В. Жириновського, К. Затуліна, Г. Зюганова, М. Бабуріна та низки інших) політична співпраця між Україною та Росією у військовій сфері супроводжувалась відчуттям відсутності прямої військової загрози, забезпечення прозорості у функціонуванні оборонних систем, опанування спроможності співпрацювати для підтримки миру, а також застосування потенціалів до реальних загроз.

Фактично немає сумніву, що анексія Росією півострова Крим у березні 2014 року стала наслідком неврегульованості кримської проблеми у двосторонніх відносинах. Риторика, яку використовували російські націонал-патріоти та ліві впродовж 1990-х рр. щодо проблем Криму та Чорноморського флоту фактично лягла в основу офіційної позиції влади РФ при обґрунтуванні своєї агресії проти України у 2014 р..

Висновки та пропозиції. Виходячи з вищезначеного, ми з високою долею ймовірності можемо стверджувати, що на заваді встановлення та реалізації повноцінного військово-політичного співробітництва між Росією та Україною упродовж 1990-х рр. стояла значна внутрішньополітична опозиція в РФ. Урегулювання широкого комплексу питань політичного, військового та військово-політичного, характеру, котрі не були відображені в основних угодах, не могло відбутися остаточно через великодержавницькі настрої серед значної частини російської суспільно-політичної еліти.

У контексті теперішнього стану українсько-російських відносин вважаємо доцільним детальне вивчення ставлення російського суспільства до перебігу двосторонніх відносин упродовж 1991-2013 рр. Дослідження потребує не лише військово-політична історія взаємин, але й економічна, культурна та інформаційна.

Список літератури:

1. Бабури С. Возвращение русского консерватизма / Отв. ред. О. А. Платонов. – Москва: Институт русской цивилизации, 2012. – 832 с.
2. Білоблочний М. Україна та Росія у системі міжнародних відносин: стратегічна перспектива / М. Білоблочний, О. Бодрук. – Київ: НІПМБ, 2001. – 623 с.
3. Горбулін В. П. Засади національної безпеки України / В. П. Горбулін, А. Б. Качинський. – Київ: Інтертехнологія, 2009. – 272 с.
4. Дорошко М.С. Геополітичні інтереси та зовнішня політика держав пострадянського прос-

тору: навч. посіб. / М.С. Дорошко. Київ: Ніка-Центр. 2011. – 226 с.

5. Затулин К. Испытание Украиной. Экзамен на общенациональную внешнюю политику / Константин Затулин // Независимая газета, 15 мая. 1996.

6. Зюганов Г.А. География победы: Основы российской геополитики / Г.А. Зюганов. – Москва, 1997. – с. 304 с.

7. Концепция внешней политики Российской Федерации / Международная жизнь, – 2000. – № 8–9. – С. 3–15.

8. Концепция внешней политики Российской Федерации // Дипломатический вестник. – 1993. – № 1–2. Спецвыпуск. – С. 3–23.

9. Концепция внешней политики РФ утверждена распоряжением Президента Российской Федерации Б.Н. Ельциным от 23 апреля 1993 г. / [Электронный ресурс]. Режим доступа до ресурсу: <http://www.twirpx.com/file/1822127/>

10. Концепция национальной безопасности Российской Федерации. Утверждена Указом Президента РФ от 17 декабря 1997. № 1300 // Российские вести. – 1997. – 25 декабря.

11. Кульчицкий С. Україна і Росія: Наукові записки: «особливості відносин» / С. Кульчицкий. Роздуми історика. – Київ: Інститут історії України НАНУ, 2004. – 112 с.

12. Лосєв І. Крим: російський вузол української державності / І. Лосєв // Розбудова держави. 1998. – №. 3–4. – С. 10–18.

13. Макар Ю. Російсько-українські відносини на сучасному етапі: основні тенденції розвитку / Ю.Макар, І. Мельничук // Питання історії нового та новітнього часу. – Вип. 4. – Част. 2. – Чернівці, 1995.

14. Мальгин А. Крымский узел: очерки политической истории Крымского полуострова 1989-1999 / А.Мальгин. – Симферополь : Новый Крым, 2000. – 160 с.

15. Нарочницкая Н. Россия – это не восток и не запад / Н. Нарочницкая // Международная жизнь. – 1993. № 9. – с. 44–52.

16. Никонов В. «Партнерство во имя мира» /Владислав Никонов// Независимая газета, 7 апреля 1994 г. № 65 (741). – С. 5.

17. Никонов В. На близких путях к власти. Размышления о российском партостроительстве / В. Никонов // Независимая газета. – 1992. – №45. – С. 6.

18. О правовой оценке решений высших органов государственной власти РСФСР по изменению статуса Крыма, принятых в 1954 году : Постановление Верховного Совета Российской Федерации от 21 мая 1992 года № 2809-1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sevkrimrus.narod.ru/ZAKON/o1954.htm>.

19. Отечественная история России новейшего времени. 1985-2005 гг. / Отв. ред. Безбородов А.Б. Москва: РГГУ, 2007. – 804 с.

20. Панарин А.С. Православная цивилизация / Сост., предисл. В. Н. Расторгуев / Отв. ред. О. А.

Платонов. – М.: Институт русской цивилизации, 2014. – 1248 с.

21. Парахонський Б.О. Українсько-російські відносини: зліти та падіння. / Б.О. Парахонський. – Київ: Т-во «Знання» України, 2007. – 24 с.

22. Петровський В. Військово-політичний чинник сучасних українсько-російських відносин. Учені записки / В. Петровський. – Харків: Харківський гуманітарний ін-т., 2002. – Т. 8. – С. 260–268.

23. Пушкин А. Россия в новом миропорядке: рядом с Западом или сама по себе? / Алексей Пушкин // Международная жизнь. 2000. № 10. – С.32–44.

24. Стенограмма заседания Государственной Думы РФ от 07 апреля 1995 г. // База данных «Стенограммы заседаний Государственной

Думы». [Электронный ресурс]. Режим доступа до ресурсу: <http://transcript.duma.gov.ru/node/3074/>

25. Стенограмма заседания Государственной Думы РФ от 22 марта 1995 г. // База данных «Стенограммы заседаний Государственной Думы». [Электронный ресурс]. Режим доступа до ресурсу: <http://transcript.duma.gov.ru/node/3079/>

26. Стратегический курс России с государственными-участниками Содружества Независимых Государств. Утвержден Указом Президента РФ от 14 сентября 1995. №940.[Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://kremlin.ru/acts/bank/8307>

27. Чекаленко Л. Формування нової моделі українсько-російських відносин на сучасному етапі глобалізації / Л. Чекаленко // Науковий вісник Дипломатичної академії України при МЗС України. – 2004. – Вип. 10. – С. 34–39.

Saipov S.T.

Senior scientific collaborator- Applicant, Department of Archaeology, of Karakalpak State University.

Сайпов С.Т.

Старший научный сотрудник- соискатель, кафедры археологии, Каракалпакский государственный университет.

UNGLAZED MENSAL JUG OF MIDDLE AGES KHOREZM.

НЕПОЛИВНЫЕ КУВШИНЫ СРЕДНЕВЕКОВОГО ХОРЕЗМА.

Аннотация: В статье описывается один из видов столовой керамики- неполивные кувшины. В средневековых памятниках Южного Приаралья среди археологических находок часто встречается неполивные кувшины. Они широко распространены в культурных слоях развитого средневековья, так как, использовались повседневному быту феодального общества.

Abstract: This paper describes a type of ceramics is dining unglazed pitchers. The medieval monuments of the Southern Aral Sea among the archaeological finds will meet often unglazed pitchers. They are widespread in the developed cultural layers of the Middle Ages, as have been used daily life of feudal society.

Ключевые слова: кувшины, сероглиняная, красноглиняная, тип, форма, ведро, черное лощение.

Keywords: pitchers, gray-clay, red- clay, type, shape, bucket, black burnished.

Среди керамических находок средневековых памятниках Южного Приаралья часто встречается неполивные кувшины закрытого типа. Они являются массовыми материалами из керамических изделий. По свету черепка эти изделия разделяется на сероглиняную и красноглиняную. Всем им свойственны узкое или широкое горловина, плечико, вытянутой или приземистое туловище, плоская или кольцевидная донцо, уплощенно-овальная или пластинчатовидная ручки. Ниже мы проанализируем неполивные изделия этого вида.

В составе сероглиняной керамики из средневековых памятников Хорезма XII-XIV вв. часто встречаются находки столовых кувшинов в фрагментах или археологически целых форм сосудов. Сероглиняные кувшины хорезмшахского и золотоордынского периодов по морфологическим и декоративным признакам почти одинаковы. Однако формы и орнаментальные мотивы сосудов XIII-XIV вв. более совершенны. Золотоордынские кувшины в преобладающем большинстве, имеют низкие круглые в сечении ручки. По многочислен-

ным образцам кувшины подразделяются на шесть типов.

I- тип узкогорлый кувшин со сливом (рис.1. 1). Он имеет высоту 32 см, широкая часть тулова 24 см, толщина стенок 1- 2 см, округлая ручка прикреплено к горловину и на тулово. Тулово имеет яйцевидной формы, донцо плоское, от горловины до донцовой части с наружи имеет рифленый орнамент в виде параллельных линий. Второй вариант этого типа сероглиняного кувшина имеет высоту 26 см, широкая часть диаметра 22 см, диаметр устье со сливом 6 см, плоский диаметр донцо 14 см, толщина стенок 0,6-1,0 см, округлая ручка возвышается над венчиком (рис.3. 1). Венчик с наружи имеет пальцевое вдавливания, на плечике процарапанный орнамент в виде елочки. Кувшин был найден в жилом помещении №3 в городище Пульжая (рис.2.12) [11, с.218-220].

Более распространенный вид кувшинов является широкогорлые сосуды II –типа. Они имеют широкое горло, приземистое, крупное, шаровидное, горизонтально рифленое тулово

(рис.1.3,4,7,8,12; рис.2. 1,2,8,9,10; рис.3. 2,3). Их высота колеблется от 20 до 30 см, широкая часть тулова от 18 до 26 см, диаметр венчика 8- 12 см, все они имеют плоское дно, толщина стенок 0,8-1,5- 2,0 см. Сосуды изготовлены на гончарном круге из тщательно отмученной глины без добавки примесей. Некоторые из них орнаментированы, имеют декоративную обработку. Часть узкогорлых и широкогорлых кувшинов имеют орнаментацию в виде штампованных, процарапанных насечек и чернолощенных узоров. Плечики кувшинов орнаментировались черным лощением вертикально-пересекающихся или параллельных горизонтальных мотивов. Описанные узкогорлые и широкогорлые кувшины имеют малые формы, они известны по материалам Миздахкана и в памятниках периферийной зоне с Устюртом (рис.1.4,7,8; рис.2. 6,9,10). Одноручные кувшины вышеописанных типов краснолощеном варианте в большом количестве найдены в помещении № 1 «Юго-западном квартале» городище Миздахкан. Судя по обилию продавленных кувшинов в положение «in siti» здесь их складировали. Об этом также свидетельствуют расположенные впритык к помещению № 1 две гончарной печи [4, с.103].

III- тип кувшин, узкогорлые с прямыми венчиками. Они известны по материалам средневекового Замахшара, Даудан-Кала и в окрестностях Ярбекира и датируется XII-XIV вв. [2, с. 306-307; 6, с.188]. Всем им свойственны узкое горлышко, имеет прямой венчик диаметром 0,4-0,9 см, приземистое тулово, широкая часть, которой 22- 30 см. Они были снабжены ручкой округло- овальной или округло-подтреугольного сечения, прикрепленной верхним концом на венчик или к основанию горла, а нижним концом на тулово сосуда (рис.1.2,9,10; рис.2.7,14,15).

IV- тип кувшины узкогорлые с носиком («афтоба»). Они представлены несколькими экземплярами. Кувшины с носиком высотой 25-28 см, длина носика обычно 4-6 см, с высоким вертикально- волнистым профилем, орнаментированы спускающимся по плечам прочерченным линейным узором. Снабжены ручкой округло- овального сечения, не возвышающая высоты сосуда. Ручка прикреплена верхним концом к основанию горла. Дно плоское диаметр 12-14 см. В комплексе керамики Миздахкана и Пульжай собрано значительное количество образцов узкогорлых кувшинов, украшенные по плечикам прочерченным узором в виде вертикальных полос («верх-вниз») и концентрических кругов с выемчатыми фестонами по краю венчика горла. Отдельным типом этого вида кувшинов являются узкогорлые сосуды с коническим носиком-«кумганы» (рис.1.11; рис.2. 4). Аналогичные формы и их орнаменты находят в материалах Куня-Уаза (XII-XIII вв.) [2, с.205, рис.21,3-4] и Миздахкана (XIII – XIV вв.) [5, с.137, рис.2,3-4].

V-тип сосуды составляет кувшины - «ведро». Они имеют широкое горло, над венчиком возвышается округло- овальная ручка, прикрепленной края сосуда, корпус довольно высокий, слегка изогну-

тыми стенками. Они изготавливались из тонкого тщательно приготовленного глинного теста и отличаются особенно высоким качеством выработки. Поверхность черная, блестящая (рис.1. 6).

VI- тип кувшины со штампованным орнаментом составляют особую группу. Тесто штампованных изделий плотное, в изломе светло-серое, редко темно-серое. Формировались сосуды со штампованным орнаментом по частям. Оттиснутые полушаровидные половинки сосудов и изготовленная на гончарном круге горловина, а также нижняя часть (кольцевой поддон- ножка) склеивали глиняной смесью. Овальная в сечение ручка, крепилась одним концом ниже венчика к середине горла, другой к середине тулова (рис.1.5). Верхняя часть таких кувшинов орнаментировалась способом в технике контррельефа, т.е орнамент получили с помощью штамп-калыба в форме «чаши». Верхняя часть кувшинов этого типа орнаментирована зооморфным, растительным и геометрическим орнаментом. Аналогии таких форм находят в памятниках Южной Туркмении. Появление этого типа керамики в памятниках Хорезма Н.Н.Вактурская связывает с XIII – XIV вв. [2, с.306]. В золотоордынскую эпоху изящные штампованные кувшины экспортировались из городов Южного Приаралья в города Нижнего Поволжья, Северного Кавказа и Крыма [9, с.91].

Новой разновидностью кувшинов собранные из городища Миздахкана являются цилиндрической формы сосуды с плоским и устойчивым дном. У них высокий, прямой корпус, горизонтально штампованный сетчатый орнамент, повторяющийся через интервал. Поверхность покрывалась черным ангобом и лощением. Придонная часть корпуса оформлена растительным орнаментом в виде плодов осоки (рис.2. 3). В отличие от предыдущих образцов неполивной керамики на раскопанных участках Миздахкана и Пульжай часто встречаются сероглиняные кувшины, изготовленные на гончарном круге. Наружная поверхность покрыта темно-серым ангобом, ручки округло-подтреугольные в сечений, высоко подняты над венчиком. Диаметр в сечений 2 – 3 см, толщина стенок от 0,4 – 0, 6 см. В изломе видны примеси дресвы. Такие сосуды известны по материалам Шах-Санема, Кияжол и датируется Н.Н.Вактурской XII – XIII вв. [2, с.304-305].

В основном, хорезмийские сероглиняные кувшины с чернолощеном узором орнаментировались XIII-XIV вв. Форма этих кувшинов преимущественно простая, они имеют высокое прямое горло, округлые плечи, вытянутый корпус, горизонтальное каннелирование или гладкую поверхность с лощением.

Кроме сероглиняных кувшинов из городища Пульжая и караван- сараев Устюрта XIII-XIV вв. встречаются красноглиняные кувшины. Они по определению М.-Ш. Кдырниязова делятся на три типа:

Тип- I широкогорлые кувшины с ручкой или без нее. Высокое округло-яйцевидное тулово, плавно суживается к плоскому дну (рис. 2. 5,6,13).

Тип- II узкогорлые кувшины, венчик утолщен или сильно отогнут наружу. (рис.2.11).

Тип -III узкогорлые кувшины со сливом. Последний тип кувшинов иногда повторяет формы сероглиняных кувшинов XIII-XIV вв. (рис. 3.4-7). [6, с.193].

В ходе археологических работ 2014 г. в «южном поселении» восточной части крепости Гяур-кала Миздахканской были обнаружены многочисленные фрагменты керамики афригидской (VIII-X вв.) и хорезмшахской эпохи (XI - нач. XIII вв.). К ним прежде всего относятся фрагменты красноглиняных и целые формы светлоглиняных кувшинов афригидской культуры (рис.3. 4-7). Они снабжены широкой пластинчатой ручкой с продольной бороздкой, верхним концом прикреплена к горлу у края. Плечи у кувшинов сравнительно широкие, более или менее скругленные и большей или меньшей мере покатые. Дно небольшое, плоское, со следами ножевых срезов. Стенка кувшина в изломе красно- кремевая. Поверхность покрыта светлым кремовым ангобом. Такие кувшины было найдено в комплексах предметов в Куня- Уазе, Хайван-Кале и Замахшаре, датируется IX- XI вв.[2, с.275, рис.2].

Среди массовых материалов Шемаха калы, караван сараев и курганов кыпчакского времени Устюрта XIII-XIV вв. встречаются кувшины с красным лощением [3, с.89-92; 6, с.195]. Среди них кувшины с уплощенно-овальной ручкой, с стройным яйцевидным туловом и невысоким прямым горлом. Их в основном производили в золотоордынских городах Поволжья и Пруто-Днестровья [12, с.39-48; 10, с.117].

В периферийных зонах на севере оазиса среди красноглиняных неполивных изделий встречаются кувшины с высокой горловиной. Они по типологии золотоордынской керамики Нижнего Поволжья относятся к амфоровидным кувшинам. Им характерны плоское донце, стройное яйцевидное тулово, крепящееся к венчику плечико, уплощенно – овальные ручки. Подобные типы амфоровидных кувшинов по форме, орнаментации и расцветке лощения находят близкие аналогии среди неполивной керамики Нижнего Поволжья [8, с.121-122]. В большинстве случаев, они орнаментированы, близко схожи друг к другу элементами: они, как и хорезмские чернолощенные изделия, украшены геометрическим узором (концентрические круги, радиальные линии и в виде «сетки»). Образцы этих изделий кроме Пульжай найдены на других памятниках Устюрта и в Миздахкане.

Ранее в литературе отмечались, что появление неполивной красноглиняной керамики с лощением

орнаментом являлось результатом торгового импорта Хорезма из Поволжья [1, с.54-59; 7, с.115]. Однако, последние исследования показали, что по привозным образцам поволжской керамики в северных, примыкающих к Устюрту, районах могли производиться местные неполивные изделия с краснолощенным орнаментом [6, с.194].

Таким образом, неполивные кувшины является самым из массовых материалов среди керамических изделий, они широко использовались повседневно в быту. Несмотря на местного характера производства, некоторые из них находят свою близкую аналогию соседних регионах. Кроме того, большинство из этих изделий орнаментировано высоко технологическим способом, как штамповками, насечками, пальцевыми вдавливаниями, процарапанными узорами и т.д.

Литература:

1. Бижанов Е.Б., Лоховиц И.В. Устюртский караванный путь из Хорезма в Восточную Европу и Поволжье // ВКК ФАН РУз, 1969. № 2. С. 54-56.
2. Вактурская Н.Н. Хронологическая классификация средневековой керамики Хорезма (IX-XVII вв.) // ТХАЭЭ, т. IV, М., 1959 г. С. 261-342.
3. Кдырнийзов М.-Ш. Материальная культура городов Хорезма XIII-XIV вв. Нукус, 1989. 174 с.
4. Кдырнийзов М.-Ш, Искендерова А Дж, Саипов С.Т. Гончарные печи средневекового Миздахкана // Вестник ККО АН РУз, 2004. № 1-2. С. 103-106.
5. Кдырнийзов М.-Ш, Кдырнийзов О.-Ш, Кочевнический компонент и демография золотоордынского города Хорезма (XIII-XIV вв.) // Известия НАН РК. Алматы, 2010. С.133-143.
6. Кдырнийзов М.Ш. Культура Хорезма в XIII-XIV вв. Самарканд, 2015. 318 с.
7. Манылов Ю.П. Археологические исследования караван-сараев Центрального Устюрта // АП, вып. 1, Ташкент, 1982. С.93-121.
8. Михальченко С.А. Систематизация массовой неполивной керамики золотоордынских городов Поволжья // СА, 1973. № 3. С. 118-132.
9. Панина Э.Л., Волков В. Штампованная керамика золотоордынских городов // Средняя Азия. Археология. История. Культура. М., 2000. С. 91-92.
10. Полевой Л.Л. Городское гончарство Пруто-Днестровья в XIV в. Кишинев, 1969. 211 с.
11. Саипов С.Т. Золотоордынская керамика Пульжай.// Поволжская археология, 2013, №4 (6).С. 214-225.
12. Федоров-Давыдов Г.А. Золотоордынские города Поволжья. Керамика, торговля, быт.- М.: Изд. МГУ, 2001. 253 с.

Филонов Сергей Владимирович

доктор исторических наук, профессор кафедры китаеведения

Амурский государственный университет

Sergei Filonov

Ph.D., Doctor of History, Professor

Department of Chinese Studies, Amur State University

PROFESSOR FONG-MAO LEE: THE OUTSTANDING RESEARCHER OF CHINESE RELIGIOUS CULTURE: BIBLIO-BIOGRAPHICAL SKETCH

ПРОФЕССОР ЛИ ФЭН-МАО — ВЫДАЮЩИЙСЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ РЕЛИГИОЗНОЙ КУЛЬТУРЫ КИТАЯ: КРАТКИЙ БИБЛИОБИОГРАФИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-06-09393

Аннотация: Статья посвящена анализу вклада профессора Ли Фэн-мао в современную синологию. Автор анализирует различные грани научного наследия Ли Фэн-мао и приходит к выводу, что его работы имеют определяющее значение для китаеведения XXI в. Статья состоит из двух частей: общего введения, где отражены различные аспекты научной деятельности Ли Фэн-мао, и избранной библиографии, включающей его важнейшие труды и подтверждающей выводы первой части.

Ключевые слова: синология, Ли Фэн-мао, даосизм, китайская классическая литература, мифология «изгнанный бессмертный», нарратология, культурная антропология, духовная культура Китая

The research for this article was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research, Project No. RFBR 15-06-09393

Key words: Sinology, Fong-Mao Lee 李豐楙, Taoism, Chinese classical literature, Narratology, Banished immortal myth, Cultural anthropology, Spiritual world of China

English Summary

Professor Fong-Mao Lee is considered to be an outstanding modern sinologist, whose contribution to Chinese Studies is invaluable. In my humble opinion, Professor Lee Fong-mao's research results belong to the Sinology of Tomorrow. His research lays down a serious foundation for developing a large number of approaches to Chinese Studies of the 21st century, especially in the fields connected with literature, religion, anthropology and national self-consciousness.

In 1969, Fong-Mao Lee graduated from the National Taiwan Normal University (國立師範大學). In 1978 he brilliantly defended his thesis on "The relationship between Taoism and literati in the period of Wei, Jin, North and South dynasties" and received his doctorate from the National Chengchi University (國立政治大學). For years Dr. Fong-Mao Lee successfully engaged in pedagogical and research activities in the Department of Chinese Literature at the National Chengchi University, where he became an Associate Professor since 1981, and has been working as a Full Professor since 1987. Since 1992 Fong-Mao Lee has been actively implementing his fundamental investigations as a Research Fellow at the Institute of Chinese Literature and Philosophy, Academia Sinica (中央研究院). In recent years, Fong-Mao Lee has been sharing his extensive scientific knowledge and experience as a Chair, Professor, a Director, and a Research Fellow of the Center for the Study of Chinese Religions (華人宗教研究中心) of National Chengchi University.

Lee Fong-mao's research is particularly important for appropriate understanding of Taoism. His background in Taoist literature and Chinese classical literature is unique. Professor Fong-mao Lee has woven together these two areas of research, and has reached a new level of understanding, not only of Chinese classical literature or Taoism, but also of the intellectual pattern and everyday life's culture of the Chinese people as a whole. His immense erudition in the area of literary texts, Taoist scriptures and Taoist narratives allows him to use a cross-cultural research method in a very productive way.

Professor Fong-mao Lee has made a significant contribution to the research of the following fundamental problems of Sinologist literary criticism and Sinologist Religious studies: History of Classical Chinese literature; Taoist literature of the third to sixth centuries; The inner structure of Taoist narratives; Narration (mythologema) of Heavenly Banishment; Taoist rituals; Religious festival activities; Taiwanese modern religious culture.

However, in my opinion, Professor Lee's research achievements go beyond the scope of Religious studies, Literature studies and Taoist studies. He has developed a comprehensive analysis based on the concept of "Literature as a Religion", which is widely used in the field. This concept are Fong-Mao Lee most important contribution to the methodology of modern Sinology. By means of this methodology Fong-mao Lee not only explains a structure and a content for various spatio-temporal forms of Chinese culture, but he also highlights their mutual basis and invariant, as

well as shows historical, social, territorial and psychological reasons of their occurrence. Thereafter Fong-Mao Lee enriches theory of cultural anthropology, structural anthropology, ethnic psychology and hermeneutics as well.

The innovative value of Lee Fong-Mao's research can be correlated with the achievements of Lucien Levy-Bruhl (1857 – 1939), Vladimir Propp (1895 – 1970), Claude Levi-Strauss (1908 – 2009) or Mircea Eliade (1907 – 1986). For example, Professor Lee Fong-Mao's concept "chang yu fei chang" 常與非常 (which roughly translates as "regular – unusual" or "person, who follow the norm – person, who transcend the norm") has a special value for Sinology. This theory is just as important for Chinese studies, as Eliade's "sacred vs profound" concept for studying religions of India or Middle East. Structural analysis of Chinese novels, hagiography, travel writings and basic mythologema of Chinese narratives, used in Lee Fong-Mao's works, is also as valuable as Levi-Strauss's and Vladimir Propp's structural-typological research method in the field of anthropology and study of folklore. The analysis of way of thinking, which is represented in many papers of Fong-Mao Lee, might be correlated typologically with Levy-Bruhl's research, according to its originality and scientific value. In addition, Professor Fong-Mao Lee has developed the "affection – transcend the affection" (*qing yu wu qing* 情與無情) concept and has proved that Chinese

traditional "concept of guilt" has a religious nature. All of this is Professor Lee Fong-Mao's significant contribution to the appropriate understanding of spiritual world of China, Chinese religious consciousness and world-view of Chinese civilization. Professor Fong-Mao Lee also has a lot of practical work – he takes part in field research and contributes much to preserving traditional cultural heritage. The number of his disciples, who constitute the majority of the modern Taiwanese researchers of Taoism, is impressive.

A few centuries ago, one penman and literati, whose name was Zhang Chao (張潮, b. 1650), wrote in diary: "For those who love reading books, there is no place without books. Mountains and water are books too. Chess and wine are books too. Moon and flowers are books too" (幽夢影卷7: 善讀書者, 無之而非書, 山水亦書也, 棋酒亦書也, 花月亦書也). Paraphrasing Zhang Chao, it is possible to speak about Fong-mao Lee in the same way: for Professor Fong-Mao Lee, there is no place without texts. Religion and literature are texts. Traditional temple and festival activities are texts too. Patterns of thinking and social organizations are texts too. Culture of trappings and concept of confession are texts too. Professor Fong-Mao Lee has devoted almost 50 years to research of these texts, thereby gaining well-deserved respect and authority from, not only Taiwan colleagues, but from experts all over the world.



Рис. 1. Профессор Ли Фэн-мао выступает с ключевым пленарным докладом на 10-й Международной конференции по даологии «Daoism: Self, Science, and Society», Мяоли, Тайвань, 26.05.2016. Фото автора

Общее введение / General introduction

Профессор Ли Фэн-мао 李豐楙教授 относится к тому кругу наших современников, труды которых характеризуют не только нынешний уровень синологии, но и определяют пути развития китаеведения на многие годы вперед.

Ли Фэн-мао родился в 1947 г. в уезде Юньлинь (Yunlin County, 雲林縣) на Тайване. В 1969 г. он окончил факультет китайского языка Национального педагогического университета (National Taiwan Normal University, 國立師範大學), а в 1978 г. блестяще защитил диссертацию на тему

«Образованное сословие III—VI вв. и даосизм». В течение многих лет Ли Фэн-мао плодотворно занимался преподавательской и научной деятельностью на факультете китайской литературы Национального университета Чжэн-чжи (National Chengchi University, 國立政治大學), совмещая эту работу с академическими научными изысканиями в качестве сотрудника Института китайской литературы и философии Академии Синика (Чжунъян яньцзююань, 中央研究院). В последнее время Ли Фэн-мао продолжает активную деятельность в качестве научного сотрудника Центра по изучению религий Китая (Хуажэнь цзунцзю яньцзю чжунсинь 華人宗教研究中心) университета Чжэнчжи.

Профессор Ли Фэн-мао является выдающимся исследователем китайской религии и литературы, этнологии и этнопсихологии. Как мне думается, его труды заложили базу для развития синологии XXI в. и будут востребованы специалистами на протяжении очень долгого времени.

Работы профессора Ли Фэн-мао особенно важны для адекватного понимания даосизма. В области изучения даосской религии профессор Ли Фэн-мао является непревзойденным экспертом. С другой стороны, Ли Фэн-мао обладает уникальным опытом анализа китайской классической литературы. Соединив эти два направления — изучение религий с изучением классической литературы, профессор Ли Фэн-мао сумел выйти на новый уровень понимания особенностей развития китайской духовной цивилизации в целом. Глубочайшая эрудиция в области литературных текстов и даосских религиозных сочинений позволила профессору Ли Фэн-мао эффективно использовать кросс-культурный метод, с помощью которого он вышел на новое понимание истории, структуры и сущности китайской духовной цивилизации.

Профессор Ли Фэн-мао внес существенный вклад в изучение многих аспектов синологического литературоведения и религиоведения. Его труды посвящены истории литературы даосизма III—VI вв.; структурно-типологическому анализу даосских сочинений нарративного характера; реконструкции даосского ритуала в его историческом развитии; анализу мифологемы «небожитель, изгнанный в мир людей» (*чжэфань шэньхуа* 謫凡神話) и ее конституирующего значения для китайской повествовательной прозы; изучению традиций и новаций в современной религиозной культуре Тайваня.

В современной синологии профессор Ли Фэн-мао является, по моему скромному мнению, одним из самых больших знатоков даосской традиции. Такая оценка обусловлена целым рядом объективных причин. Первая из них — высочайший уровень владения даосскими источниками. В своих исследованиях профессор Ли Фэн-мао демонстрирует уникальное знание даосских текстов. Он прочел и изучил все сочинения Даосского канона («Дао цзан», 道藏), потратив на это более 10 лет. Таких специалистов, которые бы владели всем корпусом сохранившихся до нашего времени

даосских текстов очень мало даже среди китайских эрудитов. Мы же, зарубежные исследователи, не являющиеся носителями китайской культуры и языка, обычно оперируем одним, двумя или, в лучшем случае, небольшим набором даосских письменных памятников, на основе которых строим свои выводы. Не зная общего контекста истории даосской мысли, отраженном во всем письменном наследии даосизма, мы невольно вынуждены подменять текстологию логикой, а сведения из источников — данными внеисточникового происхождения, что, зачастую, приводит к фактическим ошибкам и надуманным интерпретациям, отражающим не столько суть даосской традиции, сколько блеск, глубину и оригинальность нашей собственной рефлексии.

Исследования Ли Фэн-мао демонстрируют иной методологический подход. Этот подход основан на широком привлечении источников, на умении выбрать среди них наиболее существенные для раскрытия конкретной проблемы и глубокое понимание несущественных, но позволяющих увидеть эту проблему в широком историческом и культурном контексте. Такой уровень осмысления исходного материала является недостижимым образцом, к которому, тем не менее, следует стремиться.

Вторая причина — непревзойденная глубина познаний проф. Ли Фэн-мао в области живой даосской традиции. Как очень точно подметил один из его учеников, профессор Чжан Чао-жань (Chao-Jan Chang 張超然), есть даосизм «книжный», а есть даосизм «живой». Эти два «даосизма» дополняют друг друга и только их изучение в комплексе позволяет адекватно оценить даосскую религиозную традицию. «Книжный» — это даосизм, который мы реконструируем по даосским текстам. «Живой» — тот даосизм, который продолжает бытовать в современном обществе, но не в коммерциализированных и секуляризованных формах, а примерно в том же виде, в каком он был знаком жителям последней китайской империи. Ли Фэн-мао хорошо знаком и с «книжным» даосизмом, и с «живой» даосской традицией. Последнее обстоятельство также обусловлено объективными причинами. Тайвань, где живет и работает профессор Ли Фэн-мао, является уникальным местом для изучения традиционной религиозной культуры китайского народа. Тайвань не знал ни длительного периода воинствующего атеизма, ни сокрушительного идеологического давления на носителей религиозной культуры, ни инициированной государством жесткой политики адаптации традиционных ценностей к потребностям господствующей идеологии.

Вместе с тем на Тайване давно сложилась академическая школа этнологии, которая накопила ценнейший полевой материал о живой даосской традиции — подробные описания даосских общин, даосских ритуалов, храмов и вотивных предметов. Ли Фэн-мао не просто унаследовал традиции этой научной школы, заложенные профессором Лю Чжи-ванем 劉枝萬教授 (Liu Jih Wann, b. 1923), но

и лично внес значительный вклад в этнографические исследования даосизма. Он провел немало лет в различных даосских общинах Тайваня, где получил и ценные этнографические данные, и статус даоса, посвященного в методы «искупления», «спасения» и «очищения», которые обычный исследователь не знает.

Наконец, третье обстоятельство, позволяющее называть профессора Ли Фэн-мао одним из самых крупным знатоком даосизма в современном мире, связано с его познаниями в области китайской литературы. Давно подмечено, что лучшие литературные произведения позволяют очень достоверно представить жизнь и детали быта, характеры и умонастроения, суеверия и ценности определенной исторической эпохи. Это относится и к великим произведениям русской литературы, и к литературе китайской в лучших ее образцах. Любой текст из Даосского канона является, несомненно, очень ценным источником о даосизме, но, скорее, о даосизме «теоретическом», «идеальном». Он отражает не столько сам даосизм, сколько представления о нем, выпестованные тем или иным образованным даосским деятелем — автором или комментатором данного сочинения.

Представления, зафиксированные в даосских письменных памятниках, могут отличаться от реальных форм бытования даосской традиции, но могут с ними и совпадать. Чтобы верифицировать данные из даосского сочинения и выяснить степень их сходства с реальной традицией, обязательно нужен некий «калибровочный инструмент» — объект сравнения, который показал бы, насколько наша конструкция отличается от того реального феномена, который мы пытаемся воссоздать. Другими словами, исследователю даосизма необходим, помимо собственно даосских письменных памятников, дополнительный источник информации, который позволил бы определить, насколько метафизическими или реалистическими, универсальными или специфическими, локально-географическими или всеобщими являются данные, полученные в ходе анализа даосского текста.

Памятники литературной традиции, особенно в ее простонародных формах, как нельзя лучше подходят в качестве такого объекта сравнения. Литературное произведение позволяет увидеть, в каком виде «книжные» и «теоретические» представления о даосизме имели хождение, насколько широко и в каких формах они бытовали. Литературное произведение вводит нас в широкий культурный контекст, давая, порой, значительно более точную информацию о религиозной ситуации, чем текст из Даосского канона.

Сложная даосская метафизика или технологичные методы «внутренней алхимии» — это всего лишь малая толика даосизма. Даосизм является, прежде всего и главным образом, религиозной традицией, ценности и нормы которой на протяжении многих веков определяли и уклад жизни простых жителей Китая, и культуру обыденности образованного сословия китайского общества.

Даосизм, по большому счету, это панорама, изображающая картину мира средневековой китайской цивилизации вкупе с ценностями и стереотипами поведения, этой картиной мира обусловленными. Пространство и время, ландшафт и история, география и климат, религия и литература, регулярность и спорадичность — причудливое сочетание этих столь разных факторов и создавало своеобразие того живого континуума, который называется даосской религией, или *даоцзяо* 道教.

Как мне думается, именно проф. Ли Фэн-мао осознал это одним из первых. И первым отразил в своих новаторских работах, проблемным полем которых стал анализ подобных факторов, определяющих удивительно-причудливую координатную сеть пространства даосской культуры. Для понимания этих факторов одних сочинений Даосского канона мало, для этого нужно знать литературные произведения и фольклорную традицию, поскольку именно они сохранили поразительно яркий по своей достоверности материал о локальных культах и местных обычаях, о верованиях и предрассудках, о стиле жизни образованной элиты и нравах простых крестьян, о пристрастиях горожан и суевериях жителей прибрежных регионов. Иначе говоря, для истинного исследователя даосизма литературное произведение или народное предание существенно дополняет, расширяет, конкретизирует и, порою, значительно корректирует информацию из синхронного даосского источника.

Между тем даосизм не существовал в качестве отдельного и самостоятельного пространства китайской духовной цивилизации. И носители «высоких» даосских идей, и последователи даосской религиозной традиции в ее так называемых простонародных формах были вплетены в социальные и культурные связи с иными духовными и идеологическими основаниями китайской цивилизации. В этом смысле, с моей точки зрения, даосизм как самостоятельная страта культуры традиционного Китая — это фикция, всего лишь объяснительная и условная модель, облегчающая первый этап его изучения, но не позволяющая выйти на его адекватное описание. Исследование собственно даосского письменного памятника обманчиво ведет исследователя к акцентуации обособленности, отдельности, изолированности даосизма. Использование же литературных произведений дает возможность преодолеть эту ограниченность, выявить взаимосвязи различных страт, составляющих целостный организм китайской духовной цивилизации, и определить место и роль «даосской составляющей» в структуре жизни китайского народа.

Профессор Ли Фэн-мао не только очень хорошо знает литературные тексты, но и блестяще владеет методиками, позволяющими использовать их в качестве ценного источника информации для изучения даосизма. Это не удивительно, Ли Фэн-мао по своей первой специальности является филологом, а его докторская диссертация служит примером не только религиозоведческого, но и скрупулезного литературоведческого анализа.

Блестящее знание текстов китайской литературы и собственно даосских сочинений позволяет ему легко выходить за умозрительные рамки абстрактных теоретизирований и обращаться к самым существенным аспектам даосской культуры.

Корпус текстов Даосского канона во всей его полноте, современная «живая» даосская традиция, классические сочинения китайской литературы — вот три наиболее существенные для понимания даосизма предметные области. В каждой из этих областей профессор Ли Фэн-мао является уникальным специалистом, что и делает его, с моей точки зрения, одним из первых в ряду самых ярких современных исследователей даосизма.

Монографии и научные статьи Ли Фэн-мао производят потрясающее впечатление. Чтение хороших книг — это радость, а чтение таких работ, которые пишет Ли Фэн-мао, — это не только радость, но и большое счастье. Соприкосновение с трудами Ли Фэн-мао увлекает и завораживает — новизной, спокойствием повествования, изысканной авторской стилистикой, энциклопедической эрудицией, безупречным текстологическим комментарием, глубоким знанием источников. Вдумчивому читателю работы Ли Фэн-мао открывают новые горизонты даосизма. В этих работах даосская традиция предстает перед нами очень конкретно, ясно и четко — как живой механизм, определяющий уклад жизни определенной эпохи, конкретной социальной группы или всей нации. Он показывает действие этого механизма через конкретно-исторические либо, напротив, универсальные для китайской культуры типажи и характеры. Работы Ли Фэн-мао — это очень серьезные, глубокие и интересные исследования тех граней даосизма, о которых мы, по большому счету, имеем лишь самые смутные представления.

Соответственно, кто-то может назвать Ли Фэн-мао непревзойденным знатоком даосизма, кто-то считает его крупнейшим специалистом в области истории китайской классической литературы, а кто-то — одним из самых эрудированных экспертов в области современных форм религиозной культуры Китая. Это все верно, но, строго говоря, не совсем точно. Научные достижения профессора Ли Фэн-мао выходят далеко за рамки и даологии, и литературоведения, и религиоведения. Ли Фэн-мао разработал и широко использует комплексный анализ, в основе которого лежит концепция «литература как религия». Эта концепция, соединенная с современными методами исследования и лучшими достижениями китайской текстологии, является, с моей точки зрения, важнейшим вкладом профессора Ли Фэн-мао в методологию современной синологии. С ее помощью он не только объясняет структуру и содержание различных спатико-темпоральных форм китайской культуры, не только находит их инвариант, но и вскрывает исторические, социальные, территориальные и психологические причины появления их вариантов. Соответственно, исследования профессора Ли Фэн-мао всегда шире, чем религиоведческие или литературоведческие. Они, формально

решая сугубо частные исследовательские задачи, в действительности обогащают теорию и практику культурной антропологии, этнопсихологии и герменевтики.

Новаторскую ценность исследований профессора Ли Фэн-мао можно сравнить с достижениями, которые внесли в мировую науку Люсьен Леви-Брюль (1857 – 1939), Владимир Яковлевич Пропп (1895 – 1970), Клод Леви-Стросс (1908 – 2009) или Мирча Элиаде (1907 – 1986). Например, особое теоретическое значение для синологии имеет методологическая концепция профессора Ли Фэн-мао, согласно которой конституирующая основа традиционного китайского нарратива строится на дихотомии «соответствующее норме / несоответствующее норме», где за «норму» принимаются аксиологические ориентиры, закрепившиеся в текстах конфуцианской классики и соотносимые с глубокой древностью. Эта методология, как следует из трудов Ли Фэн-мао, в значительно большей степени позволяет приблизиться к пониманию сути китайской религии и китайских текстов, чем концепция Мирча Элиаде «сакральное vs мирское», более подходящая для изучения религий Индии или Ближнего Востока.

Структурный анализ сюжетной прозы и агиографии, широко отраженный в трудах Ли Фэн-мао, имеет не меньшее значение, чем структурно-типологический метод К. Леви-Стросса и В.Я. Проппа в области антропологии и фольклористики. Исследования и выводы профессора Ли Фэн-мао о китайской национальной ментальной модели (pattern of thinking) по своей оригинальности и научной значимости можно соотносить с пионерскими исследованиями первобытного мышления, предпринятыми в свое время Л. Леви-Брюлем. Кроме того, профессор Ли Фэн-мао убедительно доказал, что «концепт вины», выделяемый во многих литературных произведениях светского характера, имеет религиозный характер и соотносится с этнопсихологической моделью, эксплицитно представленной в даосских сочинениях. Все это является важным вкладом профессора Ли Фэн-мао в адекватное понимание китайской литературы, религиозного сознания китайцев и картины мира традиционной китайской цивилизации.

Профессор Ли Фэн-мао является не только кабинетным ученым, который блестяще знает древние тексты и всецело посвящает себя их изучению. Он занимается и практической работой, активно участвуя в полевых исследованиях тайваньских храмов, в сборе и систематизации материалов о ритуальной деятельности современных даосов Тайваня, в поисках и подготовке к изданию редких даосских текстов, которые до последнего дня передавались лишь в узких кругах последователей даосизма и не были известны научной общности.

Несколько веков назад каллиграф и литератор по имени Чжан Чао 张潮 (род. в 1650) записал в своем дневнике: «Для того, кто любит читать книги, нет места, где не было бы книг. Горы и вода — это тоже книги. Шахматы и вино — тоже книги.

Цветы и луна – тоже книги». Похожим образом можно сказать и о Ли Фэн-мао. Для профессора Ли Фэн-мао нет места, где не было бы текстов. Религия и литература – это тексты. Традиционный храм и храмовый праздник – это тоже тексты. Социальная структура и тип мышления – это тоже тексты. Изучению этих текстов профессор Ли Фэн-мао целиком посвящает свои труды и дни, снискав заслуженное уважение и авторитет как у себя на родине, так и среди специалистов всего мира.

Избранная библиография Ли Фэн-мао / Selected Bibliography of Professor Fong-Mao Lee

Монографии / Books

2014 — Ли Фэн-мао. Дао фа хай хань (Собрание ранее неизвестных даосских текстов «Безбрежное пространство Дао-Пути и его методов»). 1-й выпуск. В 20 томах. — Тайбэй: Синьвэньфэн, 2014. 李豐楙主編, 《道法海涵》, 第一輯, 全20冊, 臺北市: 新文豐, 民國103 [2014].

2010 — Ли Фэн-мао. Сяньцзин ю юли: шэньсянь шицзе дэ сяньсян (Заповедные земли и странствие: образы мира небожителей). — Пекин: Чжунхуа шуцзюй, 2010. — 20+468 с. (Серия «Исследования Ли Фэн-мао, посвященные даосской литературе»). 李丰楙, 《仙境与游历: 神仙世界的想象》, 北京市: 中华书局, 2010, 20+468頁。(李丰楙道教文学研究系列)。

2010 — Ли Фэн-мао. Шэньхуа юй бяньи: игэ «чан юй фэйчан» дэ вэньхуа сывей (Обожествление и превращение: тип мышления по паттерну «соответствующее норме vs несоответствующее норме»). — Пекин: Чжунхуа шуцзюй, 2010. — 150+316 с. (Серия «Исследования Ли Фэн-мао, посвященные даосской литературе»). 李丰楙, 《神化与变异: 一个「常与非常」的文化思维》, 北京市: 中华书局, 2010, 15+316頁。(李丰楙道教文学研究系列)。

2000 — Ли Фэн-мао, Лай Чжэн-юй, Е Тин-юй. Гуйфу шэньгун: Цзилунши иньмяо дяоча (Дворцы божеств и Управа умерших: полевые исследования храмов в честь душ умерших в городе Цзилун). — Цзилун: Цзилунши ливэньхуа чжунсинь, 2000. — 139 с. 李豐楙、賴政育、葉亭好撰文, 《鬼府神宮: 基隆市陰廟調查》, 基隆: 基隆市立文化中心, 民國89 [2000], 139頁。

2000 — Ли Фэн-мао, Су Цзун-жун, Ли Сюэ. Вэньгунгуань гуаньцзан Тайвань цзунцзяо вэньхуа фэньлэй тулу (Иллюстрированный и классифицированный каталог памятников материальной культуры, связанных с религиями Тайваня, из хранилища художественной галереи Вэньгунгуань). — Тайчжун: Тайчжунши чжэнфу чубань, 2000. — 152 с. 李豐楙、謝宗榮、李秀娥撰述, 《文英館館藏台灣宗教文物分類圖錄》, 臺中市: 臺中市政府出版, 民國89年 [2000], 152頁。

1997 — Ли Фэн-мао. Сюй Сунь юй Са Шоу-цзянь: Дэн Чжи-мо даоцзяо сяошо яньцзю (Сюй Сунь и Са Шоу-цзянь: Повествовательная проза Дэн Чжи-мо на даосские темы). — Тайбэй:

Тайвань сюэшэн шуцзюй, 1997. — 2+357 с. (Библиотека-серия «Исследования даосизма»). 李豐楙, 《許遜與薩守堅: 鄧志謨道教小說研究》, 臺北市: 臺灣學生書局, 1997, ii+357頁。(道教研究叢書)。

1996 — Ли Фэн-мао. Ужу юй чжэцзян: Лючао, Суй, Тан даоцзяо вэньсюэ луныцзи (Сюжеты «случайно попасть в мир небожителей» и «в мир людей спускается изгнанный с небес бессмертный»: Собрание статей о даосской литературе периода Шести династий и эпохи Суй-Тан). — Тайбэй: Тайвань сюэшэн шуцзюй, 1996. — 2+340 с. (Библиотека-серия «Исследования даосизма»). 李豐楙, 《誤入與謫降: 六朝隋唐道教文學論集》, 臺北市: 臺灣學生書局, 1996, 2+340頁。(道教研究叢書)。

1996 — Ли Фэн-мао. Ю юй ю: Лючао, Суй, Тан юсяньши луныцзи (Печаль и странствие: Собрание работ о стихах на мотив «путешествие к небожителям-сяням» периода Шести династий и эпохи Суй-Тан). — Тайбэй: Тайвань сюэшэн шуцзюй, Минь го 85 [1996]. — 4+426 с. (Библиотека-серия «Исследования даосизма»). [Пекинское переиздание: Чжунхуа шуцзюй, 2010]. 李豐楙著, 《憂與遊: 六朝隋唐遊仙詩論集》, 臺北市: 臺灣學生書局, 1996, 4+426頁。(道教研究叢書)。

[Beijing edition: 北京: 中华书局, 2010. 20+414 頁].

1992 — Ли Фэн-мао. Бусы дэ таньцю: Баопу-цзы (В поисках долгой жизни: по материалам трактата «Баопу-цзы»). — Хайкоу: Чжунго саньхуань чубаньшэ, 1992. — 21+5+510 с. (Серия «Классические письменные памятники Китая»). [Оригинальное издание: Тайбэй, 1981]. 李豐楙編撰, 《不死的探求: 抱朴子》, 海口: 中國三環出版社, 1992, 21+5+510頁。(中國歷代經典寶庫)。

[初版: 臺北市, 時報文化出版社, 1981].

1986 — Ли Фэн-мао. Лючао, Суй, Тан сяньдаолэй сяошо яньцзю (Исследование сюжетов о даосах и небожителях-сянях в литературе периода Шести династий и эпохи Суй-Тан). — Тайбэй: Тайвань сюэшэн шуцзюй, Минь го 75 [1986]. — 12+382 с. (Библиотека-серия «Исследования даосизма»). 李豐楙著, 《六朝隋唐仙道類小說研究》, 臺北: 臺灣學生書局, 1986, 12+382頁。(道教研究叢書)。

1981 — Ли Фэн-мао. Шэньхуа дэ гусян: Шань хай цзин (Родина мифов: «Книга гор и морей»). — Тайбэй: Шибэо вэньхуа чубань шиэ юсянь гунсы, 1981. — 22+4+530 с. 李豐楙編撰, 《神話的故鄉: 山海經》, 臺北: 時報文化出版事業有限公司, 1981, 22+4+530頁。

Статьи / Articles

2015 — Ли Фэн-мао. Чуаньчэн юй чуансинь: Тайвань даоцзяо дэ люпай цзи ци бяньхуа (Традиции и новации: тайваньские школы даосизма и их историческая трансформация) // Голи лиши боугуань. — Т. 25. — № 1. — 2015. — С. 10-23. 李豐楙, 〈傳承與創新: 臺灣道教的流派及其變化〉, 《國立歷史博物館》, 25:1, 2015, 頁 10-23。

2015 — *Ли Фэн-мао*. Хуашэнь юй даотун: цзяопай цзунцзяочжун цзуши юаньлю дэ саныцзяо хэи вэньти (Реинкарнация и передача традиции: о контаминации трех традиционных учений в генеалогиях неортодоксальных религиозных школ Тайваня) // Хуажэнь цзунцзяо яньцзю. — № 5. — 2015. — С. 37-76. 李豐楙, 〈化身與道統: 教派宗教中祖師源流的三教合一問題〉, 《華人宗教研究》, 5期, 2015, 頁37-76。

2014 — *Ли Фэн-мао*. Личжу чжи жу: дайсюнь синьян дэ шэньдаогуань (Конфуцианцы-церемонийместеры: о мистицизме в обрядах «императорского инспекционного выезда от имени Неба») // Чжунчжэн ханьсюэ яньцзю. — № 1 (23). — 2014. — С. 217-228. 李豐楙, 〈禮祝之儒: 代巡信仰的神道觀〉, 《中正漢學研究》, 2014: 1 (23), 頁207-228。

2013 — *Ли Фэн-мао*. Сы ту сы шэнь — Ту-ди синьян дэ «линяньсин ичжи»: и Таоюаньши вэй лидэ цзунхэ каоча (Этот бог этой земли — концептуальная domestикация верований в божество Земли: комплексное исследование по материалам из Таоюаня) // Шицзе цзунцзяо сюэкань. — № 21. — 2013. — С. 1-43. 李豐楙, 〈斯土斯神: 土地信仰的「理念性移植」--以桃園市為例的綜合考察〉, 《世界宗教學刊》, 2013: 21, 頁1-43。

2012 — *Ли Фэн-мао*. Сюньшоу наньбан: Дунънань дицзюй дайсюнь синьян дэ чуаньбо цзи яньбянь — и Малюцзя юнцюаньчжань 2012 нянь сун ванчуань вэй ли (Императорский инспекционный выезд в южные царства — распространение и эволюция обрядов «инспекционного выезда от имени Неба» в Юго-Восточной Азии: по материалам этнографических исследований ритуала «отправки императорского корабля», проводимого на Малакке в 2012 г.) // Дунъя гуаньяньши цзи-кань. — № 5. — 2013. — С. 3-7+9-52. 李豐楙, 〈巡狩南邦: 東南亞地區代巡信仰的傳播及衍變--以馬六甲勇全殿2012年送王舡為例〉, 《東亞觀念史集刊》, 2013: 5, 頁3-7 + 9-52。

2010 — *Ли Фэн-мао*. Цун Сюаньньюй дао Цзютянь сюаньньюй: ивэй шангу ньюсянь дэ бэньсян юй бяньсян (От Сокровенной девы к фее Девяти небес: оригинальный образ древней бессмертной феи и его варианты) // Синда чжунвэнь сюэбао. — № 27. — 2010. — С. 17-54. 李豐楙, 〈從玄女到九天玄女--一位上古女仙的本相與變相〉, 《興大中文學報》, 2010: 27 (增刊), 頁17-54。

2010 — *Ли Фэн-мао*. «Чжунъян — сыфан» кунцзянь мосин: У-ин синьян дэ инфэн юй цзиньюгуань (Спатиальная модель «единый центр и четыре стороны мироздания»: апотропеические функции Пяти защитников и представления о пространстве в верованиях о них) // Чжунчжэн дасюэ чжунвэнь сюэшу нянькань. — № 1 (15). — 2010. — С. 33-70. 李豐楙, 〈「中央-四方」空間模型: 五營信仰的營衛與境域觀〉, 《中正大學中文學術年刊》, 2010: 1卷 (15 總號), 頁33-70。

2010 — *Ли Фэн-мао, Чжан Чжи-сюн*. Шуфу юй фухао: чжэньти фуфа дэ тусян цзи ци сяньчжэн (Талисманы и знаки: графика ритуальных талисманов школы Правильного единства и их символика) // Цинхуа сюэбао. — Т. 40. — № 3. — 2010. — С. 327-364. 李豐楙、張智雄, 〈書符與符號: 正一符法的圖像及其象徵〉, 《清華學報》, 40: 3, 臺北, 2010, 頁327-364。

2009 — *Lee, Fong-Mao*. “Daoist Combined Rituals of Thanking Earth and Retaining the Dragon,” in: Florian C. Reiter (ed.), *Foundations of Daoist Ritual* (Wiesbaden: Harrassowitz Verlag, 2009), pp. 47-70.

2008 — *Ли Фэн-мао*. Ганьдун, ганьин юй ганьтун, минтун: цзин вэнь чуаньянь юй шэньжэнь вэньжэнь дэ исе (Концепция «реакция-отклик» и проникновение в Иное: о том, как были созданы книги и письмена, и о том, как совершенные мудрецы и люди культуры их объяснили) // Чангэн жэньвэнь шэхуэй сюэбао. — Т. 1. — № 2. — Таоюань, 2008. — С. 247-281. 李豐楙, 〈感動、感應與感通、冥通: 經、文創典與聖人、文人的譯寫〉, 《長庚人文社會學報》, 1卷2期, [Chang Gung University: Taoyuan], 2008, 頁247-281。

2007 — *Ли Фэн-мао, Чжан Чжи-сюн*. Фу-лу цзай чжайцзяо кэ-и чжундэ юньюн (Практика использования талисманов и реестров в общинных и очистительных ритуалах) // Хун дао. — № 30. — 2007. — С. 45-50. 李豐楙、張智雄, 〈符籙在齋醮科儀中的運用〉, 《弘道》, 30 期, 2007, 頁45-50。

2006 — *Ли Фэн-мао*. Сянь-ю: Цюаньчжэнь-дао дэ цюдао, фандао юй тидео (Странствия к бессмертным: поиски Дао, расспросы о Дао и воплощение Дао-Пути в даосском учении Всеобъемлющей истины) // Чжунго вэньчжэ яньцзю тунсюнь. — Том 16. — № 4 (64). — 2006. — С. 209-215. 李豐楙, 〈仙遊: 全真道的求道、訪道與體道〉, 《中國文哲研究通訊》, 16 卷 4 期 (總64 期), 2006, 頁209-215。

2004 — *Ли Фэн-мао*. Чушэнь юй сюсин: миндай сяошо чжэфань сюйшу моши дэ синчэн цзи ци цзунцзяо иши: и «Шуй ху чжуань», «Си ю цзи» вэй чжу (Исход из отчего дома и самосовершенствование на истинных путях учения — формирование структуры нарратива «изгнание небожителя в мир людей» в повествовательной прозе эпохи Мин и его религиозная составляющая: по материалам романов «Речные заводы» и «Путешествие на Запад») // Чжанхуа шифань говэнь си говэнь сюэчжи. — № 7. — 2003. — С. 85-114. 李豐楙, 〈出身與修行: 明代小說譚凡敘述模式的形成及其宗教意識--以《水滸傳》、《西遊記》為主〉, 《彰化師範國文系國文學誌》, 7期, 2003, 頁85-114。

2004 — *Ли Фэн-мао*. Иши, яньцзюй юй цзисы (Ритуалы, театральные представления и жертвоприношения) // Чуаньтун ишу. — № 44. — 2004. — С. 8—12. 李豐楙, 〈儀式、演劇與祭祀〉, 《傳統藝術》, 44期, 2004, 頁8-12。

2003 — *Ли Фэн-мао*. Цин юй у цин: даоцзяо чуцзячжи юй чжэфань сюйшу дэ циньши: цзяньлунь «Хун лоу мэн» дэ юйцингуань (Интимные чувства и их преодоление: идея чувственной любви в системе посвящения в даосские послушники и в нарративе о небожителе, изгнанном в мир людей, с попутным анализом представлений об интимных чувствах в романе «Сон в красном тереме») // Юй янь ми чжан: Чжунго лиши вэньхуа чжундэ «сы» юй «цин» (Чем больше стараешься скрыть свои черные дела, тем они становятся всё более явными: личное и интимное в китайской культуре и истории). — Тайбэй: Ханьсюэ яньцзю чжунсинь бяньинь, 2003. — С. 179-211. 李豐楙, 〈情與無情：道教出家制與謫凡敘述的情意識——兼論「紅樓夢」的抒情觀〉, 主編熊秉真, 合編王璦玲、胡曉真, 《欲掩彌彰：中國歷史文化中的「私」與「情」》, 臺北市：漢學研究中心編印, 2003, 頁179-211。

2003 — *Lee, Fong-mao*. "The Daoist Priesthood and Secular Society: Two Aspects of Postwar Daoism," in: Philip Clart and Charles B. Jones (eds.), *Religion in Modern Taiwan: Tradition and Innovation in a Changing Society* (Honolulu: University of Hawaii Press, 2003), pp. 125-157.

2002 — *Ли Фэн-мао*. Домянь Ван-му, Ван-гун юй Куньлунь, Фанчжу шэнцзин: цун гу шэньхуа дао Лючао Шанцин цзинпай кунцзянь шэньхуа дэ каочао (Многоликие Си-ван-му и Дун-ван-гун, чудесные горы Куньлунь и Фанчжу: от древней мифологии до спатильных мифов даосской школы Шанцин периода Шести династий) // Кунцзянь, диюй юй вэньхуа: Чжунго вэньхуа кунцзянь дэ шусе юй чаньши (Пространство, территория и культура: описания и истолкования пространства китайской культуры). — Тайбэй: Чжунъян яньцзюсо, Чжунго вэньчжэ яньцзюсо, 2002. — С. 42-132. 李豐楙, 〈多面王母、王公與昆侖、方諸聖境：從古神話到六朝上清經派空間神話的考察〉, 李豐楙、劉苑如主編, 《空間、地域與文化——中國文化空間的書寫與闡釋》, 台北：中央研究所中國文哲研究所, 2002, 頁42-132。

2000 — *Ли Фэн-мао, Се Цзун-хуэй*. Даоцзяо юй Тайвань цятин дэ гуаньси (Даосизм и тайваньская семья) // Цятин юй цзунцзяо яньтаохуэй луньвэньцзин (Сборник материалов симпозиума «Семья и религия»). — Тайбэй: Яньдин вэньхуа, 2000. — С. 45-80. 李豐楙、謝聰輝, 〈道教與台灣家庭的關係〉, 環宇國際文化基金會彙編, 《家庭與宗教研討會論文集》, 臺北市：言鼎文化, 2000年, 頁45-80。

1999 — *Ли Фэн-мао*. Ша: игэ фэйчан дэ юйчжоу сяньсян (Демон-убийца как не соответствующий нормативности феномен мироздания) // Лиши юэкань. — № 132. — 1999. — С. 36-41. 李豐楙, 〈煞：一個非常的宇宙現象〉, 《歷史月刊》, 132期, 1999年, 頁36-41。

1999 — *Ли Фэн-мао*. Фуши юй лии: «Лисао» чжундэ фуши чжуньсиньшо (Одеяние с украшениями и ритуал: об одеждоцентризме в по-

эме «Скорбь изгнанника») // Чжунго вэньчжэ яньцзю цзикань. — № 14. — 1999. — С. 1-49. 李豐楙, 〈服飾與禮儀：「離騷」的服飾中心說〉, 《中國文哲研究集刊》, 14期, 1999, 頁1-49。

1999 — *Ли Фэн-мао*. Сун цзин: хуацзе дуче дэ дафань иньюн (О даосском методе рецитации книг-основ: потаенные звуки с небес Великого Брахмы, устраняющие страдания и переводящие на Берег спасения) // Даоцзя вэньхуа яньцзю (Исследования в области культуры даосизма). Вып. 16. — Пекин: Шэнхо, душу, синьчжи саньянь шудянь, 1999. — С. 57-64. 李豐楙, 〈誦經：化劫度劫的大梵隱韻〉, 陳鼓應主編, 《道教文化研究》, 第16輯, 北京：生活、讀書、新知三聯書店, 1999, 頁57-64。

1998 — *Ли Фэн-мао*. Сяньши, сяньгэ юй сунцзань линчжан: «Дао цзан» чжундэ Лючао шигэ шилуо цзи цзи яньцзю. Сюй лунь (Стихи и песни о небожителях-сянях, а также даосские тексты в жанре славословий небесным божествам: введение в изучение исторических источников по поэзии периода Шести династий, сохранившихся в составе Даосского канона) // Дисаньцзе Вэй Цзинь Наньбэйчао вэньсюэ гоцзи сюэшу яньтаохуэй луньвэньцзи (Собрание материалов Третьего международного симпозиума «Проблемы китайской литературы III—VI вв.»). — Тайбэй: Вэнь ши чжэ чубаньшэ, 1998. — С. 645-692. 李豐楙, 〈仙詩、仙歌與頌讚靈章：「道藏」中的六朝詩歌史料及其研究. 緒論〉, 《第三屆魏晉南北朝文學國際學術研討會論文集》, 臺北：文史哲出版社, 1998, 頁645-692。

1996 — *Ли Фэн-мао*. Лючао даоцзяо дэ чжунмолунь (Даосская эсхатология периода Шести династий) // Даоцзя вэньхуа яньцзю (Исследования в области культуры даосизма). Вып. 9. — Шанхай: Гуцзи чубаньшэ, 1996. — С. 82-99. 李豐楙, 〈六朝道教的終末論〉, 陳鼓應主編, 《道教文化研究》, 第9輯, 香港道教學院主辦、上海古籍出版社, 1996, 頁82-99。

1996 — *Ли Фэн-мао*. Лючао даоцзяо дэ дучюгуань: чжэньцзюнь, чжунминь юй души (Концепция спасения в даосизме периода Шести династий: совершенные владыки, избранный народ-семья и уход от мира) // Дунфан цзунцзяо яньцзю. — № 5. — 1996. — С. 137-160. 李豐楙, 〈六朝道教的度救觀：真君、種民與度世〉, 《東方宗教研究》, 1996: 5期, 頁137-160。

1996 — *Ли Фэн-мао*. Даоцзяо чжай и юй санцзан лису фухэ дэ хуньпогуань (Представления о душах хунь и по как сложный комплекс, существовавший компоненты даосских очистительных ритуалов и погребальной обрядности) // Иши, мяохуэй юй шэцуй хуэй-и луньвэньцзи (Собрание материалов конференции «Церемонии, храмовые праздники и территория общины»). — Тайбэй: Чжунъян яньцзююань чжунго вэньчжэ яньцзюсо, 1996. — С. 459-484. 李豐楙, 〈道教齋儀與喪葬禮俗複合的魂魄觀〉, 李豐楙、朱榮貴主編, 《儀

式、廟會與社區會議論文集》，臺北市：中央研究院中國文哲研究所，1996年，頁459-483。

1996 — *Ли Фэн-мао*. Байшэ чуаньшо дэ «чан юй фэйчан» цзегоу (Структура «Сказания о Белой змее»: «соответствующее норме vs несоответствующее норме») // Чжунго шэньхуа чуаньшо сюэшу яньтаохуэй луньвэньцзи (Собрание материалов симпозиума «Китайские мифы и легенды»). — Тайбэй: Ханьсюэ яньцзю чжунсинь, 1996. — С. 413-431. 李豐楙, 〈白蛇傳說的「常與非常」結構〉, 《中國神話傳說學術研討會論文集》, 臺北市: 漢學研究中心, 1996, 頁413-431。

1995 — *Ли Фэн-мао*. Цзуйфа юй цзэцзю: чжэсянь шэньхуа юй «Цзин хуа юань» дэ цзегоу (Наказание и спасение: миф об «изгнанном в мир людей небожителе» как структурная основа романа «Цветы в зеркале») // Чжунго вэньчжэ яньцзю цзикань. — № 7. — 1995. — С. 107-156. 李豐楙, 〈罪罰與解救——謫仙神話與鏡花緣的結構〉, 《中國文哲研究集刊》, 7期, 1995, 頁107-156。

1994 — *Ли Фэн-мао*. Сянь Цинь бяньхуа шэньхуа дэ цзегоусин ии: игэ «чан юй фэйчан» гуаньдянь дэ каоча (Структурное значение трансформированного мифа доциньской эпохи: о дихотомии «соответствующее норме vs несоответствующее норме») // Чжунго вэньчжэ яньцзю цзикань. — № 4. — 1994. — С. 287-318. 李豐楙, 〈先秦變化神話的結構性意義——一個「常與非常」觀點的考察〉, 《中國文哲研究集刊》, 4期, 頁287-318。

1993 — *Ли Фэн-мао*. «Дао цзан» сошоу цзаоци даошу дэ вэньгунань: и «Нюй цин гуй люй» цзи «Дун юань шэнь чжоу цзин» си вэй чжу (Представления об эпидемиях чумы в ранних даосских сочинениях, сохранившихся в Даосском каноне: по материалам «Устава для душ умерших от Девы в зеленом» и «Книги-основы чудесных заклинаний из Бездны в пещере») // Чжунго вэньчжэ яньцзю цзикань. — № 3. — 1993. — С. 417-454. 李豐楙, 〈道藏所收早期道書的瘟疫觀: 以「女青鬼律」及「洞淵神咒經」系為主〉, 《中國文哲研究集刊》, 3卷, 1993, 頁417-454。

1993 — *Ли Фэн-мао*. Ма-цзу юй жу, ши, дао саныцзю (Вера в Ма-цзу и три традиционных учения: конфуцианство, буддизм и даосизм) // Лиши юэкань. — № 63. — 1993. — С. 34-42. 李豐楙, 〈媽祖與儒、釋、道三教〉, 《歷史月刊》, 63期, 1993, 頁34-42。

1992 — *Ли Фэн-мао*. Данцянь «Дао цзан» яньцзю дэ чэнго цзи ци чжаньван (Современные

достижения и перспективы изучения Даосского канона) // Чжунго вэньчжэ яньцзю дэ хуэйгу юй чжаньван луньвэньцзи (Сборник статей «Ретроспектива и перспектива исследований китайской филологии и философии»). — Тайбэй: Чжунъян яньцзююань чжунго вэньчжэ яньцзюсюэ, 1992. — С. 541-571. 李豐楙, 〈當前「道藏」研究的成果及其展望〉, 《中國文哲研究的回顧與展望論文集》, 臺北市: 中央研究院中國文哲研究所籌備處, 1992, 頁541-571。

1991 — *Ли Фэн-мао*. Мэн Цзяо «Ле-сянь вэнь» юй даоцзю цзянчжэнь ши (Цикл Мэн Цзяо «Стихи о бессмертных» и даосская поэзия о небожителях, которые спустились в мир людей) // Тандай сюэшу луньвэньцзи (Собрание научных статей об эпохе Тан). — Тайбэй: Вэнь ши чжэ чубаньшэ, 1991. — С. 261-284. 李豐楙, 〈孟郊「列仙文」與道教降真詩〉, 《唐代學術論文集》, 臺北市: 文史哲出版社, 1991, 頁261-284。

1990 — *Ли Фэн-мао*. «Лао-цзы Сян Эр чжу» дэ синчэн цзи ци даоцзю сысян (Формирования «Комментария Сян Эра к [книге] Лао-цзы» и даосские идея в его содержании) // Дунфан цзунцзю яньцзю. — № 1. — 1990. — С. 149-180. 李豐楙, 〈「老子想爾注」的形成及其道教思想〉, 《東方宗教研究》, 新1期, 1990, 頁149-180。

1986 — *Ли Фэн-мао*. Хань У-ди нэйчжуань яньцзю: Хань У-ди нэйчжуань дэ чжучэн цзи ци яньбянь («Неофициальное жизнеописание ханьского У-ди»: формирование текста и его эволюция) // Лючао, Суй, Тан сяньдаолэй сяошо яньцзю (Исследование повествовательной прозы III—X вв., содержащей сюжеты на даосские темы). — Тайбэй: Тайвань сюэшэн шуцзюй, 1986. — С. 21-122. 李豐楙, 〈漢武內傳研究——漢武內傳的著成及其衍變〉, 《六朝隋唐仙道類小說研究》, 臺北市: 臺灣學生書局, 1986, 頁21-122。

1983 — *Ли Фэн-мао*. Лючао даоцзю юй юсяньши дэ фачжань (Даосизм и лирика на мотив «путешествие к бессмертным» в период Шести династий) // Чжунхуа сюэюань. — № 28. — 1983. — С. 97-118. 李豐楙, 〈六朝道教與遊仙詩的發展〉, 《中華學苑》, 28期, 頁97-118。

1978 — *Ли Фэн-мао*. Вэй, Цзинь Лао-цзы шэньхуа юй шэньсянь даоцзю чжи гуаньси (О связях между мифами о Лао-цзы и даосским учением о бессмертии в III—V вв.) // Чжунхуа сюэюань. — № 21. — 1978. — С. 183-204. 李豐楙, 〈魏晉老子神話與神仙道教之關係〉, 《中華學苑》, 21期, 1978, 頁183-204。

Dimitar Minkov

MD, PhD Orthopaedic and Traumatology Specialist
Avis Medica Hospital, Pleven, Bulgaria

COLLAGEN AND BONE STRENGTH: A REVIEW

Abstract

Due to immense development of medical science, there is an increase in longevity and so is the increase in the geriatric population and a number of health-related disorders (such as bone disorders) associated with this population. The bone disorders (such as osteoporosis) are caused due to deterioration of the quality of bone with age. Bones are composed of a number of constituents such as mineral, water, collagen and ions, and the quality of the bone must be determined by the interrelationship of these constituents. Studies have shown that the cross-linking pattern and spatial variations of collagen in a fragile bone are significantly different as compared to the normal bone. This review discusses the contribution of bone collagen in determining the quality of bone. The changes in collagen integrity and architecture due to changes at transcriptional and posttranslational level have been discussed. The association of bone collagen abnormalities with different bone disorders has been described to illustrate the role of collagen in maintaining bone strength.

Bones provide the framework of the body. Bone disorders, such as osteoarthritis and osteoporosis, affect health-related quality of life and have become very common, especially in the globally increasing population of senior citizens. Approximately 50% of postmenopausal women and 25% of men over the age of 50 suffer from osteoporosis [1]. Many co-morbid abnormalities (such as pain, poor coordination, bone fractures, spinal deformity and disability) are associated with these conditions which are considered as a natural consequence of ageing [2-4]. Most of the bone disorders are associated with a reduction in bone mass and changes in bone quality with age [3, 5]. Hence, it is important to understand the factors that contribute to bone quality. It is important to understand if the changes in structural features (bone mass distribution and microarchitecture), or the quantitative changes in the components of bone (minerals (hydroxyapatite), water, ions and collagen) are responsible for deteriorating the quality of bone. If the underlying mechanism of deterioration in bone quality with increasing age is identified, novel therapeutic treatments for bone disorders can be discovered and practiced.

Collagen, the main structural component of the bone (~90%), is a functional protein which provides the matrix for mineralization of bones. Here, we review the published scientific literature to understand the current perception of the role of collagen in determining the bone quality. This may help in understanding if there is a link between collagen synthesis and osteoporotic fractures and if the increased speed of collagen synthesis can increase bone density (reversing osteoporosis) and repair cartilage (healing osteoarthritis).

Molecular changes in bone collagen and bone disorders

Type I collagen is the most dominant in the bones and its synthesis is regulated by two genes: collagen 1 $\alpha 1$ gene (on chromosome 17) and collagen 1 $\alpha 2$ gene (on chromosome 7). Collagen has a triple helical structure and has unique repetitive Gly-X-Y motif, where Y is usually proline. Posttranslational modifica-

tions of the amino acid residues (addition of -OH group to lysine or proline) of collagen have been found to be important for bone formation and remodeling (replacement of older bones with new bones). Over-modification and under-modification of these residues are known to cause bone disorders. For example, over-hydroxylation of the lysine residue of collagen has been shown to be associated with osteogenesis imperfecta and osteoporosis [6-8] while the deficiency in hydroxylation of lysine residues of collagen has been shown to be associated with Ehlers-Danlos syndrome [9]. The connection of these abnormal posttranslational modifications can be explained by structural constraints in a collagen molecule. The different chains of collagen form a nucleus (after hydroxylation) at C-terminal where the assembly of triple helix in a zipper-like fashion occurs [10]. These events (nucleation and zipping) are highly coordinated which creates the structural constraints in a collagen molecule due to which abnormal posttranslational modification or even a single mutation causes total assembly disorder. Studies have shown an association of a single amino acid changing mutation (G844S or G847R or D1441Y) in collagen 1 $\alpha 1$ gene with the lethal genetic bone disorder, osteogenesis imperfecta [11-13].

Moreover, studies have shown that a polymorphism (G $\rightarrow$ T) in regulatory region (Sp1 site) of collagen 1 $\alpha 1$ gene is associated with lower bone mass [14-15]. In these studies, the G/T heterozygotes and the T/T homozygotes were found to have a significantly lower bone mass density as compared to G/G homozygotes. In addition, osteoporosis and wrist fracture was found to be significantly associated with G/T heterozygotes and the T/T homozygotes. Analysis of data shows that the G/T heterozygotes and the T/T homozygotes upregulate the transcription of collagen 1 $\alpha 1$ gene which imbalances the ratio of the two chains ($\alpha 1$ and $\alpha 2$) in the triple helix. This results into the reduced bone integrity leading to increased fracture [16]. However, the association between Sp1 site polymorphism and bone disorder has been found to be inconsistent across studies. The lack of consistency

could be due to the different populations used in different studies. Most of the studies that found a positive association had used western population (especially females). Hence, a larger study with a diverse population (including multiple ethnicities, races, age groups and gender) is required to further confirm the ethnicity/race (or gender) specificity for the association between Sp1 binding site polymorphism and bone mass density/fractures. The knowledge of specific gene sequences that affect collagen integrity can be of immense interest as it may help in genetically targeting people who are at the risk of different bone disorders.

Spatial variations in collagen and fractures

Several studies have suggested that reduced bone quality is usually associated with molecular structural changes in the collagen [17-19]. The structure/quality of collagen (crosslink pattern) has been shown to be influenced by many factors such as posttranslational modification (lysine hydroxylation), mineralization and molecular packing structure [20-22]. It has been observed that the quality of collagen (in terms of the cross-linking pattern) is different in osteoporotic/fragile bone as compared to normal bone [23]. It is well-known that the intermolecular cross-linking of collagen provides strength and viscoelasticity to the bones. Seven major crosslinks have been found in type I collagen of which three are reducible with sodium borohydride. In their study, Paschalis and colleagues [23] examined bone matrix at bone forming trabecular surface and found that the ratio of non-reducible to reducible collagen crosslink was distinctively higher (than the normal) in osteoporotic/fragile bones. This abnormal ratio was found in all the specimen of studied groups (irrespective of gender and bone mass density). This suggests that collagen is a better predictor of bone quality than bone mass density.

Collagen content and bone strength

A study on the relationship of human tibial trabecular bone strength with age suggested that collagen density (amount of collagen in the bone) can be the best predictor of bone loss while collagen content (collagen in the unit dry weight) can be the best predictor of the strain (at which the bone may fail) [24]. In this study, collagen density was found to vary with failure energy. The collagen content was found to decrease with age which is in agreement with the study of Bailey and colleagues [5]. The decreased collagen content may indicate increased bone mineralization, which is known to increase fracture stress. Another study has suggested that inter-molecule and intra-molecule sacrificial bonds are found in collagen which is responsible for the toughness of bone [25]. These studies suggest that collagen has critical structural and functional properties that decide the total strength as well as the local stress and strain of the bone.

The effect of damaging collagen by using radiation technique has been studied and it has been observed that degraded collagen makes bones brittle and chalklike [26]. Further, quite a few animal studies have indicated a relationship between bone strength (in terms of ultimate tensile stress and elasticity) and

collagen fiber orientation [27, 28]. In these studies, longitudinally oriented collagen fibers were found to be associated with greater strength and remodeling was found to be associated with more transverse collagen. This finding was in line with the original Gebhardt's hypothesis that originated in 1905. According to this hypothesis, the direction of collagen fiber in a bone is a structural response to the mechanical load. Usually, the collagen fiber gets oriented in parallel to the mechanical load axis to withstand the tensile strain. However, this finding was not consistent across the studies [29]. The discrepancy could be due to the different bone samples from different animals. Further studies in this direction with the human sample can confirm or discard the hypothesis.

Use of collagen in bone disorder therapy

The current bone antiresorptive therapies (to treat osteoporosis) use bone resorption markers to monitor the response to the treatment. Since collagen is in abundance in bones, the bone resorption markers are specific to the bone collagen metabolism. The release of fragments such as cross-linked N-telopeptides of type I bone collagen is being successfully exploited to measure bone resorption and effect of antiresorptive therapy [30]. Further, new diagnostics and therapeutics can be developed based on the assay of Babraj and colleagues [31] that showed that bone collagen synthesis is a nutritionally modulated process. Therefore, the rapid collagen synthesis can be measured in a patient through this assay to test the efficacy of a novel pharmaceutical agent for reversing bone disorders like osteoporosis.

In summary, collagen is associated in many ways to the quality of bone. All the evidence showing the association of collagen abnormalities with bone disorders indicate that collagen has an important role in maintaining strength, elasticity, stability and integrity of bones. Any change in collagen property may disturb the synergy among different components of bone affecting bone mechanics. Further studies will provide deeper insight into the association of bone collagen structure and genetic composition with different types of bone disorders. Future studies will have to consider regulation of collagen organization and type of alterations in the organization. Additional understanding of collagen synthesis, distribution and development of collagen cross-links within bones with all the players participating in bone formation and resorption process will help in the critical evaluation of current medical practices which in turn will result in improved diagnostics and therapeutics for bone disorders.

References

7. Ritchie RO, Buehler MJ, Hansma P. Plasticity and toughness in bone. *Phys Today*. 2009 Jun 1;62(6):41-7.
8. Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *Journal of clinical investigation*. 1988 Jun;81(6):1804.
9. Kiebzak GM. Age-related bone changes. *Experimental gerontology*. 1991 Dec 31;26(2):171-87.
10. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical

compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *Journal of biomechanics*. 2008 Dec 31;41(2):438-46.

11. Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, Mansell JP, Thomsen JS, Mosekilde L. Age-related changes in the biochemical properties of human cancellous bone collagen: relationship to bone strength. *Calcified tissue international*. 1999 Sep 1;65(3):203-10.

12. Kirsch E, Krieg T, Remberger K, Fendel H, Bruckner P, Muller PK. Disorder of collagen metabolism in a patient with osteogenesis imperfecta (lethal type): increased degree of hydroxylation of lysine in collagen types I and III. *European Journal of Clinical Investigation*. 1981 Feb 1;11(1):39-47.

13. Bailey AJ, Wotton SF, Sims TJ, Thompson PW. Post-translational modifications in the collagen of human osteoporotic femoral head. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992 Jun 30;185(3):801-5.

14. Köwitz J, Knippel M, Schuhr T, Mach J. Alteration in the extent of collagen I hydroxylation, isolated from femoral heads of women with a femoral neck fracture caused by osteoporosis. *Calcified tissue international*. 1997 Jun 1;60(6):501-5.

15. Pinnell SR, Krane SM, Kenzora JE, Glimcher MJ. A heritable disorder of connective tissue: hydroxylysine-deficient collagen disease. *New England Journal of Medicine*. 1972 May 11;286(19):1013-20.

16. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2003 Mar 1;14(3):35-42.

17. Pack M, Constantinou CD, Kalia K, Nielsen KB, Prockop DJ. Substitution of serine for alpha 1 (I)-glycine 844 in a severe variant of osteogenesis imperfecta minimally destabilizes the triple helix of type I procollagen. The effects of glycine substitutions on thermal stability are either position of amino acid specific. *Journal of Biological Chemistry*. 1989 Nov 25;264(33):19694-9.

18. Wallis GA, Starman BJ, Schwartz MF, Byers PH. Substitution of arginine for glycine at position 847 in the triple-helical domain of the alpha 1 (I) chain of type I collagen produces lethal osteogenesis imperfecta. Molecules that contain one or two abnormal chains differ in stability and secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 1990 Oct 25;265(30):18628-33.

19. Pace JM, Chitayat D, Atkinson M, Wilcox WR, Schwarze U, Byers PH. A single amino acid substitution (D1441Y) in the carboxyl-terminal propeptide of the pro α 1 (I) chain of type I collagen results in a lethal variant of osteogenesis imperfecta with features of dense bone diseases. *Journal of medical genetics*. 2002 Jan 1;39(1):23-9.

20. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I α 1 gene. *Nature genetics*. 1996 Oct 1;14(2):203-5.

21. Gerdhem P, Brändström H, Stiger F, Obrant K, Melhus H, Ljunggren Ö, Kindmark A, Åkesson K.

Association of the collagen type 1 (COL1A 1) Sp1 binding site polymorphism to femoral neck bone mineral density and wrist fracture in 1044 elderly Swedish women. *Calcified tissue international*. 2004 Mar 1;74(3):264-9.

22. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *The Journal of clinical investigation*. 2001 Apr 1;107(7):899-907.

23. Oxlund H, Mosekilde L, Ortoff G. Alterations in the stability of collagen from human trabecular bone with respect to age. *Osteoporosis*. 1987;1:313-6.

24. Shapiro JR, Burn VE, Chipman SD, Velis KP, Bansal M. Osteoporosis and familial idiopathic scoliosis: association with an abnormal alpha 2 (I) collagen. *Connective tissue research*. 1989 Jan 1;21(1-4):117-24.

25. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annual review of biochemistry*. 1995 Jul;64(1):403-34.

26. Yamauchi M, Katz EP, Mechanic GL. Intermolecular crosslinking and stereospecific molecular packing in type I collagen fibrils of the periodontal ligament. *Biochemistry*. 1986 Aug;25(17):4907-13.

27. Otsubo K, Katz EP, Mechanic GL, Yamauchi M. The COOH terminal locus of free aldehyde in bone collagen: The loss of crosslinking connectivity with mineralization. *Biochemistry*. 1992;31:396-402.

28. Uzawa K, Grzesik WJ, Nishiura T, Kuznetsov SA, Robey PG, Brenner DA, Yamauchi M. Differential Expression of Human Lysyl Hydroxylase Genes, Lysine Hydroxylation, and Cross-Linking of Type I Collagen During Osteoblastic Differentiation In Vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999 Aug 1;14(8):1272-80.

29. Paschalis EP, Shane E, Lyrithis G, Skarantavos G, Mendelsohn R, Boskey AL. Bone fragility and collagen cross-links. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Dec 1;19(12):2000-4.

30. Ding M, Dalstra M, Danielsen CC, Kabel J, Hvid I, Linde F. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone. *Bone & Joint Journal*. 1997 Nov 1;79(6):995-1002

31. Thompson JB, Kindt JH, Drake B, Hansma HG, Morse DE, Hansma PK. Bone indentation recovery time correlates with bond reforming time. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):773-6.

32. Currey JD. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporosis International*. 2003 Sep 1;14:S29-36.

33. Riggs CM, Vaughan LC, Evans GP, Lanyon LE, Boyde A. Mechanical implications of collagen fibre orientation in cortical bone of the equine radius. *Anatomy and embryology*. 1993 Mar 1;187(3):239-48.

34. Martin RB, Lau ST, Mathews PV, Gibson VA, Stover SM. Collagen fiber organization is related to mechanical properties and remodeling in equine

bone. A comparison of two methods. Journal of biomechanics. 1996 Dec 31;29(12):1515-21.

35. McMahon JM, Boyde A, Bromage TG. Pattern of collagen fiber orientation in the ovine calcaneal shaft and its relation to locomotor-induced strain. The Anatomical Record. 1995 Jun 1;242(2):147-58.

36. Eastell R, Mallinak N, Weiss S, Ettinger M, Pettinger M, Cain D, Flessland K, Chesnut C.

Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. 2000 Mar 1;15(3):594-8.

37. Babraj JA, Smith K, Cuthbertson DJ, Rickhuss P, Dorling JS, Rennie MJ. Human bone collagen synthesis is a rapid, nutritionally modulated process. Journal of Bone and Mineral Research. 2005 Jun 1;20(6):930-7.

Ermilov V.V.

*Doctor of medicine, professor of the department of forensic medicine
FSBEI HE VolgSMU MOH Russia*

Bukatin M.V.

*Cand. of medicine, ass. prof. of the department of fundamental medicine and biology
FSBEI HE VolgSMU MOH Russia*

Kolobrodova N.A.

*Cand. of medicine, senior researcher of the laboratory of genomics and proteomics
SBI Volgograd Medical Scientific Center*

Kuznetsova O.Yu.

*Cand. of biological sciences, assistant of the department of fundamental medicine and biology
FSBEI HE VolgSMU MOH Russia*

Chulkov O.D.

*Assistant of the department of operative surgery and topographical anatomy
FSBEI HE VolgSMU MOH Russia*

Ермилов Виктор Владимирович

*доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России*

Букатин Михаил Владимирович

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фундаментальной медицины и биологии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России*

Колобродова Наталья Александровна

*кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории геномных и протеомных исследований
ГБУ ВМНЦ*

Кузнецова Ольга Юрьевна

*кандидат биологических наук, ассистент кафедры
фундаментальной медицины и биологии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,*

Чулков Олег Дмитриевич

*ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России*

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND CYTOLOGICAL FEATURES OF OPHTHALMODIROFILARIASIS

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОДИРОФИЛЯРИОЗА

Summary: Investigation of clinical and morphological features and their dynamic alterations in affected eye and orbital tissues in ophtalmodirofilariasis revealed its main clinical and morphological characteristics. Additionally, the role of *D. repens* in development of inflammatory pathologies of anterior eye chamber was defined. Approaches for cytological diagnostics of ophtalmodirofilariasis were found, and cytological morphometric criteria for conjunctival dirofilariasis were developed.

Keywords: ophtalmodirofilariasis, conjunctival dirofilariasis, cytological diagnostics.

Аннотация: В ходе изучения клинико-морфологических особенностей и динамики морфологических изменений в пораженных тканях глаза и орбиты при офтальмодирофиляриозе выявлены его основные клинико-морфологические особенности и определена роль *D. Repens* в развитии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза. Установлены возможности цитологической диагностики офтальмоди-

рофиляриоза и выработаны цитологические морфометрические критерии дирофиляриозного конъюнктивита.

Ключевые слова: офтальмодирофиляриоз, дирофиляриозный конъюнктивит, цитологическая диагностика.

Дирофиляриозы – тканевые зоонозные гельминтозы, вызываемые нематодами, относящимися к роду *Dirofilaria*. Заболевание характеризуется трансмиссивной передачей, медленным развитием, длительным течением и очаговым распространением. Заражение как животных, так и человека происходит при укусах инфицированных комаров рода *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*. Дирофиляриоз эндемичен не только для территорий с теплым и влажным климатом, но и для многих стран умеренного климата, в последние годы их ареал расширяется в северном направлении.

Анализ заболеваемости паразитарными болезнями жителей города Волгограда и Волгоградской области за последние 10 лет показал, что все

большее распространение приобретает дирофиляриоз, ранее не типичное для Волгоградского региона заболевание [1, 2-7].

Эту инвазию у человека, распространяющуюся параллельно с инвазией у собак, в настоящее время в соответствии с современной терминологией можно рассматривать как «возникающую инфекцию», которая либо неожиданно появилась в популяции человека, либо быстро расширяет свое присутствие с соответствующим возрастанием количества случаев заболеваний.

Первый случай дирофиляриоза в городе Волгограде был описан офтальмологом, профессором Водовозовым А.М. в 1971 году (рис. 1, 2) [2, 739-741].

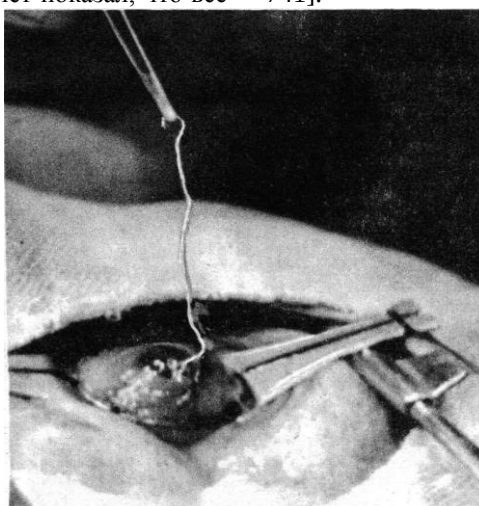


Рис. 1. Хирургическое удаление гельминта из глаза профессором Водовозовым А.М.

Гельминт *Dirofilaria repens* был обнаружен в стекловидном теле и склере глаза, при этом нематода была удалена с сохранением глаза и зрения. В дальнейшем, на протяжении ряда лет регистриро-

вали единичные случаи заболевания подкожным дирофиляриозом людей, однако, начиная с 2001 года наблюдается неуклонный рост числа заболевших среди жителей Волгоградского региона.

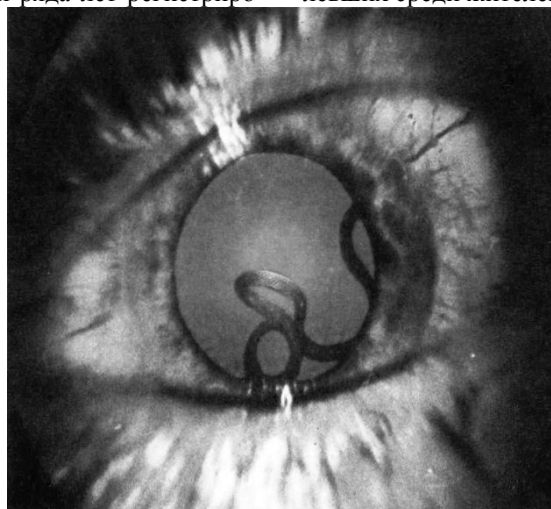


Рис. 2. *Dirofilaria repens* в стекловидном теле (снято аппаратом для фотографирования глазного дна, наблюдение проф. Водовозова А.М.).

Заражение домашних животных новыми видами возбудителей паразитарных заболеваний и субклиническое течение инфекции у них способствует завозу возбудителей в новые регионы, что может увеличивать риск инвазирования человека. В связи с этим представляет особый интерес изучение клинико-морфологических особенностей и динамики морфологических изменений в пораженных тканях и органах человека и собаки при дирофиляриозе с уточнением патогенетических механизмов, путей распространения инфекции в организме, с установлением возможностей цитологической диагностики.

Учитывая, что дифференциальная диагностика конъюнктивитов представляет собой весьма актуальную проблему, представляется целесообразным указать основные этиологические факторы воспалительных заболеваний переднего отдела глаза, и в частности – паразитарного характера. В целом, к преобладающим этиологическим факторам воспалительных заболеваний переднего отдела глаза помимо аллергических заболеваний, бактериальных и вирусных инфекций относят паразитирование в веках железницы угревой (*Demodex folliculorum*).

Демодекозный конъюнктивит может протекать в сочетании с воспалительными заболеваниями конъюнктивы другой этиологии, что вызывает определенные сложности в дифференциальной диагностике [3, 461-6; 4, 24; 5, 275-276; 6, 17; 7, 467–470].

Описания особенностей клинического проявления дирофиляриозного конъюнктивита и данных о возможностях количественных цитологических методов дифференциальной диагностики конъюнктивитов вызванных *D. Repens*, микст-инфекционного (*D. Repens* и *D. Folliculorum*) с конъюнктивитами непаразитарной этиологии в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили.

Обобщение известных сведений о демодекозе показало, что данная патология является распространенным паразитарным заболеванием человека и животных, характеризуется большим удельным весом в структуре заболеваний переднего отдела глаза. В частности, установлено, что в 80-90% случаев блефароконъюнктивиты являются демодекозными [4, 24; 8, 44-45].

Описано 143 вида демодекозных клещей, которые ведут эндопаразитический образ жизни на коже различных животных и человека.

Являясь облигатными паразитами, клещи рода *Demodex* при определенных условиях могут вызывать заболевания кожи и глаз. Forton E. Et al. [3, 461-6] считают, что *D. Folliculorum* присутствуют

на коже у многих здоровых индивидуумов и может играть патологическую роль только при высокой плотности (более 5 клещей/см².) на ее поверхности. С кожи лица клещи быстро распространяются на кожу век, однако в ресничных фолликулах век *D. Folliculorum* обнаруживается реже, чем на коже лица [5, 276-278]. При воспалительных заболеваниях переднего отдела глаза частота обнаружения демодекса на ресницах возрастает по сравнению со здоровыми лицами. Так у пациентов с хроническим блефаритом и блефароконъюнктивитом она равна 39-88% [4, 24].

Ф.Д. Примаков [9, 120-121] выявил *D. Folliculorum* на ресницах при хроническом блефарите и блефароконъюнктивите у 70,4% больных, чешуйчатом блефарите – у 10,3%, множественных халязионах – у 66%, эписклеритах – у 75%, краевых кератитах – у 63,6%.

Материалы и методы

Было изучено 49 историй болезни, 11 амбулаторных карт. При их анализе учитывали пол, возраст, место проживания, дату начала заболевания и его симптомы, первичное обращение к специалисту, клинический и гистологический диагнозы с учетом пересмотров гистологических препаратов, данные хирургического, офтальмологического и лабораторного исследования, вид хирургического вмешательства, предполагаемая длительность инкубационного периода, особенности извлечения гельминта и его паразитологического изучения, особенности течения и продолжительности заболевания, семейный анамнез, эпидемиологические особенности. В 43% зарегистрированных у человека случаев заболевания приходится на дирофиляриоз органов зрения – офтальмодирофиляриоз.

В целях дифференциальной диагностики конъюнктивитов дирофиляриозной, демодекозной, микст-инфекционной (*D. Repens* и *D. Folliculorum*) и аллергической этиологии нами был проведен количественный цитологический анализ клеточной реакции, количественный цитологический анализ дистрофических эпителиоцитов, слизистых нитей и бокаловидных клеток (рис. 3) в мазках с конъюнктивы больных людей дирофиляриозным (*D. Repens*), демодекозным (*D. Folliculorum*), микст-инфекционным (*D. Repens* и *D. Folliculorum*) и аллергическим конъюнктивитами, а также собак с наличием и отсутствием микрофилярий в крови. Были исследованы мазки с конъюнктивы 16 больных дирофиляриозным, 16 – демодекозным, 8 – микст-инфекционным и 16 – аллергическим конъюнктивитами, а также 16 собак с наличием микрофилярий в крови и 10 собак без микрофилярий в крови. Для этого нами был разработан алгоритм цитологического исследования (табл. 1).

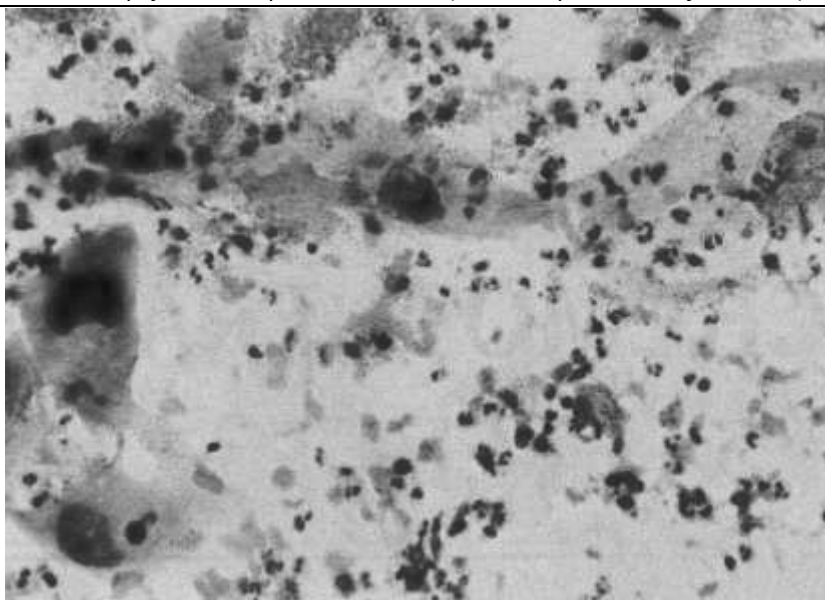


Рис. 3. Дистрофические эксфолиативные эпителиоциты с большим количеством фрагментов клеточного детрита и полиморфноядерных лейкоцитов в мазке с конъюнктивы больного микст-инфекционным конъюнктивитом (*D. Repens*, *D. Folliculorum*). Окраска по Романовскому-Гимзе $\times 250$.

У больных демодекозным и микст-инфекционным конъюнктивитами подсчитывалось общее количество клещей (акарограмма), которое колебалось от 4 до 8 на шести ресницах. Такая акарограмма расценивалась как патологическая (допустимой нормой считается один клещ на двух

ресницах) [7, 467–470].

Анализ данных проводился с использованием статистической программы Statistica 6.0. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Таблица 1.

Алгоритм цитологического исследования мазков с конъюнктивы и ресничек век (В.В. Ермилов)

ФИО БОЛЬНОГО _____	ДАТА _____
ВРАЧ _____	
НАПРАВЛЕНИЕ _____	
ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА	
- наличие и характер экссудата (серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический, смешанный); (правый, левый)	
- слизистые нити; (правый, левый)	
- фибриновые нити; (правый, левый)	
- бактерии; (правый, левый)	
- мицелий; (правый, левый)	
- дирофилярии; (правый, левый)	
- демодекс (в мазке, на ресничках век); (правый, левый)	
- клеточный детрит; (правый, левый)	
- псевдомембрана; (правый, левый)	
- наличие воспалительных клеток (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты); (правый, левый)	
- наличие гигантских и синтициальных многоядерных клеток; (правый, левый)	
- наличие дистрофических или некротизированных эпителиоцитов (вакуолизация ядра, вакуолизация цитоплазмы, кариопикноз, кариорексис, кариолизис, фрагментация ядра); (правый, левый)	
- явления кератинизации; (правый, левый)	
- наличие патологических включений в ядре или в цитоплазме (кокки, инициальные или элементарные тельца, вирусные тельца); (правый, левый)	
- изменения ядерно-цитоплазматического отношения; (правый, левый)	
- гиперактивные бокаловидные клетки; (правый, левый)	

Результаты и обсуждение

Клинико-морфологический анализ офтальмодирофиляриоза у 26 больных показал следующее. Дирофиляриоз в глазной практике чаще встречается

у женщин (59%), чем у мужчин – (41%). Поражаются *D. Repens* веки, конъюнктура, передняя камера глаза, орбитальная ткань. Наиболее частая локализация гельминтов у больных дирофиляриозом

зом отмечается под кожей век или под конъюнк- тивой (табл. 2).

Таблица 2.

Клинико-морфологическая характеристика офтальмофиляриоза человека в офтальмологической практике Волгоградского региона

Количество случаев	Локализация гельминта	Симптомы, клинические проявления	Первичный клинический диагноз	Морфологическая характеристика (длина в см)
11	Веко	Опухолевидное образование на веке, покраснение, припухлость, ощущение жжения и движущегося инородного тела, боль, хемоз, конъюнктивит.	Халязион, рецидивирующий ячмень, аллергический отек века, абсцесс, новообразование	7,7-13 Неполовозрелая самка <i>D. Repens</i> . Гранулематозное воспаление вокруг неполовозрелой самки <i>D.repens</i>
11	Конъюнктура	Зуд, боль, ощущение сухости и жжения в глазу, гиперемия, хемоз, конъюнктивит.	Конъюнктивит, Дирофиляриоз?	7-14 Неполовозрелая самка <i>D. Repens</i>
4	Орбитальная ткань	Боль в глазном яблоке, опухолевидное образование в области орбиты глаза.	Новообразование орбиты, экзофтальм, тенонит, терминальная глаукома	Гранулематозное воспаление вокруг погибшей особи <i>D. Repens</i> с обызвествлением и образованием соединительнотканной капсулы

При поражении *D. repens* век развивается гиперемия, отек, пастозность, малоподвижность, боль в покое и при пальпации, иногда зуд и слезотечение, птоз, блефароспазм, хемоз, ощущение инородного тела. Под кожей образуется опухолевидное образование, протекающее чаще всего под маской халязиона, рецидивирующего ячменя, абсцесса, новообразования века. При поражении *D. repens* конъюнктивы (пример 1), как следствие миграции гельминта отмечаются воспалительные явления, слезотечение, хемоз, зуд, сильные боли. Конъюнктура часто гиперемирована, отечна, через нее может просматриваться извитое тело нитевидного гельминта. В большинстве случаев все перечисленные симптомы исчезали, после того как гельминт мигрировал в другие структурные элементы глаза или удалялся хирургически.

Результаты паразитологического и морфологического исследования извлеченного гельминта показали следующее. Размеры удаленного хирургическим путем живого гельминта колебались от 7 до 14 см. В нескольких случаях удавалось извлечь лишь фрагменты паразита. При гистологическом исследовании в световом микроскопе под малым ($\times 100$) и большим увеличением ($\times 400$) поперечных срезов нематод и идентификации их до рода *Dirofilaria* по кутикулярным «шипам», соответствующим вершинам продольных кутикулярных гребней на теле паразита во всех исследуемых случаях была идентифицирована неполовозрелая самка *D. repens*. Поражение передней камеры глаза возникает при проникновении в нее дирофилярии, которую обнаруживают офтальмологи по характерным движениям.

*Пример 1. Больная С., 50 лет обратилась к офтальмологу с жалобами на припухлость, покраснение, зуд, чувство инородного тела с признаками шевеления и боли в правом веке. Из анамнеза известно, что несколько дней тому назад появилась периодически возникающая пульсирующая боль и опухолевидное образование в области правого верхнего века, которое мигрировало сначала на переносицу, а затем на левое веко и опять сместилось на правое веко. При исследовании – острота зрения обоих глаз 1,0 отмечался отек верхнего правого века, незначительная гиперемия, умеренная отечность конъюнктивы глаза. Предварительно был поставлен диагноз – дакриоцистит. На следующий день при биомикроскопическом исследовании под конъюнктивой был обнаружен нитевидный, двигающийся розовато-белого цвета червь. Роговица и среды прозрачны, глазное дно без патологии. Под операционным микроскопом и местной анестезией произведен разрез конъюнктивы и теноновой капсулы длиной 5 мм в верхненаружном отделе глаза. С помощью пинцета извлечен круглый, шевелящийся гельминт розовато-белого цвета длиной 11 см. Гельминт был помещен в стерильный бикс для последующей идентификации. При исследовании гельминта идентифицирована неполовозрелая самка *Dirofilaria repens*. На конъюнктивальную рану был наложен непрерывный шов. Проведено местное противовоспалительное лечение.*

В четырех случаях частично обызвествленный гельминт был обнаружен в орбитальной ткани (пример 2). В двух из четырех случаев поражения тканей орбиты была произведена энуклеация глаза

из-за необратимых изменений в структурных элементах глазного яблока. Ни в одном из 4 наблюдений поражения *D. repens* орбитальной ткани клинический диагноз диروفилариоза поставлен не был, что свидетельствует о недостаточной информативности и настороженности врачей-офтальмологов по данному заболеванию, хотя врач этой специальности по частоте первичного обращения больных к специалисту стоит на втором месте после хирурга. У таких больных регистрировались клинические проявления терминальной глаукомы, абсцесса, новообразования орбиты, конъюнктивита со снижением остроты зрения.

Пример 2. Б-й В. проживающий в пос. Елань Волгоградской области, был направлен в ОКБ по поводу абсцесса верхнего века правого глаза. При поступлении верхнее веко отечно, гиперемировано, на ощупь плотное без признаков флюктуации. Под кожей у внутреннего угла около верхнего края орбиты имеется плотная опухоль, не спаянная с кожей, вытянутой формы. Операция проведена под эндотрахеальным наркозом, разрезом параллельно верхнему краю орбиты длиной 3 см выделен леватор верхнего века и передняя часть новообра-

зования, задняя часть опухоли плотно спаяна с хрящом верхнего века. Тупо и остро выполнено отделение образования от хряща. Фиброзный тяж, идущий от капсулы во внутренний отдел орбиты, отсечен в наиболее возможном объеме без проникновения в полость орбиты.

Заживление первичным натяжением. При гистологическом исследовании выявлено гранулематозное воспаление (фиброзная гранулема) вокруг неполовозрелой женской особи диروفилариоза.

Гистологическое исследование показало, что поражению *D. repens* тканей глазницы способствует образование гранулемы вокруг гельминта с последующим формированием соединительнотканной капсулы (рис. 4), что приводит к сдавлению глазного яблока с развитием в его структурных элементах дистрофических, атрофических, воспалительных изменений, сопровождаемых экзофтальмом, тенонитом, конъюнктивитом, диплопией. В одном случае выраженное обызвествление, склероз и гиалиноз, затрудняли идентификацию, в связи с чем был выставлен предположительный диагноз.



Рис. 4. Гранулематозное воспаление вокруг неполовозрелой особи женского пола *Dirofilaria repens*. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

В нескольких случаях несвоевременного удаления гельминта локализующегося под кожей век развился абсцесс (рис. 5), из которого вместе с гноем и некротизированной тканью удалялось нитевидное образование или его фрагменты, а в многослойном плоском эпителии кожи века в месте миграции гельминта обнаруживались явления ги-

перкератоза (рис. 6), акантоза и формирование петрификатов. У преобладающего большинства больных офтальмодирофиляриозом отсутствовал продромальный период, а в случаях поражения *D. repens* орбитальной ткани, отмечался длительный инкубационный период от двух месяцев до одного года.

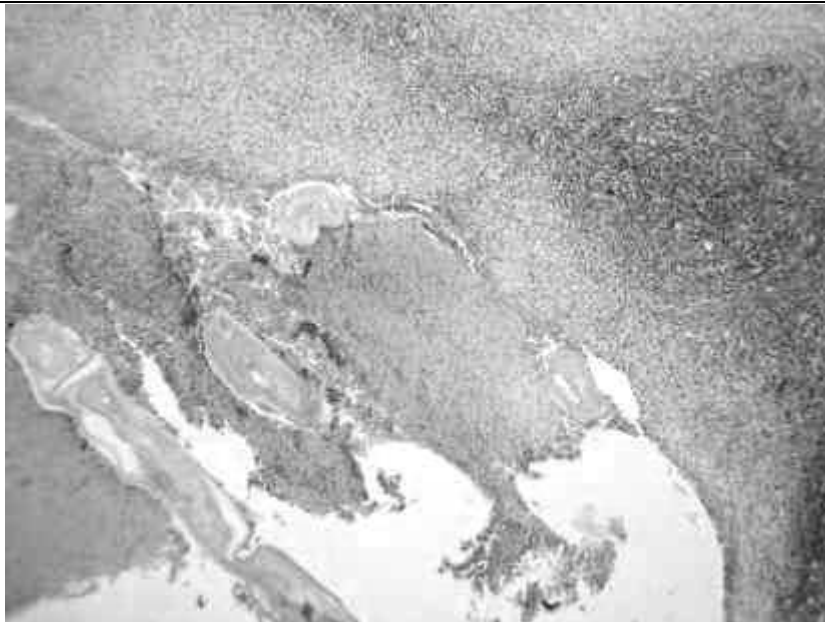


Рис. 5. Формирование абсцесса вокруг погибающего гельминта *D. gerens*. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.



Рис. 6. Кератинизация эпителиоцитов с кариопикнозом и гиперхроматозом ядер в мазке с конъюнктивы больного с диروفилариозным конъюнктивитом. Синдром «сухого глаза». Окраска по Романовскому-Гимзе $\times 400$.

Как показали наши исследования, такое паразитарное заболевание, как офтальмодирофиляриоз, занимает важное место среди воспалительных заболеваний переднего отдела глаза, в том числе и таких как диروفилариозный конъюнктивит. *D. gerens*, являясь факультативным паразитом конъюнктивы человека и собак, в определенных условиях может вызвать развитие воспалительных процессов в конъюнктиве.

Наиболее наглядно клеточную реакцию конъюнктивы удалось проследить, рассматривая

различные клеточные популяции и их количественные и качественные изменения.

Морфометрическое исследование содержания нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов в мазке с конъюнктивы больных с исследуемыми нами конъюнктивитами, а также собак с наличием и отсутствием микрофилярий позволило выявить следующие цитологические особенности (табл. 3).

Таблица 3.

Количественный анализ клеточной реакции конъюнктивы людей, больных конъюнктивитами различной этиологии и собак с наличием и отсутствием микрофилярий в крови ($p < 0,05$).

Конъюнктура	Нейтро- филы	Эозино- филы	Базофи- лы	Лимфо- циты	Плазмати- ческие клетки	Гистио- циты
У человека с дирофиля- риозом	$1,7 \pm 0,2$	$0,10 \pm 0,06$	$0,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,14$
У человека с демодеко- зом	$6,0 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,08$	$2,6 \pm 0,72$	$4,2 \pm 1,2$	$7,6 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,22$
У человека с <i>D.repens</i> и <i>D.folliculorum</i>	$9,8 \pm 2,83$	$2,3 \pm 0,6$	$4,1 \pm 1,2$	$5,8 \pm 0,24$	$7,2 \pm 1,03$	$7,9 \pm 1,6$
У человека с аллергиче- ским конъюнктивитом	$0,7 \pm 0,4$	$4,4 \pm 1,3$	$7,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,7$
У собаки с микрофиля- риями в крови	$1,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,7$	$6,2 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,08$	$2,4 \pm 1,04$	$0,4 \pm 0,3$
У собаки без микрофи- лярий в крови	$1,0 \pm 0,06$	$0,1 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,3$	$0,15 \pm 0,05$	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,14$

Проведенный нами морфометрический анализ позволил выявить количественную неоднородность исследуемых клеточных популяций (табл. 4).

Таблица 4.

Количественный анализ дистрофических эпителиоцитов, слизистых нитей и бокаловидных клеток в мазке с конъюнктивы людей, больных конъюнктивитами различной этиологии, и собак с наличием и отсутствием микрофилярий в крови ($p < 0,05$).

Конъюнктура	Дистрофические эпителиоциты (кариопикноз, кариорексис, кариолизис, фрагментация ядра, вакуолизация, кератинизация)	Слизистые нити	Бокаловидные клетки
У человека с дирофиля- риозом (<i>D. repens</i>)	$4,2 \pm 0,4$	$1,55 \pm 0,8$	$0,15 \pm 0,05$
У человека с демодеко- зом (<i>D. folliculorum</i>)	$2,4 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,3$
У человека с <i>D.repens</i> и <i>D. folliculorum</i>	$2,9 \pm 0,03$	$6,2 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,13$
У человека с аллергиче- ским конъюнктивитом	$1,50 \pm 0,7$	$9,7 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,3$
У собаки с микрофиля- риями в крови	$1,75 \pm 0,35$	$7,0 \pm 0,5$	$3,15 \pm 1,6$
У собаки без микрофи- лярий в крови	$0,5 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,73$	$0,2 \pm 0,1$

Таким образом, при количественном анализе нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, дистрофических эпителиоцитов, слизистых нитей и бокаловидных клеток в мазке с конъюнктивы больных людей дирофиляриозным, демодекозным, микстинфекционным, аллергическим конъюнктивитами и собак с наличием и отсутствием микрофилярий в крови, были выявлены как качественные, так и количественные цитологические особенности клеточной воспалительной реакции и проведены клинико-цитологические параллели при воспалитель-

ных заболеваниях конъюнктивы людей и собак.

Заключение

Нами доказано, что *D. repens*, являясь факультативным паразитом конъюнктивы, структурных элементов века и тканей орбиты человека, вызывает воспалительный процесс в конъюнктиве – дирофиляриозный конъюнктивит, который характеризуется цитологическим своеобразием. Живая или погибшая неполовозрелая самка *D. repens* располагаясь в процессе миграции в подэпителиальном или глубоком слое конъюнктивы века и глазного яблока, в других структурных элементах

века и в меньшей степени в тканях орбиты вызывает своеобразную клеточную реакцию.

Выработанный нами алгоритм цитологического исследования мазка с конъюнктивы больных конъюнктивальным дирофиляриозом позволил выявить следующее. При дирофиляриозном конъюнктивите в серозном экссудате отмечается значительное преобладание по сравнению с другими исследуемыми конъюнктивитами дистрофически измененных эпителиоцитов (кариопикноз, кариорексис, кариолизис, фрагментация ядра), с выраженными явлениями кератинизации, уменьшением ядерно-цитоплазматического отношения. Конъюнктивит, вызванный *D. repens* характеризуется наименьшей плотностью бокаловидных клеток и наименьшим содержанием эозинофилов и базофилов в клеточных популяциях конъюнктивальной полости, что позволяет не связывать развитие воспаления при конъюнктивальном дирофиляриозе с гиперсенситизацией, которая проявляется аллергическими реакциями.

На основании приведенных данных представляется возможным использование в качестве диагностических цитологических критериев дирофиляриозного конъюнктивита таких признаков, как повышенное содержание дистрофических эксфолиативных конъюнктивальных эпителиоцитов с выраженными явлениями кератинизации, с уменьшением ядерно-цитоплазматического отношения, уменьшение плотности бокаловидных клеток, наименьшее содержание эозинофилов и базофилов в клеточных популяциях конъюнктивальной полости. Перечень выше перечисленных цитологических признаков укладывается в понятие синдрома «сухого глаза» используемого в офтальмологической терминологии и описанного при гиповитаминозах А и В и некоторых системных заболеваниях. Развитие синдрома «сухого глаза» как осложнения дирофиляриозного конъюнктивита и микст-инфекционного (*D. repens* и *D. folliculorum*) блефароконъюнктивита на наш взгляд можно объяснить нарушением секреторной функции слезных и мейбомиевых желез, повышением испаряемости прекорнеальной слезной пленки,

развившихся вследствие миграции гельминта в подэпителиальном и глубоком слое конъюнктивы век и глазного яблока.

Список литературы:

1. Ермилов В.В., Воробьев А.А., Черников М.В., Смирнов А.В., Должиков А.А., Сафронова Е.Ю. Дирофиляриоз в Волгоградском регионе. Волгоград, Изд. ВолГМУ, 2010. – 108с.
2. Водовозов А.М., Ярулин Г.Р., Дьяконова С.В. Круглый червь (*Dirofilaria repens*) в стекловидном теле человека // Мед. паразитол. – 1971. – №6. – С. 739-741.
3. Forton E., Seys B., Marshal J.L., Song A.M. Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy // Br. J. Dermatol.-1998.-Vol 138.-№3.-P.461-6. DOI:10.1046/j.1365-2133.1998.02125.x
4. Розко Т.Е. Клинические особенности, диагностика и лечение блефароконъюнктивитов демодекозной этиологии: Автореф. Дис. канд.мед.наук. Красноярск. – 2003. – С. 24.
5. Завьялова Н.А., Васильева А.М., Кочеткова Л.Ю. О заболеваниях век и переднего отдела глазного яблока в связи с клещевой инвазией (демодекозом) // Офтальмологический журнал. – 1998. – № 5. – С. 275-278.
6. Зацепина Н.Д., Майчук Ю.Ф., Семенова Г.Я. Поражение глаз при демодекозе: Метод. Рекомендации. – М. 1983. – 17 С.
7. Clifford C.W, Fulk G.W. Association of Diabetes, Lash Loss, and Staphylococcus aureus with Infestation of Eyelids by Demodex folliculorum (Acari: Demodicidae). Journal of Medical Entomology [Internet]. Oxford University Press (OUP); 1990 Jul 1;27(4):467–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/27.4.467>.
8. Гумерова Е.И. Лабораторно-диагностические критерии демодекоза глаз // Вопросы офтальмологии. Юбилейная уч.-практич. конф.: Материалы. – Омск, 2002. – Вып. 4. – С. 44-45.
9. Примаков Ф.Д. Демодекоз глаз // Офтальмологический журнал. – 1987. – №3. – С. 120-121.

Jusupova A.T.¹, Solodovnikova I.A.²

¹Neurology and Medical Genetics Department of Kyrgyz State Medical Academy

²Neurology Department of Odessa National Medical University.

Жусупова А.Т.¹, Солодовникова Ю.А.²

¹Кафедра неврологии с курсом медицинской генетики Кыргызской Государственной Медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

²Кафедра неврологии Одесского Национального Медицинского Университета.

SYMPTOMATIC EPILEPSY IN ADULTS OF BISHKEK. СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г.БИШКЕК.

Summary: Epilepsy is one of the most common chronic neurological disease, which manifests itself in the form of recurrent seizures. Symptomatic epilepsy develops in case of brain damage or metabolic disorders, as well as a number of other diseases. This study examined the clinical and semiotic particular the main socio-epidemiological parameters, diagnostic and especially treatment of symptomatic epilepsy.

Key words: symptomatic epilepsy, type of seizures, diagnostic, antiepileptic therapy

Аннотация: Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний, которое проявляется в виде повторяющихся судорожных приступов. Симптоматическая эпилепсия развивается при повреждении головного мозга или нарушении обмена веществ, а также ряде других заболеваний. В данном исследовании изучали клинико-семиотические особенности, основные социально-эпидемиологические показатели, методы диагностики и особенности лечения симптоматической эпилепсии.

Ключевые слова: симптоматическая эпилепсия, типы припадков, диагностика, антиэпилептическая терапия.

Постановка проблемы: Симптоматические эпилепсии (СЭ) – следствие или проявление других заболеваний, являются наиболее частыми формами эпилепсии у взрослых. Патологический субстрат может быть диффузным (аноксия, метаболические расстройства), мультифокальным (энцефалит, травма), фокальным (абсцесс, фокальная корковая дисплазия). Хотя идентификация типа эпилепсии важна для лечения и прогноза, в некоторых странах эпидемиологические данные могут достичь лишь некоторой точности в данном вопросе. Неточности в установлении этиологии эпилепсии могут возникать вследствие того, что: исследователи не имеют доступа к истории болезни, исследователям не хватает знаний и подготовки по конкретным эпилептическим нозоформам или пациенты не имеют доступа к специализированной помощи, необходимой для конкретного диагноза. В отсутствие подробной, постоянно обновляемой информации и общей классификации, альтернативой является сбор более обобщенных информационных элементов. Как минимум, они включают возраст начала, типичные проявления (типы припадков) и основную причину (этиологический фактор) [1]. Значение известных сегодня этиологических факторов эпилепсии определяется в отечественной и зарубежной литературе, как предрасположенность, поскольку каждый из них создает только предпосылки для развития эпилепсии и повышает риск ее возникновения.

Анализ последних исследований и публикаций. В современной литературе описано более 40 различных форм эпилепсии, 85% эпилепсий манифестируют в детском и юношеском возрасте [2]. СЭ встречается у 46-58% пациентов с эпилепсиями, а если принимать во внимание тот факт, что криптогенные эпилепсии, вероятнее всего, являются тоже симптоматическими, эти показатели достигают практически 80% [3]. По мнению ведущих мировых эпилептологов [4,5] причинами развития эпилепсии в разных возрастах являются: генетические причины (идиопатическая эпилепсия, липидозы, туберозный склероз), врожденные нарушения (нейрофиброматоз, ангиома), гипоксия при рождении (фебрильные судороги), черепно-мозговые травмы, опухоли, инфекционные болезни (менингиты, энцефалиты, паразитарные заболевания), приобретенные расстройства метаболизма, алкоголь, дегенеративные расстройства. Так, по данным американских эпилептологов [6], причинами эпилепсии в США при перинатальных повреждениях эпилепсия наблюдается в 8,0 %, при

травматических повреждениях – в 5,5 %, при сосудистых нарушениях – в 10,9 %, при опухолях – в 4,1 %, при инфекциях – в 2,5 %, при дегенеративных заболеваниях – в 3,5 %.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы: Если в литературе достаточно полно освещены вопросы этиологических причин, вызывающих развитие эпилепсии вообще, то совсем мало указаний на преобладающее значение семиологических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных характеристик СЭ.

Формулирование целей статьи: в связи с вышеизложенным, целью настоящей работы стало изучить этиологические факторы и клинико-семиологические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики, а также особенности лечения пациентов с СЭ.

Изложение основного материала: в соответствии с целью и задачами исследования настоящей работы клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование было проведено 250 пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом: Симптоматическая эпилепсия, на базе отделения неврологии Городской Клинической Больницы №6 г. Бишкек.

Диагноз устанавливался согласно критериям ИЛАЕ (1989), был подтвержден результатами нейрорадиологических и нейрофизиологических методов исследования. Эпилептические приступы были классифицированы согласно Международной классификации эпилептических припадков (ИЛАЕ, 1981 г.), информация о количестве приступов заносилась в специальные для исследования карты пациентов.

Причинно-следственные отношения между предполагаемым этиологическим фактором и наличием эпилептических приступов устанавливались на основе клинических, электроэнцефалографических и нейрорадиологических сопоставлений. Исследование неврологического статуса проводилось по стандартной методике. Для объективизации состояния пациента использовались нейрорадиологические и нейрофизиологические методы исследования.

В исследовании приняли участие 145 мужчин и 105 женщин. Как видно, из таблицы 1 самой частой причиной СЭ была черепно-мозговая травма (ЧМТ), у мужчин (n=73, 68,2%) в 2 раза чаще, чем у женщин (n=34, 31,8%). 12,1% пациентов (n=13) перенесли сотрясение головного мозга. У 18,7% (n=20) пациентов было указание на ушиб головного мозга легкой степени, у 26,2% (n=28) —

на ушиб головного мозга средней степени тяжести, у 43% (n=46) — на ушиб головного мозга тяжелой степени. Наиболее часто ЧМТ встречались

в возрастной группе 30–49 лет и в 2-3 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Таблица 1.

Распределение пациентов по этиологическим факторам

Этиологический фактор	абс. (n=250)	%
Черепно-мозговая травма	107	42,8
Перинатальная патология	33	13,2
Нейроинфекции	18	7,2
Цереброваскулярная патология	61	24,4
Опухоли головного мозга	28	11,2
Хронический алкоголизм	3	1,2

Средний возраст пациентов с посттравматической эпилепсией (ПТЭ) составил 39,84±1,88 лет, средний возраст дебюта эпилепсии — 28,41±2,09 лет, длительность заболевания — 10,81±1,03 лет. При оценке неврологического статуса у 107 больных ПТЭ выявлены: поражение черепных нервов — 25,2% (n=27) случаев, пирамидная недостаточность — 9,3% (n=10), статическая атаксия — 8,4% (n=9), гемипарез — 11,2% (n=12), гемигипестезия — 4,7% (n=5), симптомы орального автоматизма — 3,7% (n=4). У остальных 33 (44%) пациентов отклонений в неврологическом статусе не выявлено. При проведении МРТ головного мозга 107 больным ПТЭ были зарегистрированы изменения: лобно-височной области — 9,5% (n=10), лобно-теменной области — 5,6% (n=6), теменной доли — 5,6% (n=6), теменно-височной области — 8,4% (n=9), затылочной доли — 3,7% (n=4), височной доли — 10,2% (n=11), лобной доли — 17,8% (n=19). Изменения диффузного характера у 6,5% (n=7) больных, у 14% (n=15) больных была обнаружена гидроцефалия, у 18,7% пациентов (n=20) при проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено. При проведении ЭЭГ 107 больным ПТЭ в межприступном периоде на фоне общемозговых изменений были зафиксированы: очаговая эпилептиформная активность (комплексы острая-медленная волна, острая волна) — в 48,6% (n=52) случаев, генерализованная эпилептиформная активность — в 21,5% (n=23), у 29,9% (n=32) пациентов эпилептиформная активность не выявлена. Лобно-долевая локализация эпилептогенного очага зафиксирована в 26,9% (n=14) случаев, височно-долевая — в 13,5% (n=7), лобно-височно-долевая — в 3,8% (n=2), височно-теменно-долевая — в 3,8% (n=2), затылочно-теменно-долевая — в 13,5% (n=7). У 38,5% (n=20) больных локализация эпилептогенного очага была четко определена по стороне, однако идентификация долевой принадлежности была затруднена в связи с тем, что эпилептиформные изменения по данным ЭЭГ захватывали две-три доли полушария. У пациентов с ПТЭ наблюдались простые (22,4%, n=24) и сложные (12,1%, n=13) парциальные приступы, простые и сложные парциальные со вторичной генерализацией (52,3%, n=56), первично генерализованные тонико-клонические приступы (13,1%, n=14). У 75,7% (n=81) больных ПТЭ возникало более 12 приступов в год, у 16,8% (n=18) — 1–12

приступов в год, в медикаментозной ремиссии находились 7,5% (n=8) пациентов.

Монотерапию получали 100 (93,5%) из 107 пациентов с ПТЭ. Наиболее часто назначаемые препараты — соли вальпроевой кислоты и карбамазепин. Среднесуточные дозы при монотерапии: вальпроаты — 896,27±32,86 мг, карбамазепин — 524,66±26,88 мг. При политерапии (6,5%, n=7) средние суточные дозы: карбамазепин — 390±74,2 мг, вальпроаты — 875±198,83 мг, ламотриджин — 25,67±32,67 мг.

Среди них инвалидность 1 гр — 5 (4,7%), 2 гр — 58 (54,2%), 3 гр — 15 (14%), без инвалидности — 29 (27,1%). Причем большинство 2 гр приходилось на тяжелую ЧМТ (n=44, 41,1%)

Вторым, по частоте причиной СЭ была цереброваскулярная патология. Так нами было обследовано 61 пациентов (32 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 18 до 79 лет, страдающих цереброваскулярной патологией с различными типами эпилептических припадков. Среди них 22,9% составляли пациенты, перенесшие ишемический инсульт, 50% составляли больные, перенесшие геморрагический инсульт, 27,1% — больные, страдающие хронической ишемией головного мозга.

В исследуемой группе патогенетические подтипы ишемического инсульта исходя из критериев TOAST были представлены следующим образом: 63,6% пациентов перенесли атеротромботический подтип инсульта, 18,1% — кардиоэмболический, у 9,0% больных был инсульт по типу гемореологической окклюзии и в 9% наблюдений подтип инсульта было сложно верифицировать.

Наиболее частыми факторами риска, ассоциированными с ишемическим поражением головного мозга, являлись артериальная гипертензия — 41,5%, сахарный диабет — 12,5%, сердечно-сосудистые заболевания (нарушение ритма сердца, постинфарктный кардиосклероз) — 37,5%, хроническая ревматическая болезнь сердца — 8,3%.

Этиологические факторы развития геморрагического инсульта распределились следующим образом: гипертоническая болезнь — 41,6%. артериальные аневризмы — 29,2, артерио-венозные мальформации — 29,2%.

Правополушарный (51,4% пациентов) и левополушарный (48,6% пациентов) инсульт среди обследованных пациентов был представлен почти в

одинаковой степени.

При динамической оценке частоты развития эпилептических припадков нами было отмечено, что в основном учащались приступы, развившиеся у пациентов через 7 и более дней после инсульта (45% среди больных с учащением приступов). Урежение припадков чаще наблюдалось у пациентов с наличием эпилептических приступов в де-

бюте инсульта (41% из числа лиц, у которых приступы становились с течением времени более редкими).

Распределение больных с различными типами припадков в зависимости от этиологического фактора сосудистой эпилепсии представлено в таблице 2.

Таблица. 2.

Частота различных типов припадков в зависимости от этиологического фактора сосудистой эпилепсии.

Тип приступов	Ишемический инсульт	Хроническая ишемия мозга	Геморрагический инсульт
Генерализованные	12, 3%	35,5%	14,5%
Простые парциальные	22,7%	13,2%	35,4%
Вторично-генерализованные	29,5%	21,5%	27,8%
Сложные парциальные	16,3%	15,8%	13,8%
Полиморфные	19,2%	14%	8,5%

В исследуемой группе препараты карбамазепина получали 89,6 % пациентов, препараты вальпроевой кислоты — 8,3%, ламотриджин — 2,1%. Так по результатам проведенного нами анализа, большинство пациентов получали карбамазепин, что по всей видимости связано с длительным и положительным опытом применения при СЭ.

Среди пациентов с перинатальной патологией распределение по полу было почти одинаково: мужчин — 17 (51,5%), женщин — 16 (48,5%). По этиологическим факторам: детский церебральный паралич — 11(33,3%), резидуальная энцефалопатия — 22 (66,7%).

При оценке неврологического статуса было выявлено: поражение черепных нервов — 9,1% (n=3) случаев, мозжечковая симптоматика — 12,1% (n=4), гиперкинезы — 3% (n=1), правосторонний гемипарез — 15,2% (n=5), левосторонний гемипарез — 18,2% (n=6), гемигипестезия — 9,1% (n=3), речевые нарушения — 3% (n=1), снижение памяти и интеллекта — 18,2% (n=6), симптомы вегетативной дисфункции — 12,1% (4).

При проведении МРТ головного мозга были зарегистрированы изменения: лобно-височной области — 18,2% (n=6), лобно-теменной области — 3% (n=1), теменной доли — 12,1% (n=4), затылочной доли — 12,1% (n=4), височной доли — 18,2% (n=6), лобной доли — 12,1% (n=4). Изменения диффузного характера у 9,1% (n=3) больных, у 6,1% (n=2) больных была обнаружена гидроцефалия, у 3% (n=1) больных была обнаружена дисплазия, у 6,1% пациентов (n=2) при проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено.

При проведении ЭЭГ в межприступном периоде были зафиксированы: локальная эпилептиформная активность (комплексы острая-медленная волна, острая волна) — в 27,3% (n=9) случаев, генерализованная эпилептиформная активность — в 39,4% (n=13), у 33,3% (n=11) пациентов эпилептиформная активность не выявлена. Лобно-долевая локализация эпилептогенного очага зафиксирова-

на в 44,4% (n=4) случаев, лобно-височно-долевая — в 22,2% (n=2), затылочно-теменно-долевая — в 33,3% (n=3).

У пациентов с перинатальной этиологическим фактором эпилепсии наблюдались простые (6,1%, n=2) и сложные (3%, n=1) парциальные приступы, простые и сложные парциальные со вторичной генерализацией (12,1%, n=4), первично генерализованные тонико-клонические приступы (75,8%, n=25), первично-генерализованные атонические приступы (3%, n=1). У 66,6% (n=22) больных возникало более 12 приступов в год, у 18,2% (n=6) — 1–12 приступов в год, в медикаментозной ремиссии находились 15,2% (n=5) пациентов.

Монотерапию получали 90,9% (n=30), соли вальпроевой кислоты (n=10), карбамазепин (n=19), леветирацетам (n=1). Среднесуточные дозы при монотерапии: вальпроаты — 836,27±12,86 мг, карбамазепин — 381,66±36,88 мг, леветирацетам — 1000мг. При политерапии (9,1%, n=3) средние суточные дозы: карбамазепин — 400±54,2 мг, вальпроаты — 1000 мг, ламотриджин — 66,67±12,67 мг.

Среди них инвалидность I гр была у — 18,2% (n=6), II гр — 39,4% (n=13), III гр — 6,1% (n=2), без инвалидности — 33,3% (n=11).

Среди пациентов с опухолями головного мозга: мужчин — 12 (42,9%), женщин — 16 (57,1%). По этиологическим факторам: менингиомы — 16 (57,2%), туберозный склероз — 2 (7,1%), астроцитомы — 3 (10,7%), глиобластомы — 6 (24%), кистозное образование — 1 (4%).

У всех пациентов на момент первичного обращения к врачу основной жалобой были эпилептические приступы. У большинства пациентов отмечались несколько видов приступов в течение короткого времени (независимо от возраста), а также изменение вида приступов (в различные возрастные периоды) в случае длительного наблюдения до операции (Табл. 3).

Таблица 3.

Распределение типов эпилептических приступов в группе больных с эпилепсией вследствие опухоли головного мозга

Тип приступов	абс (n=28)	%
Простые парциальные	8	28,6
ПП или СП со вторичной генерализацией	10	35,7
Первично-генерализованные тонико-клонические	9	32,1
Первично-генерализованные тонические	1	3,6

Из таблицы 3 видно, что определяется преобладание простых парциальных приступов и приступов со вторичной генерализацией, что свидетельствует о фокальном поражении головного мозга.

При проведении ЭЭГ в межприступном периоде оценивалось наличие на ЭЭГ эпилептиформной и других видов патологической (или условно-патологической) активности: острые волны, спайки, полиспайки, комплексы острая-медленная волна, спайк- волна и полиспайк-волна, гипсаритмия,

бета-активность высокой или низкой амплитуды, высокой частоты и нетипичной локализации. Были зафиксированы (табл. 4): локальная эпилептиформная активность — в 57,1% (n=16) случаев, генерализованная эпилептиформная активность — в 42,9% (n=12). Лобно-долевая локализация эпилептогенного очага зафиксирована в 43,8% (n=7) случаев, височно- долевая — в 25% (n=4), лобно-височно-долевая — в 12,5% (n=2), затылочно-теменно-долевая — в 12,5% (n=2), височно-теменно-долевая — в 6,3% (n=1)

Таблица 4.

Корреляция очага патологической активности у пациентов с опухолями головного мозга по ЭЭГ и МРТ данным

Локализация	ЭЭГ		МРТ	
	абс. (n=28)	%	абс. (n=28)	%
Лобная	7	43,8	5	17,9
Теменная	-	-	4	14,3
Височная	4	25	4	14,3
Затылочная	-	-	3	10,7
Височно-теменная	1	6,3	-	-
Лобно-височная	2	12,5	6	21,4
Лобно-теменная	-	-	4	14,3
Теменно-затылочная	2	12,5	-	-
Диффузные изменения	12	-	2	7,1

В группе больных с установленным фокусом по данным ЭЭГ (табл. 4), наибольшая степень корреляция между очагом эпиактивности и патологическим очагом на МРТ снимках совпадали для лобной и височной областей.

Выводы из данного исследования и перспективы. С учетом высокой частоты СЭ службам здравоохранения всех уровней необходимо в полной мере реализовать государственные программы по предупреждению травматизма, сосудистых заболеваний и перинатальных поражений головного мозга, что может привести к существенному снижению распространенности эпилепсии среди населения. С целью своевременной диагностики СЭ, адекватной терапии современными ПЭП и обеспечения лучшего качества жизни больных рекомендуется наблюдение и лечение больных в условиях специализированного противозлептического центра, оснащенного высокопольным (от 1,5Тл) МРТ, а также с возможностью проведения видео-ЭЭГ мониторинга. Противозлептическую терапию следует проводить с учетом формы заболевания, типа припадков, эффективности ПЭП, в адекватных терапевтических дозах с учетом переносимости и взаимодействия с другими

ми лекарственными средствами, под контролем концентрации ПЭП в крови в соответствии с рекомендациями ILAE.

Список литературы

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H. et al. Practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
2. Boer H.M. The Global Campaign Against Epilepsy as a Model for Raising Awareness. *Epilepsia*. 2003; 44 (8): 24.
3. Маслова Н.Н., Юрьева Н.В. Эпидемиология симптоматических эпилепсий в Смоленском регионе. // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* – 2014, Том 6, №4, С. 72-76
4. В.Т. Лекомцев, Структурно-динамический анализ этиологических факторов при эпилепсии // *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. - 2012, №8, С. 25-34,
5. Halász P. Seizure Disorders – An Etiological Approach // *Эпилептология в медицине XXI века* / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: Светлица, 2009. С. 77-83.
6. Hopkins A., Appleton R. Epilepsy the Facts. Oxford; N.Y.; Tokyo, 1996. 206 p.

Zaprovalna O.Ye.

*L.T. Malaya National Therapy Institute of
National Academy of Medical Science of Ukraine,
Senior Research Associate, Ph.D. of Medicine,
Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease*

Запrowальная О.Е.

*Национальный институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины,
старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук,
отдел атеросклероза и ишемической болезни сердца,*

GENDER DIFFERENCES OF PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE ON ASPIRIN THERAPY

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АЦЕТИСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Summary: The purpose - the definition of gender-specific markers of high platelet reactivity in coronary artery disease patients with long-term therapy of ASA. There were surveyed 106 patients (61 men and 45 women) with chronic coronary heart disease. Conclusions. The residual platelet reactivity in women was significantly higher than men. The activity of platelet aggregation correlated with the level of glycated hemoglobin and a history of MI in patients of both genders. Women platelet aggregation was significantly associated with the level of uric acid and fibrinogen, which may indicate a pre-activation of additional mechanisms of thrombus formation.

Keywords: coronary heart disease, platelet aggregation, gender differences.

Аннотация: Цель исследования – определение гендер-специфичных маркеров высокой реактивности тромбоцитов у пациентов ИБС при длительной терапии АСК. Обследовано 106 пациентов (61 мужчина и 45 женщин) с хроническими формами ИБС длительно принимающими аспирин. Выводы. Остаточная реактивность тромбоцитов у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. У пациентов с ИБС в независимости от пола агрегационная активность тромбоцитов коррелировала с уровнем гликозилированного гемоглобина и наличием ИМ в анамнезе. У женщин агрегационная активность тромбоцитов была достоверно связана с уровнем мочевой кислоты и фибриногена, что может свидетельствовать о дополнительных механизмах активации тромбообразования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, агрегация тромбоцитов, гендерные различия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой распространенной причиной смерти у женщин во всем мире [1-10]. В странах Восточной Европы сердечно-сосудистая смертность у женщин составляет более половины всех случаев смерти и превышает данный показатель у мужчин [1]. Печальное лидерство среди показателей сердечно-сосудистой смертности принадлежит Украине: 57,2% у женщин и 42,8% у мужчин [11].

Хотя ведущие факторы риска ССЗ являются, в основном, общими для мужчин и женщин, однако их значимость в возникновении и прогрессировании заболеваний различна. Женщины, страдающие диабетом, имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и микрососудистой патологии по сравнению с мужчинами. Кроме того, женщины имеют высокую распространенность неконтролируемой артериальной гипертензии, что также существенно увеличивает риск сосудистых осложнений, в частности инсультов [11-19].

Клиническое течение ИБС, ее диагностика и прогноз у женщин имеет свои особенности, обусловленные влиянием гормонального фона [11]. С одной стороны, мы наблюдаем более позднее манифестирование ИБС при наличии физиологиче-

ского течения климактерия, с другой - достоверное увеличение случаев ИБС и острого инфаркта миокарда (ИМ) при раннем наступлении менопаузы или овариэктомии [20].

Диагностика ИБС у женщин также имеет свои характерные отличия. Высокая распространенность среди женщин микрососудистых форм нарушений коронарного кровотока, безболевой ишемии миокарда, большой процент отрицательных результатов при проведении коронароангиографии, часто становятся причинами несвоевременной постановки диагноза и пропущенных ИМ.

Женщины имеют худший, по сравнению с мужчинами, прогноз ССЗ. Смертность у женщин после ИМ в любом возрасте выше, чем у мужчин [7, 12, 13, 21]. Это различие достигает максимума в более молодом возрасте [7]. По данным Американской ассоциации кардиологов, в течение года после подтвержденного ИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин [7], а повторный ИМ и сердечная недостаточность развиваются у женщин в течение ближайших 6 лет более, чем в 2 раза чаще, чем у мужчин [5].

Необходимость гендерного подхода в лечении ССЗ нашла свое отражение в программах Американского общества кардиологов («Red in Women»,

2004) и Европейского кардиологического общества («Women at Heart», 2005). Проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССЗ с акцентом на женской популяции, позволило снизить показатели смертности от ИБС среди женщин за последние 30 лет почти в три раза [5].

В то же время, остаются нерешенные проблемы. Несмотря на все проводимые мероприятия, сохраняется рост сердечно-сосудистой заболеваемости среди женщин, особенно детородного возраста [10]. Хирургическое лечение ИБС у женщин не дает желаемых результатов: инвазивные вмешательства и аорто-коронарное шунтирование у женщин гораздо менее эффективны, чем у мужчин [22-24]. Результаты недавних исследований поставили вопросы и к медикаментозной профилактике острых сердечно-сосудистых событий [23, 24].

Проведение крупного рандомизированного мероприятия «Women's Health Initiative» (WHI, «Инициатива во имя здоровья женщин»), изучавшего роль ацетилсалициловой кислоты (аспирин, АСК) в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин внесло существенные коррективы в действующие рекомендации. Исследование, включавшее около 40 тыс. женщин старше 45 лет без признаков ИБС, цереброваскулярной болезни, злокачественных новообразований и любых других серьезных хронических заболеваний и продолжавшееся более 10 лет [25-30], показало что АСК не оказывает достоверного действия на риск фатальных и нефатальных ИМ, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от всех причин и вмешательств на коронарных сосудах. Единственная группа, где прием АСК достоверно уменьшил риск развития ИМ — женщины 65 лет и старше ($p=0,008$). Установлено снижение частоты инсульта на 17% ($p=0,04$) за счет снижения риска ишемического инсульта на 24% ($p=0,009$) при отсутствии влияния на риск геморрагического инсульта ($p=0,31$) [28]. Но при этом, у женщин в группе АСК достоверно чаще регистрировались пептические язвы ($p<0,001$), чаще возникали кровотечения, как малые, так и требовавшие гемотрансфузии, основными локализациями которых являлись желудочно-кишечный тракт и мочевыводящая система. Был сделан вывод о необходимости разработки дифференцированного подхода к терапии ИБС у женщин, с учетом гендерных патогенетических особенностей течения заболевания [31-39].

Гемостатические нарушения, лежащие в основе всех сердечно-сосудистых событий различаются у мужчин и женщин [40-46]. На действие лекарственных препаратов у женщин могут оказывать воздействие дополнительные специфические факторы: фаза менструального цикла, беременность и менопауза, которые изменяют эффективность лекарственных средств преимущественно через концентрации половых гормонов и изменения общего количества жидкости в организме [40].

Половые гормоны оказывают сложное воздействие на стенку сосуда, тромбоциты и коагуляционный каскад, что существенно влияет на ак-

тивность тромбообразования. У женщин отмечаются циклические колебания факторов свертывания крови, в зависимости от фазы менструального цикла и уровня гормонов. Эстроген снижает уровни в плазме крови антитромбина III, протеина S, ингибитора активатора плазминогена и фибриногена (ФГ) [46]. При этом, метаанализ данных 31 исследований, с участием более 150 000 здоровых добровольцев доказал, что несмотря на влияние эстрогена, уровень ФГ у женщин был достоверно выше уровня мужчин, что свидетельствует о повышенном риске тромбообразования [47]. Поэтому эффективность антитромботической терапии ССЗ у женщин требует особо внимательного подхода.

На протяжении многих лет известно, что фармакокинетика АСК имеет гендерные различия [36]. У женщин отмечается более высокая биодоступность АСК, у них же ниже клиренс этого лекарственного препарата и более длительный период его полураспада. В свою очередь, у мужчин аспирин проявляет более выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов, что связано с влиянием тестостерона. Однако до сих пор не установлено, насколько важны эти различия для клинической практики.

Исходя из вышеизложенного, нами было проведено исследование, **целью** которого было определение гендер-специфичных маркеров высокой реактивности тромбоцитов у пациентов ИБС при длительной терапии АСК.

Материалы и методы.

В исследование было включено 106 пациентов с хроническими формами ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов). Диагноз устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и соответствующих рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины. Все больные получали стандартную терапию: АСК (75 мг), статины (аторвастатин 10-40 мг или розувастатин 10-20 мг), бета-блокаторы (бисопролол 2,5-10 мг), ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензина II в соответствующих дозах.

Все пациенты, которые были включены в исследование, прошли стандартное общеклиническое обследование: физикальное обследование, измерение индекса массы тела (ИМТ), определение уровня фибриногена (ФГ), мочевого кислоты, креатинина, липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. Для оценки метаболических нарушений было проведено определение показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин). Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом с помощью агрегометра «Экстрем» производства НПО при КНЦ РАМН (Российская Федерация) с расчетом скорости и

индекса агрегации тромбоцитов (ИАТ). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (конечная концентрация в кювете 1×10^{-5} моль / л), арахидоновую кислоту (конечная концентрация в кювете 1 ммоль / л). Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе MS-4 («Франция»). Среди полученных данных оценивали количество тромбоцитов, а также средний объем тромбоцитов (MPV), дисперсию распределения тромбоцитов по объему (PDW) и тромбокрит (Pct).

Все полученные данные оценивали с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Для количественных показателей проверку гипотезы о нормальном законе распределения проводили по показателю асимметрии. Сравнение статистических характеристик между группами и в динамике наблюдения проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев: оценку достоверности различий для не связанных выборок – по критерию и Mann-Whitney. Сравнение достоверности различий относительных показателей проводили по

критерию χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи показателей выполняли корреляционный анализ с расчета коэффициентов парной корреляции и регрессионный анализ с расчетом стандартизованных регрессионных коэффициентов – Бета и обычных регрессионных коэффициентов. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик мужчин и женщин, включенных в исследование (табл. 1), выявил следующие особенности. При сопоставимой тяжести заболевания (количество перенесенных ИМ и тяжесть стенокардии достоверно не отличались между группами), женщины были достоверно старше ($p < 0,05$) и чаще страдали сахарным диабетом 2 типа (СД). В то же время, у мужчин в анамнезе почти в 3 раза чаще встречалось курение. Наследственный фактор и наличие гипертонической болезни не различались между группами.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов.

	Мужчины (n=61)	Женщины (n=45)	χ^2 Р
Возраст, лет ($M \pm \delta$)	57,61 $\pm$ 7,97	63,16 $\pm$ 9,11	$p < 0,001$
Стенокардия напряжения			
II ФК	44 (72,1 %)	31 (68,9 %)	0,13 $p > 0,05$
III ФК	16 (26,2%)	13 (28,9 %)	0,09 $p > 0,05$
ИМ в анамнезе	46 (75,4 %)	35 (77,8 %)	0,08 $p > 0,05$
Артериальная гипертония	46 (75,4 %)	39 (86,7 %)	2,06 $p > 0,05$
Сахарный диабет	27 (44,3 %)	30 (66,7 %)	5,23 $p < 0,05$
Отягощённая наследственность по ССЗ	42 (68,9 %)	33 (73,3 %)	0,25 $p > 0,05$
Курение в анамнезе	45 (73,8 %)	13 (28,9 %)	21,05 $p < 0,01$

При оценке клинико-биохимических характеристик (табл. 2) достоверные различия наблюдались по уровню ИМТ, глюкозы крови и уровню липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей тромбоцитограммы не выявил существенных различий между группами, среди других показателей гемостаза отмечались определенные гендерные разли-

чия. Арахидонат-индуцированная агрегация была значимо выше у женщин и по ИАТ, и по скорости агрегации ($p < 0,05$). АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов достоверно не отличалась по ИАТ, но имела большую скорость в группе у женщин. Обращало также на себя внимание и небольшое, но достоверное повышение уровня ФГ у женщин.

Таблица 2.

Основные показатели обследованных пациентов ($M \pm \delta$).

	Мужчины (n=61)	Женщины (n=45)	Р
ИМТ, кг/м ²	29,71 $\pm$ 2,34	31,45 $\pm$ 3,46	0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,72 $\pm$ 2,71	7,76 $\pm$ 3,04	0,011
НбА, %	6,08 $\pm$ 1,48	6,54 $\pm$ 1,49	0,084
ОХС, ммоль/л	4,61 $\pm$ 1,34	4,94 $\pm$ 1,29	0,133
ХСЛПНП, ммоль/л	2,56 $\pm$ 1,08	2,79 $\pm$ 0,88	0,132
ЛПВП, ммоль/л	1,15 $\pm$ 0,31	1,27 $\pm$ 0,32	0,021
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,97 $\pm$ 0,85	0,78 $\pm$ 0,37	0,573
ТГ, ммоль/л	2,14 $\pm$ 1,80	1,75 $\pm$ 0,81	0,683
Мочевая кислота, мкмоль/л	402,12 $\pm$ 36,45	394,73 $\pm$ 28,91	0,084
СКФ, мл/мин/1,73м ²	84,39 $\pm$ 12,57	72,89 $\pm$ 16,33	0,052
ИАТ _{АДФ} , %	59,69 $\pm$ 18,33	65,90 $\pm$ 21,07	0,056
Скорость АТ _{АДФ} , ед./мин	0,13 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,06	0,014

ИАТ арах, %	11,39±15,06	15,76±17,77	0,046
Скорость АТ _{арах.} , ед./мин	0,08±0,08	0,10±0,05	0,027
Фибриноген, г/л	2,64±0,92	3,04±0,79	0,031
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	181,88±58,84	187,69±43,26	0,281
MPV, fl	8,75±7,17	8,01±0,66	0,963
PDW, %	10,40±3,29	11,05±3,02	0,493
Pct, ед.	0,14±0,05	0,17±0,13	0,264

Полученные нами результаты частично совпали с имеющимися литературными данными. Повышение уровня ФГ у женщин отмечалось в нескольких исследованиях и часто сочеталось с наличием СД и повышением уровня MPV [42-44, 47]. В нашем исследовании морфологические характеристики тромбоцитов не зависели от пола.

Сочетание повышенной агрегационной активности с увеличением уровня ФГ, отмеченное в нашем исследовании, не имеет однозначного подтверждения в литературе [47]. В то же время, само такое сочетание может свидетельствовать о высокой готовности к тромбообразованию и требует дополнительного наблюдения.

Несмотря на то, что современные рекомендации по лечению ИБС не предусматривают особой тактики назначения лекарственных препаратов в зависимости от пола, не прекращаются дискуссии о возможных механизмах значимых различий исходов ССЗ между мужчинами и женщинами.

Одной из возможных причин называется низкая эффективность анти-тромбоцитарной терапии при лечении ССЗ у женщин. Связь фактора женского пола с резистентностью к антиагрегантам является дискуссионной. Результаты отдельных исследований, свидетельствующие о повышенной реактивности тромбоцитов и более частой аспиринорезистентности у женщин [27, 44, 48], не подтверждаются результатами других исследований [24, 34, 38, 49].

По нашим данным, длительный прием АСК в стандартной дозировке оказывал меньшее влияние у женщин, чем у мужчин, на агрегационную способность тромбоцитов при арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов. То есть высокая реактивность тромбоцитов могла быть непосредственно связана с ответом на АСК.

В исследовании Беккер с соавт. при сравнении эффективности низкой дозы (81 мг в день) АСК на тромбоциты среди здоровых лиц среднего возраста, имеющих отягощенную наследственность, выявили более высокую исходную реактивность тромбоцитов у женщин, по сравнению с мужчинами [27]. Последующий прием АСК снизил реактивность тромбоцитов у мужчин и женщин примерно на одинаковую величину. Но и после приема АСК у женщин реактивность тромбоцитов оказалась выше, за счет большего исходного значения, при чем увеличение дозы до 325 мг не помогло уменьшить эффект АСК.

Таким образом, женский пол может считаться фактором риска, который в сочетании с другими факторами, может, повышая активность тромбообразования, влиять на течение заболевания.

Для определения других возможных факторов, способствующих увеличению агрегационной активности гемостаза и их связи с полом, нами был проведен регрессионный анализ.

При анализе группы в целом отмечалась достоверная связь ИАТадф с гликозилированным гемоглобином ($p=0,02$), наличием ИМ в анамнезе ($p=0,026$), а также с уровнем мочевого кислоты ($p=0,034$) и холестерина ЛПНП ($p=0,049$). Уровень ИАТарах. был достоверно связан с гликозилированным гемоглобином ($p=0,038$) и наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,042$).

При анализе, проведенном отдельно в группе мужчин и в группе женщин, нами были получены интересные различия. У женщин мы наблюдали достоверную связь ИАТадф с уровнем мочевого кислоты ($p=0,0038$), ФГ ($p=0,0027$), с гликозилированным гемоглобином ($p=0,0017$), наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,03$), и с возрастом ($p=0,048$). В свою очередь, ИАТ арах. был достоверно связан с уровнем мочевого кислоты ($p=0,0024$), ФГ ($p=0,0032$), с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,019$), с гликозилированным гемоглобином ($p=0,042$) и СКФ ($p=0,046$).

Количество связей при регрессионном анализе в группе мужчин было более скромным: ИАТадф был связан с гликозилированным гемоглобином ($p=0,011$), наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,034$) и с СКФ ($p=0,041$). ИАТарах. был достоверно связан только с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,021$) и с СКФ ($p=0,041$).

Таким образом, в группе женщин с ИБС прослеживалось наличие определенных факторов (повышенные уровни мочевого кислоты и ФГ), связанных с агрегационной активностью гемостаза, подтвержденной двумя индукторами, что может свидетельствовать о дополнительных механизмах активации тромбообразования.

Можно предполагать, что наличие этих факторов в сочетании с женским полом, может приводить к недостаточной эффективности антиромбоцитарной терапии у женщин со стабильными формами ИБС на фоне постоянного приема АСК, и повышать риск тромботических событий.

Выводы.

1. При ИБС на монотерапии АСК остаточная реактивность тромбоцитов у женщин была достоверно выше, чем у мужчин.

2. У пациентов с ИБС в независимости от пола агрегационная активность тромбоцитов коррелировала с уровнем гликозилированного гемоглобина и наличием ИМ в анамнезе.

3. У женщин агрегационная активность тромбоцитов была достоверно связана с уровнем мочевой кислоты и фибриногена, что может свидетельствовать о дополнительных механизмах активации тромбообразования.

Недостаточность базовых знаний в сфере гендерных различий лечения ССЗ делает необходимым проведение дальнейших исследований по указанной проблеме, с возможной последующей разработкой дифференцированных по половому признаку стандартов лечения.

Ограничение результатов исследования.

В настоящей работе не исследованы показатели тромбоцитарного гемостаза без применения антитромбоцитарной терапии, в связи с невозможностью отмены данных препаратов у пациентов с ИБС по этическим соображениям.

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. – Vol.133. – P.:e38-e360. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12
2. Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. // *Lancet*. - 2012. – Vol.380. – P.2197 – 2223.
3. Nichols M., Townsend N. et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. / <http://www.escardio.org/The-ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics>
4. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, et al. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. – 2013. – Vol.127. – P.1254-1263.
5. The Health of America Report Disparities Identified in Post-Heart Attack Treatment between Women and Men //29 Sep 2015. - <http://www.prnewswire.com/news-releases/blue-cross-blue-shield-association-study-reveals-disparities-in-post-heart-attack-treatment-between-women-and-men-300150653>
6. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. E1–E170.
7. Boudghène F., Gautier P., Delsart P., et al. "Heart, arteries and women" an innovative care pathway for women at high risk: First evaluation at one year // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. – 2015. – Vol. 64(3). – P. 199-204. doi: 10.1016/j.ancard.2015.04.002.
8. Nicholas M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(42). – P. 2929. doi: 10.1093/eurheartj/ehu378

9. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection // *Glob. Heart*. - 2013. – Vol.8(2). - /doi:10.1016/j.gheart. 2012.12.002.

10. Kurth J., Malik Sh. Reducing Women's Cardiovascular Disease Risk Profile // *Women's Health*. – 2015. – Vol.11(3). – P.385-397.

11. Мітченко О.І. Менопауза і та фактори серцево-судинного ризику // *Здоров'я України*. – 2015. – Кардіологія (тем.номер). – С. 20-21.

12. Safdar B., Nagurney J.T., Anise A., et al. Gender-specific research for emergency diagnosis and management of ischemic heart disease: proceedings from the 2014 Academic Emergency Medicine Consensus Conference Cardiovascular Research Workgroup // *Acad. Emerg. Med*. – 2014. – Vol. 21(12). – P. 1350-1360. doi: 10.1111/acem.12527.

13. Nedkoff L., Atkins E., Knuiman M., et al. Age-specific Gender Differences in Long-term Recurrence and Mortality following Incident Myocardial Infarction: A Population-based Study // *Heart Lung Circ*. – 2015. – Vol. 24(5). – P. 442-449. doi: 10.1016/j.hlc.2014.11.022

14. Bucholz E.M., Butala N.M., Rathore S.S., et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130(9). – P. 757-767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009480.

15. Yahagi K., Davis H.R., Arbustini E., Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations// *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239(1). – P. 260-267. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.017.

16. Митченко Е.И., Татарчук Т.Ф., Исаева А.С. и др. Гендерная медицина: мультидисциплинарный подход к оценке и коррекции влияния гормонального гомеостаза на сердечно-сосудистое здоровье // *Здоровье Украины*. – 2015. - № 6 (43). – С.39-41 стр.

17. Барна О.Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца // *Новости медицины и фармации*. – 2009. - № 274.

18. Ковалева О.Н. Особенности ишемической болезни сердца у женщин // *Медицинские аспекты здоровья женщин*. – 2010. - №8 (37). – С.46-49.

19. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S et al. Gender difference in the impact of Type 2 diabetes on coronary heart disease risk // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27(12). – P.2898–2904.

20. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship // *J.Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, №25. – P. 2374–2375.

21. Centers for Disease Control and Prevention. Leading Causes of Death in Females United States // 2010. www.cdc.gov/women/lcod/2010/index.htm.

22. Mieres JH, Gulati M, Merz NB et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a Consensus Statement From the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – Vol.130(4). – P.350–379.

23. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-Based guidelines for the prevention of cardi-

- ovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association Most recent female-specific guidelines for the prevention of cardiovascular disease.// J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57(12). – P.1404–1423.
24. Alexander K.P., Peterson E.D. Medical and surgical management of coronary artery disease in women // Am. J. Manag. Care. — 2001 — Vol. 7, № 10. — P. 951-956.
25. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. // Stroke. – 2009. -Vol.40. – P.1032–1037.
26. Adelman E.E., Lisabeth L., Brown D.I. Gender Differences in the Primary Prevention of Stroke With Aspirin // Medscape Cardiology. – 2011. - <http://www.medscape.org/viewarticle/742845>.
27. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al.: Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. // JAMA. - 2006. - N 295. – P.1420-1427.
28. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. // JAMA. – 2006. - N 295. – P.306–313.
29. Волков В.И., Строна В.И., Запровальная О.Е. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза // Здоров'я України. – 2015. – № 3. – С.14-15.
30. Black H.R., Gulati M. Heart Disease: What's Bad for the Goose Is Bad for the Gander // Medscape Cardiology. – 2015. - <http://www.medscape.com/viewarticle/849508>
31. Swaim L., Hillman R.S. Aspirin administered to women at 100 mg every other day produces less platelet inhibition than aspirin administered at 81 mg per day: implications for interpreting the Women's Health Study.// J. Thromb. Thrombolysis. - 2009. – Vol.28. – P.94-100.
32. Deanfield J., Sattar N., Simpson I. et al. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). // JBS3 Board Heart. - 2014. – Vol.100. – P.ii1-ii67.
33. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al.: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association// American Stroke Association. Stroke. – 2011. – Vol.42(2). – P.517-584.
34. Jneid H., Fonarow G.C., Cannon C.P., et al; Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. // Circulation. – 2008. – Vol.118. – P.2803-2810.
35. Kruijsdijk RC1, Visseren FL1, Ridker PM et al. Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women // Heart. – 2015. – Vol.101(5). – P.369-376. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306342. Epub 2014 Dec 4.
36. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics // Clin. Pharmacokinet. — 2002. — Vol. 41. — P. 329-342.
37. Mulvagh Sh.L., Best P.J.M. Treating Heart Disease in Women: Why the Disparities?// Medscape Cardiology. - 2014. - <http://www.medscape.com/viewarticle/819161>
38. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al.: Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. Comprehensive review of gender differences in stroke. // Lancet Neurol. - 2008. - Vol.7. – P.915–926.
39. Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al.: Guidelines for the management of stroke and transient ischemic attack // European Stroke Organization. - 2008. www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.
40. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics // Clin. Pharmacokinet. — 2003. — Vol. 42. — P. 107-121.
41. Bobbert P1, Stellbaum C, Steffens D et al. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy//Blood Coagul Fibrinolysis. – 2012. – Vol.23(8). – P.723-728. /doi: 10.1097/MBC.0b013e32835824b3.
42. Marcucci R1, Cioni G, Giusti B et al. Gender and antithrombotic therapy: from biology to clinical implications //J Cardiovasc Transl Res. – 2014. – Vol.7(1). – P.72-81. /doi: 10.1007/s12265-013-9534-4.
43. Koltai K1, Papp J1, Kenyeres P et al. Gender differences in hemorheological parameters and in vitro platelet aggregation in acetylsalicylic acid and clopidogrel treated vascular patients //Biorheology. – 2014. – Vol.51(2-3). – P.197-206. /doi: 10.3233/BIR-140661
44. Feher G1, Koltai K, Kesmarky G, Toth K Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance// Clin Hemorheol Microcirc. – 2008. – Vol.38(3). – P.143-152.
45. Barbieri L1, Verdoia M1, Schaffer A et al. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study //Atherosclerosis. – 2015. – Vol.241(1). – P.241-248. /doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.030.
46. Xing D, Nozell S, Chen YF et al. Estrogen and Mechanisms of Vascular Protection // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2009. – Vol.29. – P.289-295/ <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.182279>
47. Appiah D, Schreiner PJ., MacLehose RF and Folsom AR. Association of Plasma γ ' Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study //Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2015. – Vol.35. – P.2700-2706, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306284>
48. Koltai K1, Feher G, Kenyeres P et al. Relation of platelet aggregation and fibrinogen levels to advancing age in aspirin- and thienopyridine-treated patients. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2008. – Vol.40(4). – P.295-302.

49. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of in-

dividual participant data from randomised trials. // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P.1849-1860.

Kaluzhenina A.A

assistant of tuberculosis department, MD, PhD
Volograd state medical university

GENERALIZED TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Summary: Unfortunately in 21th century tuberculosis is still great problem everywhere in the World. A lot of children suffered from tuberculosis year by year and they have very serious form of it. Generalized tuberculosis is more severe form and can lead to death in case if untreated or doesn't diagnosed on time.

Key words: tuberculosis, generalized tuberculosis, BCG vaccination, Mantoux test. Diaskintest.

About problem. Tuberculosis is still a great problem despite of efforts from the domestic and foreign medical public, authorities and the international organizations [1,2]. Half of the first time revealed patients with the destructive forms of tuberculosis dies due to progressing of a pulmonary tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis doesn't remain diagnosed against the background of nonspecific symptoms of defeat of bronchopulmonary system [3,4]. Now the tendency to increase in quantity erased, masking under nonspecific dermatoses, tuberculosis cutis cases is noted. Inefficiency of treatment of dermatoses has to be a signal to carrying out a histologic research of skin and inspection of the patient for the purpose of an exception of the tubercular nature of a disease [5].

Purpose of article – evaluate possible causes of generalized tuberculosis in children.

Girl L., 9 years, came to Volgograd regional clinical antituberculosis dispenser of 20.05.2016 with the diagnosis: Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in active phase. Tuberculosis cutis.

From the anamnesis of life. The child from the first pregnancy, first labor. Pregnancy at mother proceeded against the background of early toxicosis. BCG vaccination was done at the age of 3 months in view of small weight at the birth of 1900 g.

She grown and developed according to an age. From associated diseases there is an allergic dermatitis, the common variable immunodeficiency, selective deficiency of immunoglobulin M, a dyskinesia of biliary tract on hypotonic type. The epidemiological anamnesis is not burdened. Data on results of a tuberculinodiagnosis for previous years: 2007 – Mantoux test was negative, 2008 - negative, 2009 - negative, 2010 - 4 mm, 2011 - 10 mm, 2012 - 12 mm, diaskintest - 5 mm, 2013 - 15 mm, diaskintest - 6 mm, 2015 - diaskintest - 3 mm, 2016 - 12 mm, diaskintest - 10 mm.

Anamnesis of a disease. For the first time clinical manifestations were found out by mother of 10.05.2015. In the form of a swelling zone in the field of the back surfaces of both shins, in the right buttocks. After emergence of morbidity and reddening of a surface asked for a medical care in a children's hospital. Objective at receipt on the back surface of both shins there were morbid infiltrates with the site of fluctuation of 1x0,8 cm, skin over them is hyperemic, in the right buttock a morbid infiltrate with the site of fluctuation of 0,6x0,5 cm, skin over it is hyperemic. In the right hip three painless infiltrates. After consulta-

tions of experts (the dermatologist, the allergist), the diagnosis was exposed: Furunculosis. White's disease. Opening and drainage of abscesses under the common anesthesia was carried out. Against the background of treatment positive dynamics, wounds healed. Treatment was carried out by antibacterial medicine: cefabol and also external: Unguentum Ichthyoli, hydrogen dioxide solution, ointment baneocini.

Again at 26.02.2016 she was hospitalized in surgical department with complaints to moderately morbid new growths on the lateral surface of the left-hand shin. During diagnostic searching was done: ultrasound examination of abdominal organs, kidneys. Calcinations were found out in a spleen. Roentgenographies femoral, big tibia and small tibia bones were done. A computer tomography of abdominal organs did not reveal the pathology. The chest x-ray was done at 29.02.2016, in the left lung at the level of XI-XII ribs, in a costovertebral corner the calcification shadow by the sizes of 3,1x2,4 cm with the nonuniform structure and irregular contours was revealed. The biopsy of tumorous formation of the left-hand shin was done. Histological – the phenomena of a chronic granulomatous inflammation with existence of multiple epithelioid and cell-like granulomas, in certain sites with existence of a fibrinoid necrosis with a leucolysis, simple huge cages like foreign bodies of Pirogov-Langhans were revealed. CT scan was done and it allows to revealed in left pleural cavity sequestration of the left lung. Formeless masses was cytologically founded. Morphological data of specific inflammation was revealed (a fibrous wall of a cyst with the centers of an intensive lymphoid infiltration and a proliferation, in a gleam of mass of a necrosis and the calcification centers). In a hospital therapy by Tseftriakson, Dicyonum, Glucose of 5%, Bifidumbakterin and Flukonazol was carried out. The tuberculinodiagnosis revealed positive reaction to a tuberculin – a Mantoux reaction with 2 TE was 12 mm, the diaskintest - 10 mm.

The girl was hospitalized in children's department of Volgograd regional clinical antituberculosis dispenser 20.05.2016 for carrying out a course of a chemotherapy and confirmation the diagnosis.

Objective: satisfactory condition. Complaints on morbid education in a shin. Skin is pale. In a shin the cyanotic infiltrate to 3 cm in the diameter is defined. A peripheral lymphadenopathy (cervical groups to the II-

III size, painless) was revealed. Pathology among respiratory and cardiovascular systems is not revealed.

Examination is conducted. Data of a clinical and biochemical blood analysis throughout treatment within age norm. MBT in a sputum were not found. A Mantoux test with 2 TE - 12 mm, the diaskintest – 10 mm.

The child is advised by the ophthalmologist, the dermatovenerologist.

On MSCT from 27.09.2016 a picture of focal tuberculosis of the lower lobe left lung in a phase of not clear activity, involving of a pleura (pleural effusion) at the left and enlargement of intrathoracic lymph nodes were revealed.

The clinical diagnosis is established: generalized tuberculosis, focal tuberculosis of left lung phase of infiltration, intrathoracic lymph nodes tuberculosis active phase. Tuberculosis cutis. MBT (-). IA (-).

The course of antituberculosis therapy third regime in an intensive phase (HZRK) is appointed.

Against the background of the carried-out therapy the health of the girl improved: temperature was normalized. Gradually formations of a shin were condensed and decreased in sizes and by 11.08.2016 were not palpated at all.

For a response time in a hospital episodes of nausea, vomiting and pain in epigastriums which, perhaps were symptoms of the accompanying pathology were repeatedly noted. Flamin, the Yessentuki 4 mineral water, Fosfogliv, Metoclopramidum, Regidron's solution were appointed.

Ultrasonography of an abdominal cavity of 31.05.2016 was done and it allowed to reveal calcinations of spleen.

Now she is getting third regime of chemotherapy intensive phase.

Conclusion. This case shows late identification of a severe form of tuberculosis at the child. Feature of

this case consists in volume, incorrect tactics of inspection and treatment latent proceeding of focal tuberculosis led to development of an empyema of pleura and generalization of process. So, in 2011 conversion (virage) of tuberculin test was revealed, however addresses to the phthisiatrician did not follow. Repeated hyperergic reaction in 2013 was taken for manifestation of the current atopic dermatitis, and Bazen's erythema – for a furunculosis. Important diagnostic criteria of tuberculosis in this case was identification of tubercular granulomas at a skin biopsy. However this research was executed only at repeated hospitalization. For successful diagnostics and treatment achievement and maintenance of a interactions both with parents, and with the patient is important.

Literature.

1. Krasnov V. A. The factors interfering improvement of a situation on tuberculosis in subjects of Siberian Federal District / V.A. Krasnov, V. M. Chernyshev. Moscow 2013.

2. Mordyk A.V. The modern international and national concepts of fight against tuberculosis / A.V. Mordyk, L. V. Puzyreva, L. P. Aksyutina//Far East magazine of infectious pathology. — 2013. — No. 22(22). — Page 92 — 97.

3. Kulchavenya, E.V. The current trends of an epidemic situation on extra thoracic tuberculosis / E.V. Kulchavenya, V. A. Krasnov, S. N. Skorniyakov [etc.]/Tuberculosis and pulmonary diseases. — 2013. — T. 90, No. 12. — Page 34 — 39.

4. Nechayeva, O. B. An epidemic situation on extra pulmonary tuberculosis in the Russian Federation / O. B. Nechayeva, V. V. Skachkov // Tuberculosis and pulmonary diseases. — 2013. — T. 90, No. 8. — Page 3 — 9.

5. YuE R. Indurative ERYTHEMA of BAZEN//Russian magazine of skin and venereal diseases. — 2012. — No. 1.

Kostitska I.O.

candidate of medical sciences,

associate professor of the department of endocrinology

Ivano-Frankivsk National Medical University

FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION OF THE MOTOR-EVACUATION FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary: The study is devoted to the assessment of the motor-evacuation function of the stomach alongside with the determination of the indicators of autonomic balance and the state of nerve ending demyelination in patients with diabetes mellitus depending on duration of the disease. The relationships between the abnormalities in autonomic mechanisms as well as regulation of the stomach function and duration of the disease, the state of carbohydrate metabolism compensation, labile course of diabetes mellitus, the incidence of hypoglycemic states and the degree of damage to the nerve endings were assessed as well. The obtained results indicated that for early diagnosis of diabetic gastroparesis all patients with diabetes mellitus regardless of its duration have to undergo the assessment of the motor-evacuation function of the stomach.

Key words: diabetic gastroparesis, motor-evacuation function of the stomach, Kerdo autonomic index, peripheral myelin protein 22.

Nowadays, the application of new classes of tablets lowering blood sugar levels as well as insulin therapy contributes to the normalization of the indicators of carbohydrate metabolism and the improvement

of life quality in patients with diabetes mellitus (DM). Unfortunately, despite the positive results of therapy, its prevalence significantly exceeds the experts' forecasts, since every 6 seconds, somewhere around the

world a lethal case due to complications of DM and two new cases of DM are diagnosed [5,11]. In the 7th edition of the IDF Diabetes Atlas, chronic cardiovascular and neurological complications associated with diabetes which determine severe irreversible consequences of the disease and lead to significant financial costs as well as long-term disability alongside with incapacitation are the most common ones.

Despite significant scientific achievements in diabetology, pathogenetic mechanisms of the development and progression of labile course of DM are insufficiently studied. Clinical symptoms of cardiac autonomic neuropathy are considered by clinicians and patients as those which may invoke potentially life-threatening outcomes; however, no attention is paid to other forms of diabetic autonomic neuropathy as they appear under a mask of other disease. The sympathetic nervous system, its hyperactivity in particular, is of great importance in the genesis of slowing down the motor-evacuation function (MEF) of the stomach in patients with DM, which should be considered as the initial manifestation of diabetic gastroparesis (DG) [1, 9, 10, 11]. However, the diagnosis is made too late, i.e. when the patient experiences weight loss, persistent nausea, vomiting with no relief, frequent episodes of hypoglycemia secondary to decompensated DM. The problem of diagnostic algorithm for autonomic failure in patients with DM which is controlled by the parasympathetic and sympathetic subdivisions of the autonomic nervous system remains open. Scientists constantly search for new pathogenetically justified mechanisms and diagnostic methods of the evaluation and analysis of the state of neurohumoral regulation in the preclinical and clinical stages of developing chronic complications of DM. A number of researchers [6, 13, 15] study new criteria for the detection and prevention of diabetic polyneuropathy: early changes include not only axonal degeneration but also nerve trunk demyelination; when the duration of DM increases myelin is involved in the pathological process as well. Peripheral myelin protein 22 (PMP22) is the main component of the myelin sheath being produced primarily by Schwann cells; the indicator of its serum level can be considered as the marker of myelin damage. Thus, the determination of PMP22 in patients with DM is an early diagnostic criterion for the progression of diabetic polyneuropathy symptoms [16, 17, 20].

Therefore, **the objective** of the research was to study the state of the autonomic nervous system as well as the activity of the MEF of the stomach in patients with DM.

Materials and methods

44 patients with DM (20 males, 24 females), treated at the endocrinology dispensary and the endocrinology department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, were randomly selected to undergo complete physical examination after signing the informed consent form to participate in a clinical trial. Group I included 22 (10 males, 12 females; the average age was 34.3 ± 1.3 years) patients with type 1 DM and Group II included 22 (10 males, 12 females; the average age was 58.9 ± 1.1 years) patients with type 2

DM. Depending on DM duration, all the patients were divided into 3 subgroups: in patients of subgroup I ($n=14$, 4 males/4 females with type 1 DM and 3 males/3 females with type 2 DM) DM was diagnosed within the first 5 years after onset of the disease; in patients of subgroup II ($n=17$, 3 males/5 females with type 1 DM and 4 males/5 females with type 2 DM) DM was diagnosed within 6 to 10 years after disease onset; in patients of subgroup III ($n=13$, 3 males/3 females with type 1 DM and 3 males/4 females with type 2 DM), the duration of DM was more than 11 years.

To diagnose type 1 DM and type 2 DM as well as to evaluate the degree of carbohydrate metabolism compensation, national standards were used (the Order of the MOH of Ukraine of 29.12.2014 No 1,021; the Order of the MOH of Ukraine of 05.08.2009 No 574; the Order of the MOH of Ukraine of 21.12.2012 No 1,118) [7, 8].

Patients of Group I received insulin therapy according to individually adjusted schemes. Patients of Group II underwent combination therapy: 36.4% (8 persons) of patients received insulin therapy in combination with different classes of oral antidiabetic drugs (OADs); 40.9% (9 persons) of patients received OADs only; 22.7% (5 persons) of patients underwent insulin therapy.

To determine gastrointestinal pathology, anamnestic data, medical reports as well as the survey results – the Diagnostic Adaptive Behavior Scale (DABS) and the Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) – were taken into account. The degree of DG severity was determined applying a three-minute patients' survey – the GCSI which allows the patients to evaluate the severity of symptoms by themselves [19, 21]. The symptoms were rated on a 5-point scale (0-absent, 1-very mild, 2-mild, 3-moderate, 4-severe, 5-extremely severe). The total sum within 1 to 11 points indicates mild degree of severity, while the total sum within 12 to 22 points indicates moderate degree of severity; total sum within 23-33 points indicates severe degree, while the total sum of more than 34 points indicates extremely severe degree. The incidence and severity of hypoglycemia episodes were determined based on the results of the DABS.

The state of autonomic tone was assessed using the Kerdo autonomic index (KAI): the KAI = the state of eutonia; the $KAI < 0$ is typical for hyperparasympathicotonia; the $KAI > 0$ is typical for hypersympathicotonia [2, 3].

The MEF of the stomach was determined using the ¹³C-octanoate breath test (OBT); normal value for the time by which half of the gastric content is evacuated ($T_{1/2}$) to the duodenum is 40-75 minutes; motility acceleration - $T_{1/2} < 40$ minutes; mild degree of motility acceleration – 79-95 minutes; moderate degree of motility deceleration – 96-115 minutes; severe degree of motility deceleration – more than 115 minutes.

Blood glucose levels were measured by glucose oxidase method using an automatic glucose analyzer AGKM-01K (Kvertimed, Ukraine). Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels were measured using ion exchange liquid chromatography method.

The identification of PMP22 level was made using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, USA).

Exclusion criteria for participation in the study included taking medications of symptomatic treatment affecting gastric motility, liver dysfunction, organic diseases of the gastrointestinal tract, cholelithiasis, viral hepatitis, demyelinating diseases of the central nervous system, thyroid disorders, and renal impairment.

For statistical processing of the material at all stages of the research several Microsoft Excel-based computer programs were developed (calculation of relative values, their deviations, t-test). The mean values were calculated by the statistical software package of Microsoft Excel, descriptive statistics in particular; the interval scale indicators were presented in the form of the mean values and standard deviations. Quality indicators were displayed in the form of absolute frequencies and proportions as percentage. The correlation coefficient was determined using a statistical analysis program Statistica 7.0 based on the Pearson Square method, a value of $p < 0.05$ was considered significant.

The patients' health and well-being, human rights and dignity were protected in accordance with the moral and ethical principles of the WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, the Council of Europe's Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine

Results and their discussion

Purposeful complete physical examination of patients with DM proved a high prevalence of gastric dysmotility. According to the results of the GCSI, only in 36.4% (16 persons) of patients with type 1 DM and 31.8% (14 persons) of patients with type 2 DM there were no gastrointestinal disorders; however, after examination, clinical picture has changed indicating an asymptomatic course of the initial stages of slowing down of the MEF of the stomach which is the main manifestation of DG being described in several research papers [4, 18]. The additional methods of examination revealed a direct correlation between the average GCSI score and the results of the ^{13}C -OBT ($r=0.61$). Bradygastria contributed to the development of asymptomatic postprandial hyperglycemia which, in turn, exacerbated primary disease.

Clinical and metabolic compensation of DM was evaluated calculating individual targets for glycated hemoglobin ($\text{HbA}_{1\text{C}}$): only in 4 (9.1%) patients the compensation of the diseases was achieved ($\text{HbA}_{1\text{C}} < 7.0\%$), while in the remaining patients (90.9%) with DM, this indicator exceeded 7.0%. Episodes of hypoglycemia were recorded in 22.7% (10 patients) of cases (the DABS) indicating brittle DM.

Thus, for early diagnosis of DG, all patients with DM lasting for more than 5 years should be interviewed and their MEF of the stomach should be determined using modern instrumental examinations - the ^{13}C -OBT.

The main clinical and laboratory as well as instrumental indicators which were used to perform the initial examination are presented in Table 1.

Table 1

Characteristics of studied patients

Indicators	Group I (n=22)	Group II (n=22)
Gender (male/female)	10/12	10/12
Age, years	34.3±1.3	58.9±1.1
DM duration, years	13.8±1.2	15.4±4.6
Body mass index, kg/m^2	24.1±1.1	31.3±3.2
SBP, mm HG	113.5±24.5	134.4±25.1
DBP, mm Hg	68.6±3.4	74.7±5.3
HR, beats per minute	90.3±13.2	91.9±12.3
KAI, c.u.	-0.3±0.5	-0.3±0.4
Results of questionnaire survey		
GCSI total score	11.2±10.0	9.1±6.1
Degree of DG severity		
mild, n [%]	6 [27.3]	6 [27.3]
moderate, n [%]	7 [31.8]	3 [13.6]
severe, n [%]	3 [13.6]	1 [4.5]
Incidence of hypoglycemia episodes according to the DABS results, n [%]	6 [27.3]	4 [18.2]
Carbohydrate metabolism		
Glycated hemoglobin, $\text{HbA}_{1\text{C}}$, %	8.9±1.4	10.2±0.9
Prandial hyperglycemia, mmol/L	9.2±0.7	9.9±0.3
Postprandial hyperglycemia, mmol/L	10.4±0.6	11.6±0.7
Degree of DM compensation		
Compensation, n [%]	3 [13.6]	1 [4.5]
Subcompensation, n [%]	13 [59.1]	14 [63.7]
Decompensation without ketosis, n [%]	6 [27.3]	7 [31.8]
Criterion for nerve fiber demyelination		
PMP22, ng/ml	12.6±1.3	9.9±1.6

Instrumental evaluation of the MEF of the stomach		
¹³ C-OBT, T _{1/2} , min	80.5±3.6	96.2±5.2
Degree of gastric motility deceleration		
mild, n [%]	2 [9.1]	6 [27.3]
moderate, n [%]	4 [18.2]	4 [18.2]
severe, n [%]	2 [9.1]	4 [18.2]
Syntropic complications of DM		
Peripheral polyneuropathy, n [%]	20 [90.9]	21 [95.5]
Retinopathy, n [%]	10 [45.4]	18 [81.8]
Nephropathy, n [%]	7 [31.8]	11 [50.0]

The progression of the processes of nerve fiber demyelination is recognized as one of the main pathogenetic factors of severe manifestations of peripheral and autonomic neuropathy [5, 12, 16]. In order to study the effect of nerve ending demyelination on early symptoms of gastrointestinal autonomic neuropathy, a correlation analysis was made to quantify the association between one of the markers of PMP22 level and velocity of the MEF of the stomach according to the results of the ¹³C-OBT which revealed a moderate direct correlation in patients of both Group I ($r=0.42$) and Group II ($r=0.41$). Consequently, we can state that the increase in the concentration of PMP22, which negatively affects the motor function of the stomach in patients with DM, is a specific marker of the progression of nerve ending demyelination. There was a strong direct correlation ($r=0.71$) between the state of carbohydrate metabolism compensation (HbA_{1c}, %) and the degree of gastric motility deceleration according to the parameters of the ¹³C-OBT as well. However, the results of questionnaire survey (the GCSI, the DABS) did not reveal any correlation between the symptoms of DG and the incidence of hypoglycemic states. In all groups, there was a correlation ($r=0.38$) between the degree of slowing down the MEF of the stomach according to the results of the ¹³C-OBT and the manifestations of autonomic dysfunction according to the KAI indicators. The slowing down of the MEF of the stomach may influence the state of carbohydrate metabolism compensation and depends on DM duration and the state of the autonomic nervous system.

According to a number of scientists, the progression of autonomic dysfunction worsens the manifesta-

tions of gastrointestinal autonomic neuropathy [1, 2]. Histological examination of biopsy specimens from gastric mucosa of patients with DM and signs of gastrointestinal autonomic neuropathy revealed that the vagus nerve-mediated regulation of gastric secretion was impaired and there were observed changes typical for vagus nerve disorders, namely the disappearance of myelinated fibers and the decrease in the number of unmyelinated nerve fibers [14]. The axonal damage to the nerve trunks belongs to early signs of neuropathy, whereas with the progression of the symptoms myelin is involved in the pathological process. Under physiological conditions, PMP22 affects the process of nerve ending demyelination as well as the stabilization of intercellular junctions. In patients with DM, the deceleration in nerve conduction velocity was observed. Due to the destruction of the myelin sheath of the nerve endings, the concentration of PMP22 increased significantly in patients of both Group I (12.6 ± 1.3 ng/ml) and Group II (9.9 ± 1.6 ng/ml) while its normal level is 0.05 ± 0.27 ng/ml. Thus, the progression of the processes of neuron demyelination was more pronounced in patients with type 1 DM.

7 (16.1%) patients with DM (11.5% of patients with type 1 DM and 4.6% of patients with type 2 DM) were diagnosed with eutonia. In 17 (39.1%) patients, there was observed the predominance of parasympathetic tone ($KAI<0$), the development of which is associated with increasing duration of type 2 DM; the largest proportion (13.8%) of such patients was found in subgroup III. The signs of hypersympathicotonia were detected in 20 (46.0%) patients with DM. More detailed information on the assessment of autonomic balance is presented in Table 2.

Table 2

Distribution of patients according to the assessment of autonomic balance			
Groups/subgroups	KAI=0	KAI<0	KAI>0
I (n=22, male/female - 10/12)			
I (n=8, male/female - 4/4)	4 (9.2%)	2 (4.6%)	2 (4.6%)
II (n=8, male/female - 3/5)	1 (2.3%)	2 (4.6%)	5 (11.5%)
III (n=6, male/female - 3/3)	0	3 (6.9%)	3 (6.9%)
Total	5 (11.5%)	7 (16.1%)	10 (23.0%)
II (n=22, male/female - 10/12)			
I (n=6, male/female - 3/3)	2 (4.6%)	2 (4.6%)	2 (4.6%)
II (n=9, male/female - 4/5)	0	2 (4.6%)	7 (16.1%)
III (n=7, male/female - 3/4)	0	6 (13.8%)	1 (2.3%)
Total	2 (4.6%)	10 (23.0 %)	10 (23.0%)

The assessment of autonomic balance using the KAI indicated that impaired autonomic balance with the predominance of hyperparasympathictonia as well as hypersympathictonia were observed in the first subgroups of patients with DM already at the time of making diagnosis. In patients of both Group I and Group II with DM duration of 6-10 years, the increased incidence of the alterations in sympatho-vagal balance towards the weakening of vagal tone and the predominance of sympathetic tone was observed which was confirmed by the value of the KAI as well. In patients with type 2 DM lasting for more than 10 years, the predominance of parasympathetic tone was seen, while in patients with type 1 DM lasting for more than 10 years, the distribution was uniform.

The results of the ^{13}C -OBT showed that only in 13 (29.9%) patients of Group I, the disorders of the MEF of the stomach were detected ($T_{1/2}$ - 50.4 ± 6.5 min); in 2.3% of cases, accelerated bowel evacuation

was observed ($T_{1/2}$ - 31.9 ± 3.7 min); mild degree of motility deceleration ($T_{1/2}$ - 92.5 ± 2.3 min) was diagnosed in 2 (4.6%) patients; moderate degree of motility deceleration ($T_{1/2}$ - 99.3 ± 2.6 min) was found in 9.2% (4 patients) of cases; 2 (4.6%) patients were diagnosed with severe degree of motility deceleration ($T_{1/2}$ - 128.4 ± 3.1 min). Among patients of Group II, the functional activity of the stomach was not impaired in 18.4% of cases ($T_{1/2}$ - 56.6 ± 9.6 min); in 13.8% of cases, mild degree of motility deceleration was observed ($T_{1/2}$ - 93.8 ± 2.3 min); moderate degree of motility deceleration ($T_{1/2}$ - 101.1 ± 4.4 min) was detected in 9.2% of cases; severe degree of motility deceleration ($T_{1/2}$ - 133.3 ± 4.5 min) was diagnosed in 9.2% of patients as well. Absolute and percentage distribution of patients according to the results of the ^{13}C -OBT depending on the degree of gastric dysmotility is presented in Table 3.

Table 3

Distribution of patients according to the results of the ¹³ C- octanoic breath test					
Type of the MEF of the stomach according to the results of the ¹³ C-OBT (T½), min			Subgroup I, number (abs/%)	Subgroup II, number (abs/%)	Subgroup III, number (abs/%)
Group I (n=22, 10 males/12 females)					
Norm			6 (13.8%)	5 (11.5%)	2 (4.6%)
Acceleration			1 (2.3%)	0	0
Deceleration	Mild	degrees	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0
	Moderate		0	2 (4.6%)	2 (4.6%)
	Severe		0	0	2 (4.6%)
Group II (n=22, 10 males/12 females)					
Norm			5 (11.5%)	3 (6.9%)	0
Acceleration			0	0	0
Deceleration	Mild	degrees	1 (2.3%)	4 (9.2%)	1 (2.3%)
	Moderate		0	1 (2.3%)	3 (6.9%)
	Severe		0	1 (2.3%)	3 (6.9%)

The results of the ^{13}C -OBT showed that in most patients regardless of DM duration, the slowing down of the MEF of the stomach according to the indicators of $T_{1/2}$ was detected which was associated with a severe and prolonged impairment in the mechanism of regulation. The development and progression of the stages of slowing down the MEF of the stomach in patients with DM are caused by a simultaneous impairment of autonomic balance with the signs of both hyperparasympathictonia and hypersympathictonia as

well. The symptoms of bradygastria in patients with DM exacerbate primary disease as well as contribute to the occurrence of frequent episodes of postprandial hyperglycemia and the deterioration of carbohydrate metabolism compensation which, in turn, affect the development of DG.

Conclusions

The obtained results indicated intercorrelations between DM duration, lability of its course and slowing down of the MEF of the stomach due to the pro-

gression of the manifestations of gastrointestinal autonomic neuropathy.

The increase in serum levels of PMP22 in patients with DM indicates the progression of the manifestations of diabetic polyneuropathy as well as DG.

With the increase in DM duration, the tendency to the deceleration of gastric motility alongside with a simultaneous impairment of autonomic balance and the signs of hyperparasymphaticotonia as well as hypersymphaticotonia is observed.

References

1. Akhmadullina GI, Kurnikova IA, Nurullina GM. Systemic disorders, comorbid disease and stomach function in patients with type 2 diabetes. *International Research Journal*. 2016; 5(47):125-131.
2. Autonomic disorders: clinic, treatment, diagnosis: a guide for physicians. Golubev VL, editor. Moscow. OOO Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; c2010. 640p.
3. Kalmikov SA. Study of variability of hemodynamic parameters, the state of the autonomic nervous system and the level of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus secondary to the application of physical rehabilitation. *Medychni perspektyvy*. 2010;4:46-52.
4. Kurnikova IA, Guryeva IV, Chernyshova TE, Klimentyeva GI. Clinico-expert diagnostics of gastrointestinal form of diabetic neuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2011;2:94-97.
5. Samigullina AE, Telpizova OV. Modern aspects of development of diabetic autonomic neuropathy. *Nauka, novyye tekhnologiyi i innovatsiyi Kyrgyzstana*. 2016; 2:29-32.
6. Skrypko LA. Efficiency of immune correction in the combined treatment of polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Neurological Journal*. 2015; 3(73):173-177.
7. On approval and implementation of medical and technical documents on standardization of medical care in type 1 diabetes in young people and adults. The order of Ministry of Health of Ukraine of 29.12.2014 No 1,021.
8. On approval and implementation of medical and technical documents on standardization of medical care in type 2 diabetes. The order of Ministry of Health of Ukraine of 21.12.2012 No 1,118.
9. Bharucha AE, Kudva YC, Basu A, et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;13:466-476. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.034
10. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2015;149:330-339. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.007.
11. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:5-12. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022.
12. Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia*. 2016; 59: 401-403.
13. Halland M, Bharucha AE. Relationship between control of glycemia and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;14(7):929-936. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.021.
14. Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, Kempler P, Várkonyi T. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis and treatment options. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):527. doi: 10.1007/s11892-014-0527-8.
15. Ohsawa Y, Murakami T, Miyazaki Y, et al. Peripheral myelin protein 22 is expressed in human central nervous system. *J. Neurol Sci*. 2006;247(1):11-15.
16. Rita De Gasperi, Miguel A. Gama Sosa, Zuzanna Naumowicz, Patrick R. Hof, Lucia Notterpek, Kenneth L. Davis, Joseph D. Buxbaum, Gregory A. Elder. Peripheral myelin protein-22 is expressed in CNS myelin. *Translational Neuroscience*. 2010;1(4):282-285. doi: 10.2478/v10134-010-0038-3.
17. Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(2):112-128. doi: 10.1038/nrendo.2014.202.
18. Quan C, Talley NJ, Jones MP, et al. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:888-897.
19. Henry P. Parkman, Brad Kuo, Lawrence A. Szarka, Julie McCormack, Michael Camilleri, Dennis A. Revicki. Qualification of Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD) as Patient Response Scale in Gastroparesis Treatment Trials: Responsiveness and Minimal Important Differences. *Gastroenterology*. 2011;140 (5):803.
20. Peter J. Dyck, Rickey E. Carter, William J. Litchy. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;44(3):340-345. doi: 10.1002/mus.22074
21. Stevens JE, Gilja OH, Gentilecore D, et al. Measurement of gastric emptying of a high-nutrient liquid by 3D ultrasonography in diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil*. 2011; 23:220.

*Kudaibergenova S.F., Dzharkinbekova G.K., Mukanova Zh.T.,
Zhaysakova D.Y., Mirzabayev D.E., Hurshidov F.N.
Asfendiyarov Kazakh National Medical University*

THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS (A CASE FROM PRACTICE OF OTORHINOLARYNGOLOGIST)

Key words: Wegener's granulomatosis, diseases of the nose and paranasal sinuses, computed tomography, oligosymptomatic course of the disease.

Resume

There is a such case from practice of otorhinolaryngologist as an observation of the patient with a diagnosis of "Wegener's granulomatosis" in this article. This pathology is quite rare, and these patients are usually observed at the rheumatology. But often, there may be a situation where patients are treated primarily to other specialists, as it happened in the case we described. Diagnostic criteria of Wegener's granulomatosis with the defeat of the respiratory tract are necrotizing rhinitis, sinusitis, the destruction of cartilage and bones of the nose and paranasal sinuses, AT to the cytoplasm of neutrophils in the blood serum, the detection in biopsy material of the giant cell granulomatous necrotizing vasculitis, accompanied by granulomatous inflammation. But these clinical manifestations are seen at the late stage of the disease and at early stages and in oligosymptomatic course of the disease patients may go without diagnosis and adequate treatment. That is why despite the fact that there is a lot of literature on this issue, we felt that our observation could be interesting for practitioners.

Introduction.

Wegener's granulomatosis is a rare disease and these patients are usually observed in Rheumatology. But in recent years, domestic and foreign literature appears increasingly publications when such situations arise, and patients were treated primarily to other specialists. One of the important pathological and clinical features of Wegener's disease is a primary lesion of the nose and paranasal sinuses. That is why in terms of diagnosis, treatment and clinical follow-up of these patients a significant role of otolaryngologist.

There are many definitions of this disease given by different authors. Here are some of them. Wegener's granulomatosis (F. Wegener, German pathologist, born in 1907;) is a systematic disease often fatal which affects the upper respiratory tract, including the nasal mucosa, and kidney [1, 2]. Synonyms of the Wegener's granulomatosis are Wegener's disease, necrotizing granuloma of upper respiratory tract with the nephritis. Wegener's granulomatosis (WG) is a disease from the group of systematic vasculitis which is characterized by granulomatous lesions, primarily the upper respiratory tract, lungs and kidneys [3]. Skin changes may occur in a variety of (haemorrhagic, viral, nodules), rash, arthralgia mainly large joints [4]. There can be eye damage due to the spread of granulomatous process in the eye orbit to the development of exophthalmos. Some authors identify granulomatosis of the nose such a form of the WG but most see it as an independent disease [5, 6]. Granulomatosis of the nose (of the face) is a malignant (middle, fatal) form of the disease and characterized by defeat of the nose, soft tissues of the face region, oral cavity and palate with the development of extensive necrotizing defects [7,8]. The internal organs are usually not affected. Here is an example of the disease from our own practice

Patient X., 28 years old was observed in the center of rheumatology in Almaty (Kazakhstan) in Octo-

ber 2014 with a diagnosis of "Wegener's granulomatosis". From the anamnesis we know that in the last few years the patient repeatedly suffered from acute respiratory viral infection, and was treated at home by himself. In February, with the strong toothache he addressed to a dentist. He was treated with a superficial form of the caries of upper fourth tooth on the right. But after treatment, pain in the tooth persisted. With suppurative odontogenic sinusitis, a man was sent to the otolaryngologist domiciliary. There were X-ray scan of the nose and paranasal sinuses, which shown a picture of the wall sinusitis, and diagnostic puncture of the right maxillary sinus. Pathological contents were not identified. The washings were clean without pus. The pain in the projection of the right maxillary sinus kept, but less intense.

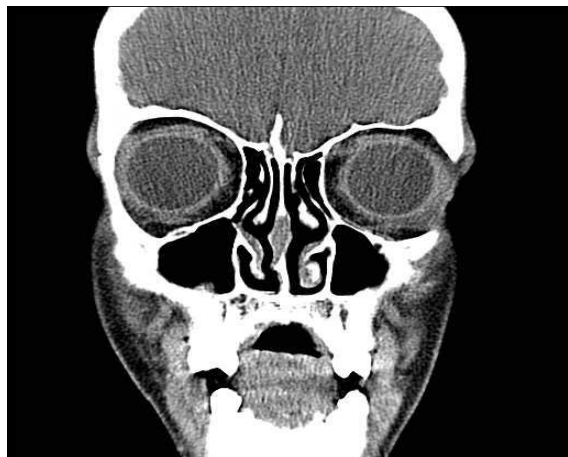
Patient periodically took analgesics. In April, he addressed to the otolaryngologist with the same kind of pain. There was made computed tomography (CT) scan of the nasal cavity and paranasal sinuses and identified parietal thickening of the mucosa of the maxillary sinus on the right (as in the case in February).

(From outpatient card) during rhinoscopy nasal breathing was satisfactory. There were determined hyperemia of the mucous, moderately severe dry mucous membranes of the nasal cavity, single crust at the right side. There were no changes in blood and urine tests and all the indicators were within normal limits. From the anamnesis it is known that the disease had frequent relapses, and toothache diagnosed as a neuralgic pain. Patient refused to repeat the puncture because for the first time at the same X-ray picture the washings from the right maxillary sinus were clean. There was conservative therapy by antibiotics based on sensitivity (cefazolinum), decongestants, treatment by movement. In a smear from the nasal mucosa sown skin staphylococcus that is resistant only to penicillin and macrolides.

In July, after secondary treatment of the patient at the otolaryngology, he was sent to the Republican Hospital for a consultation with Professor otolaryngologist, where was a consilium with the maxillofacial surgeon.

There was made spiral computed tomography (SCT) of the nasal cavity and paranasal sinuses at the

Republican Hospital. On the SCT revealed a slight parietal thickening of the mucosa of the maxillary sinus on the right (as in the case in February), and secretiveness of the front latticed cells on the right (Figure 1, 2, 3, 4 - SCT maxillary, Stack, frontal, sphenoid sinuses in the coronary and axial projections).



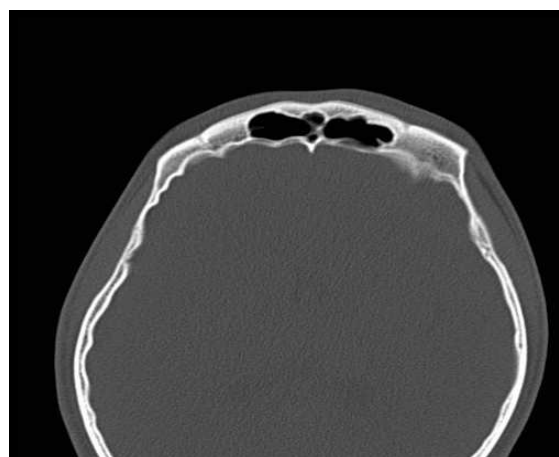
Picture 1 -
Spiral CT of the skull in the coronal projection (a slight parietal thickening of the mucous membrane in the right maxillary sinus)



Picture 2 - *Spiral CT of the skull in the axial projection (secretiveness of the front latticed cells on the right)*



Picture 3 - *Spiral CT of the skull in the axial projection (slight thickening of the parietal mucous of maxillar sinus on the right)*



Picture 4 - *Spiral CT of the skull in the axial projection (normal view of the frontal sinuses)*

It was recommended to take biopsy material from the mucous of the nasal cavity. There were found isolated multinucleated giant cells and inflammation in the biopsy material. No one paid attention. Because a similar pattern is found in other processes occurring in the nose, especially at an infectious inflammation, at the connective tissue damage, at Goodpasture's syndrome, at hypersensitivity vasculitis, at tuberculosis process [1]. But then all the clinical manifestations on the part of the tooth and sinus subsided. Then appeared low-grade fever, pain, swelling in the knee joints and the patient is taken to the treatment by the therapist.

The fact of that the patient works as a butcher made therapist suspect brucellosis inflammation of the

joints. Blood analyses showed moderate leukocytosis, accelerated erythrocyte sedimentation rate (36 mm / h), and increased C-reactive protein (CRP). Blood test for brucellosis is negative, the internal organs without any pathology. Since the treatment is not carried out by the therapist the patient is directed to consult a rheumatologist in the city rheumatologic center (SRC) of Almaty with a diagnosis of rheumatoid arthritis (not excluded brucellosis etiology).

There are also more complicated, but more effective analysis to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) [9, 10, 11]. These tests are not done for every patient, but only in the case of suspicion of a systemic disease of the connective tissue and only in specialized clinics. In a study in the SRC blood test

for the presence of ANCA was positive and also C-reactive protein was positive.

The patient was hospitalized to the city rheumatologic department of Almaty, diagnosed with "Wegener's granulomatosis". And then, may be, against acute parietal sinusitis formed perforation of the nasal septum. The patient was immediately appointed as prednisolone 1 mg per 1 kg of body weight. Positive effects include rapid calming of inflammation from the joints. But then appeared ulceration on the skin of nose. At the end of October 2014, during the treatment of the patient by prednisolone were increased hemorrhagic purulent discharge from the nose. Body temperature was low-grade, the sum of leukocytosis up to $15,0 \cdot 10^9/l$.

Repeatedly evaluated radiographic changes in the trachea, bronchi and lungs. There were no changes in the cartilage and bone. Urinalysis showed protein in the urine, and no red blood cells. Underwent antibiotic therapy, the dose of prednisone increased to 60 mg per

day. But the treatment made necrotic changes in the nose and sinuses increase. Radiographic studies of bones of the nose and the PNS have not been conducted.

Antibacterial therapy initiated, continued prednisolone at a dose of 10 mg per day, assigned cytotoxic drug methotrexate 7.5 mg per week under the control of the blood analysis leukocytes and platelets. About a week later there was a productive cough with mucous expectoration of sputum, fever remained febrile. During the therapy in the dynamic X-ray examination of the chest, there was a softening of the cartilage of the upper trachea.

At the examination of upper respiratory tract: in the projection of the nasal bridge there was a gaping hole. Almost all of the contents of the nasal cavity was absent, no nasal septum cartilage and bone, and no inferior turbinates. Also there was a destruction of the middle turbinate to the right (see. Picture 5).



Picture 5

This is what was left of the nose. There were necrotic tissue with putrid odor, dirty crusts that were difficult to be removed, beneath erosion, ulcers, on the remains of the middle turbinate granulomatous tissue with uneven rough surface. Reactive swelling of orbital area at the left and right. Sight is saved. It was need to conduct hygiene procedures in the nasal cavity. Necrotic tissue was removed and at the same time tissue pieces from different foci were taken for a biopsy. Also was made a correction of antibiotic therapy based on sensitivity (appointed as ciprofloxacin).

Admission of cytostatic drug methotrexate 10 mg per week continued. After daily hygiene procedures made in the nasal cavity by antiseptic solutions and all the therapy, necrotic process in the nose suspended. It was recommended observation by otolaryngologist and rheumatologist at the place of residence, and after stabilization of a specific process in remission - to hold the plastic outer nose [12].

After treatment the patient was discharged home for a break in the treatment, and then repeat the recommended course of antibacterial therapy, taking into the antibiotics according to sensitivity and treatment with high doses of hormones and cytotoxic drugs. But despite treatment about a month later the patient died

from developed acute renal failure. Glomerulonephritis joined to the process, and proceeded without arterial hypertension, with the rapid development of renal failure.

Discussion.

May be, the process began in the nasal cavity and the progression of the disease provoked by such seemingly innocuous manipulation as treatment of dental caries, endonasal sinus opening on the right, and taking a biopsy of the tissue of the nose.

Where and at what stage we could think about the consistency of the symptoms and about Wegener's granulomatosis?

Perhaps, at the stage of the consultation when the giant cell clusters were found, although they are found in many specific diseases, especially when tuberculosis.

Wegener's granuloma taken from the nasal tissue in October were not confirmed. Apparently, the presence of recurrent parietal sinusitis (not pus) should be considered a diagnostic criterion of WG.

From the literature it is known that a definitive diagnosis can be established only by biopsy, which should be taken from the organ affected by granulomatosis, which in our case is not confirmed primary

diagnosis [13, 14]. Perhaps the reason is that in Wegener's granulomatosis nonspecific bacterial pockets develop often and we took pieces of tissue from the normal range of inflammatory and granulomatous region remained intact. According to the literature, 50% of patients have rheumatoid factor [15, 16]. To date, the literature describes a number of observations of the disease; in most cases it was diagnosed after death [17]. According to many authors, patients with Wegener's granulomatosis do not live more than 5 years [18].

Conclusions:

1. Despite the absence of pathological changes in the blood count and total urine analysis, during persistently proceeding nonsuppurative Parietal-hyperplastic sinusitis with the aim to early diagnosis of Wegener's granulomatosis is necessary to make an analysis to identify the anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA).

2. In the primary lesion of the nose and paranasal sinuses in Wegener's granulomatosis is expedient to carry out the repeated study of the urinary system, because in 50% of cases, death occurs as a result of glomerulonephritis, with the rapid development of renal failure.

3. Considering that the first manifestations of the disease arise from the upper respiratory tract, the continued uncertain etiology of pain combined with hyperplasia of the mucosa of the paranasal sinuses may be the only manifestation of Wegener's granulomatosis in the early stages of the disease, and in spite of the rarity of Wegener's granulomatosis, we must pay special attention to this state and should alert the otolaryngologist.

Literature:

1. Rheumatology : clinical recommendations / ed. Acad. EL RAMS Nasonova. - 2nd ed., Rev. and add. - M.: GEOTAR Media, 2010. - 752 p.

2. Popova N.A. Difficulties in Wegener's granulomatosis' treatment (clinical observation) www.medconfer.com ; © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2012 (Journal Bulletin of Medical Internet conferences .- № 2 / Volume 2/2012 S.62-63.)

3. S. J. Spalding, M. Cambria, Th. Arkachaisri. Distinguishing Wegener's Granulomatosis From Necrotizing Community Acquired Pneumonia: A Case Report and Comparison of Radiographic Findings. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44(2): 195–197.

4. S. Madhira, Q. A. Hamid, S. Moorthy, N. Prayaga, Srikanth. Kolloju Limited Wegener's Granulomatosis with Predominant Otolaryngological Presentation. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011 July; 63(Suppl 1): 4–5.

5. G.I.Markov. Diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis // *Herald otorinolaryngology.*- №1.- 2010.-S. 19-20.

6. B. Makay, T.Tuncel, N. Uzuner, E. Ünsal. Juvenile idiopathic arthritis and Wegener granulomatosis: causal or casual relationship? *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9(Suppl 1): P175.

7. S. Swain, R. Ray. Wegener's Granulomatosis of Nose: A Case Report. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011 October; 63(4): 402–404.

8. Yakimenko EA Zakatova LV Tikhonchuk NS Vasilets VV Antipov NN Tbileli VV Differential diagnosis of T-lymphoma nasal type, takes place under the guise of Wegener's granulomatosis (clinical observation) // *Journal Bulletin problems of biological medicine.* -№1.-2010.

9. Paul F. Milner. Nasal Granuloma and Periarteritis Nodosa. *Br. Med. J.* 1955 December 31; 2(4956): 1594-3, 1597-1599.

10. A. E. Read, C. S. Treip .Wegener's Granulomatosis. Granuloma of the nose with systemic polyarteritis nodosa. *Postgrad. Med. J.* 1957 April; 33(378): 199–204.

11. José A. Gómez-Puerta, Xavier Bosch. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small-Vessel Vasculitis : An Update. *Am J. Pathol.* 2009 November; 175(5): 1790–1798.

12. S.Hamour, A. D. Salama, Ch. D. Pusey. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010; 6: 253–264.

13. Ch. Lacoste, N. Mansencal, M. Ben m'rad, C. Goulon-Goeau, P.Cohen, L. Guillevin, T. Hanslik. Valvular involvement in ANCA-associated systemic vasculitis: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 50.

14. F. Sachse, W. Stoll. Nasal surgery in patients with systemic disorders. *Curr Top Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 9:

15. Klimenko SV Wegener's granulomatosis: clinical features of the modern trend, prognostic factors, and outcomes. *Author. Dis. ... Cand. med. M.,* 2006.- 119 p.

16. Sinenko A.A., Y. Kulakov E.B., Abramochkin N.M., Lupach, O.I. Syusina, E.M. Fayzenger, E.J. Yevdokimov, L.M. Moldovanova. The experience of the patient with Wegener's granulomatosis: the difficulty of diagnosis and treatment // *Herald of modern clinical medicine in 2011, №02, Volume 4.*

17. Yakimenko E.A., Zakatova L.V., Tikhonchuk N.S., Vasilets V.V., Antipov N.N., Tbileli V.V. Differential diagnosis of T-lymphoma nasal type, takes place under the guise of Wegener's granulomatosis (clinical observation) // *Journal Bulletin problems of biological medicine.* -№1.-2010.

18. Sigitova O.N. , Bikmuhammetova E.I., Bogdanov A.R. Wegener's granulomatosis (clinical case study) // *Bulletin of modern clinical meditsiny.*- Issue number 3/2010-that 3.- S.75-76.

Summary. Difficulties in the diagnosis of Wegener's granulomatosis.

(Case study of ENT doctor)

Kudaibergenova S.F., Dzharkinbekova G.K., Mukanova Zh.T., Zhaissakova D. Ye., Mirzabaeyev D. E., Khurshidov F.N.

Key words: Wegener's granulomatosis, a disease of the nose and paranasal sinuses, computed tomography, asymptomatic course.

This article describes a clinical case study of the doctor-ENT: observation of a patient with a diagnosis of "Wegener's granulomatosis". The Wegener's granulomatosis is an uncommon disease and usually the patients with this type of diagnosis observed by specialists of rheumatology. But, often, there may be situations when patients are treated primarily by other specialists as it happened in the our case. The symptoms of Wegener's granulomatosis with disorders of the upper respiratory tract are the presence of necrotizing rhinitis, sinusitis, destruction of cartilage and nasal bones and paranasal sinuses, antibodies to the cytoplasm of neutrophils in the blood serum, the detection in wa biopsy specimen of giant cell granulomatous necrotizing vasculitis accompanied by granulomatous inflammation. But these clinical

manifestations arise at the late stage of the disease and so at the early, oligosymptomatic stages the diagnosis may be not be evident in some patients. We believe our observation will be interesting for doctors.

мырды тартылткыш және антигистминдік әсерлерін пайдалану мүмастырылған. Бірінші әсерге алдыңғы белсенді (АБРМөткізгіштігінарысуындағы жәтопиу аркылы зерттелге

Information about authors :

Saule Fazylovna Kudaibergenova
PhD., MD., Professor,
Head of the department of Otorhinolaryngology
Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

The highest qualificational category of otholaringologist

mob: +77054614095; office: +7(727)2646844;
+7(727)2647292.

E-mail: medlors@mail.ru

Саипова Дурдона Салиджановна

магистр 3-года,

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Рузметова Ирода Арслановна

к.м.н., доцент

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Эгамбердиева Дано Абдисаматовна

к.м.н., доцент

Ташкентский педиатрический медицинский институт

ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Аннотация: Данная статья освещает проблемы кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек (ХБП) почечной этиологии. В статье отражено функциональное состояние миокарда в зависимости от стадии ХБП. У пациентов с ХБП индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был выше нормы у 48,2% больных ХБП. При ХБП II-IV ст. ИММЛЖ превышал нормальные значения 140 ± 5 г/м, 142 ± 6 г/м, 146 ± 7 г/м, соответственно ($p \leq 0,001$) и был наиболее высоким при ХБП IV ст. по сравнению с ХБП I ст., соответственно 146 ± 7 г/м и 124 ± 6 г/м ($p \leq 0,001$). При ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась у 23%, при ХБП II ст. у 30%, при ХБП III ст. у 51% пациентов и при ХБП IV ст. - у 62% пациентов. Следует отметить, что при ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась почти у четверти больных, и ее частота увеличивалась по мере прогрессирования ХБП, достигая максимальных значений при ХБП IV ст. Так, впервые показано, что у больных ХБП на ранних стадиях, в том числе и у нормотензивных больных выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром, диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, индекс массы миокарда.

Актуальность проблемы. Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости и смертности населения. Кардиоренальные взаимоотношения определяются общностью механизмов формирования и прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы и почек при таких распространенных в общей популяции заболеваниях, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, распространенный атеросклероз [6,9,12]. В настоящее время снижение функции почек расценивается как

фактор ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы [3,10]. Наличие умеренной почечной дисфункции ассоциировано с увеличением распространенности ИБС и цереброваскулярной патологии [6,8]. Взаимозависимость патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек определяет кардиоренальные взаимоотношения, как непрерывную цепь событий, составляющих порочный круг - кардиоренальный континуум [3,7]. Однако, ряд аспектов этой проблемы остаются малоизученными.

Изучение формирования сердечно-сосудистых изменений в зависимости от стадии хронической болезни почек и уточнение роли факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХБП позволит определить направления терапевтического воздействия и разработать превентивные подходы к кардио- и ренопротекции у больных на различных этапах ХБП.

Цель исследования: установить выраженность функциональных и структурных изменений миокарда в зависимости от стадии ХБП.

Материал и методы исследования. Всем пациентам проводились эхокардиография на аппарате "Samsung Medison Accuvix V20" (Корея). Измеряли и рассчитывали следующие морфометрические показатели сердца: толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), толщину задней стенки левого желудочка, конечно - диастолический размер (КДР, см), конечно - систолический размер (КСР, см), диаметр левого предсердия (ЛП, см), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²), конечно систолический объем (КСО, мл), конечно диастолический объем (КДО, мл), ударный объем (УО, мл), фракция выброса (ФВ, %). Диастолическая функция ЛЖ изучалась у всех больных по транзитральному кровотоку. Оценивались следующие доплеровские параметры: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е пик, м/с), максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу (А пик, м/с), соотношение этих скоростей Е/А (в норме 1,0-2,0) и время изоволюмитрического расслабления ЛЖ (ВИР).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных ста-

тистических программ Statistica for Windows, ver 6.0.

ОБЩАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Исследование включало в себя 82 пациентов с хронической болезнью почек, находящихся под наблюдением в 3 - клинике ТМА в отделении нефрологии, госпитализированных в период с 2014 по 2016 год.

Критерии включения: ХБП I-IV стадий, хронический гломерулонефрит, подтвержденный морфологически, хронический пиелонефрит, поликистоз почек, отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения основного заболевания в течение последних 6 месяцев.

Диагноз и стадию ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008) и Национального Почечного Фонда США (K/DOQI, 2002). В качестве основной причины ХБП у обследуемых были диагностированы: хронический гломерулонефрит у 52 человек (63,4%), хронический пиелонефрит у 26 человек (31,7%), поликистоз почек у 4 человек (4,9%). По стадиям ХБП пациенты распределились следующим образом: ХБП I ст. - 19 человек (23%), ХБП II ст. - 18 человек (22%), ХБП III ст. - 36 человек (44%), ХБП IV ст. - 9 человек (11%). Таким образом, группа обследуемых была представлена пациентами с первичной патологией почек со стабильным течением заболевания без установленной первичной патологии сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета.

Средний возраст больных составил $45,0 \pm 0,8$ лет (колебания от 20 до 57 лет). Большинство пациентов были в возрасте до 50 лет (60,9%). В таблице 1 приведено распределение больных в зависимости от пола, возраста и стадии ХБП.

Таблица 1

Распределение больных ХБП по стадиям, возрасту, полу и длительности заболевания

Стадия ХБП	Число больных			Возраст, лет (M±m)	Длительность заболевания, мес. (M±m)
	Всего	М	Ж		
I	19	8	11	39,8±1,5	5,2±1,0
II	18	5	13	43,8±1,8	6,2±1,3
III	36	16	20	44,7±1,4	9,2±1,4
IV	9	4	5	52,3±3,8	9,2±1,4

Результаты исследования.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
МИОКАРДА ПРИ ХБП

И
СОСТОЯНИЕ

ЭХОКГ исследование проводилось с целью изучения структурно-функциональных изменений миокарда. В табл. 2 приведены данные эхокардиографического исследования у больных в зависимости от стадии ХБП.

Таблица 2

Данные эхокардиографического исследования у больных в зависимости от стадии ХБП.

Показатель	ХБП				Достоверность между групповых различий Р
	I ст. N=19 (M±m)	II ст. N=18 (M±m)	III ст. N=36 (M±m)	IV ст. N=9 (M±m)	
	1	2	3	4	
ТЗСЛЖ, мм	10,5±0,2	10,3±0,2	11,8±0,2	12,1±0,2	1,3≤0,01 1,4≤0,001

					2,3≤0,05 2,4≤0,005
ТМЖП, мм	10,8±0,2	11,4±0,3	12,3±0,3	12,8±0,3	1,3≤0,001 1,4≤0,0001 2,3≤0,0001 2,4≤0,00001
КДРЛЖ, мм	46,6±0,7	47,2±0,5	48,2±0,8	48,9±1,1	1,4≤0,05
ОТС	0,44±0,01	0,44±0,01	0,50±0,01	0,50±0,01	1,3≤0,0001 1,4≤0,0005 2,3≤0,0005 2,4≤0,001
ЛП, мм	38,2±0,5	38,4±0,8	40,5±0,7	41,8±0,7	1,3≤0,05 1,4≤0,001 2,3≤0,05 2,4≤0,001
ИММЛЖ, г/м ²	124±6	140±5	142±6	146±7	1,2≤0,01 1,3≤0,001 1,4≤0,05
ЕФ, %	70±4	71±4	65±4	61±3	1,4≤0,05
Е/А	1,33±0,05	1,13±0,04	1,08±0,04	1,06±0,06	1,4≤0,05
ВВВР, мсек	76,5±8,3	95,0±16	97,1±8,9	106,2±5,1	1,3≤0,05 1,4≤0,05 2,3≤0,05 2,4≤0,05
dT, мсек	200,0±13,3	201,0±13,5	234,9±12,1	241,8±7,3	p≥0,05
УО, мл	68,8±4,8	66,7±2,9	90,0±4,0	98,3±5,9	p≥0,05

Обращает на себя внимание увеличенный ИММЛЖ на I ст. ХБП. Размеры правого желудочка достоверно не менялись и оставались в пределах нормальных значений 124±6 г/м² (p≥0,1). Размеры левого предсердия при ХБП I и II ст. были нормальными 140±5 г/м², но увеличивались при ХБП III до 142±6 г/м² и IV ст. до 146±7 г/м² (p≤0,01). Глобальную сократимость миокарда, характеризующую систолическую функцию ЛЖ, оценивали по величине ЕФ. Она была сохранной независимо от стадии ХБП (p≥0,1). В то же время, показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ были изменены. Так, величина отношения пика Е/А при ХБП I и II ст. была в пределах нормальных значений. При ХБП III и IV ст.

она достоверно снижалась до 1,08±0,04 и 1,06±0,06 соответственно (p≤0,0005). Время изоволюметрического расслабления левого желудочка, которое характеризует активную релаксацию ЛЖ сохранялось нормальным при ХБП I-III ст., однако увеличивалось при ХБП IV ст. (p≤0,05). Время замедления раннего диастолического наполнения, которое характеризует жесткость миокарда, было нормальным только у больных с ХБП I ст. При ХБП II-IV ст. показатель увеличивался, достигая максимальных значений при ХБП IV ст. до 241,8±7,3 мсек (p≤0,001).

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Таблица 3

Доля больных с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ при ХБП.

	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Всего	Достоверность между групповых различий p
	1	2	3	4		
Больные без ДДЛЖ	76,8%	69,2%	48,9%	38%	59,1%	1,4≤0,001 2,4≤0,005 3,4≤0,005
Больные с ДДЛЖ	23,2%	30,8%	51,1%	62%	48,9%	1,3≤0,001 1,4≤0,001 2,3≤0,001 2,4≤0,001
Всего	25,2%	23,7%	35,7%	15,4%	100%	
p	≤0,0001	≤0,0001	≥0,01	≤0,001	≤0,01	

Среди больных ХБП I ст. диастолическая дисфункция выявлена в 23% случаев (p≤0,0001). При ХБП II ст. диастолическая дисфункция выя-

лена у 30% больных (p≤0,0001) (табл.3). При ХБП III ст. количество больных с наличием и отсутствием диастолической дисфункции миокарда до-

стоверно не различалось: соответственно — 51% и у 49% больных ($p \geq 0,01$). При ХБП IV ст. диастолическая дисфункция миокарда выявлена у 62% больных ($p \leq 0,001$). Следует отметить, что при ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась почти у четверти больных, и ее частота продолжала увеличиваться по мере увеличения тяжести ХБП, достигая максимальных значений при ХБП IV ст.

Величина Е/А у больных ХБП составила $1,14 \pm 0,02$, в контрольной группе соответственно $1,48 \pm 0,06$ ($p \leq 0,01$). При корреляционном анализе выявлены корреляционные зависимости с СКФ $r = 0,245$ ($p \leq 0,01$), с гемодинамическими параметрами: длительностью АГ $r = -0,240$ ($p \leq 0,005$), ИММЛЖ $r = -0,143$ ($p \leq 0,05$), диаметром ЛП $r = 0,226$ ($p \leq 0,001$), ТМЖП $r = -0,406$ ($p \leq 0,0001$), ВИВР $r = -0,546$ ($p \leq 0,001$), dT $r = -0,443$ ($p \leq 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В настоящее время общепризнанными общепопуляционными маркерами неблагоприятного общего и сердечно-сосудистого прогноза являются скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия, что определяет многодисциплинарность и социально значимый характер проблемы кардиоренальных взаимоотношений при хронической болезни почек [2,3,4,5]. По данным эпидемиологических исследований распространенность дисфункции почек в общей популяции приобретает глобальный характер [11,12]. Снижение функции почек в настоящее время расценивается как фактор ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы. [7,9,12].

Большинство исследований, посвященных взаимосвязям дисфункции почек и сердечно-сосудистым риском у больных в общей популяции, с установленной сердечно-сосудистой патологией являются эпидемиологическими и констатируют неблагоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий при снижении СКФ [6,7,9].

Накоплены обширные клинические и экспериментальные данные о кардиоренальных взаимоотношениях при терминальной стадии ХБП, на фоне лечения хроническим гемодиализом и на момент начала заместительной терапии, свидетельствующие об ускоренном развитии атеросклероза и артериосклероза у данной категории больных [3,6].

Установлено, что ГЛЖ выявляется при снижении СКФ до 49-25 мл/мин [1]. В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о ремоделировании ЛЖ у больных на ранних стадиях ХБП. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был выше нормы у 48,2% больных ХБП. При ХБП II-IV ст. ИММЛЖ превышал нормальные значения 140 ± 5 г/м, 142 ± 6 г/м, 146 ± 7 г/м, соответственно ($p \leq 0,001$) и был наиболее высоким при ХБП IV ст. по сравнению с ХБП I ст., соответственно 146 ± 7 г/м и 124 ± 6 г/м ($p \leq 0,001$). Характерно, что наиболее высокие значения ИММЛЖ выявлены у пациентов с АГ с недостигнутым целевым уровнем АД (высоким нормальным АД) - 157 ± 15 г/м. У

нормотензивных больных ИММЛЖ был значительно ниже и составил 108 ± 8 г/м. У пациентов с достигнутым целевым АД ИММЛЖ достоверно не отличался от этого показателя у нормотензивных больных (соответственно 118 ± 8 г/м и 108 ± 8 г/м).

В настоящее время ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) рассматривается как важнейший фактор, определяющий прогноз больных [5].

При ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась у 23%, при ХБП II ст. у 30%, при ХБП III ст. у 51% пациентов и при ХБП IV ст. - у 62% пациентов. Следует отметить, что при ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась почти у четверти больных, и ее частота увеличивалась по мере прогрессирования ХБП, достигая максимальных значений при ХБП IV ст. Среди пациентов с достигнутым целевым АД диастолическая функция была сниженной у 36% больных, у больных с недостигнутым целевым АД у 71% больных ($p \leq 0,001$). У нормотензивных пациентов диастолическая дисфункция отмечена в 48,2% случаях. Время замедления раннего диастолического потока (dT) у больных ХБП составило $217,0 \pm 4,3$ мсек, в контрольной группе $145,8 \pm 2,5$ мсек ($p \leq 0,0001$). Средние значения dT были нормальными у больных I ст. ХБП - $200,0 \pm 13,3$ мсек и были максимальными у больных IV ст. ХБП - $241,8 \pm 7,3$ мсек ($p \leq 0,05$). Для dT были выявлены взаимосвязи с длительностью АГ ($r = 0,256$ $p \leq 0,01$), СКФ ($r = -0,218$ $p \leq 0,005$).

Впервые показано, что у больных ХБП на ранних стадиях, в том числе и у нормотензивных больных выявляется ДДЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХБП индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был выше нормы у 48,2% больных ХБП. При ХБП II-IV ст. ИММЛЖ превышал нормальные значения 140 ± 5 г/м, 142 ± 6 г/м, 146 ± 7 г/м, соответственно ($p \leq 0,001$) и был наиболее высоким при ХБП IV ст. по сравнению с ХБП I ст., соответственно 146 ± 7 г/м и 124 ± 6 г/м ($p \leq 0,001$).

2. При ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась у 23%, при ХБП II ст. у 30%, при ХБП III ст. у 51% пациентов и при ХБП IV ст. - у 62% пациентов. Следует отметить, что при ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась почти у четверти больных, и ее частота увеличивалась по мере прогрессирования ХБП, достигая максимальных значений при ХБП IV ст.

Список использованной литературы

1. Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и соавт. гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. — 2009. — №1. - С.22-29.
2. Мухин Н.А., Арутюнов Г.Л., Фомин В.В. Альбуминурия - маркер поражения почек и риска сердечно - сосудистых осложнений // Клиническая нефрология. - 2009. - №1. - С.5-10.
3. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: во-

просы профилактики и лечения хронической болезни почек //Нефрология. - 2008. - Т.12,№1. - С.7-14.

4. Agrawal V., Marinescu V., Agrawal M., McCullough P.A. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease // NatRev.Cariol. -2009. -Vol.6, №4. -P.301-311.

5. Dukkipati R., Adler S., Mehrore R. Cardiovascular implications of chronic kidney disease // Drugs Aging. - 2008. - Vol.3. - P.241-253.

6. Foley R.N., Wang C, Collins A. J. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study // Mayo Clin. Proc. - 2005. - Vol. 80. - P. 1270-1277.

7. Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. - Vol.22. - P.2586-2594.

8. Majunath G., Tighionart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factors for athero-

sclerotic cardiovascular outcomes in the community // J. Am. Coll. Cardiol. -2003. -Vol.41. -P.47- 55.

9. Nakamura K., Okamura T., Hayakawa T. et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90 // Circ. J. - 2006. - Vol.70, №8. - P.954-959.

10. Nitsch D., Dietrich D.F., von Eckardstein A. et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPAZDIA study //Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - Vol.21. - P.935-944.

11. Poggio E.D., Rule A.D. A critical evaluation of chronic kidney disease-should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a disease // Nephrol. Dial.Transplant. - 2009. - Vol.24. - P.698-700.

12. Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. - 2005. - Vol.293. - P.1737-1745.

Stoliarov V. A.

anesthesiologist, Emergency Cardiology Department, PhD,
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia.

Ussov W. Yu.

head of X-ray and Tomography Diagnostic Department, Doctor of Medical Science, Prof.,
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia.

Baev A. Eu.

doctor in charge of the CatLab division, MD,
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia.

Brazovskaya N.G.

assistant professor of the department of medical and biological cybernetic with the course of medical in-
formatics, PhD,
Siberian State Medical University

Столяров Валерий Алексеевич

анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский ме-
дицинский центр Российской Академии наук, Томск, Россия

Усов Владимир Юрьевич

руководитель отделения рентгеновских и томографических методов исследования, доктор меди-
цинских наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский ме-
дицинский центр Российской Академии наук, Томск, Россия

Баев Андрей Евгеньевич

заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский ме-
дицинский центр Российской Академии наук, Томск, Россия

Бразовская Наталья Георгиевна

доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики с курсом медицинской информатики,
кандидат медицинских наук,
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF THE BASAL SEGMENT INJURY IN ACUTE INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION IN THE LIGHT OF NEW PARADIGM BAYÉS DE LUNA

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ БАЗАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ПРИ ОСТРОМ НИЖНЕМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СВЕТЕ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ BAYÉS DE LUNA

Summary: To prove the new paradigm Bayés de Luna the electrocardiograms, angiograms and biomarkers of necrosis were retrospectively studied in 162 patients with acute inferior myocardial infarction (STEMI). R/S $\geq$ 1 in leads V1 and/or V2 as opposite sign of basal segments infarction was found in 1 of 5 of patients without any changes in leads V5 and V6, related to lateral wall of left ventricular. There is a discussion of possible reasons for not correspondings with new recommendations. The high specificity sign “lack of right ventricular injury” (94%) may be used in diagnosis of acute left circumflex artery occlusion.

Key words: inferior myocardial infarction, electrocardiography, left circumflex disease

Аннотация: В ретроспективном исследовании 162 пациентов с острым нижним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST проведена электрокардиографическая оценка поражения базальных сегментов левого желудочка в свете новой парадигмы Bayés de Luna. Всем пациентам выполнялась ангиография и исследование маркеров повреждения миокарда. Показано, что у каждого пятого больного с отношением R/S $\geq$ 1 в отведениях V1 и V2, как признаком инфаркта базальных сегментов, отсутствуют изменения в отведениях V5 и V6, отражающих боковую стенку левого желудочка. Обсуждаются возможные причины несоответствия результатов с рекомендациями по топике поражения. Выявлена высокая (94%) специфичность признака «отсутствие инфаркта правого желудочка» для диагностики окклюзии огибающей артерии.

Ключевые слова: нижний инфаркт миокарда, электрокардиография, окклюзия огибающей артерии

Определение точной локализации инфаркта миокарда (ИМ) важно не только для оценки прогноза и возможных осложнений в остром периоде заболевания, но и для принятия решения по реваскуляризации в последующем. Метод электрокардиографии (ЭКГ) при этом остаётся основным как обладающий наибольшей доступностью, дешевизной и оперативностью [1]. Используемая в практике терминология локализации очага некроза, определяемого по патологическому зубцу Q или его эквивалентам, в целом определена и согласована [1, 2]. Однако имеется неопределенность в верификации ИМ базального сегмента нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), ранее называемого «истинно задним» (true posterior), и диагностируемого по увеличению амплитуды зубца R в V₁ (V₂). Такие ИМ принято также называть ниже-базальными и базально-боковыми, в отличие от ИМ нижней стенки с патологическими зубцами Q только в II, III и aVF. В последнее время благодаря исследованиям с применением визуализирующих методов *in vivo*, включающих магнитно-резонансную томографию (МРТ), показано, что сердце в грудной клетке имеет косое положение и что область, относимая к задней стенке, является все же боковой [3]. В 2006 году Bayés de Luna и соавт. [4] предложена новая концепция, согласно которой задняя (posterior) стенка сердца не существует (либо допускается у астеников), а имеется базальный отдел нижней стенки. В последних рекомендациях по стандартизации и интерпретации ЭКГ АНА/ACCF/HRS [1] сохранены традиционные обозначения локализации ИМ: *задний* или *задне-боковой* (posterior or posterolateral), но и одобрены к применению варианты *нижне-латеральный* (inferolateral) или *базально-боковой* (basal-lateral) в зависимости от ассоциированных изменений в II, III, aVF, V₁, V₅ и V₆. Цель нашей работы состояла в верификации области поражения ЛЖ на основе прямых и реципрокных изменений ЭКГ и инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) в свете новой парадигмы номенклатуры локализации нижнего ИМ.

Материал и методы. Изучены истории болезни 162 пациентов (59±10 лет; 25% женщины) поступивших в НИИ кардиологии г. Томска в 2012-2015 гг., которым при выписке выставлен диагноз нижнего ИМ. Все случаи ИМ соответствовали критериям 1 типа по универсальной классификации 2012 г [2]. В исследование не включались пациенты с повторными ИМ, блокадой правой ножки пучка Гиса, хронической обструктивной болезнью легких, врожденными пороками, гемодинамически значимой клапанной патологией и септальной гипертрофией. Все пациенты получали тромболитическую терапию (тенектеплаза, стрептокиназа) с последующей коронароангиографией и стентированием ИСКА, либо первичное чрескожное вмешательство. Критериями включения были: острый период заболевания, наличие ЭКГ в 12 стандартных отведениях при поступлении и в динамике в течение 1-й недели, в среднем

на 2-3 день (2,0 (1,0, 4,0)), одновременная регистрация «правых» грудных отведений V_{3R}-V_{6R}. Информированного согласия пациентов на включение в исследование не требовалось в связи с его ретроспективным характером.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях (ЭКГ₁₂) регистрировалась на цифровом электрокардиографе CardiofaxS ECG 1250K Nihon Kohden со скоростью ленты 25 мм/сек. Оценка амплитуды зубцов и ширина зубцов Q и R проводилась вручную. В зависимости от того, в каких отведениях ЭКГ₁₂ отмечен подъем сегмента ST, а также отношение R/S ≥ 1 в V₁ и V₂, выделены следующие группы с инфарктом, подлежащие дальнейшему анализу:

Группа А (n=60) – нижний (II, III, aVF);

Группа В (n=36) – ниже-боковой (II, III, aVF, V₅, V₆);

Группа С (n=30) – ниже-базальный (II, III, aVF, V₁, V₂);

Группа Д (n=36) – ниже-базально-боковой (II, III, aVF, V₁, V₂, V₅, V₆).

Дополнительно выделена подгруппа с патологическим зубцом Q в V₅, V₆ из групп В (n=13) и Д (n=21) – QV_{5,6} (n=34). Высокие зубцы R в V₁, V₂ с соотношением R/S ≥ 1, с увеличенной (более 0,04) сек или нормальной продолжительностью, а также депрессия сегмента ST с положительным зубцом Т в V₁-V₃, оценивались как признаки некроза и реципрокные изменения при локализации поражения в ниже-базальных и/или боковых отделах ЛЖ. Критерии подъема сегмента ST и патологического зубца Q соответствовали общепринятым стандартам [5]. Сохранение в течение суток и более инвертированных зубцов Т в тех отведениях ЭКГ₁₂ где исходно был подъем сегмента ST, рассматривалось нами как признак ишемии/повреждения, даже если при этом не сформировался патологический зубец Q или его эквивалент.

Косвенно о размере ИМ судили по сумме значений МВ КФК за первые 3 дня (суммарно), а также площади некроза ЛЖ с помощью версии расчёта по Selvester [6]. Нарушения локальной сократимости ЛЖ оценивали по данным протокола эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) с делением на нижний, базальный(задний) и боковой сегменты.

Статистические методы. Для анализа полученных данных использовался пакет программ Statistica 6.0. Характер распределения количественных признаков в генеральной и сравниваемых выборках оценивался с помощью непараметрических критериев согласия Колмогорова с поправкой Lilliefors, Shapiro-Wilk's W-теста, а также асимметрии и эксцесса и гистограмм. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение M±s. Количественные признаки с распределением отличным от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1;Q3). Сравнение двух групп из совокупности с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента (t-тест для независимых переменных; равенство генеральных

дисперсий для групп сравнения проверялось Levene's и Brown & Forsythe's тестами). Для сравнения выборок со значительно различающимися дисперсиями применялся Welch-t тест. В случае несоответствия нормальному закону распределения применяли критерий Mann-Whitney. Сравнение трех и более групп проводилось при помощи однофакторного дисперсионного анализа в случае нормального закона распределения исследуемого признака, результаты которых подвергались коррекции с использованием поправки Bonferroni, либо критерия Kruskal-Wallis – для количественных признаков, распределение которых не соответствует нормальному закону; при наличии межгрупповых различий выполнялись попарные сравнения групп. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием таблиц сопряженности 2*2 с критерием χ^2 Pearson с поправкой Yates или точного критерия Fisher. Ана-

лиз различия частот в группах проводился при помощи z-критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1. По количеству пациентов наибольшей оказалась группа А нижнего ИМ (37%). Различий в возрасте, частоте многососудистого поражения, артериальной гипертензии, класса сердечной недостаточности по Killip между группами не отмечено. Распространение повреждения миокарда на боковой отдел ЛЖ зарегистрировано у 72 (44,4%) больных (группы В+Д); при этом патологический Q или снижение амплитуды R в V5 или V6 имело место у 34 пациентов. Вовлечение ПЖ отмечено у 133 пациентов (82,1%) и чаще наблюдалось в группах А и С, чем в группе Д ($p=0,002$ и $p=0,001$, соотв.) (таблица 1).

Табл. 1

Характеристика пациентов по группам

	Вся группа	Группа А	Группа В	Группа С	Группа Д	p
Пациентов, n	162	60	36	30	36	
Возраст, лет	60,0(54,0-69,0)	58,5(51,5-67,0)	57,0(49,5-65,0)	55,5(53,0-61,0)	60,0(54,0-69,0)	ns
Гипертензия, n(%)	136(84,0)	51(85)	29(81)	26(87)	30(83)	ns
Многососудистое поражение, n(%)	98(60,5)	36(60)	22(61)	17(57)	22(61)	ns
СН, класс Killip	1,70±0,94	1,72±0,96	1,86±1,07	1,55±1,06	1,61±0,80	ns
ФВ, %	59,2±5,9	60,1±5,9	58,4±5,3	60,0±7,0	58,0±5,1	0,08 _{А-Д}
КФК МВ, Ед/л	104(48-203)	75(41-141)	132(66-229)	83(46-152)	159(71-275)	0,0014 _{А-В} 0,0000 _{А-Д} 0,0016 _{С-Д}
WS, % площади ЛЖ	12,5(7,5-17,5)	10(5-15)	12,5(7,5-15)	12,5(7,5-17,5)	17,5(14,7-25)	0,0000 _{А-Д} 0,0000 _{В-Д} 0,0002 _{С-Д}
ПЖ, n(%)	133(82,1)	56(93)	28(78)	27(90)	22(61)	0,002 _{А-Д} 0,001 _{С-Д}

Me (lower-upper Quartile, Q1-Q3), ns – различия незначимы. WS - Wagner score.

Анализ ИСКА показал, что в группах В и Д с поражением БС ЛЖ значительно чаще наблюдали вовлечение ОА и ВТК, но меньшее ПКА, чем в

группах А и С ($p=0,002$ и $p<0,001$, соотв.) (таблица 2). Различий в уровне поражения КА (проксимальный, средний или дистальный) не выявлено.

Инфаркт-связанная КА и уровень поражения

Табл. 2

	Проксимальный	Средняя 1/3	Дистальная 1/3	Всего(%)
Группа А: ПКА ОА+ВТК	28 0	21 2	9 0	58(97)*# 2(3)
Группа В: ПКА ОА+ВТК	11 3	9 6	5 2	25(69)* 11(31)
Группа С: ПКА ОА+ВТК	6 1	16 2	4 1	26(87) 4(13)
Группа Д: ПКА ОА+ВТК	9 10	5 6	6 0	20(56)# 16(44)

ПКА – правая КА; ОА – огибающая ветвь ЛКА; ВТК – ветвь тупого края, *- $p=0,002$, между группами А и В; # - $p<0,001$ между группами А и Д

Значительно реже наблюдали вовлечение ПЖ при окклюзии ОА в сравнение с ПКА: $p < 0,001$ (таблица 3).

Частота признака «поражение ПЖ» в группе с окклюзией ПКА и группой с окклюзией ОА Табл.3

Признак «поражение ПЖ»	Группа ПКА	Группа ОА	
ПЖ есть/вся группа, n	120/128	12/34	$\chi^2 = 60,8$
% признака	93,8	35,3	$p=0,0000$

Проведено вычисление чувствительности, специфичности и прогностической значимости признака «поражение ПЖ» для диагностики окклюзии ОА, а именно: нет изменений в V3R-V6R – высокая вероятность окклюзии ОА или ВТК, а не ПКА. Найдены средняя чувствительность признака – 0,62 и высокая его положительная прогностическая значимость – 0,72, а также очень высокие специфичность – 0,94 и отрицательная прогностическая ценность – 0,90.

Проведена оценка частоты признака « $R/S \geq 1$ в V1 и V2» (R_{V1-2}) в выделенных подгруппах с патологическим зубцом Q в V5,6 (n=34) и остальными пациентами (без Q в V5,6, n=128). Выявлено преобладание признака « R_{V1-2} » в группе с QV5,6, в сравнение с остальными пациентами, $p=0,0085$.

Особый интерес представляла группа С, в которой при отсутствии поражения БС ЛЖ, всё же регистрировался высокий R в V1 и V2 отведениях. В то же время группа В включала больных с Q ИМ БС, но признака « R_{V1-2} » у них не выявлено, в отличие от таковых больных в группе Д. Проведено сравнение клинико-электрокардиографических данных подгруппы В с QV5,6 (n=13) и подгруппы Д с QV5,6 (n=21) между собой и обеих групп (n=34) – с группой С (n=30).

В группе С у 87% больных ИСКА была ПКА, а ОА – в 13%; в подгруппе QV5,6 (из групп В и Д) ОА как причина ИМ была найдена у 47%, и 53%, соотв. ($p=0,013$). Таким образом, для группы С характерно в большей степени поражение ПКА и ПЖ сердца, в отличие от подгруппы с некрозом БС и с более редким вовлечением ПЖ (52%, в целом и 14% - для ОА).

При анализе поражения сегментов ЛЖ по данным ЭхоКГ выявлено, что в группе Д, наряду с поражением диафрагмального сегмента нижней стенки (в 91% случаев), в сравнение с группой А в несколько большем числе случаев вовлечены базальный (77% vs 56%, $p=0,046$, ns) и боковой (66% vs 44%, $p=0,043$, ns) сегменты. Получены более высокие значения МВ КФК и площади поражения WS в группе Д, в сравнение с другими группами (таблица 1), что отражает больший объем поражения миокарда, однако различий в ФВ между группами не найдено.

Обсуждение. Исследование предпринято для уточнения значимости поражения БС и базального сегмента нижней стенки ЛЖ по изменениям ЭКГ в правых грудных отведениях ЭКГ в свете новой номенклатуры локализации ИМ задней стенки ЛЖ сердца [4]. В многочисленных работах ранее, начиная с Wilson и соавт. [7], было показано, что эти изменения отражают область инфаркта, непо-

средственно примыкающую к предсердно-желудочковой борозде и заднего отдела межжелудочковой перегородки, и называемого «истинным задним» [8], но также «задним», «задне-боковым», «боковым», «нижне-базальным». Признаками ИМ такой локализации являются: а) зубец R $\geq 0,04$ сек в V1 и V2 с депрессией сегмента ST и положительным зубцом T; б) $R/S \geq 1$ в V1 и V2, в) зазубрина (slurring) на нисходящем плече зубца R, и г) зубец Q 0,04 сек с электрода на грудной клетке между позвоночником и лопаткой слева. В клинической практике чаще имеет место распространение некроза на базальные отделы при трансмуральном нижнем и боковом ИМ [9]. Согласно новой концепции локализации стенок ЛЖ и их деления на сегменты [3] генерация высоких зубцов R в V1 и V2 связана с инфарктом более чем 5-го и 11-го сегментов БС, а не среднего и базального (традиционно, заднего) сегментов нижней стенки [4].

В нашей работе признак $R/S \geq 1$ в V1 и V2 (R_{V1-2}) был взят за основной, учитывая частоту его проявления в 60 и 95%, соответственно [8], а также сложность оценки продолжительности зубца R при скорости записи 25 мм/сек. Кроме того, у многих пациентов реперфузия была достигнута достаточно рано, что приводит к ограничению размера ИМ и быстрой динамике ЭКГ. Этим можно объяснить преходящий характер изменений в V1 и V2, когда при повторной регистрации они уже не удовлетворяли вышеприведённым критериям. Известно, что в зоне тяжёлой ишемии нарушается процесс деполяризации миоцитов, что проявляется снижением амплитуды, скорости нарастания и длительности потенциала действия [10], а реперфузия сопровождается «оглушением» части миокарда, которые отражаются изменениями на ЭКГ [11]. Быстрое уменьшение зон повреждения и оглушения приводит к восстановлению электрических сил, которые направлены от электродов V1 и V2, что может влиять на амплитуду R в этих отведениях.

Анализ подгрупп показал, что у пациентов нижним (А), нижне-боковым (В) и нижне-базальным ИМ (С) преобладала окклюзия ПКА (97, 69 и 87%), при нижне-базально-боковом (Д) – различий не выявлено (56 и 44%, соотв.). Поражение ПЖ чаще наблюдалось в группе с поражением ПКА, настолько, что его отсутствие может служить косвенным признаком окклюзии ОА (специфичность признака 94%). Jim и соавт. [12], при расчёте показателя повреждения при нижнем ИМ (Jeopardized Inferior Myocardium score), основанном на арифметическом соотношении степени отклонения сегмента ST в зависимых отведениях,

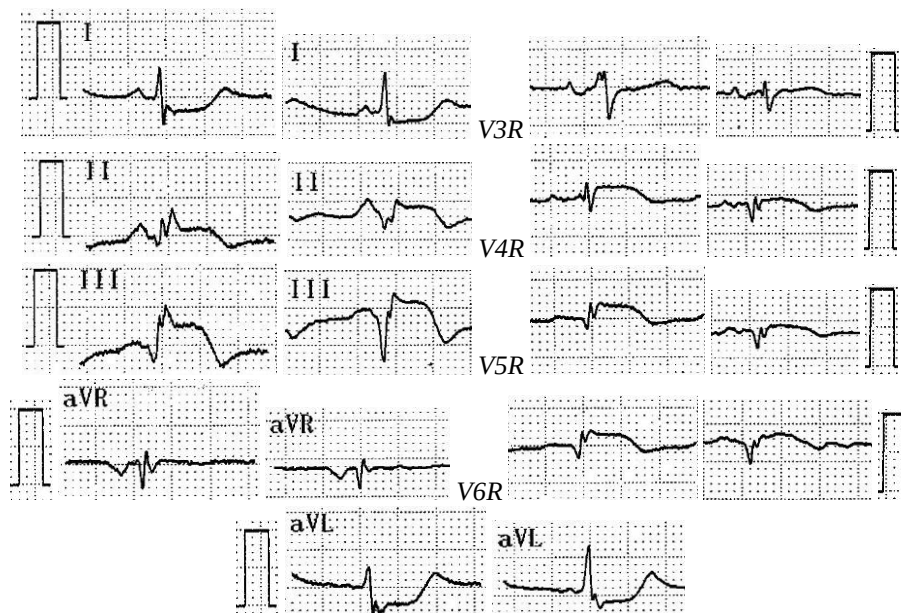
удалось показать более высокую специфичность (94%) ЛМ для различения поражения ПКА от ОА, чем Kosuge и соавт. [13]. В нашей работе признак «отсутствия вовлечения ПЖ» не требует тщательного вычисления отклонений сегмента и применения формулы. На низкую частоту поражения ПЖ при окклюзии ОА указано и в более ранней работе Andersen и соав. [14]. Высокая (82%) частота вовлечения ПЖ среди взятых нами пациентов обусловлена регистрацией не только отведения V4R, как наиболее информативного [15], но V3R-V6R. При окклюзии ПКА в средней и дистальной 1/3 во всех случаях (100%) регистрировалась депрессия сегмента ST ≥ 1 мм в V1-V3, в сравнение с поражением проксимальной части КА (только у 60,4%, $p=0,000$). Это может быть связано с тем, что при проксимальной окклюзии ПКА область инфаркта захватывает ПЖ и базально-боковые отделы ЛЖ и из-за распространённости ИМ депрессия не локализована и менее выражена. Это согласуется с данными Lew и соавт. [16], показавшими, что депрессия сегмента ST в прекордиальных отведениях была меньше выражена при сопутствующем поражении ПЖ. Эти же авторы с применением сцинтиграфии с Tl-201нашли, что прекордиальная депрессия сегмента ST коррелировала с вовлечением при нижнем ИМ задне-латерального и нижне-септального сегментов [17].

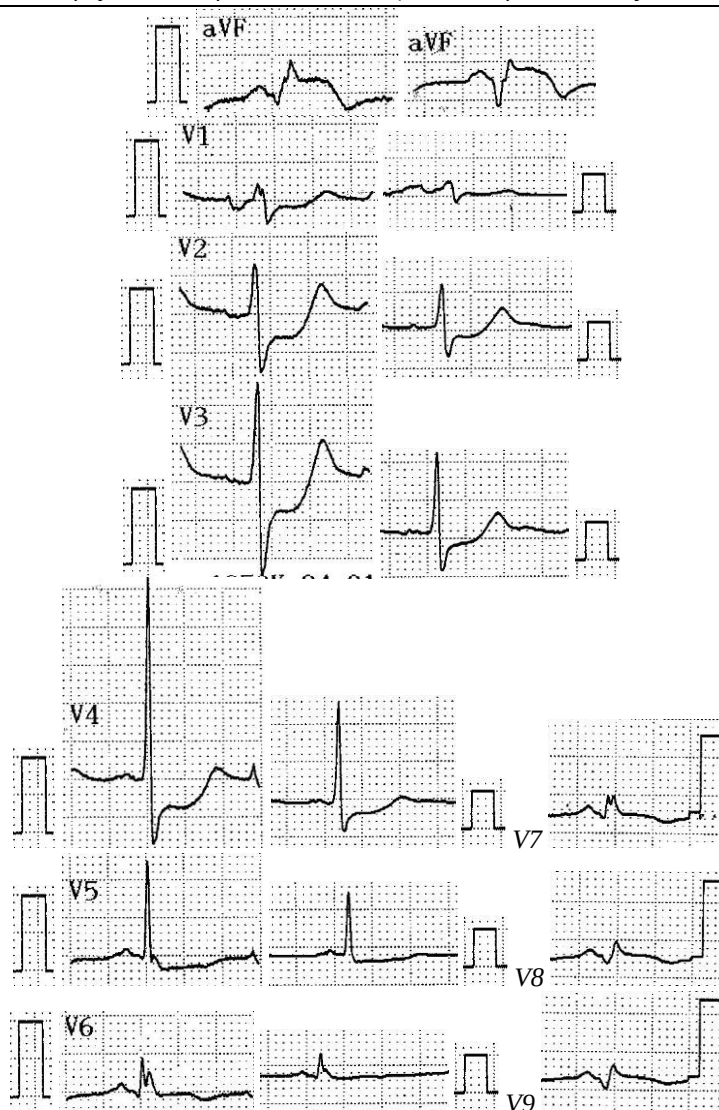
Преобладание высоких зубцов R в V1 и V2 ($R/S \geq 1$) в группе с патологическим зубцом Q в V5-V6 в сравнение с остальными ($p=0,0085$) подтверждает данные Bag и соавт., [18] о связи асинергии БС с Q в V6 и $R/S \geq 1$ в V1 и V2. В то же время признак Rv_{1-2} отсутствовал в группе В, где регистрировались изменения БС ЛЖ, но выявлялся в группе С, где изменения касались нижней стенки (II, III и aVF). В сумме случаев в двух группах (А+С) признак Rv_{1-2} наблюдался у 33% больных,

что указывает на достаточно частое поражение базального сегмента нижней стенки без вовлечения БС ЛЖ. Эти данные противоречат заключению авторов новой классификации и рекомендациям, из которых следует, что нижний ИМ не сопровождается высокими зубцами R в V1,V2, но появление которых возможно *только* при вовлечении БС ЛЖ [4]. Напротив, Toutouzas и соавт. [19] в своей работе с использованием векторкардиографии, ни у одного пациента с боковым или ниже-боковым ИМ не отмечено $R/S \geq 1$ в V1 и V2, но только сочетание заднего и бокового ИМ приводило к преобладанию начального вектора QRS вперёд и вправо.

Клинический пример. Пациент В., 64 лет, поступил в отделение 3.06.2016 г с болевым синдромом в грудной клетке через 4 часа от начала симптомов. На догоспитальном этапе введен тромболитик тенектеплаза. На ЭКГ при поступлении ритм синусовый, 71 в 1 мин, QRS зазубрен, элевация ST в II, III, aVF, V6, а также отведениях V4R-V6R, V7-V9, депрессия ST в I, aVL и V1-V5 (рисунок 1). Таким образом, имеются признаки острого с подъёмом сегмента ST нижнего ИМ ЛЖ с распространением на боковую, базальные отделы нижней стенки и МЖП, а также ПЖ. На поражение базального сегмента указывают патологический зубец Q и элевация сегмента ST в V7, V8 и V9. Широкий R в V1 (0,04 сек), зазубрина на нисходящем колене R, депрессия ST и высокий зубец T в V2 также могут отражать ИМ базальных отделов ЛЖ. Динамика ЭКГ к 6.06 заключалась в формировании патологического зубца Q в II, III, aVF, снижении ST ближе к изолинии и инверсии зубца T в этих отведениях, а также V4R-V6R. Соотношение R/S в V1 и V2 > 1 . Возвращение сегмента ST к изолинии наблюдалось лишь к 3 неделе заболевания (не приведена).

ЭКГ: 3.05.16 6.05.16 3.05.16 6.05.16 Рис. 1

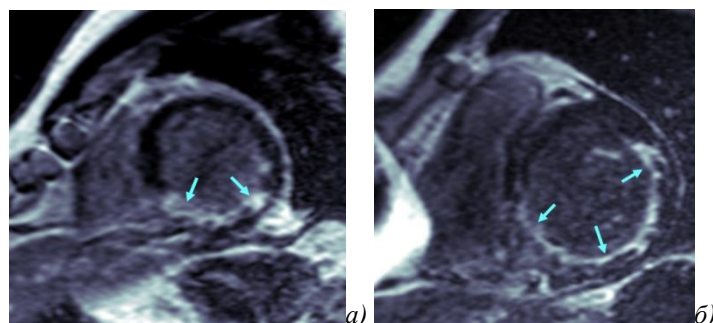




В день поступления пациенту выполнена ангиография, где выявлены субтотальные стенозы ПКА в проксимальной 1/3, 2-й ветви артерии тупого края (проксимальная 1/3), 2 стеноза ПНА 75%. В ПКА установлен стент 3,0 * 40 мм. По данным ультразвукового исследования выявлен гипо- и акинез средних и базальных сегментов нижней и

БС, а также заднеперегородочного сегмента ЛЖ., ФВ 48%.

На 10-е сутки (12.05) пациенту проведена МРТ сердца и грудной клетки с ЭКГ-синхронизацией и парамагнитным контрастным усилением (гадовист) (рисунки. 2, а, б, в, г).



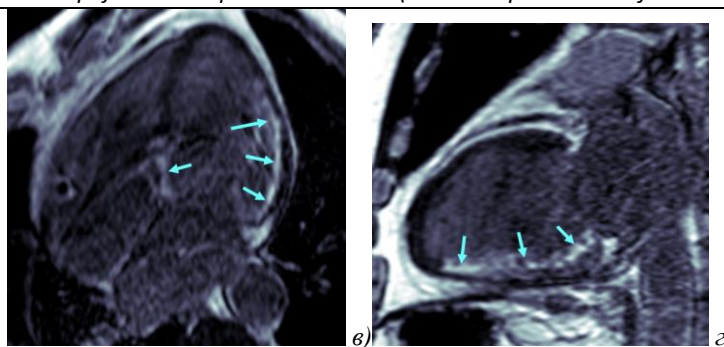


Рис. 2. На срезах в T1, T2-взвешенных режимах, в режиме «инверсия-восстановление» наблюдается картина субтрансмурального включения контраста-парамагнетика в инфарктированном миокарде (отмечено стрелками) в области нижней (задней), боковой стенок ЛЖ на уровне основания, средней 1/3 и части верхушечного сегмента, а также задней части перегородки на уровне основания (с распространением на ПЖ); а) – томосрез на уровне средней 1/3; б) – на уровне средней и верхушечной 1/3 ЛЖ по короткой оси; в) – в двухкамерной и д) – четырехкамерной позициях по длинной оси. В пораженных сегментах ЛЖ индекс трансмуральности (определяемый как отношение толщины поражённого слоя миокарда к толщине стенки в целом) составляет до 60-70%.

Через 1 месяц пациенту выполнено маммарокоронарное шунтирование ПНА, аортокоронарное шунтирование ЗМЖВ и ВТК.

Данный клинический пример ясно указывает на невозможность точно установить вклад сегментов, ответственные за высокие зубцы R в V1, V2; каковыми могут быть базальный нижней и боковой стенки, базальный межжелудочковой перегородки и, возможно, часть среднего сегмента нижней стенки. Согласно известным принципам электрокардиографии увеличение вперед направленных электрических сил является следствием отсутствия возбудимого миокарда ориентированного от этих отведений. Конституциональные особенности, анатомическое положение сердца в грудной клетке, ротация сердца и наличие гипертрофии и/или увеличения камер сердца влияют на то, какой отдел нижней и боковой стенок или межжелудочковой перегородки является противоположным для правых грудных отведений у конкретного пациента. Перекрытие областей поражения, степень трансмуральности и тип распределения очагов некроза в сердечной мышце, а также вовлечение ПЖ, и различия в коронарной анатомии также могут существенно влиять на проявление признаков инфаркта в V1-V2(V3). Следует согласиться с ограничениями ЭКГ в оценке точной локализации и степени некроза миокарда [8, 20]. Данные, полученные в последних работах in vivo с применением современных визуализирующих методик помогают частично решить вопрос reciprocity и локализации поражения, а широкое применение ангиографии определить ИСКА. Однако недостаток материала, существующие номенклатурные различия в топографии, ещё не позволяют полностью отказаться от «старой» терминологии и требуют проведения дополнительных исследований.

Ограничения статьи. Данное исследование носит ретроспективный характер, что могло повлиять на выбор пациентов. Использование только одного критерия ($R/S \geq 1$ в отведениях V1 и V2), характеризующего ИМ на противоположной стен-

ке ЛЖ, должно было отразиться на соотношении пациентов в группах, которое, вероятно, могло быть другим, если бы мы применили большее число критериев. Рутинно не регистрировались дополнительные отведения V7-V9 ЭКГ, которые могли бы позволить подтвердить поражение базальных отделов сердца [22]. У большинства пациентов было поражение 2-х или 3-х коронарных артерий, что могло стать причиной ишемии и повреждения миокарда «на удалении», затрудняющих интерпретацию ЭКГ [17]. Большинство пациентов страдали артериальной гипертензией, которая, при развитии гипертрофии ЛЖ, может влиять на исходные амплитудные характеристики зубцов R в V1 и V2(V3) в виде снижения их амплитуды, а также на изменение положения сердца в грудной клетке. МВ КФК в группах оценивалась суммарно в течение 3-х дней, при этом результаты не всегда отражали пиковые значения, так как исследовались 1-2 раза в день

Выводы: 1) Изменения в правых грудных отведениях при нижних инфарктах миокарда не во всех случаях могут быть объяснены только поражением БС ЛЖ. У каждого 5-го пациента с нижним ИМ у которых в отведениях V1 и V2 регистрируется зубец $R \geq 1$ отсутствуют изменения в V5 и V6. Высокие R V1 и V2 в таких случаях, согласно новой номенклатуре локализации ИМ, могут отражать некроз базального и, возможно, части среднего сегмента нижней стенки ЛЖ, либо боковой стенки ЛЖ, не регистрируемый отведениями V5 и V6;

2) Депрессия сегмента ST в отведениях V1-V3 ≥ 1 мм отмечена чаще (100%) у больных с локализацией окклюзии в средней и дистальной 1/3 ПКА, чем в проксимальной 1/3 ($p = 0,000$);

3) Высокая (94%) специфичность признака «отсутствие поражения ПЖ» позволяет использовать его для диагностики окклюзии ОА при нижнем ИМ.

Література

1. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Wagner G.S., Macfarlane P., Wellens H. et al. *Circulation*. 2009; 119; 262-270.
2. Third universal definition of myocardial infarction. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Europ. Heart J.* 2012; 33; 2551-2567.
3. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105: 539-42.
4. Bayés de Luna A., Wagner G., Birnbaum Y. et al. International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. A new terminology for left ventricular walls and location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging: a statement for healthcare professionals from a committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive electrocardiography. *Circulation*. 2006; 114: 1755- 60.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Europ. Heart. J.* 2012; 33; 2551-2567.
6. Wagner G.S., Freye C.J., Palmer S.T. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial size. I. Specificity and observer agreement. *Circulation*. 1982; 65; 342-347.
7. Wilson F.N., Johnston F.D., Rosenbaum F.F. et al. The precordial electrocardiogram. *Am Heart J.* 1944; 27; 19-85.
8. Perloff J.K. The recognition of strictly posterior myocardial infarction by conventional scalar electrocardiography. *Circulation* 1964; v XXX; 706-718.
9. Bough E.W., Boden W.E., Kenneth S., Gandsman E.J. Left ventricular asynergy in electrocardiographic "posterior" myocardial infarction. *JACC*; August 1984; V 4; N 2; 209-15.
10. Downar E., Janse M.J., Durrer D. The effect of coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation*. 1977; 15; 2; 217-224.
11. Nakajima T., Kagoshima T., Fujimoto S. et al. The negativity of the T waves recorded, the greater is the effectiveness of reperfusion of the myocardium. *Cardiology*. 1996; Mar-Apr; 87(2); 91-7 (PubMed).
12. Jim M.H., Tsui K.L., Yiu K.H. et al. Jeopardized Inferior Myocardium (JIM) Score: An Arithmetic Electrocardiographic Score to Predict the Infarct-Related Artery in Inferior Myocardial Infarction. *Ann Acad Med Singapore*; 2012; 300-4.
13. Kosuge M., Kimura K., Ishikawa T. et al. New electrocardiographic criteria for predicting the site of coronary artery occlusion in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998, Dec 1; 82(11): 1318-22.(PubMed)
14. Andersen H.R., Falk E., Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *JACC*; Dec 1987; 10; 6; 1223-32.
15. Klein H.O., Tordjman T., Ninio R. et al. The early recognition of right ventricular infarction: diagnostic accuracy of the electrocardiographic V₄R lead. *Circulation*. 1983; 67(3); 558-565.
16. Lew A.S., Weiss A.T., Shah P.K. et al. Precordial ST segment depression during acute inferior myocardial infarction: early thallium-201 scintigraphic evidence of adjacent posterolateral or inferoseptal involvement. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Feb; 5(2 Pt 1): 203-9. (PubMed).
17. Lew A.S., Maddahi J., Shah P.K. et al. Factors that determine the direction and magnitude of precordial ST-segment deviations during inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1985; Apr 1; 55(8); 883-8.
18. Bar F.W., Brugada P., Lassen W.R. et al. Prognostic value of Q waves, R/S ratio, loss of R wave voltage, ST-T segment abnormalities, electrical axis, low voltage and notching: Correlation of electrocardiogram and left ventriculogram. *JACC*, 1984; Vol 4, Issue 1; 17-27.(Abstract).
19. Toutouzas P., Koidakis A., Papadopoulos P., Avgoustakis D. Anterior QRS forces in posterolateral infarction. *Br. Heart J.* 1973; 35; 1245-54.
20. Gianuzzi P., De Vito F., Imparato A., Tavazzi L. Influence of left ventricular cavity dimensions on electrocardiographic estimation of the extent of wall motion abnormalities. *Clin. Cardiol.* 1987; 10; 521-527.
21. Toyama S., Suzuki K., Yoshino K., Fujimoto K. A comparative study of body surface isopotential mapping and the electrocardiogram in diagnosing of myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 1984; jan; 17(1); 7-13.
22. Melendez L.J., Jones D.T., Salcedo J.R. Usefulness of three additional electrocardiographic chest leads (V₇, V₈ and V₉) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *CMA Journal.* Oct 7; 1978; 119; 745-748.

N. A. Lytvynenko, Director of the Research Department of MDR TB, Candidate of Medical Sciences, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

O. P. Chobotar, clinical doctor of the department of MDR TB, postgraduate, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

M. V. Pogrebna, assistant of the Research department of MDR TB, Candidate of Medical Sciences, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Y. O. Senko, assistant of the Research department of MDR TB, Candidate of Medical Sciences, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

V. V. Davydenko, Director of the clinical department of MDR TB, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

L. V. Scherbakova, clinical doctor of the department of MDR TB, SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

N. V. Grankina, clinical doctor of the department of MDR TB, «Dnipropetrovsk regional tuberculosis Dispansery», Ukraine, postgraduate SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Литвиненко Наталия Анатолієвна

руководитель научного отдела мультирезистентного туберкулёза, кандидат медицинских наук,

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Чоботарь Оксана Петровна

врач клинического отделения мультирезистентного туберкулёза, аспирант

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Погребная Марина Виталиевна

научный сотрудник отдела мультирезистентного туберкулёза, кандидат медицинских наук,

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Сенько Юлия Александровна

научный сотрудник отдела мультирезистентного туберкулёза, кандидат медицинских наук,

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Давыденко Валентина Васильевна

руководитель клинического отделения мультирезистентного туберкулёза,

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Щербак Леся Викторовна

врач клинического отделения мультирезистентного туберкулёза,

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

Гранкина Наталия Вячеславовна

врач клинического отделения мультирезистентного туберкулёза, аспирант

«Днепропетровский областной противотуберкулёзный диспансер» Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины»

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH EXTENSIVELY DRUG-RESISTANCE TUBERCULOSIS USING LINEZOLID - CONTAINING REGIMEN

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИНЕЗОЛИД-СОДЕРЖАЩЕГО РЕЖИМА.

Summary: In this article we present the results of treatment using linezolid in the chemotherapy regimens among patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). The treatment efficacy of using linezolid - containing regimen at the end of intensive phase was - 92.2% vs 55.0% in patients, who did not manage linezolid ($p < 0.05$). At the end of whole course of chemotherapy the "effective treatment" were obtained in 64.7% - vs 37.5% patients, respectively ($p < 0.05$). Adverse events occurred in 54.9% vs. 40.0% patients respectively ($p >$

0.05)), had died - 3.9% vs. 10.0% among patients who were administrated vs without linezolid - containing regimen. The total duration of treatment was 20 months (600 days). The additional use of linezolid with 5 anti-TB drugs for XDR-TB treatment, increases the effectiveness of treatment and reduces the frequency of deaths.

Keywords: linezolid, extensively drug-resistant tuberculosis, effective treatment.

Аннотация: В статье представлены результаты применения линезолида в схемах лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) на момент окончания интенсивной фазы химиотерапии (ИФХТ) и основного курса химиотерапии (ОКХТ). Эффективность линезолид - содержащей схемы на конец ИФХТ составила - 92,2% по сравнению с 55,0% больных контрольной группы, у которых линезолид не применялся ($p < 0,05$). На момент окончания ОКХТ - результат «эффективное лечение» получен у 64,7% - против 37,5% больных, соответственно ($p < 0,05$). Побочные реакции возникли у 54,9% больных основной группы против 40,0% пациентов группы сравнения, ($p > 0,05$), умерло - 3,9 % против 10,0% из числа больных, которые получали схемы без линезолида. Общая длительность лечения составила 20 мес (600 дней). Дополнительное применение линезолида с 5-ю противотуберкулезными препаратами для лечения больных с ШЛУ ТБ, повышает эффективность лечения и уменьшает частоту смертельных исходов.

Ключевые слова: линезолид, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

Постановка проблемы. Лечение туберкулеза (ТБ) становится все более сложным так, как профиль антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) расширяется, в случае с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и, особенно, с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) [19]. ШЛУ ТБ ставит под угрозу возможность преодоления эпидемии в мире в связи с высокой смертностью от этой болезни [2, 9]. Количество больных на ШЛУ ТБ в мире увеличивается. Согласно отчёта ВООЗ количество случаев лекарственно устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) выросло с 250 000 (2009 г) до 480 000 (2014 г). Эффективность лечения МЛУ ТБ в мире колеблется от 35% до 75%, а ШЛУ ТБ - не превышает 30% [10].

Украина находится на втором месте после Российской Федерации среди стран Европейского региона по заболеваемости на туберкулез [1, 2]. Согласно данным ВООЗ, в Украине, благодаря своевременному выявлению МЛУ ТБ с помощью современных методов диагностики, количество случаев МЛУ ТБ выросло с 3 482 (в 2009 г) до 8 432 (в 2014 г), с которых - 1 468 случаев ШЛУ ТБ [2]. Украина занимала последнее место по эффективности лечения МЛУ ТБ в мире: за 2011 год успешного лечения достигли только у 34 % случаев [13]. Согласно данным проведенного в Украине операционного исследования, за 2006-2011 года «успешного лечения» достигли только в 22% пациентов с МЛУ ТБ/ШЛУ ТБ [17].

Поэтому очень важно для стран мира и для Украины разработка путей повышения эффективности лечения ШЛУ ТБ.

Линезолид является эффективным препаратом для излечения МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ [3, 5, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19]. При длительном использовании линезолида риск возникновения побочных реакций возрастает (от 10,3% до 85%), что осложняет ведение таких случаев и требует снижения дозы, использование дополнительно пиридоксина гидрохлорида, или временной отмены линезолида [11, 12, 15, 16, 19].

Анализ последних исследований и публикаций. Эффективность лечения больных ШЛУ ТБ

в мире низкая (до 30%), схемы лечения состоят с множества препаратов, что вызывают побочные реакции.

В Украине, Литвиненко Н.А. и др.. авторы исследовали линезолид-содержащие схемы и показали, что эффективность лечения в интенсивной фазе основного курса химиотерапии (ОКХТ), длительностью 8 мес, у пациентов с ШЛУ ТБ - 97,3 %, а у МЛУ ТБ - 95,6 % [3].

В мета-анализе, что проведен Ahuja SD и др. авторами, в котором объединено три систематических обзоров (9 153 пациентов(МЛУ ТБ) с 32 наблюдательных исследований) и показано что использование некоторых фторхинолонов, этионамида или протионамида в схемах с эффективными препаратами улучшает успех лечения и выживаемость пациентов с МЛУ ТБ [18].

В рандомизированном исследовании в Китае Tang S и др. авторы показали, что линезолид для больных с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ может значительно способствовать закрытию полостей, увеличению скорости конверсии и улучшению уровня успешного лечения. В исследований было включено 65 пациентов с ШЛУ ТБ, конверсии мокроты было достигнуто у 78,8% пациентов на 24 месяце лечения (что значительно выше чем в группе без линезолида (37,6%), $p < 0,001$), эффективность лечения составила 69,7%(без линезолида - 34,3%, $p = 0,0004$), побочные эффекты - 81,8%, с которых 93% связаны с линезолидом [12].

Koh W-J и др. авторы показали, что использование линезолида в дозе 300 мг ежедневно у 51 больного МЛУ ТБ, включая 26(51%) больных с ШЛУ ТБ, дало: конверсию мокроты у 78% через 55 дней, неудачу лечения - у 22%, имели нейротоксические побочные реакции с отменой линезолида - 27% . Длительность использования линезолида в среднем была 278 дней (174-412 дней) [11].

Schecter GF и др. авторы описывают , что использование у 30 пациентов с МЛУ ТБ линезолида в дозе 600 мг с витамином В6 50-100 мг уменьшает проявления гематологического эффекта. Показали эффективность лечения МЛУ ТБ - 73%, возникли побочные явления у 9(30%) пациентов [15].

Udwadia ZF и др. авторы в описательном исследовании показали, что 9(69,2) с 13 пациентов с МЛУ имели успешный результат лечения, в т.ч. ШЛУ ТБ, 11(85%) с 13 пациентов – имели побочные реакции [19].

В Дели, Индия, Singla R и др. авторы исследовали режимы с капреомицином и линезолидом у 29 больных с МЛУ ТБ, из числа которых 16 – ШЛУ ТБ, 13 – МЛУ ТБ с устойчивостью к фторхинолонам: конверсия мокроты наступила у 89,7% пациентов, эффективное лечение – у 72,4%, умерли – 10,3 % и побочные реакции зарегистрировали – у 10,3%. Больные получали в среднем 6 противотуберкулезных препаратов [16].

Линезолид является эффективным и относительно безопасным препаратом для излечения МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ [7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 19].

Таким образом, информация, касающаяся эффективности лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью с применением линезолид-содержащего режима ценна в качестве пополнения доказательной базы.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Линезолид-содержащие режимы химиотерапии для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью считаются более эффективными и более токсичными. Поэтому очень важно выделить оптимальный режим химиотерапии и длительность использования Линезолида.

Цель статьи. Изучить эффективность лечения больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью с применением линезолид-содержащего режима.

Изложение основного материала.

Материалы и методы. Исследование было проведено как наблюдательное проспективное, в которое было включено 91 больной, которые получили лечение в интенсивную фазу химиотерапии (ИФХТ) на базе клиники ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальная академия медицинских наук Украины в течение 2010-2014 годов, а в поддерживающую фазу химиотерапии (ПФХТ) продолжили получать амбулаторно в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) по месту жительства до конца ОКХТ.

Критерии включения объектов изучения в исследование:

- туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью, подтвержденный тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП)

- наличие бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии мазка и методом посева;

- наличие результата лечения на момент завершения ИФХТ и ОКХТ.

Критерии исключения объектов изучения по исследованию:

- туберкулез легких, чувствительный ко всем ПТП, подтвержденный ТЛЧ МБТ;

- моно- или полирезистентный туберкулез легких, подтвержденный ТЛЧ МБТ ;

- отсутствие бактериовыделения у больных от начала ХТ;

- неполные данные относительно исхода лечения на момент завершения ИФХТ.

Больных разделили на группы сравнения:

- 1-я - применяли линезолид и не менее 4-х эффективных ПТП - 51 пациент ;

- 2-я - применяли не менее 4-х эффективных ПТП (без линезолида) - 40 пациентов.

Распределение больных ШЛУ ТБ по антропометрическим, клиническим, рентгенологическим, бактериологическим характеристикам детально представлена в Таблице 1.

Группы сравнения в табл. 1 сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям, распространенности туберкулезного процесса, количеству и размерам каверн, массивности бактериовыделения, данным анамнеза, данными устойчивости МБТ к ПТП.

Методы обследования: для решения запланированных задач были использованы клинические, лабораторные, функциональные. Исследование мокроты проводилось методом микроскопии мазка и посева с определением устойчивости МБТ к ПТП I-II ряда по стандартной панели. Посев мокроты больных туберкулезом с целью выделения устойчивых штаммов МБТ проводился в жидкую питательную среду (бульон Middlebrook 7H9) за автоматизованную систему ВАСТЕК MGIT 960, с пересевом на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена за методикой, регламентированной Приказом МОЗ Украины № 45 от 06 февраля 2002 г [4].

Методы лечения: Основным принципом формирования режимов ХТ для групп сравнения было назначение не менее 5-ти ПТП течение ИФХТ с тем, чтобы количество эффективных ПТП в режиме составляла не менее 4-х [5]. В 1-й группе больным дополнительно к ним назначали линезолид. ПТП 1 и 2 - го ряда считали эффективными, если по данным ТЛЧ МБТ сохранена чувствительность к ним и / или нет опыта применения данных препаратов в прошлом, в составе неэффективных курсов. Резервные ПТП (клоfazимин, изониазид в высоких дозах, амоксицилин-клавуланат, карбопенемы) также были применены для части больных и также считались эффективными. Курс лечения у больных состоял из ИФХТ продолжительностью 240 доз, и у всех больных включала капреомицин.

Обчисление данных проводили помощью программы «Microsoft Office Excel 2000». Оценку достоверности отличий среднеарифметических групповых значений показателей определяли за параметрическими и непараметрическими методами вариационной и ранговой статистики с применением t- критерия Стьюдента-Фишера, U- критерия Уилкоксона- Манна- Уитни. За уровень достоверности принимались значения показателя достоверности разницы между группами (p) менее 0,05.

Таблица 1.

Распределение больных ШЛУ ТБ по антропометрическим, клиническим, рентгенологическим, бактериологическим характеристикам

Характеристики	Группы сравнения больных ШЛУ ТБ			
	группа 1		группа 2	
	абс	%	абс	%
Всего	51	100,0	40	100,0
Пол				
- мужчины	43	84,3	37	92,5
- женщины	8	15,7	3	7,5
Возраст				
- 20-40 год	44	86,3	36	90,0
- 41 и больше год	7	13,7	4	10,0
Клинические проявления, синдром (с.)				
- отсутствовали	10	19,6	8	20,0
- бронхо-легочной с.	7	13,7	2	5,0
- интоксикационный с.	8	15,7	6	15,0
- бронхо-легочным и интоксикационным с.	26	51,0	24	60,0
Распространенность туберкулёзного процесса				
- ограниченный	12	23,5	8	20,0
- распространенный односторонний	5	9,8	7	17,5
- в т. ч. с двухсторонней локализацией	34	66,7	25	62,5
Каверны за количеством и размерами				
- одна до 4 см	7	13,7	7	17,5
- одна больше 4 см	10	19,6	10	25,0
- две и более до 4 см	15	29,4	9	22,5
- две и более больше 4 см	19	37,3	14	35,0
Бактериовыделение до начала лечения на момент поступления				
- не было	0	0,0	1	2,5
- МБТ(+) методом посева	15	29,4	10	25,0
- МБТ(+) методом посева/мазка	36	70,6	29	72,5
Данные анамнеза				
- плохая приверженность	12	23,5	11	27,5
- контакт с больным на МРТБ	8	15,7	8	20,0
Устойчивость МБТ к основным ПТП 1 та 2 ряда				
- S	51	100	40	100,0
- Z	27	52,9	20	50,0
- E	36	70,6	28	70,0
- Et(Pt)	37	72,5	29	72,5
- Km	51	100	39	97,5
- Cm	12	23,5	10	25,0
- Q	51	100,0	40	100,0
- Pas	9	17,6	8	20,0

В случае получения прекращения бактериовыделения по мазку на данный срок, начинали ПФХТ, состоящей из назначенных от начала ПТП, только отменяли капреомицин. В случае продолжения бактериовыделения по мазку на 8-м мес ХТ, ИФХТ (применения капреомицина) продлевали до 12-ти мес, и после прекращения МБТ начинали ПФХТ. Если в течение 12-ти месяцев бактериовыделение продолжалось, результат лечения считался «неудачей лечения». В случае возникновения побочных реакций (ПР) на ПТП применяли дезинтоксикационную и симптоматическую терапии. Отменяли ПТП, который спровоцировал появление ПР только в случае, когда развивались серьезные ПР – сначала временно, до исчезновения ПР. Полную отмену ПТП, в связи с ПР, проводили только в случае невозможности купирования выраженных проявлений ПР и/или в случае замены данного ПТП на другой, который также подпадал под признак «эффективного». Методика назначения линезолида: в случае веса больного более 50 кг доза линезолида составила 1,2 г ежедневно внутрь до прекращения бактериовыделения по мазку (в среднем в течение 1-2 мес), с последующим переходом на дозу 0,6 ежедневно до конца ОКХТ. Общая продолжительность лечения между группами сравнения была одинаковой и составила 20 месяцев (600 дней).

Работа выполнена за средства Государственного бюджета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Эффективность применения линезолида на конец интенсивной фазы химиотерапии для больных ШЛУ ТБ представлена в табл.2.

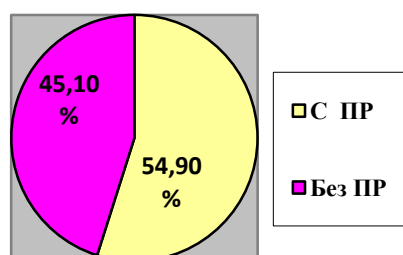
Основным резервом по улучшению эффективности лечения больных ШЛУ ТБ является дополнительное назначение линезолида до 5-ти ПТП (табл. 2): бактериовыделения прекратилось в 92,2% таких больных, по сравнению с 55,0% больных, которым назначали в режиме ХТ не менее 5-и ПТП, без линезолида ($p < 0,05$), и умерло 10,0% больных, которым назначали в режиме ХТ не менее 5-и ПТП, без линезолида ($p < 0,05$). Причем, заживления каверн на фоне прекращения бактериовыделения произошло у большего числа больных на фоне применения линезолида: в 52,9% и в 25,0% больных, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 2. Эффективность использования линезолида у больных с ШЛУ ТБ на конец интенсивной фазы химиотерапии

Показатель эффективности лечения на конец интенсивной фазы химиотерапии	Количество больных			
	Применение не менее 5-и ПТП, и дополнительно к ним линезолида (n=51)		Применение не менее 5-и ПТП, без линезолида (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	18	35,3	11	27,5
МБТ(-) Кав(+)	27	52,9*	10	25,0
Перерва МБТ(-)	2	3,9	1	2,5
МБТ(-) всего	47	92,2*	22	55,0
Перерыв МБТ(+)	1	2,0	0	0
Неудача МБТ (+)	3	5,9*	14	35,0
МБТ(+) всего	4	7,8*	14	35,0
Умер	0	0*	4	10,0
Срок МБТ(-), суток	89,1 ± 8,0		121,8 ± 16,2	

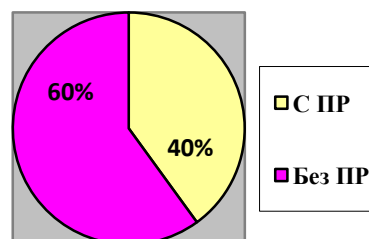
Примечание. * - Значения показателей: эффективное лечение получавших и не получавших в режимах ХТ линезолид, вероятно отличаются ($p < 0,05$).

Рис. 1а. Побочные реакции в целом, группа 1.



Побочные реакции (ПР) в целом при использовании схем лечения у больных с ШЛУ ТБ в случае применения линезолида (Рис.1а), без линезолида (Рис.1б)

Рис. 1б. Побочные реакции в целом, группа 2.



Побочные реакции в целом были зарегистрированы также в равенстве больных: у 54,9% (28 с

51) и в 40,0% (16 с 40) больных, соответственно ($p > 0,05$).

Результаты лечения больных ШЛУ ТБ в случае применения линезолида на момент завершения ОКХТ представлены на рис.2

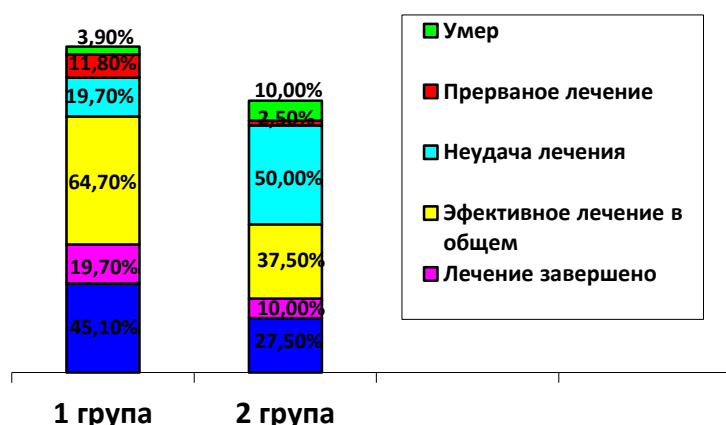


Рис.2 Результаты лечения больных ШЛУ ТБ в случае применения(1 группа) и без применения линезолида (2 группа) на момент завершения ОКХТ

Как видно с Рис.2: излечение наступило в группе 1 у 45,1% (23 с 51) пациентов, в группе 2 – только в 27,5% (11 с 40) пациентов; эффективное лечение в общем в группе 1 - 64,7% (33 с 51) больных, в группе 2 – 37,5% (15 с 40) пациентов; лечения завершено установлено в группе 1 - 19,7% (10 с 51) пациентов, в группе 2 – 50% (20 с 40) пациентов; прерванное лечение -11,8% (группа 1) и 2,5% (группа 2) пациентов; умерло – 3,9%(2 с 51) больных в группе 1 против 10%(4 с 40) пациентов в 2 группе сравнения. Значения показателей: эффективное лечение в общем, прерванное лечение, неудача лечения между больными ШЛУ ТБ, получавших и

не получавших в режимах ХТ линезолид, вероятно отличаются ($p < 0,05$).

Стоимость-эффективность различных по интенсивности режимов химиотерапии для больных ШЛУ ТБ (с включением линезолида или без него) представлена в таблице 3. Абсолютная стоимость режимов химиотерапии для лечения одного больного между больными групп сравнения составила 103 970 тыс грн. против 87 342 тыс грн., а их стоимость-эффективность уменьшилась в 1,45 раза при применении не менее 5-и ПТП, и дополнительно к ним линезолида по сравнению с режимом химиотерапии, когда применяли не менее 5-и ПТП, без линезолида.

Таблица 3.

Стоимость-эффективность режимов химиотерапии для больных ШЛУ ТБ, в случае назначения различных по интенсивности режимов химиотерапии

Режимы химиотерапии	Схема расчета	Стоимость тыс. грн.	Эффективность (эф-фективное лечение в общем, %)	Стоимость / Эффективность
I – 8ZMfxCmCsEtPasLzd+12ZMfxCsEtPasLzd	60 дней * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн. * 1таб. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г + 25 грн.*2 табл.) + 180 дней * (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1таб. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г + 25 грн.*1 табл.)+(360 дней *(0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1таб. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г + 25 грн.*1 табл.)	103 970	64,7	1607,0
II – 8ZMfxCmCsEtPas + 12ZMfxCsEtPas	240 дней* (0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1таб. + 120,0 грн.*1 фл. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г) +360 дней *(0,3 грн. * 4 табл. + 28,0 грн.* 1таб. + 8,6 грн.*3 табл.+1,33 грн.*3 табл. + 3,23 грн.* 12 г)	87 342	37,5	2329,1

Выводы и предложения.

У больных ШЛУ ТБ дополнительное назначение линезолида к 5-ти ПТП с 1-4 групп повышает

эффективность лечения. На момент завершения интенсивной фазы химиотерапии бактериовыделения прекращается у 92,2% против 55,0% боль-

ных ($p < 0,05$). Уменьшает частоту смертельных исходов: умерло 3,9% против 10,0% больных, которым назначали в режиме ХТ не менее 5-и ПТП без линезолида ($p < 0,05$).

Результаты лечения на момент завершения основного курса химиотерапии у больных, применявших линезолид, по сравнению с теми, кто его не получал, были значительно выше: «эффективного лечения» достигли в 64,7% против 37,5% больных, соответственно ($p < 0,05$).

Стоимость индивидуального режима химиотерапии с включением 5-ти противотуберкулезных препаратов I и II ряда или резервных, и дополнительно к ним линезолид, составляет 103 970 тыс. грн, по сравнению с 87 342 тыс. грн. - В случае применения режима химиотерапии, когда применяли 5 противотуберкулезных препараты I и II ряда или резервных, без линезолида, а показатель стоимости-эффективности между ними в 1,45 раз меньше, соответственно. Побочные реакции были зарегистрированы также в равенстве больных: у 54,9% и у 40,0% больных, соответственно ($p > 0,05$).

Предложение использовать в формировании режима лечения ШЛУ ТБ не менее 5 эффективных противотуберкулезных препарата II ряда и линезолида в дозе от 1200 мг(до конверсии мокроты) до 600 мг(после конверсии мокроты, до конца курса).

Список литературы:

1. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 (09). – С. 7–12.

2. Эффективность застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи(кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу[Текст] / Н. А. Литвиненко, О. П. Чоботар, М. В. Погребна [і ін.] // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2016. – №26. – С. 440-450.

3. Эффективность та безпечність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю / Н. І. Кібізова, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [і ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4 (15). – С. 39–45.

4. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 року № 45 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». – Київ, 2002. – 92 с.

5. Применение линезолида в комплексном лечении больных туберкулёзом с расширенной резистентностью / С. А. Черенько, Н. И. Кибизова, Н. А. Литвиненко [и др.] // Укр. хіміотерапевтичний журнал. – 2013. – № 2 (29). – С. 16-20.

6. Рациональное застосування протитуберкульозних препаратів II ряду [Текст] : посібник для лікарів / С. О. Черенько [та ін.]. – К. : [б. в.]. - 2006. – 43 с.

7. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 4. – С. 8–13.

8. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, А. І. Барбова [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13) – С. 19–25.

9. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Caminero [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 621–629.

10. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / World Health Organisation. – Geneva: WHO, 2014. – 462 p.

11. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / Koh W-J, Kwon OJ, Gwak H, Chung JW, Cho S-N, Kim WS [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2009. – Vol. 64, №2 – P.388–91.

12. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China [Text] / Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. // Eur Respir J. – 2015. – Vol.45, № 1 – P.161–70.

13. Global Tuberculosis Report [Text] / World Health Organisation. – Geneva: WHO, 2015. – 204 p.

14. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively DrugResistant Tuberculosis [Text] / Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, №16 - P.1508–1518.

15. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / GF Schecter, C Scott, L True, A Raftery, J Flood, S. Mase // Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. - 2010 . - Vol.50, №1 - P49–55.

16. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India [Text] / R Singla, JA Caminero, A Jaiswal, N Singla, S Gupta, RK Bali [et al.] // Eur Respir J. – 2012. – Vol.39, №4 - P. 956–962.

17. Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing? [Text] / N. Lytvynenko [et al.] // International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – Vol. 4, Suppl 2. – S. 67–72.

18. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients [Text] / SD Ahuja, D Ashkin, M Avendano, R Banerjee, M Bauer, JN Bayona [et al.] // PLoS Med. – 2012; Vol. 9, №8:e1001300.

19. Udwadia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective [Text] / ZF. Udwadia, T. Sen, G. Moharil // Eur Respir J. – 2010. - Vol. 35, №4 - P. 936-938-940.

#14, 2016 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#14, 2016 part 1

East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)

Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)

Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)

Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)

Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)

Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

Igor Dziedzic (Polska Akademia Nauk)

Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)

Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)

Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)

Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)

Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com>