



#12, 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)

#12, 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/>

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

Андреева И.С., Закабунин А.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ШТАММОВ *BACILLUS THURINGIENSIS* МЕТОДОМ ЗИМОГРАФИИ 5

Verzhutsky Dmitry, Melnikova Olga

TYVA NATURAL PLAGUE FOCUS AND ITS SPATIAL ORGANIZATION: A ZOOLOGIST VIEW
(REVIEW) 12

Крицкая Т.В., Левчук Л.В.

ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ИСКУССТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ БОТАНИЧЕСКОГО САДА ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА 22

Коба В.П., Крестьянишин И. А., Швец Ю.П., Ярыш В.Л.

ИСТОРИЯ И НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕСНЫХ КУЛЬТУР НА ЯЙЛАХ ГОРНОГО КРЫМА 27

ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Максименко Наталия Ивановна, Иванченко Владислав Викторович

К ВОПРОСУ О ПРИРОДЕ И МЕТАЛЛОНОСНОСТИ ТАЛЬКОВЫХ СЛАНЦЕВ КРИБАССА 33

Стеценко Альона Ігорівна, Іванченко Владислав Вікторович

ОСНОВНІ ДЖЕРЕЛА ТА ЧИННИКИ ТЕХНОГЕННОГО ВПЛИВУ НА ОСАДОВІ ПОРОДИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ КРИБАСУ 39

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Алексеева О.П., Колодей Е.Н.

ЖИДКОСТНО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ СПЕКТРАЛЬНЫХ ОБРАЗОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИСПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ 46

Антоненков Ю.Е., Болотских А.С., Смолькин Е.Б.

СРАВНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО - ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ И КУРСКОЙ ОБЛАСТЕЙ 51

Herych R., Yatsyshyn R.I.

STATE OF LYMPHOCYTE ACTIVATION REACTIONS IN PATIENTS WITH COPD ASSOCIATED WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE 53

Dashchuk A.M., Pustovaya N.A., Dobrzanskaya Ye.I., Pochernina V.V.

TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS USING PHOTOTHERAPY 59

Шапкайц В.А., Добровольская И.А., Рукояткина Е.А., Гайворонских Д.И.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННОЙ МАТКОЙ 62

Жусупова А.Т., Солодовникова Ю.А.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 66

Ласачко Светлана Анатольевна, Холодняк Татьяна Игоревна

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПОТЕРЕЙ ЖЕЛАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ В АНАМНЕЗЕ 69

Староверов И.Н., Червяков Ю.В., Лончакова О.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЯМЫХ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ИНФРАИНГВИНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗВРАТНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 76

Панчук Олександр Юхимович

ПСИХОГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОКАЗНИКІВ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ СТУДЕНТІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ В ДИНАМІЦІ ПРОЦЕСУ НАВЧАННЯ 84

Аганезов С. С., Пономаренко К. Ю., Мороцкая А. В., Аганезова Н. В. ЭКСПРЕССИЯ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ	90
Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Пустабаева М.С., Енина Е.А. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ	94
Рощин Ю.В., Антонян И.М., Стецишин Р.В. РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКАЯ УРЕТЕРОЛИТОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА	100
Тимохина Татьяна Александровна КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	108
Михайлова Ю.В., Стародубов В.И., Вечорко В.И., Шикина И.Б., Поликарпов А.В. НЕЗАВИСИМАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРВИЧНОМ СЕКТОРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	112

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Andreeva I.S.

PhD in Biology, associate professor,
Head of laboratory, FBRI State Research
Center of Virology and Biotechnology Vector

Zakabunin A.I.

Senior researcher
Institute of Chemical Biology
and Functional Medicine SB RAS

Андреева И.С.

Кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией,
ФБУН государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Закабунин А.И.

Старший научный сотрудник,
Институт химической биологии и
функциональной медицины СО РАН

THE STUDY OF EXTRACELLULAR NUCLEOLYTIC ENZYMES OF *BACILLUS THURINGIENSIS* STRAINS WITH THE ZYMOGRAPHIC METHOD ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ШТАММОВ *BACILLUS THURINGIENSIS* МЕТОДОМ ЗИМОГРАФИИ

Summary: Extracellular ribonucleases of microorganisms are promising compounds for the development of therapeutic and prophylactic drugs to inhibit the reproduction of RNA viruses. The present work investigates the effect of cultivation conditions for *Bacillus thuringiensis* (Bt) strains with antiviral activity against influenza viruses A/H3N2 and A/H5N1 on the diversity and total yield of extracellular RNases.

Keywords: extracellular nucleases, *Bacillus thuringiensis* strains, RNase activity, zymographic method

Аннотация: Внеклеточные рибонуклеазы микроорганизмов, являются перспективными соединениями для создания лечебных и профилактических препаратов, подавляющих репродукцию РНК-содержащих вирусов. В настоящей работе исследовано влияние условий культивирования штаммов *Bacillus thuringiensis* (Bt), обладающих противовирусной активностью относительно вирусов гриппа А/Н3N2 и А/Н5N1, на разнообразие и суммарный выход внеклеточных РНКаз

Ключевые слова: внеклеточные нуклеазы, *Bacillus thuringiensis*, РНКазы, метод зимографии

Одной из актуальных задач, стоящих сегодня перед медицинской наукой, является борьба с вирусными заболеваниями, в частности с наиболее распространенным среди них - гриппом. Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе с гриппом, лечение этого заболевания остается сложной проблемой. Значительное распространение гриппа, кратковременность иммунитета против него и связанное с этим возникновение повторных эпидемий, характеризующихся тяжелыми последствиями для здоровья больных и их работоспособности, высокая частота мутирования вируса гриппа, вследствие чего имеющиеся препараты становятся не эффективными, требуют дальнейшего совершенствования методов поиска и разработки новых средств защиты от гриппозной инфекции, включающих как профилактические, так и лечебные препараты. В последние годы расширяется поиск и исследование биологически активных соединений с противовирусной активностью. Особое внимание обращают на себя секретируемые РНКазы микроорганизмов, способные подавлять репродукцию РНК-содержащих вирусов в инфицированных клетках, филогенетически далекие от своих аналогов у млекопитающих, нечувствительные к дей-

ствию цитозольного ингибитора. Внеклеточные рибонуклеазы обнаружены у многих видов бацилл, в том числе у *Bacillus amyloliquefaciens*, *B.circulatis* (барназоподобные РНКазы), *B.intermedins*, *B.pumilus*, *B.thuringiensis* (биназоподобные РНКазы). Внеклеточные РНКазы, синтезируемые микроорганизмами, включая бациллы, проявляют широкий спектр биологических эффектов, среди которых: противовирусное действие [1-4], мутагенные и антимутагенные свойства [5, 6], мембранотропное, цитоксическое и противоопухолевое действие [7-11]. Для экстрацеллюлярной рибонуклеазы (биназы) *B.intermedins* показана активность против вируса гриппа А(Н1N1) [12]. Среди идентифицированных и охарактеризованных к 2003 г. белков обнаружены экзорибонуклеазы (полинуклеотидфосфорилаза, РНКазы R, РНКазы PH, белок YhaM) и эндорибонуклеазы (РНКазы III, РНКазы M5, РНКазы P, РНКазы H, РНКазы Bsn), каждая из которых имеют предпочтительные цели в пуле клеточных РНК. Детальное описание свойств ферментов приведено в обзоре [13], однако эти сведения уже не представляют полной картины, сложившейся в настоящее время, как по наличию в бациллах ри-

бонуклеаз, так и по способу их функционирования. Учитывая огромный биотехнологический потенциал бактерий рода *Bacillus*, представляется целесообразным продолжить исследование РНКаз бацилл, особенно секретируемых в среду, с целью расширения спектра ферментов, отличающихся как по активности, так и субстратной специфичности. Следует отметить, что РНКазы *B. thuringiensis* изучены недостаточно, известны отечественные публикации по выделению внеклеточной РНКазы [14-17]. В то же время показано, что по первичной структуре внеклеточная РНКазы *B. thuringiensis*, РНКазы Bth, является гомологом биназы [18], отличаясь от последней одной аминокислотной заменой.

В ранее проведенных исследованиях авторами была показана возможность подавления метаболитами штаммов *Bacillus thuringiensis* (Bt) размножения вируса гриппа человека A/Aichi/2/68 (H3N2) и вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) на культуре ткани MDCK [19, 20]. Высокая противовирусная активность препаратов, полученных на основе культуральной жидкости (КЖ) штаммов Bt, наряду с отсутствующей или незначительной токсичностью, делает перспективной дальнейшую их разработку в целях борьбы с вирусами гриппа человека и птиц.

Целью настоящего исследования являлось выяснение влияния условий культивирования штаммов *Bacillus thuringiensis* на накопление и фракционный состав внеклеточных нуклеаз для дальнейшей оптимизации условий их выделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы, питательные среды, условия культивирования. Для исследования РНКазной активности использованы штаммы *B. thuringiensis* Gi-416 *B. thuringiensis* Gi-416 и *B. thuringiensis* Gi-466 с неустановленным серотипом из состава «Коллекции бактерий, бактериофагов и грибов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»». Культивирование бактерий проводили применяя рыбно-пептонный агар (РПА, ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ) и агаризованную среду LB («Difco», США), pH 7,0-7,2.

С целью выделения нуклеаз штаммы Bt культивировали с использованием среды LB и сред ПДГТ и ПДГС, отличающихся составом и концентрацией добавляемых солей и углеводов, где источником азота являлись пептон и дрожжевой экстракт. Состав сред: ПДГТ (г/л): пептон – 9,27, дрожжевой экстракт – 5,0, NaCl – 3,0 глюкоза – 0,2, глицерин – 5,0; состав среды ПДГС (%): пептон – 2,1, дрожжевой экстракт – 2,5, глюкоза – 1,0, Na_2HPO_4 – 0,04, CaCl_2 – 0,01, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,03, MnSO_4 – 0,01, NaCl – 0, 3; pH 7,0-7,2. Суспензию клеток суточных культур штамма Bt с концентрацией $1-5 \times 10^7$ кл/мл вносили в количестве 1% в колбы объемом 500 мл с 50 мл среды, инкубировали при температуре 28-30°C, течение 18-24 часов, при принудительной аэрации на качалке (КТ 104, Россия) при скорости 180-190 об/мин. Использовали также режим пролонгированного культивирования до 55 часов, с сохранением остальных условий роста. Морфологию клеток контролиро-

вали при микроскопии КЖ методом фазового контраста (микроскоп Axioskop 40, «Карл Цейсс», Германия).

Для определения состава и активности внеклеточных нуклеаз образцы КЖ центрифугировали при 6000 об./мин. в течение 30 минут на центрифуге JA-21 (Beckman, США). Надосадочную жидкость стерилизовали последовательной ультрафильтрацией через фильтры Whatman с размерами пор 0,45 и 0,2 μm и хранили до использования при температуре минус 20°C.

Определение активности РНКаз в культуральной среде проводили путем определения количества кислото-растворимых продуктов, образующихся при гидролизе высокополимерной РНК дрожжей (1 мг/мл). За единицу активности фермента принимали его количество, катализирующее образование 1 A_{260} кислоторастворимых продуктов в течение 1 ч в выбранных условиях (37°C, 50 mM HEPES, pH 8,0, 2 mM MgCl_2 и CaCl_2).

Электрофорез белков КЖ в денатурирующих условиях проводили по методу Laemmli [21]. Пробы денатурировали при 75°C в течение 5 мин без добавления 2-меркаптоэтанола. В качестве маркеров молекулярной массы использовали наборы белков Precision Plus Protein Standards unstained фирмы Bio-Rad (США).

Зимографию секретируемых в культуральную среду РНКаз и ДНКаз проводили в 15%-ном полиакриламидном геле, содержащем в качестве субстрата высокополимерную РНК (вПРНК) дрожжей (ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ Вектор, 0,1-0,2 мг/мл) или нативную ДНК селенки крупного рогатого скота (Реахим, марка Б, концентрация в геле 0,10 мг/мл). Гели по окончании электрофореза промывали водой для удаления их SDS, затем инкубировали в буфере (50 mM HEPES, 2 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , pH 8,0) при 37°C в течение минимум 2 ч. Гели помещали на 1 мин в раствор бромистого этидия для окрашивания нуклеиновой кислоты, ополаскивали водой и просматривали на системе гель-документирования в ультрафиолетовом свете. Для оценки молекулярной массы ферментов использовали наборы предварительно окрашенных белков-маркеров производства Fermentas или Bio-Rad. После завершения зимографии белки в геле окрашивали кумасси ярко-голубым G-250.

Определение pH-оптимума методом зимографии. Гель после электрофореза разрезали на полоски по ширине кармана и инкубировали в 30 мл воды для отмывки от SDS, затем в 30 мл буфера с заданным pH для перевода геля в нужный буфер. После удаления «отмывочного» буфера полоски заливали 30 мл того же буфера, содержащего 2 mM MgCl_2 и 2 mM CaCl_2 . В буферы с pH 9,5 10,5 хлористый кальций не добавляли. Гели инкубировали при 37°C в течение 2,5 ч и далее обрабатывали как описано выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование питательных сред разного состава для культивирования штаммов Bt пока-

зало, что при одинаковых условиях температуры, аэрации и времени культивирования клетки штаммов, растущие в средах ПДГГ, ПДГС и LB, отличались по морфологии и физиологическими стадиями роста (рис. 1).

зало, что при одинаковых условиях температуры, аэрации и времени культивирования клетки штаммов, растущие в средах ПДГГ, ПДГС и LB, отличались по морфологии и физиологическими стадиями роста (рис. 1).

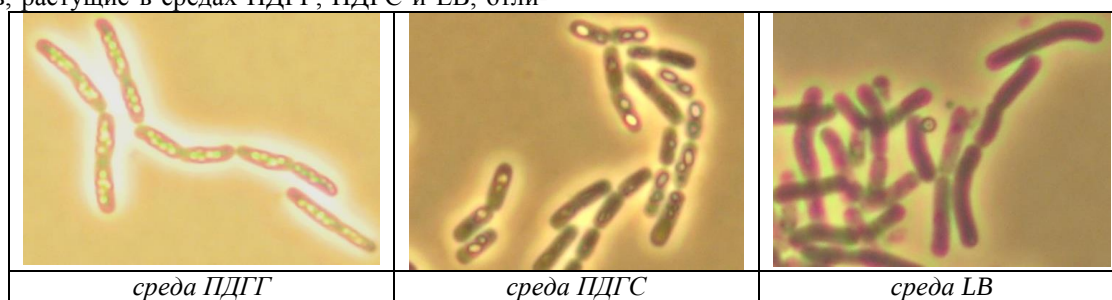


Рис. 1. Морфология клеток штаммов Bt, выращиваемых на средах разного состава

Наличие достаточно высокой концентрации глицерина в среде ПДГГ способствовало формированию большого количества внутриклеточных вакуолей и образованию выраженных капсул. На среде ПДГС, обогащенной микроэлементами, уже через 24 часа роста в клетках наблюдали активный процесс формирования эндоспор. На среде LB клетки в этих же условиях находились в вегетативном состоянии, как и в среде ПДГГ. Характерные для исследуемых штаммов Bt капсулы на среде LB и ПДГС были выражены несколько слабее.

РНКазная активность в образцах культуральной жидкости. Результаты определения РНКазной активности в образцах КЖ трех штам-

мов Bt, культивированных в разных условиях, представлены на рис.2. Из рисунка видно, что накопление в РНКаЗ на среде ПДГС происходило в течение более длительного времени, чем на среде LB. Максимальное содержание ферментов, порядка 370 – 400 е.а./мл, на среде ПДГС в условиях опыта определялось через 50 ч культивирования.

В противоположность этому, на среде LB максимум внеклеточных РНКаЗ обнаруживался через 18-24 ч. Кроме того, максимальные концентрации ферментов различались почти на порядок – 370-400 е.а./мл на ПДГС и 43-49 е.а./мл на LB. При 18-часовом периоде культивирования концентрации (активности) РНКаЗ были сопоставимы

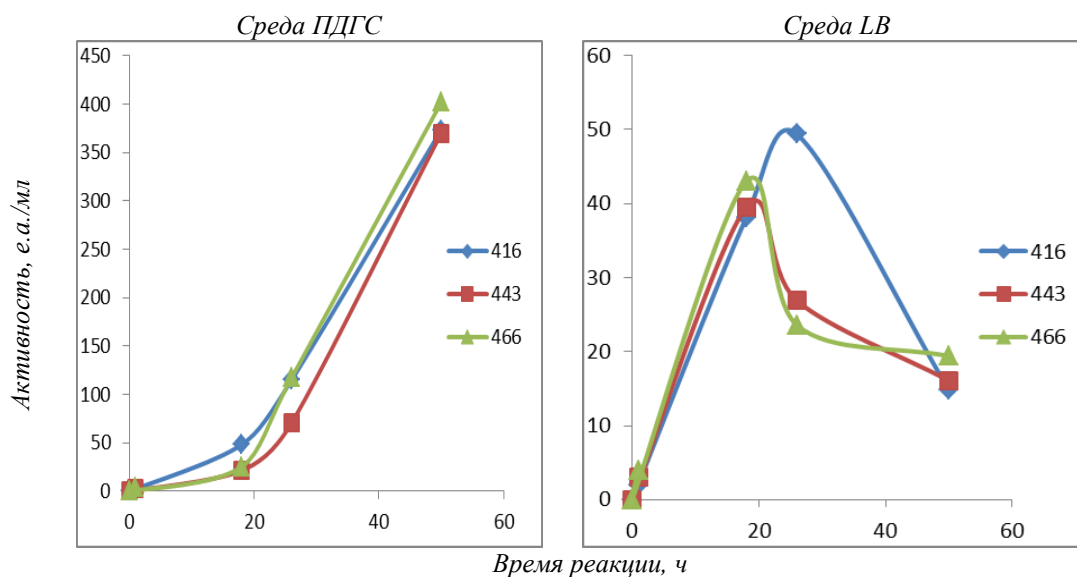


Рис.2. Определение активности РНКаЗ в образцах КЖ, отобранных через 18, 26 и 50 ч культивирования на средах ПДГГ и LB. Обозначения на кривых: ромб – Gi-416, квадрат – Gi-443 и треугольник – Gi-466

Разнообразие состава секретируемых РНКаЗ. Для оптимизации условий получения нуклеаз проведено исследование влияния условий культивирования на накопление и фракционный состав внеклеточных нуклеаз указанных выше штаммов Bt. В настоящей работе мы использовали метод одномерной негативной зимографии (one-dimensional negative zymography) для исследования

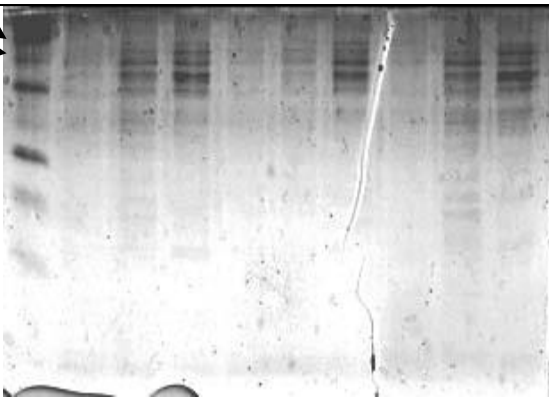
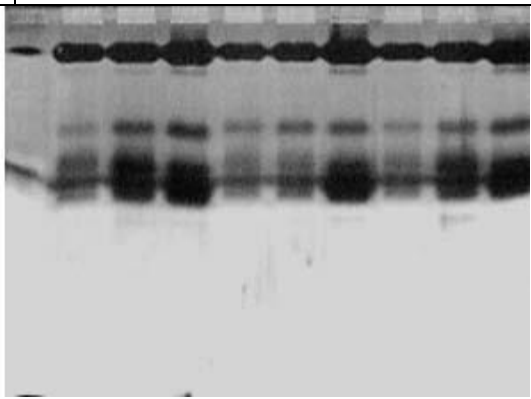
представительства нуклеолитических ферментов, прежде всего, РНКаЗ, штаммов Bt, у которых внеклеточные компоненты ингибировали репродукцию вирусов гриппа в экспериментах in vitro [19, 20].

Зимография ферментов, основанная на гидролизе субстратов, заключенных в гель, с 1962 года [22] находит все более широкое применение как

при обнаружении ферментов в сложных биологических образцах, так и при их количественном определении. Один из основных видов зимографии, зимография в геле, основан на разделении белковой смеси в полиакриламидном геле, в котором заключен соответствующий субстрат, и последующей визуализации областей, где использованные субстраты гидролизуются специфическими ферментами. Проведение электрофореза в денатурирующих условиях позволяет соотнести зону гидролиза с молекулярной массой фермента. В качестве субстратов используются белки и пептиды, олиго- и полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты [23]. На рис.3 представлена зимограмма штаммов *Bt* Gi-416, Gi-443 и Gi-466 с использованием в качестве субстрата высокополимерной РНК дрожжей. Видно, что наборы РНКаз, секретируемых в среду у всех трех штаммов в условиях опыта практически совпадали. Зоны гидролиза вРНК для всех ферментов увеличивались с удлинением периода культивирования. Среди секретируемых ферментов обнаруживалась высокомолекулярная РНКаз с молекулярной массой более 50 кДа, а также пул из четырех ферментов с молекулярной массой от 22 до 30 кДа.

Высокомолекулярная РНКаз, возможно, секретировалась наиболее эффективно, либо вРНК для нее является более «удобным» субстратом, так как гидролиз в зоне ее расположения в геле проявлялся уже при коротких временах инкубации геля в буфере. Этот фермент был высоко активен в пробах, отобранных через 18 ч культивирования, в то время как другие РНКазы при зимографии в тот же период времени проявляли активность заметно ниже, чем в образцах, отобранных при более длительном культивировании. Более точное определение молекулярной массы белков требует проведения электрофореза в полностью денатурирующих условиях в присутствии 2-меркаптоэтанола, разрушающего внутри- и межмолекулярные SS-мостики. Восстанавливающий агент при зимографии нами не использовался для облегчения ренатурации и восстановления активности ферментов после удаления SDS из геля.

Так как объем проб, взятых на анализ, во всех случаях был одинаков, можно сделать предположение, что на среде ПДГС происходит более интенсивное накопление как суммарных секретируемых белков (окраска кумасси ярко-голубым G-250), так и РНКаз для всех трех исследуемых штаммов.

Среда ПДГС		
ММ кДа	Белковые компоненты КЖ	Активность РНКаз в КЖ
	Штамм и время культивирования, ч Gi-416 Gi-443 Gi-466 M 18 26 50 18 26 50 18 26 50	Штамм и время культивирования, ч Gi-416 Gi-443 Gi-466 M 18 26 50 18 26 50 18 26 50
75 50 37 25 20 15 10		
Среда LB		
	Белковые компоненты КЖ	Активность РНКаз в КЖ
	Штамм и время культивирования, ч Gi-416 Gi-443 Gi-466 18 26 50 M 18 26 50 18 26 50	Штамм и время культивирования, ч Gi-416 Gi-443 Gi-466 18 26 50 M 18 26 50 18 26 50

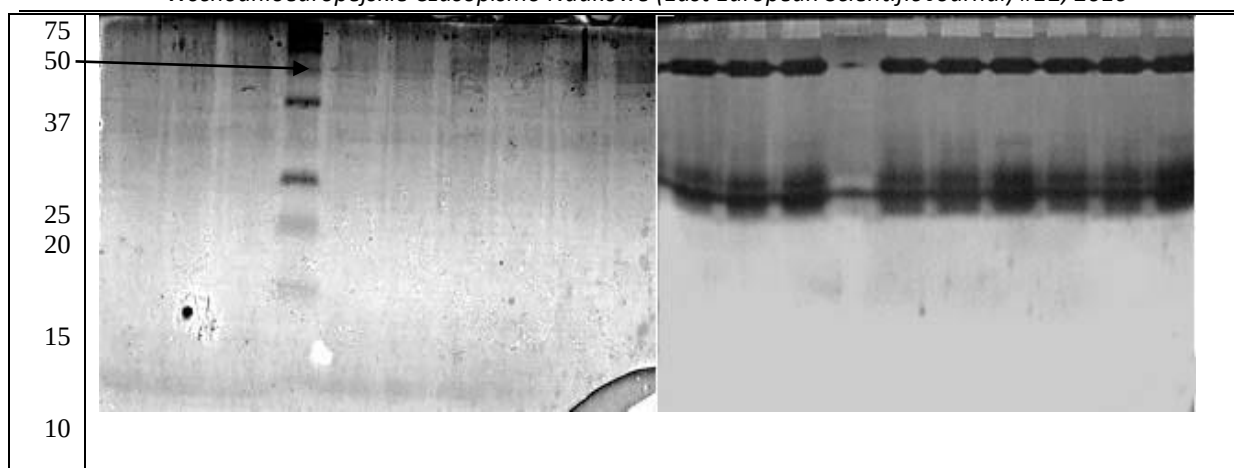


Рис.3. Электрофоретический и зимографический анализ секретируемых белков штаммов *Bt* Gi-416, Gi-443, Gi-466, выращенных на средах LB и ПДГС. Субстрат – вПНК дрожжей.

В образцах КЖ, полученных на среде LB, при зимографии в наибольшей степени проявлялась активность высокомолекулярной РНКазы, а при увеличении времени культивирования соответствующая зона гидролиза РНК заметно не увеличивалась. Отметим, что наряду с меньшей суммарной активностью РНКаз в КЖ, полученной на

среде LB, количество обнаруживаемых ферментов также было меньшим (рис. 3).

Перспективность метода зимографии для анализа сложных смесей, содержащих несколько различных ферментов с сопоставимой специфичностью демонстрируют результаты мониторинга накопления в среде LB нуклеолитических ферментов штамма *Bt* Gi-416 (рис.4).

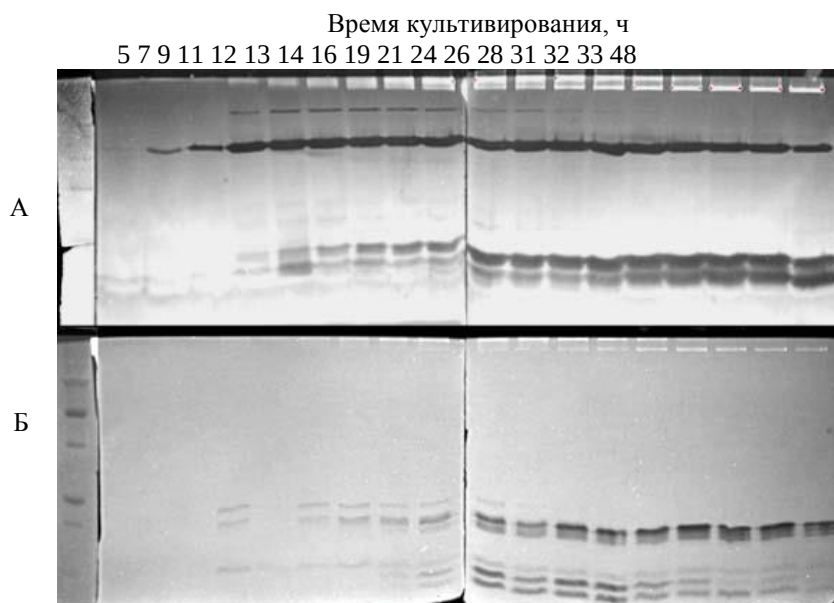


Рис. 4. Накопление в культуральной среде РНКаз (А) и ДНКаз (Б) штамма *Bt* Gi-416 при культивировании при температуре 30°C

Полученные результаты имеют качественный характер, однако, они позволяют получить представление о том, что в культуральной среде в ходе ферментации популяция РНКаз не постоянна. Ранее других обнаруживается РНКазы с молекулярной массой немного превышающей 50 кДа – по меньшей мере через 5 ч культивирования. Фермент присутствовал в среде в течение всего времени эксперимента. РНКазы с еще большей молекулярной массой (>75 кДа) обнаруживалась в КЖ в период с 9 до 28 ч. Концентрация низкомолеку-

лярных РНКаз увеличивалась с продолжительностью времени ферментации. Кроме того, обнаруживаются следовые количества ферментов (либо малоактивных в условиях опыта) локализующихся между маркерами с массой 25 и 37 кДа. Отметим, что на полученных зимограммах мы не обнаружили зоны гидролиза РНК, которую можно было бы отнести к действию биназо-подобной *Bt* РНКазы с молекулярной массой 12 кДа. Появление РНКаз в КЖ не связано, очевидно, с разрушением клеток. Так, до 9 ч культивирования на среде LB при мик-

роскопии методом фазового контраста в образцах обнаруживали только подвижные и неподвижные вегетативные клетки без каких-либо признаков деградации клеток или процесса споруляции.

Таким образом, традиционное определение РНКазной активности по накоплению кислоторастворимых продуктов гидролиза высокополимерной РНК в образцах КЖ штаммов *Bt* является определением суммарной рибонуклеазной активности и не отражает количества и концентраций индивидуальных ферментов.

Секреция ДНКаз во внеклеточную среду.

Наряду с РНКазами в КЖ исследованных штаммов *Bt* проявлялась активность ДНКаз, способных гидролизовать нативную ДНК селезенки крупного рогатого скота. Согласно рис. 4Б, в КЖ обнаруживается до 6 зон лизиса, интенсивность и соотношение которых изменяется в процессе культивирования. При культивировании на среде ПДГГ с глицерином для штаммов *Bt* характерно наличие в КЖ ДНКаз, аналогичных полученным на средах ПДГС и LB, а также низкомолекулярной ДНКазы с массой порядка 10 кДа. На среде ПДГС накопление ДНКаз происходит в большей мере.

Отметим, что в КЖ штаммов *Bt* не обнаруживали ДНКазы с молекулярной массой более 25 кДа. В случае штамма *Bacillus licheniformis*, использованного для сравнения, на зимограмме обнаруживались две четкие зоны гидролиза нативной ДНК, молекулярные массы соответствующих ферментов можно оценить порядка 75 и более 100 кДа. Причем на среде ПДГС с добавлением микроэлементов зоны лизиса, особенно для белка с

массой более 100 кДа, выражены были гораздо слабее.

Как РНКазы, так и ДНКазы, секретируемые исследованными штаммами *Bt*, не могут быть отнесены к мажорным секретируемым белкам, окрашиваемым в геле кумасси-ярко-голубым G-250. Возможно, что среди ДНКаз фермент с молекулярной массой порядка 25 кДа и/или чуть меньшей может претендовать на роль неспецифической нуклеазы – среди РНКаз есть фермент с близкой молекулярной массой. Возможно, имеет место простое совпадение значений молекулярных масс РНКаз и ДНКаз. Очевидно, что полученных данных зимографического анализа пока не достаточно для их идентификации в качестве неспецифических нуклеаз.

Зимографическое определение pH-оптимума. В описанных выше зимографических определениях нами был использован слабощелочной раствор с pH 8,0, содержащий 2 mM соли магния и кальция. Этот раствор был использован как достаточно универсальный, но он не может быть оптимальным для всех ферментов, так как РНКазы могут отличаться по требованиям к ионной силе, присутствию катионов двухвалентных металлов и pH. Поэтому полученные зимограммы обнаруживали РНКазы, активные в условиях эксперимента и способные гидролизовать вПРНК. Из результатов, представленных на рис. 5, видно, что низкомолекулярные РНКазы активны при pH 5,5 - 8,5 с максимумом при 7,5. Активность высокомолекулярной РНКазы проявляется в диапазоне pH от 4,5 до 8,5.

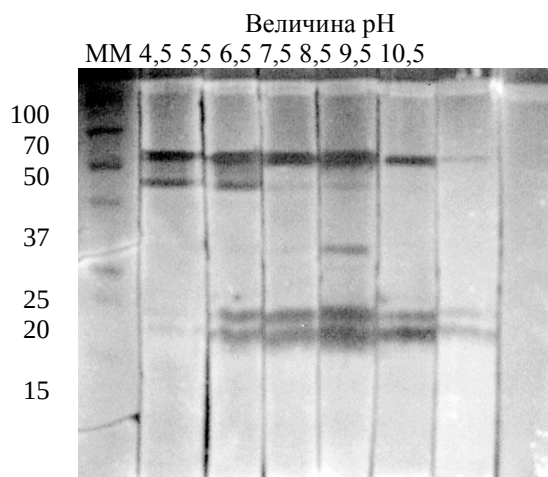


Рис. 5. Активность внеклеточных РНКаз штамма *Bt* Gi-466 в зависимости от pH среды. В реакции использовали 50 mM натрий-ацетатный (pH 4,5 - 6,5) или трис-HCl (pH 7,5 - 10,5) буферы.

Кроме того, при pH 4,5 - 5,5 обнаруживается еще один фермент, активность которого при pH 8,0, обычно используемого при зимографии РНКаз, отсутствует. Очевидно, что полученные значения pH-оптимумов носят оценочный характер, но при необходимости описанная процедура может быть использована для более детального определения влияния pH на активность ферментов в многокомпонентных образцах, включая КЖ

Таким образом, проведение зимографии нуклеолитических ферментов КЖ штаммов *Bt* Gi-416, Gi-443 и Gi-466 с использованием высокополимерной РНК дрожжей и нативной ДНК селезенки крупного рогатого скота в качестве субстратов показало наличие в биологических пробах большого количества и РНКаз и ДНКаз – не менее шести зон лизиса для каждого вида ферментов. Фер-

менты были активны в широком диапазоне pH, преимущественно в нейтральной среде.

Ферменты проявляли устойчивость к комбинированному денатурирующему воздействию додецилсульфата натрия и температуры и способность ренатурировать в активную форму после удаление SDS из геля.

Нуклеолитические ферменты, по крайней мере РНКазы, появляются уже при коротких временных ферментации – на среде LB через 5 ч. Используемые субстраты, высокополимерная РНК дрожжей и нативная ДНК селезенки крупного рогатого скота, в геле гидролизировались до фрагмен-

тов, с которыми бромистый этидий не способен образовывать флуоресцирующих комплексов.

Варьирование условий культивирования исследуемых штаммов *Bt* предполагает возможность направленного изменения состава и суммарного выхода внеклеточных нуклеаз, что важно для целевого получения ферментных препаратов.

Использование в зимографии РНКаз набора разнообразных субстратов [24] в дальнейшем позволит уточнить специфичность ферментов и, возможно, найти объяснение их возможных функций в окружающей среде.

Литература

1. Ильинская О.Н., Шах Махмуд М. Рибонуклеазы как противовирусные агенты // Молекуляр. биология. – 2014 - Т. 48, №5. - С. 707-717.
2. Cabrera-Fuentes, H.A. Internalization of *Bacillus intermedius* ribonuclease (binase) induces human alveolar adenocarcinoma cell death / H.A. Cabrera-Fuentes, M. Aslam, M. Saffarzadeh, A. Kolpakov, P. Zelenikhin, K.T. Preissner, O.N. Ilinskaya // Toxicon. - 2013. - V.69. - P.219-226
3. Liu F. and Altman S. Inhibition of viral gene expression by the catalytic RNA subunit of RNase P from *Escherichia coli*. // Genes Dev. - 1995. - V.9. - P. 471480.
4. Kilani A.F., Trang P., Jo,S., Hsu A., Kim J., Nepomuceno E., Liou K. and Liu F. RNase P ribozymes selected in vitro to cleave a viral mRNA effectively inhibit its expression in Cell, culture // J. Biol. Chem. - 2000. - V.275. - P. 10611-10622.
5. Ilinskaya O.N., Ivanchenko O.B., Karamova N.S. Bacterial ribonuclease: mutagenic effect in microbial test-systems // Mutagenesis - 1995. - V.10. - P.165-170.
6. Ivanchenko O.B., Karamova N.S., Ilinskaya O.N. Genotoxicity of bacterial ribonuclease in mammalian cells after its application in vivo and in vitro / In Carrondo M.G.T. (eds) Animal cell technology. Netherlands: Academic Publ. - 1997. - P. 127-132.
7. Куриненко Б.М., Собчук Л.И. Экспериментальное исследование противоопухолевой эффективности РНКазы *Bacillus intermedius* // Эксперим. онкология. 1988. - Т.10. - №6. - С.54-57.
8. Prior TI, Kunwar S, Pastan I. Studies on the activity of barnase toxins in vitro and in vivo // Bioconjug. Chem. - 1996. - V.7, № 1. - P.23-29246. "Qiagen". Plasmid Handbook. - 1995. -№2.-34 p.
9. Leland, P.A., Raines, R.T., 2001. Cancer chemotherapy – ribonucleases to the rescue. // Chemistry & Biology 8, P. 405–413.
10. Ilinskaya O, Decker K, Koschinski A, Dreyer F, Repp H. *Bacillus intermedius* ribonuclease as inhibitor of cell proliferation and membrane current // Toxicology. - 2001. - V.156, № 2. - P.101-107.
11. Makarov A.A. Ilinskaya O.N. Cytotoxic ribonucleases: molecular weapons and their targets (review). FEBS Lett. - 2003.- 540.- P.15-20.
12. R. Shah Mahmud*, O.N. Ilinskaya Antiviral Activity of Binase against the Pandemic Influenza A (H1N1) Virus // Acta naturae / V. 5 № 4 (19) 2013.
13. Condon C. RNA processing and degradation in *Bacillus subtilis* // Microbiol. Mol. Biol. Rev.-2003.-V. 67(2).-P. 157-174.
14. Дементьев А.А., Рябченко Н.Ф., Протасевич И.И. и др. Внеклеточная щелочная рибонуклеаза *Bacillus thuringiensis* var. *subtoxicus* // Молекулярная биология.-1992.-Т.26.-С.1338-1349.
15. Дементьев А.А., Орлов В.М., Шляпников С.В. Полная первичная структура рибонуклеазы бактерии *Bacillus thuringiensis* // Биоорганическая химия. - 1993 - т. 19.- №9. - С. 853-861.
16. Кожаринова Л.В., Федорова Н.Д., Передельчук М.Ю., Рябченко И.Ф., Шульга А.А., Кирпичников М.П. Клонирование гена внеклеточной РНКазы *Bacillus thuringiensis* var. *subtoxicus* // Биотехнология. 1994. - №2. -с.9-11.
17. Шульга А.А., Знаменская Л.В., Морозова О.В., Лещинская И.Б., Кирпичников М.П. Рибонуклеаза из *Bacillus thuringiensis* var. *subtoxicus*. Структура гена и регуляция биосинтеза // Биоорганическая химия. - 2000. - т. 26 - № 9. - 673-679.
18. Hartley R.W. Barnase and barstar // In Ribonucleases. Structures and Functions / D'Alessio G., Riordan J.F., eds/ San Diego: Academic Press.- 1997.- P. 51-100.
19. Патент RU 2551 236 C1 Андреева И.С., Мокрушина О.С., Мазуркова Н.А. Штамм бактерий *Bacillus thuringiensis*, нейтрализующий инфекционную активность вируса гриппа человека А/Н3N2 (варианты). Публ. 20.05.15. Бюл. №14.
20. Андреева И.С., Закабунин А.И., Мазуркова Н.А., Мокрушина О.С. Подавление активности вируса гриппа птиц А/chicken/Kurgan/05/2005 А(Н5N1) секретруемыми метаболитами штаммов *Bacillus thuringiensis* // Материалы III Международной научно-практической конференции МНО "Inter-Medical" (Россия, г. Москва, 26-27.09.2014). - 2014. - №3. - С. 45-50.

21. Маршелл Р.К., Инглис А.С., 1989. Определение состава белковых олигомеров. Получение мономеров и полипептидных цепей/ В сб. Практическая химия белка: Пер. с англ./ Под ред. А. Дарбре. – М.: Мир, 1989. – С.15-81.
22. Gross J., Lapiere C.M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay // Proc. Natl. Acad. Sci.-1962.- V.48.- P.1014-1022.
23. Vandooren J., Geurts N., Martens E., Van den Steen P. E, Opdenakker G. Zymography methods for visualizing hydrolytic enzymes // Nature Methods.-2013.-V.10, No.3.-P. 211-220.
24. Scadden A.D.J., Sorem Naaby-Hansen. Analysis of Ribonucleases following Gel Electrophoresis// Methods in Enzymology Ribonucleases - Part A Volume 341, - 2001, - P. 126–141.

Verzhutsky Dmitry
Doctor of Biology,
Irkutsk Antiplague Institute
Siberia and Far East

Melnikova Olga
Ph. D.,
Irkutsk Antiplague Institute
Siberia and Far East

TYVA NATURAL PLAGUE FOCUS AND ITS SPATIAL ORGANIZATION: A ZOOLOGIST VIEW (REVIEW)

Abstract

*The Tyva plague focus consists of six mesofoci, each of which is functionally connected with a separate population of the main reservoir – long-tailed suslik (*Spermophilus undulatus*). Intrapopulation exchange of the mammals and fleas is very intensive. The exchange of the mammals and fleas between populations has not been recorded. Each ground squirrel population is characterized by its specific fleas' structure. Epizootic activity is not synchronous over all the plague mesofocus. Epizootic manifestations are of two types – microfocal and scattered. During microfocal activity, the agent usually is located on plots of 2-5 ha over 3-4 years. These plots dimensions are determined by the intrapopulation long-tailed suslik grouping – demes. Temporary unisexual animal groupings – female kin clusters – are formed in May-June in some of these plots. Numerous susliks breeding nests are situated in these areas and the nests offer favorable conditions for fleas because of substrate abundance, an appropriate hygrothermic regime and possibility for regular nutrition. This leads to high concentrations of *Citellophilus tesquorum* – the main *Yersinia pestis* vector in the focus. Hence there are preconditions for the stable conservation of the plague agent. Microfoci, as a rule, are situated near large groups with hundreds or thousands of susliks (population cores). Intensive migration of the young unimmunized animals through the plots with *Y. pestis* assures mass infection and transit of young *C. tesquorum* to new habitats. Increased numbers of the mammals and fleas can lead to multi-passages, sharp increase of the microbe virulence and dispersed epizooty.*

Key words *Tyva plague focus, spatial organization, long-tailed suslik, accumulation of fleas*

Introduction

Rapid development of molecular biology has enabled new approaches into the investigation of natural-focal diseases [1-3]. However we think that these new methods overshadow the necessity for complex investigations of the different diseases natural foci, including traditional approaches and methods. It is especially important to adjust the interaction between laboratory investigations and field observations. There is a large volume of new information about the genetic polymorphism of the infection agent, but the interpretation is not based on the real situation in nature. In obtaining the material for testing it is important to record dates, location, environmental conditions, the source of the pathogen and the degree of infection. Only then it is possible to gain an integrated picture of the relationship between genom and natural foci. Nevertheless even a local separate plague focus has a complex organization, evolutionally thoroughly over-

lapping mechanisms, providing its stability as a system. Spatially disconnected areas of the focus provide varying conditions for the existence of the host and the vectors of *Yersinia pestis*. With such mixed conditions for life, genetic polymorphism becomes one of the factors determining the survival of the agent; thus heterogeneous characteristics appear in different places, phases and periods of activity of the focus. So conclusions based solely on the results of studying the genome of some dozens of *Y. pestis* strains, obtained from territories with hundreds of different foci with different reservoirs, vectors and conditions for the disease existing in the wild, to our opinion cannot be considered to be valid.

The aim of this work was our wish to show the complexity of spatial organization and extremely delicate plague-agent preservation tuning mechanisms in one separate plague focus from the viewpoint of zoologists with many years field experience. The theoretic-

cal basis of the studies from 1981 was population theory, pointing out that every living species on our planet has a definite spatial structure and the main basis of this structure is separate real existing group of individuals – population [4-6]. Using the population approach in the study of Tyva natural plague focus allowed an understanding of the essence of many phenomena, which has been observed in nature but which previously could not be explained. It gave the opportunity to search for stable plague focal plots and this led to the discovery the known focus square increased from 1200 up to 2400 km². It created preconditions for optimizing of epizootic examination with a

considerable reduction of financial outlay and maintaining the validity of data received. Finally it fundamentally changed the ideas about function normalities of such a complex biological system as a natural plague focus [7-9].

1 Short characteristics of Tyva natural plague focus

The Tyva natural plague focus (Fig. 1) is situated in southern-west part of Tyva Republic (Russian Federation) on the border with Mongolia.

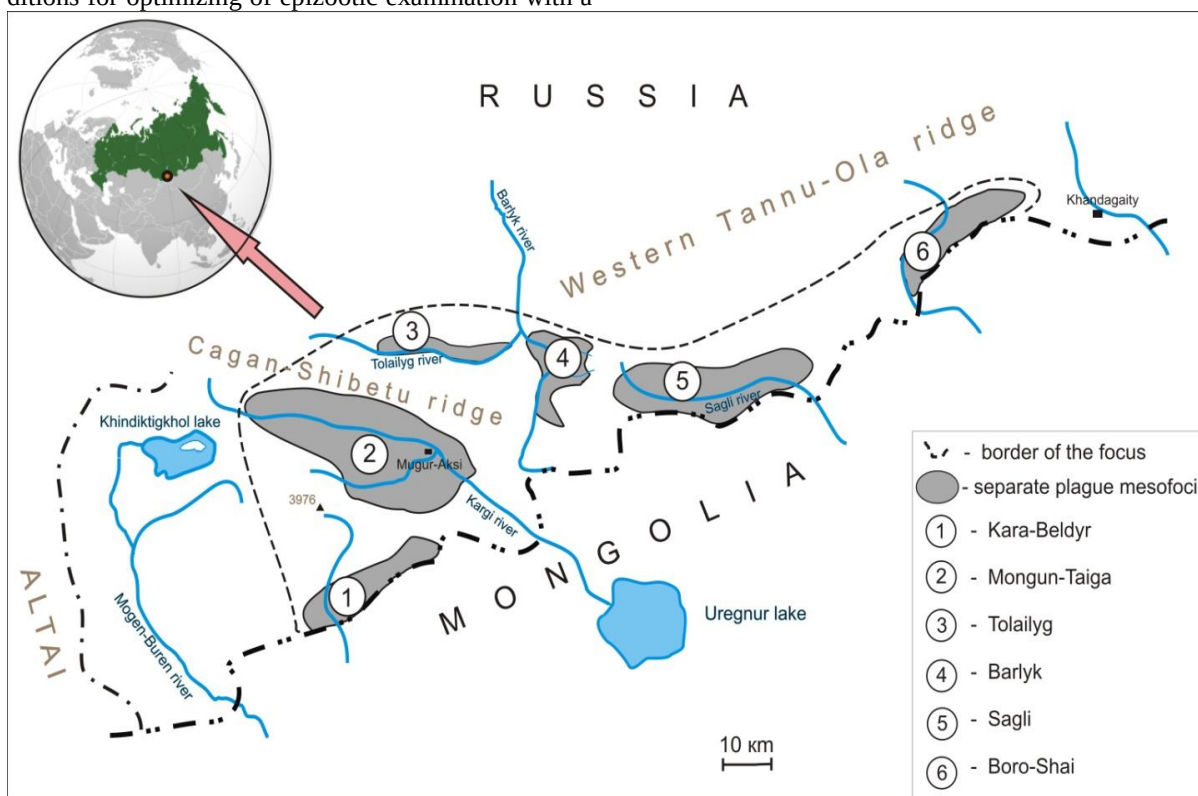


Fig. 1. Tyva natural plague focus

Geographically this territory is situated on southern macroslope of the Southern Siberia mountain systems, facing the basin of the Mongolian Great Lakes, and includes ridges of the Western Tannu-Ola and Tsagan-Shibetu junction and also the adjoining part of mountain massive Mongun-Taiga slopes. The General focus area is 6410 km², epizooty area – 2400 km² [10]. Relief of the territory is defined by a combination of wide intermountain valleys and hard mountain ridges 1460 – 3976 m altitude ASL. Four belts of high-altitude zones are identified: alpine (more than 2600 m ASL), subalpine (2300-2600 m ASL), mountain-steppe (1900-2300 m ASL) and belt of dry steppes (below 1900 m ASL). The separate meadow-steppe belt (2100-2300 m ASL) is sometimes separated, where plots with the most regular epizootic activity are situated. Areas of desert steppes occur on the southern border of the dry-steppe belt. Intrazonal biotopes in form of flood-lands forests and scrublands exist besides these high-altitude belts. Forests, consisting mostly of Siberian larch, occupy mainly northern slopes.

The Siberian long-tailed ground squirrel (*Spermophilus undulatus*) is the most numerous and widely distributed mammalian species in this area. The Siberian marmot (*Marmota sibirica*) has settlements only on several areas of the focus that is connected with its active hunting by the aborigines. Numbers of Pallas' pica (*Ochotona pricei*) and Daurica pica (*O. daurica*) undergo strong fluctuations [11]. The Flat-headed vole (*Alticola streltzovi*) inhabits rocky and other stony biotopes in the described area, its numbers are relatively stable. Inhabited colonies of narrow-headed vole (*Microtus gregalis*) appear and reappear in year or two.

The focus was firstly revealed in 1964 and since then has been characterized by permanent, almost annual, epizootic activity. The focus is monohostal and monovectored, with the Siberian ground squirrel as the main reservoir, and the flea *Citellophilus tesquorum* as the main vector. Generally from 1964 to 2015 more than 190 thou small mammals (including 113435 long-tailed susliks), more than 1.5 mln ectoparasites (including 835778 fleas) have been exam-

ined for plague. Almost 3.5 thou nests of small mammals (including 2418 susliks' nests) have been excavated. One-thousand-six-hundred-and-sixty-seven *Y. pestis* samples have been isolated. Three-hundred-and-sixty-three cultures have been established including 329 (90.6 %) from Long-tailed suslik, 14 (3.9 %) – from Pallas's picas, 8 (2.2 %) – from Daurica picas, 7 (1.9 %) – from Flat-headed voles, 2 (0.6 %) – from Siberian marmot and one from each Russian polecat (*Mustella eversmanni*), Narrow-headed vole and Siberian jerboa (*Allactaga sibirica*) [12]. One-thousand-three-hundred-and-four cultures have been isolated from ectoparasites, including 71 from suslik lice (*Neohaematopinus laeviusculus*), 35 – from ticks' larvae and nymphs (*Dermacentor nuttalli*), 9 – from several species of Gamasoidea mites; the other 1189 strains were isolated from fleas. In this insect group *C. tesquorum* had 823 (69.2 %) cultures, *Rhadinopsylla li transbaicalica* – 125 (10.5 %), *Oropsylla alaskensis* – 76 (6.4 %), *Frontopsylla elatoides* – 65 (5.5 %), *Neopsylla mana* – 25 (2.1 %), and *Frontopsylla hetera* – 22 (1.9 %) [12]. All these species can support the epizootic process, participating in transmission of the bacterium during the activation period, but only *C. tesquorum* plays the role of main vector and reservoir of the infection [13, 14]. Close correlation (0.93) is noted between numbers of this flea species on long-tailed suslik and the number of *Y. pestis* cultures isolated in the focus [15]. The plague agent have been isolated from 12 other flea species (48 strains–4.5 % of all isolates from fleas).

The agent circulating in the focus is related to the principal subspecies *Y. pestis pestis* by its basic biological properties and is of high virulence. The distinguishing features of Tyva *Y. pestis* strains are nutrition needs for methionine and cysteine and the presence, besides the classic plasmids pPst, pCad and pFra, of a fourth, additional plasmid (pTP33). The plasmid is multicopy, is easily detected by well marked line in electrophoresis that allows it to be used as distinctive marker of Tyva strains [16].

2 Places of natural focality and ground squirrel populations

Tyva plague natural focus (fig. 1) consists of six mesofoci (autonomous plots of focality) each of which is functionally connected to a separate population of the main reservoir – long-tailed suslik [17, 18]. The plague agent isolation from two suslik' populations (Mogen-Buren and High Barlik) have been unsuccessful till recently. There were only some seropositive finds. The circulation of *Y. pestis* has been bacteriologically confirmed on these plots too beginning from 2012.

One of six mesofoci (Sagli) is considered to be theoretically in an improved sanitary condition due to the fact that *Y. pestis* has not been detected there after complete insecticide treatment in 1981-1985, and flea' number have not recovered yet. Two mesofoci – Kara-

Beldyr and Boro-Shai – manifest sporadic epizootic activity possibly connected with the fact that part of their territory is situated in Mongolia and is not examined systematically. The plague agent circulates permanently within the other tree mesofoci, it's isolated annually if the investigation is organized well [12].

Mapping the densities of suslik populations before young animals appear revealed occurrence of several compact large habitations with stable high numbers, identified as core population, in the upper reaches of large rivers in the subalpine belt. The distance between such groups of compact settlements was dozens of km. the distribution of animal, plotted on medium-scale maps, showed a gradient of densities, with densities increasing with altitude and decreasing in river valleys and foothills. Extreme settlements from one groups as a rule were separated from extreme habitations of other group by some physico-geographical (forests, rivers, mountains) or ecological (compact settlements of other animal species) barriers with buffer zones, usually by not less than several kilometers [9, 19].

Detailing of such groupings on a map allowed identification of eight groups, presumably of population rank, on the territory of Southern-West Tyva. Their population area range from 40 (Tolailyg grouping) to 600 (Kargi) km² (Fig. 1). To examine the independence of such formations 2270 susliks were individually marked, using different methods, in April-September 1981-1989 in the Kargi, Tolailyg and Barlyk population groups. One-hundred-and-thirty-one animals were caught repeatedly. All repeated catches (Fig. 2A) occurred only within the populations of the initial catch, although some individuals move as much as 12-12.5 km as the crow flies during one year [8]. Ten kg of corn, saturated with fluorescent solution, was placed in June, 1986 in the suslik settlement (Barlyk population) on a 20 ha terrace the Barlyk river valley to enable animals to be marked. During next two months 31 susliks were trapped, with bones marked with UV luminescence. Six of them were trapped on the very place of marking, others were distributed widely round the territory of their population (Fig. 2B); no marked animals were recorded outside their population territory [20].

Lines, consisting of 2-4 trap-rows, situated within 5-10 m of most probable direction of susliks' migrations were placed during the period of the animals' maximum mobility in the buffer zones between the Kargi, Tolailyg and Barlyk populations in 1982-1989 (Fig. 3). Not one case of migrating animals had been recorded in 10260 trap-days (Verzhutsky, 2006). Similar results were obtained by P.A. Obukhov [21], who marked 1116 animals from the Kargi population in 1981. So, it appears that fixed formations on the basis of their characteristics completely conform to the groupings identified as populations.

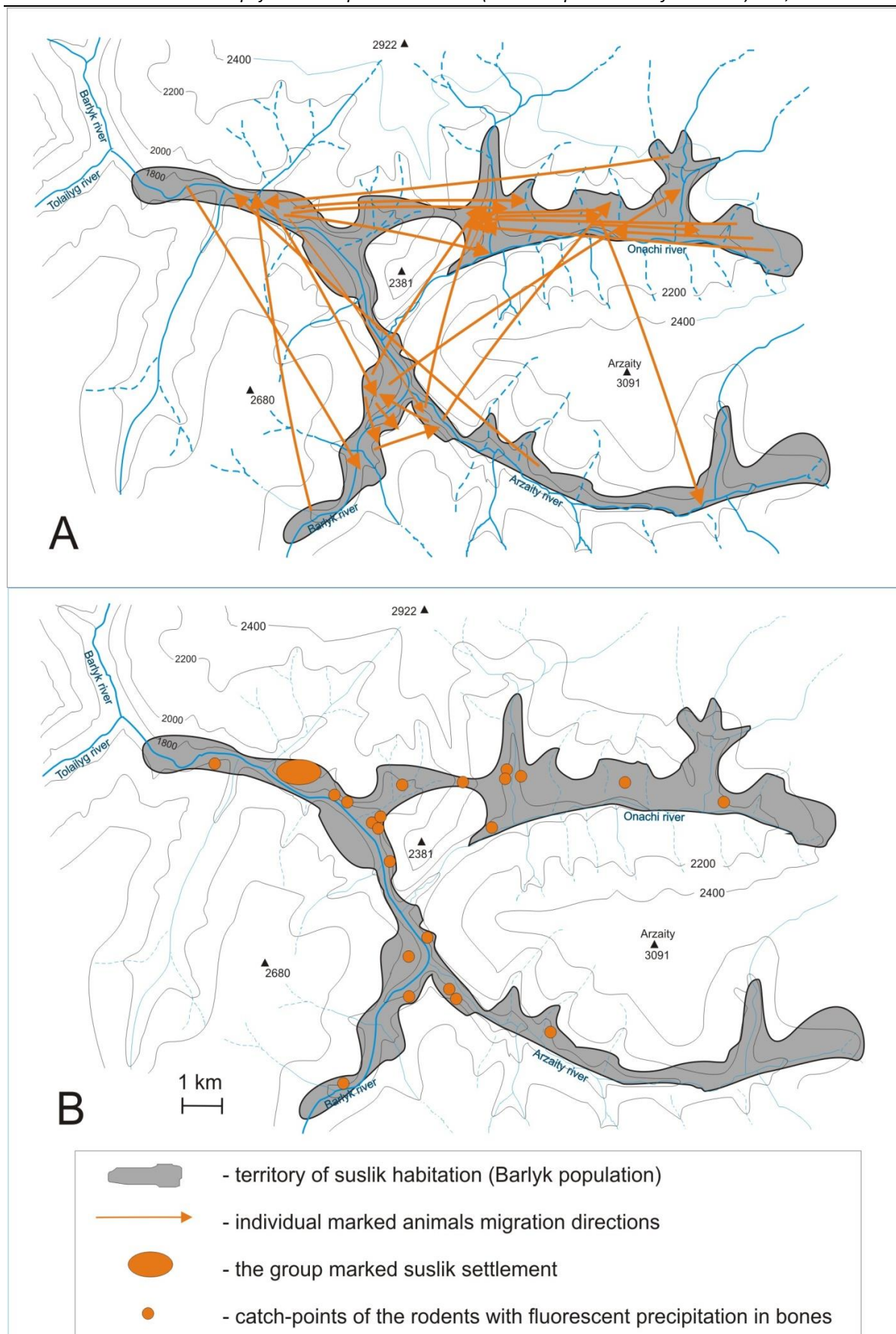


Fig. 2. The results of long-tailed susliks marking in Barlyk population: A – individual marking, B – group marking

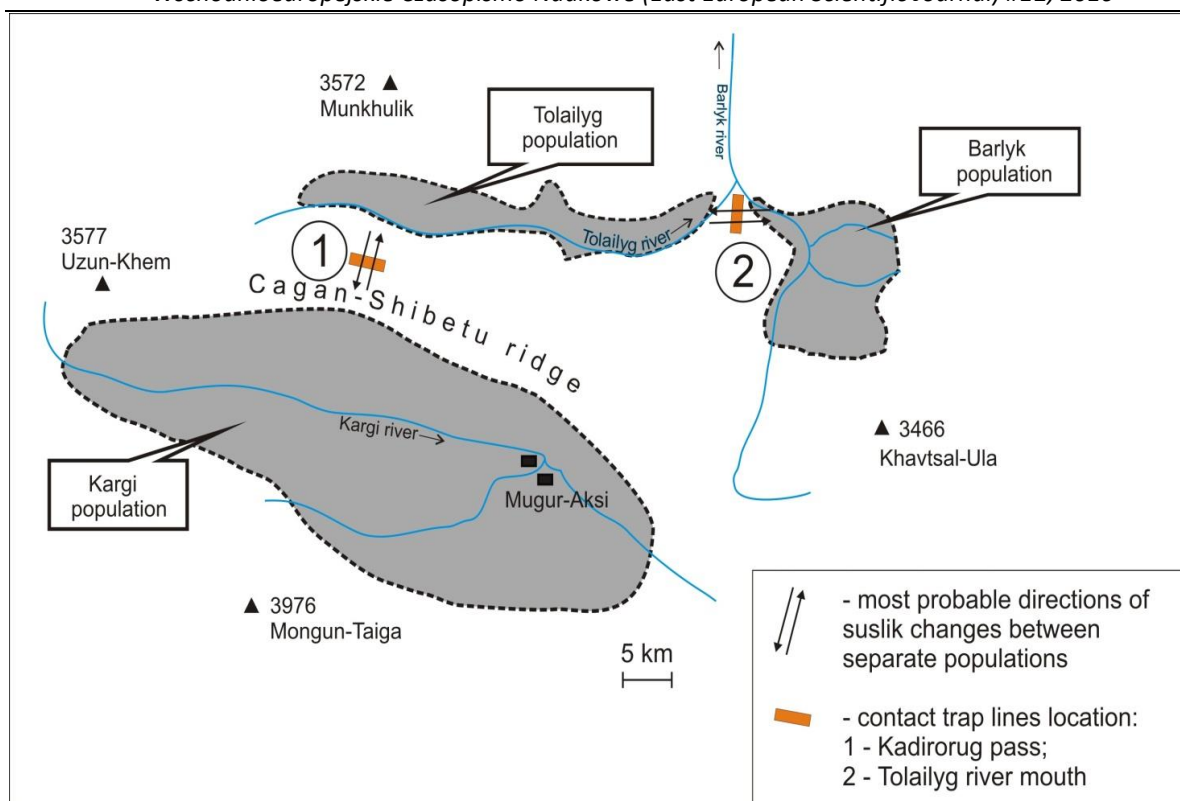


Fig. 3. Study of contact degree between long-tailed suslik populations

Besides marked geographical isolation, there are significant differences in some characteristics of ground squirrel populations. For example, there is stable morphological variation in cranial bones perforations in samples from different suslik populations [22]. Specific patterns of fleas' assemblages are typical for each suslik population (Fig. 4), differing strong even between neighboring populations by the ratio of dominant species [23]. Strong interpopulation variation concerning the sensitivity of suslik to *Y. pestis*,

fleas block-formation and effectiveness of transmission to other animals during experimental infection with *Y. pestis* strains from different mesofoci have been noted [14, 24].

Epizootic activity is asynchronous across different focal areas. For example, the highest epizootic activity in the Mongun-Taiga mesofocus was noted in 1964-1967 and in 1992-1994, in Sagli – in 1966-1968, in Barlyk – in 1983-1984, and in Tolailyg – in 1987-1989 [25].

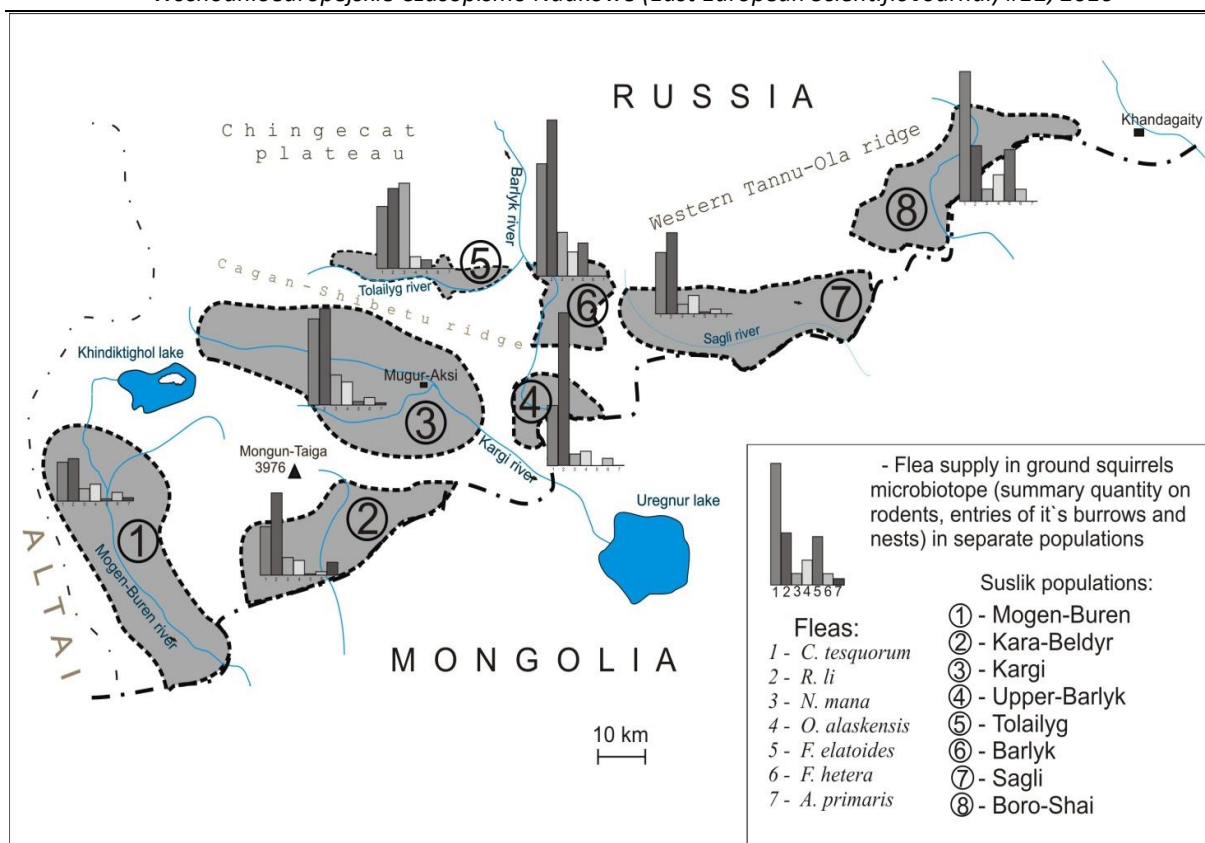


Fig. 4. Long-tailed suslik populations and fleas population structure in Southern-West Tyva

All these data also confirm the population status of Siberian ground squirrels groupings and independence of processes, maintenance of the territory of each population associated with vital activity of parasites and pathogens related to this animal.

3 Plague microfoci and intrapopulation grouping of long-tailed suslik

Highly dispersed activity with wide agent dissemination (with *Y. pestis* detection within several hundred km²) is observed relatively rarely in the focus, usually the epizootic process has a marked micro-focal character [15]. Usually when such activity is localized for 3-4 years on small plots (2-5 ha) and it is then detected on neighboring plots, of similar area. Evidently, such territorial specificity is connected with definite regularities in the spatial distribution of the main vector and reservoir of infection. *Y. pestis* occurs almost all year in fleas, *C. tesquorum*, only for a short period moving to the warm-blooded host organism for transmission to a new generation of fleas [9]. A narrowly-specialized parasite, such as *C. tesquorum*, completely depends on its main host – Siberian ground squirrels – for its survival and spatial distribution.

Intrapopulation organization of suslik population has three levels in the region examined [17, 18]: *parcel, deme and meros*. The smallest animal grouping is a parcel – an aggregation of 2-12 animals occupying a separate colony area about 0.1 ha (1/4 of acre) round recently regularly visited holes. The deme is a higher level, consisting of 3-10 parcels and single-living animals. In total there are 30-80 animals in a deme, in area of 2-5 ha. Forming of meros groupings are noted

in the most favorable conditions and include from several to dozens of demes and separate parcels occupying many hundred of ha and numbering several thousands of adult animals.

During a microfocal epizootic occurrence the presence of *Y. pestis* within a deme's territory is observed for 3-4 consecutive years. Subsequently the group dies out, and the agent is detected in one or several demes, situated near to the first. Annual rotation of parcels infected with *Y. pestis* has been observed within the limits of a separate deme in each micro-focus; the agent is more often detected in 2-3 habitations during one season, next year it is found in neighboring settlements. Individual infected animals or ectoparasites have been recorded beyond the "main-epizootic" deme. That was caused by carrying the infectious source from the plot during mass dispersal migration of the animals. Increased flea numbers and particularly increases in part of the main vector were typical sign for demes where *Y. pestis* have been detected [8].

The studies conducted showed the reason for microfocality were the peculiarities of Siberian ground squirrel territorial behavior [18, 26]. Temporary unisexual animal groupings – female kin clusters – are formed in May-June in some of elementary settlements. Numerous breeding nests are situated on a small space. In contrast to the individual type of nests, favorable conditions for fleas arise in nidifugous nests because of substrate abundance, an appropriate hygro-thermic regime and the availability of regular nutrition [27]. One individual nest (host – male or dry female)

contains 48.4 ± 4.7 fleas ($n=60$); 9.4 ± 1.3 (19.4 %) of these are *C. tesquorum*.

In general 145.0 ± 17.3 fleas ($n=46$) are found in one breeding nest, of which 71.4 ± 8.7 (49.2 %) are the main *Y. pestis* vector. Besides concentration of this flea species in definite type of suslik nests, its active reproduction was noted in the same nests. 90.3 % of

lanced females ($n=651$) laid eggs in breeding nests, and only 45.6 % ($n=149$) in individual nests. This leads to extreme concentrations of the main *Y. pestis* vector on local plots in the focus [18]. While average fleas density in the focus is as much as 50-100 adult fleas per 1 ha, it can reach 2.5-3 thou individuals per 1 ha on the plots with female kin clusters (table).

Table
Abundance indices of common suslik's fleas species in different nests' types in Southern-West Tyva (May-June 1982-1994)

Fleas species	Nests' types			
	breeding	individual	uninhabited	
n	46	60	30	
<i>Citellophilus tesquorum</i>	71.4±8.7	9.4±1.3	0.27±0.1	
<i>Rhadinopsylla li</i>	36.4±9.8	21.1±3.3	2.7±1.3	
<i>Neopsylla mana</i>	9.7±1.9	7.8±1.5	0.5±0.2	
<i>Oropsylla alaskensis</i>	9.7±1.4	6.5±1.3	0.3±0.3	
<i>Frontopsylla elatoides</i>	18.4±5.1	2.3±0.7	0.03±0.03	
Fleas in all	145±17.3	48.4±4.7	3.9±1.3	
Approximate number of fleas on one settlement				
Settlement	Parcel (~ 0.1 ha)		Deme (~ 2-5 ha)	
Female kin clusters	+	-	+	-
<i>C. tesquorum</i>	840	60	5200	300
Other fleas species	640	190	4000	1200
Fleas in all	1480	250	9200	1500

Qualitative moment is also important: if part of main vector generally is not more than 20-25 % when counted to space, it is more than a half on the plots with female kin clusters. Taking into account such reproductive activity of this flea species, one can conclude that such plots become not only accumulators, but also generators of *C. tesquorum*. So, all the conditions for the stable preservation of the plague agent for several years running are created in suslik habitations, occupied in May-June by females [28].

4 Annual *Yersinia pestis* cycle and mechanisms of interaction with hosts

On the whole the seasonal dynamics of the epizootic process in the Tyva natural plague focus is determined by the activities of Siberian ground squirrels and *C. tesquorum* flea. In the cold period *Y. pestis* survives in this flea species in summer-type nests (without animals). Two *Y. pestis* cultures were isolated in February and the beginning of March from *C. tesquorum* from uninhabited suslik nests [9]. In an experiment 62.2 to 77.3 % of adult fleas survived from autumn infection to next epizootic season. More than a half of the other flea individuals preserved *Y. pestis* during 9-11 months. Single female individuals survived over two winter periods, preserving the agent up to 646 days. Formation of proventriculus blockages was also recorded up to 411 days after the infection [29].

Breeding begins after the susliks emerge from hibernation (end of April – beginning of May). Most of the *C. tesquorum* fleas are frozen up and begin migrating suslik to borrow entrances only in the middle of May, when the soil starts warm up [30]. Spring redistribution occurs, and susliks occupy their summer stations. Contact with plague-infected fleas begins

from this moment and the first cases of *Y. pestis* infection are detected.

Though the flea *C. tesquorum* has the main role in maintaining the infectious agent the possibility of *Y. pestis* wintering in hibernating suslik cannot be excluded, because there are indirect data confirming the reality of such events. So, tow of 12 *Y. pestis* cultures isolated from all the material, collected in a focus in May, were from ground squirrel organs, seven were obtained from the main vector and three – from other flea species, collected on susliks. Flea species other than the main focal vector are not able to maintain the agent for a long time [29, 31] as shown by infection of these fleas shortly before laboratory examination. The probability of successful transmission of *Y. pestis* from infected *C. tesquorum* to other flea species in May is very low because of extremely rare block-formation in the main vector in this period and almost total absence of generalization process in suslik's organism after fleas bites [32].

Delay in *C. tesquorum* block-formation lasts for 2 months [33] thus falling in the period of Siberian ground squirrels' pregnancy and nursing of young. A sharp epizootic activity event is recorded in July and the first 10 days of August [15]. At this time 79.6 % of all *Y. pestis* strains were isolated during the period of the focus studied. This time phenologically coincides with the period of the dispersal of the young susliks. Mass appearance of young animals with low immunity, high mobility, and the appearance of many fleas *C. tesquorum* of a new generation have been recorded this time [34]. Sudden increase of the block-formation level in the main vector coincides with this period [29] and this can be explained only by the evolutionary

polished mechanisms of pathogen's-warm-blooded host-vector interaction.

C. tesquorum in literature is considered to have weak possibilities for block-formation [33, 35]. This obvious error is caused by the fact that block-formation experiments were held on non-specific hosts and at the wrong time. During the experiments, that were held in the focus in the second part of July to the beginning of August (epizootic activity peak), block-formation frequency reached 10.6 % (0.9-2.5 % in May), infectiousness of blocked flea bites compared 0.7 ± 0.15 (0.1 ± 0.01 in May), generalization of process in susliks during group feeding of infected fleas was as much as 43.1 % (13.2 % in May), that evidences close long-standing co-operation of epizootic triad's life cycles [29].

Warm-blooded host's bacteriemia duration, directly influencing the infecting effectiveness on fleas is an important moment in the epizootic process. It is shown that Siberian ground squirrel bacteriemia time and intensity have a clear marked seasonality, connected with definite phenological periods of the animal's life in Tyva natural plague focus. As a rule

quick bacteriemia development, its length and intensity extension is noted just at the time of epizootic process activation – from July to the beginning of August [15, 36]. While migrating some susliks pass through the colonies with *Y. pestis* (Fig. 5), acquiring and disseminating infected fleas within the territory. When the plague agent finds favorable conditions (plots where female kin clusters are formed in May-June, and a lot of *C. tesquorum* fleas are present), new stable plague foci can arise [18].

Epizootic intensity falls quickly as the animals adopt a more settled way of life, feeding up and preparing for hibernation. Susliks become more stales vulnerable to plague, fleas feed rarely and block-formation level gradually declines [14]. Large numbers of animals move to winter stations in the middle of August, and their contact with infected insects is interrupted. Isolated cases of plague infecting ground squirrels and fleas have been recorded up to the third week of September by which time most of animals are in hibernation. So, *Y. pestis* is maintained in flea *C. tesquorum* in suslik summer-type nests; wintering of the animals and infected fleas occurs separately [8].

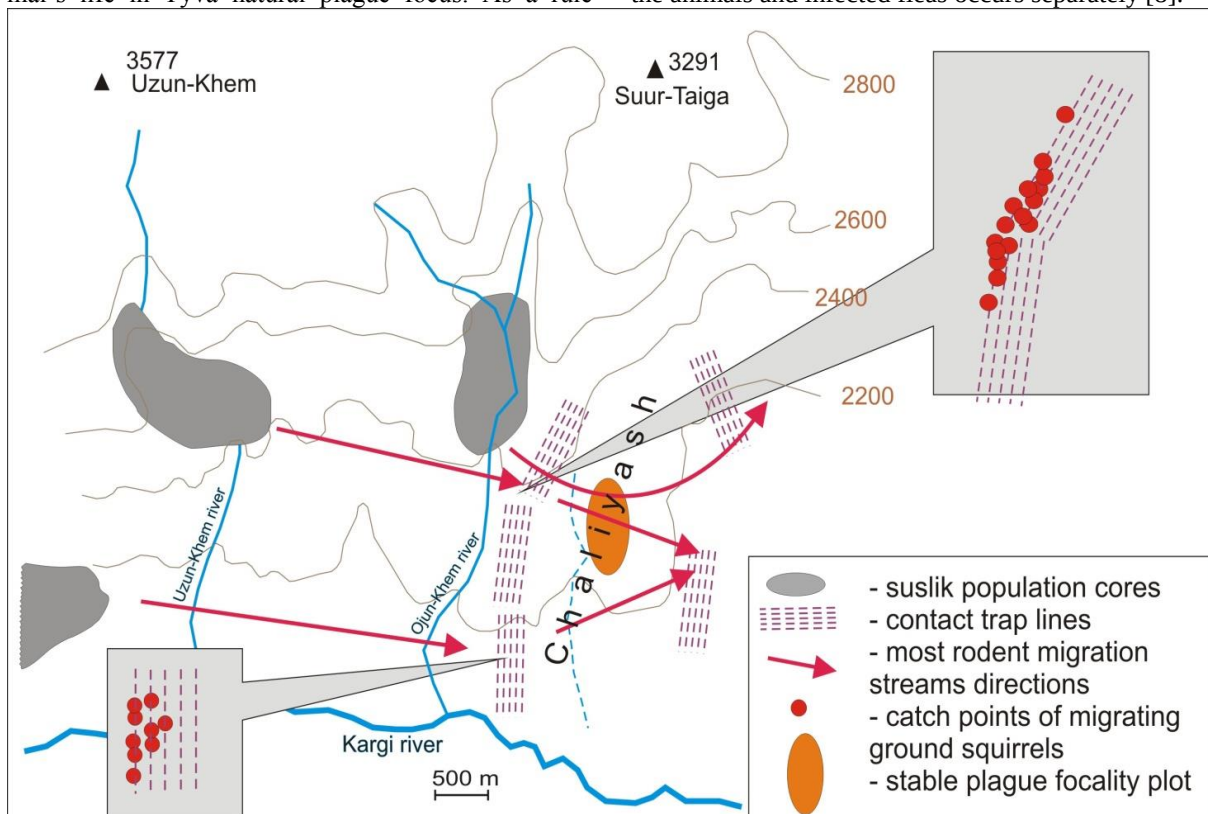


Fig. 5. Migration streams of long-tailed susliks during young animals dispersion

It must be noted that the Tyva focus is monohostal and monovectoral i.e. relatively simply constructed. More complicated is circulation of the agent in foci with several main hosts and/or several species of main vectors. For example, in the Gorno-Altai natural plague focus, where Pallas' pika is the main plague carrier, different flea species take upon themselves the role of main vectors on each stage of the year cycle [37]. Such situation sharply changes the conditions for *Y. pestis* survival, which is forced to adapt itself to

specific biochemical processes each time when it changes the vector.

5 Pre-conditions for dispersal type epizootic development

Microfoci usually are situated near large suslik colonies (cores of population) which contain some hundreds or thousands susliks in spring numbers – before young appear. Intensive transit streams of young non-immune migrating animals through the plot with *Y. pestis* coincide in time with the beginning of active block-formation in the main vector and mass

propagation of the insects new generation. That guarantees effective transmission of the infection through the animals, infecting a large quantity of young *C. tesquorum* and dissemination of the infected fleas to new places [8]. The time of the main vector's greatest mobility in the dispersal period theoretically allows two cycles to take place between scheme "flea-and-suslik-and-flea". Increase in the number of infection cycles is possible when numbers of fleas and rodents increase and also when phenological time shifts in nature to earlier periods.

Increase in infection cycles causes a sharp increase of microbe virulence [36]. It leads to infestation of more susliks with fleas and an avalanche-like increase of the parasitic infection. Minor reservoirs and vectors of *Y. pestis* are often involved, for example Pallas's pika and its ectoparasites in the Mongun-Taiga mesofocus in 1967 [38]. Rapid release of the agent is characteristic for many species of minor and additional plague vectors, but there is convincing experimental data, that they can be blocked quickly and can effectively transmit the infection to intact animals, taking part in epizootic process at the height of epizootic events [39]. Dissemination of a large number of infected fleas by migrating animals produces micro-focal epizootics into the dispersed ones when the agent is detected in the majority of samples on vast territory.

Appreciable climate changes, manifesting themselves in average air temperature increase (especially in spring and summer) and precipitation decrease continue in the region. It may be the reason of considerable rise of the Siberian long-tailed ground squirrel flea numbers and shift of their phenology to earlier dates. As a result may be the explosive rise of the plague focus activity, which is observed from 2012. The focus area is near 1 million ha up today, and the agent circulation is characterized by spread epizootics which sharply made worse the epidemiological situation [12].

Conclusion

Interaction of the agent, reservoir and vector in the Tyva natural plague focus is subject to clear definite rules. *Y. pestis* is closely connected with two animals' species – the warm-blooded host (long-tailed suslik) and the vector (functioning as reservoir too) – the flea *C. tesquorum*. The other species of blood-feeding arthropods and small mammals, present in the focus may only play additional roles during the epizootics because of the absence of specific interaction

mechanisms. One of the main factors, influencing the effective working of these mechanisms, must be the strong functional coincidence of seasonal time for each member of the epizootic triad. Some minimal flea infectivity levels have to be supported in several elementary suslik settlements within one microfocus for the stable existence of *Y. pestis*. Survival of the agent in one habitation is problematical because of the known rule: "varying curve of small values has high probability to vary to zero" [40]. Owing to this, a separate microfocus also cannot provide for the stable existence of the agent in a mesofocus; several microfoci, where *Y. pestis* is preserved, exist, as a rule, within one mesofocus. The plague agent's successful survival in Tyva is due to temporary unisexual animal groupings – female kin clusters. Accumulation of large amounts of *C. tesquorum* fleas in local plots provides the opportunity to support the necessary level of the unicellular parasite living in them, dissemination of the pathogen to many individuals of the infection reservoir, and providing the chance for the required number of microorganisms to survive until next epizootic season. Obligate disease of young animals, is guaranteed by multiple bites by infected fleas. Young susliks are characterized with low immunity indices in this period and also by intensive bacteremia when infected with *Y. pestis*. This guarantees infection of dozens and many hundred of susceptible fleas, some of which have time for blockformation and infecting new susliks before the end of their dispersal period, providing sufficient numbers for the agent's survival over winter. The absence of a second cycle leads to damping of epizootic activity; if the number of cycles increases, the agent's virulence increase too, and intensive epizootics are recorded over a vast territory.

Thereby, Tyva natural plague focus shows very high adapted mechanism of the interaction of the carrier, vector and plague agent that, certainly, is indicative of its long independent being and must be taken into account under any theoretical generalizations, including study plague microbe genome heterogeneity.

Acknowledgements

We are obliged to all living and left collaborators of Tyva plague-control station and Irkutsk Plague-Control Institute of Siberia and Far East, whose hard work was assumed as a basis of this review. We are indebted to Dr Jacqui Hutson, East Sussex, UK, for kind consent to correct the article for better English.

References

1. Cui Y, Yu C, Yan Y, Li D, Li Y, Jombart T, Weinert LA, Wang Z, Guo Z, Xu L, Zhang Y, Zheng H, Qin N, Xiao X, Wu M, Wang X, Zhou D, Qi Z, Du Z, Wu H, Yang X, Cao H, Wang H, Wang J, Yao S, Rakin A, Li Y, Falush D, Balloux F, Achtman M, Song Y, Wang J, Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2013; 110(2): 577-82.
2. Morelli G, Song Y, Mazzoni CJ, Eppinger M, Roumagnac P, Wagner DM, Feldcamp M, Kusecec B, Vogler AG, Li Y, Cui Y, Thomson NR, Jombart T, Leblois R, Lichtner P, Rahalison L, Petersen JM, Balloux F, Keim P, Wirth T, Ravel J, Yang R, Carniel E, Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. Nat. Genet. 2010; 42(12): 1140-3.
3. Anisimov NV, Kislichkina AA, Platonov ME, Evseeva VV, Kadnikova LA, Lipatnikova NA, Bogun AG, Dentovskaya SV, Anisimov AP. On the origin of hypervirulence of the causative agent of plague. Med. Parasitology and Parasitic Diseases 2016; 1: 26-32 (in Russian with English abstract).

4. Naumov NP. Ground vertebrates' population structure and numbers dynamics. Zool. Journ. 1967; 46(10): 1470-86 (in Russian with English abstract).
5. Timofeev-Resovsky NV, Yablokov AV, Glotov NV. Population Doctrine Essay. Moscow: Science; 1973; 278 (in Russian).
6. Yablokov AV. Population biology. Moscow: Higher school; 1987; 303 (in Russian).
7. Zonov GB, Verzhutsky DB, Popov VV. Different quantity of host populations and its role in natural plague foci of Siberia and MNR enzooty. Natural plague focalities in MPR. Irkutsk, 1988; 15-7 (in Russian).
8. Verzhutsky DB, Zonov GB, Popov VV. Epizootological significance of fleas' aggregation in long-tailed suslik female kin clusters in Tyva natural plague focus. Parasitology 1990; 24(3): 186-92 (in Russian with English abstract).
9. Verzhutsky DB. Spatial organization of population of host and its ectoparasites. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2012. 360 (in Russian with English abstract).
10. Natural plague foci of Caucasus, Prikaspy, Middle Asia and Siberia. Moscow: Medicine; 2004; 192 (in Russian with English abstract).
11. Okunev LP, Verzhutsky DB. Pallas' pica numbers in connection with its epizootical significance in Tyva natural plague focus. Journ. of Infection Pathology 2009; 16(3): 164-5 (in Russian).
12. Balakhonov SV, Verzhutsky DB, Holin AV, Akimova IS, Galatsevich NF, Glushkov EA, Tkachenko SV. Increasing of epizootic activity in Tuva natural plague focus. Current Issues on Zoonotic Diseases 2015; 21: 91-9.
13. Voronova GA. *Ceratophyllus tesquorum altaicus* Ioff, 1936 as main vector and keeper of plague agent in Tyva natural focus. In: Epidemiology and prophylaxis of PDI in MPR and USSR. Ulan-Bator, 1978; 152-5 (in Russian).
14. Bazanova LP, Verzhutsky DB. Epizootological significance of flea (Siphonaptera) in Tyva natural plague focus (review). Baikal Zool. J. 2009; 3: 13-22 (in Russian with English abstract).
15. Ravdonikas IO. Mongun-Taiga mesofocus of Tyva natural plague focus. Author's abstract for PhD in medicine dissertation thesis. Saratov, 1985; 16 (in Russian).
16. Balakhonov SV, Verzhutsky DB, Innokent'eva TI, Popkov AF. Epidemiological estimation of modern natural plague foci' state in Siberia. Epidemiology and Vaccine Prophylaxis 2010; 2: 34-7 (in Russian with English abstract).
17. Verzhutsky DB, Popov VV. Long-tailed suslik population structure in Southern-West Tyva. In: Baikal-Lena state natural reserve transactions. Moscow, 1998; 1: 116-9 (in Russian).
18. Verzhutsky DB. Epizootological role of long-tailed suslik fleas population organization in Tyva natural plague focus. Parasitology 1999; 33(3): 242-9 (in Russian with English abstract).
19. Tkachenko VA. Spatial and population structure of Siberian ground squirrels in Tuva. Baikal Zool. J. 2010; 2: 90-100 (in Russian with English abstract).
20. Verzhutsky DB. Long-tailed suslik intrapopulation relations in Southern-West Tyva. Bulletin of Moscow Society of Naturalists, Biol. Dep. 2006; 111(5): 52-9 (in Russian with English abstract).
21. Obukhov PA. Long-tailed souslik's migration in mountain landscapes of Southern-West Tyva. In: Modern aspects of zoonoses prophylaxis. Irkutsk, 1984; 1: 96-7 (in Russian).
22. Popkov AF, Okunev LP, Popov VV, Nemchenko LS. Long-tailed souslik's population structure in Tyva natural plague focus. Bulletin of Moscow Society of Naturalists, Biol. Dep 1996; 101(3): 10-5 (in Russian with English abstract).
23. Verzhutsky DB. Long-tailed suslik intrapopulation differences in Southern-West Tyva according to fleas population analysis. In: Mammals as component of arid ecosystems (resources, fauna, ecology, medical significance and reserve). Moscow, 2004; 32-3 (in Russian).
24. Bazanova LP, Verzhutsky DB, Nikitin AY, Tokmakova EG, Voronova GA. Peculiarities of interaction of plague agent with fleas from different parts of Tyva natural plague focus. Med. Parasitology and Parasitic Diseases, 2006; 3: 35-8 (in Russian with English abstract).
25. Verzhutsky DB. Activity dynamics of Tyva natural plague focus focalities plots. Med. Parasitology and Parasitic Diseases 2003; 3: 36-9 (in Russian with English abstract).
26. Popov VV, Verzhutsky DB. Long-tailed suslik (*Citellus undulatus* Pall.) intrapopulation groupings characteristics during numbers depression. Bulletin of Moscow Society of Naturalists, Biol. Dep. 1988; 93(6): 47-50 (in Russian with English abstract).
27. Verzhutsky DB. Typification of long-tailed suslik nests. Current issues of zoonotic diseases 2008; 16: 136-43 (in Russian with English abstract).
28. Verzhutsky DB, Popov VV, Tkachenko VA. Female kin clusters role in long-tailed suslik fleas' dissemination irregularity in Southern-West Tyva. Mammalogical studies 2003; 2: 67-73 (in Russian with English abstract).
29. Bazanova LP. Interactions of *Yersinia pestis* and fleas (Siphonaptera) (on model of Siberian natural plague foci). Author's abstract for Doctor of biology dissertation thesis. Ulan-Ude, 2009; 46 (in Russian).
30. Kryukov IL. Rodents' and lagomorphs holes disinsection as method for epizooties neutralization in Tyva natural focus. Author's abstract for PhD in biology dissertation thesis. Irkutsk, 1988; 18 (in Russian).

31. Voronova GA, Feoktistov AZ. Tyva rodents' and lagomorphs' fleas as plague vectors. Problems of PDI 1979; 68(4): 50-3 (in Russian with English abstract).
32. Bazanova LP, Popkov AF, Galatsevich NF. Seasonal dynamics of *Citellophilus tesquorum altaicus* flea's infecting abilities in Tyva natural plague focus. Parasitology 2004; 38(1): 46-52 (in Russian with English abstract).
33. Bibikova VA, Klassovsky LN. Transmission of plague by fleas. Moscow: Medicine; 1974; 188 (in Russian).
34. Verzhutsky DB, Chumakova NA, Galatsceovich NF, Kovaleva NI. Ecology of flea *Citellophilus tesquorum* Wagn., 1898 in Southern-West Tyva. Baikal Zool. J. 2009; 1: 17-22 (in Russian with English abstract).
35. Vashchenok VS. Fleas (Siphonaptera) – vectors of human and animals diseases. Leningrad: Science; 1988; 163 (in Russian with English abstract).
36. Tarasova VE, Innokent'eva TI. Long-tailed sousliks' from Tyva natural plague focus susceptibility and inflectional sensitivity to plague. Problems of PDI 1975; 2: 19-20 (in Russian with English abstract).
37. Innokent'eva TI, Korzun VM, Mashkovsky IK, Mikhailov EP, Chipanin EV, Fomina LA, Sotnikova TV, Denisov AV. Epizootological role of fleas in Mountain Altai plague natural focus (review). // Parasitology 2004; 38(4): 273-87 (in Russian with English abstract).
38. Letov GS, Mamontova EV, Letova GI. Structure of Kharkhir-Monguntaiga plague focus in connection with the problems of its liquidation. Problems of PDI 1970; 16(6): 148-156 (in Russian with English abstract).
39. Balakhonov SV, Verzhutsky DB, Innokent'eva TI, Popkov AF. Basic tendencies in activity of the natural plague foci of Siberia at the beginning of XXI century. Current Issues on Zoonotic Diseases 2011; 19: 55-62.
40. Li C.C. First course in population genetics. Moscow: Pease; 1978; 555 (in Russian).

Kritskaja T.V.

Leading Specialist

Botanical garden of Odessa I.I. Mechnikov National University,

Levchuk L.V.

Head of the laboratory

Botanical garden of Odessa I.I. Mechnikov National University

Крицкая Т.В.

ведущий специалист ботанического сада

Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова,

Левчук Л.В.

заведующая лабораторией ботанического сада

Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова

FACTORS OF INFLUENCE ON THE STABILITY OF ARTIFICIAL PLANT COMMUNITIES IN A BOTANICAL GARDEN OF ODESSA I.I. MECHNIKOV NATIONAL UNIVERSITY

ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ИСКУССТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ БОТАНИЧЕСКОГО САДА ОДЕССКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

Summary: We have studied artificial phytocenosis location on the territory of the botanical garden of Odessa I.I. Mechnikov National University. Phytocenosical and ecological characteristic was given to it. There were determined the basic factors of influence on the stability of artificial vegetation community and were proposed the optimal methods of research criteria phytocenosis homeostasis..

Keywords: introduction, artificial phytocenosis, stability, factors of influence, homeostasis, a botanical garden.

Аннотация: Изучено месторасположение искусственного фитоценоза на территории ботанического сада ОНУ имени И.И. Мечникова. Дана его фитоценозическая и экологическая характеристика. Определены основные факторы влияния на устойчивость искусственного растительного сообщества. Предложены оптимальные методы исследования критериев гомеостаза фитоценоза.

Ключевые слова: интродукция, искусственный фитоценоз, устойчивость, факторы влияния, гомеостаз, ботанический сад.

Создание искусственного сообщества считается завершающим этапом интродукции растений [3, с. 48]. При подведении итогов интродукции и оценке степени антропогенной трансформации

природных экосистем большое значение имеет изучение устойчивости растений к действию комплекса абиотических и биотических факторов среды. Вопрос устойчивости рассматривается на раз-

личных иерархических уровнях (особь, дем, интродукционная популяция и искусственный фитоценоз), имеет общебиологическое значение и в интродукции растений является приоритетным направлением [1, 20]. Оценка устойчивости фитоценоза приобретает все большую актуальность в связи с ухудшением экологической ситуации (антропогенным воздействием, глобальным потеплением и аридизацией климата, а в Украине – с деградацией природных экосистем). Согласно литературным данным в нашем регионе исследования по данной проблематике другими авторами отсутствуют.

Ранее на базе коллекционных фондов ботанического сада Одесского национального университета имени И.И. Мечникова нами рассматривались проблемы устойчивости при акклиматизации интродуцентов первых трех уровней [8, 10, 12-14]. В настоящее время, с целью разработки научных основ и принципов формирования, а также успешного функционирования устойчивых во времени и максимально декоративных искусственных растительных сообществ, используемых в озеленении городов Северо-Западного Причерноморья, возникла необходимость исследовать факторы влияния на интродукционную популяцию внутри сообщества.

Для решения этой задачи на первом этапе работы изучено местоположение искусственного фитоценоза (на примере куртины арборетума ботанического сада) и определены основные факторы, влияющие на его состояние. В частности, для отработки методик исследований проведен подбор существующего устойчивого растительного сообщества; изучены фитоценотические условия и составлена общая экологическая характеристика его местонахождения (выявлены климатические характеристики и свойства почв – кислотность, питательность, солевой состав и т. п.). На основании анализа литературных данных и предварительных углубленных исследований видов-интродуцентов предложены оптимальные методы и методики исследования критериев гомеостаза культурфитоценоза.

Изложение основного материала. Местоположением объекта исследований является куртина № 1 дендрария новой территории ботанического сада ОНУ имени Мечникова (далее – ботанический сад). Ботанический сад основан в 1867 году. Общая площадь составляет 16 га, новой территории – 6,03 га, арборетума – 5,05 га. Он находится в Приморском районе г. Одессы в Северо-Западном Причерноморье. Ботанический сад ОНУ территориально входит в курортную зону «Аркадия», занимающую прибрежную полосу от Отрады до Аркадии, и расположен между Французским бульваром и проспектом Шевченко.

Географическое расположение города обусловило черты его климата, который имеет характер переходного от морского к континентальному. По многолетним данным среднегодовая температура воздуха составляет +10,2 °С. Абсолютный максимум +38 °С. Абсолютный минимум -29 °С.

Количество осадков – 374 мм в год. Относительная влажность – 75%. Инсоляция – 2308 часов в год. Высота над уровнем моря 42 м. Ветры преобладают северного и северо-западного направления [5, 6, 17].

По геоботаническому районированию ботанический сад расположен в Днепровском (Одесско-Херсонском) геоботаническом округе Причерноморской степной провинции Северо-Западной части Евразийской степной области. По ботанико-географическому районированию – в зоне Правобережной злаковой степи [15].

В регионе преобладают южные малогумусные черноземы и темно-каштановые почвы (с различным содержанием гумуса и различным уровнем засоления), на территории города – урбаноземы различных типов, которые возникли в результате антропогенной деятельности [17]. Почвы дендрария – южные черноземы с мощностью гумусного горизонта – 85-100 см. На глубине 100-120 см залегает окисленный серо-палевый горизонт в виде локальных полос «белоглазки». Почвы самой куртины – истощенные малогумусные черноземы, загрязненные вследствие близости интенсивной транспортной магистрали. Почвы щелочные с pH 7,9-8,2, значение которого в летний период при поливе поднимается до 8,9 [15]. По солевому составу почвы относятся к незасоленным, отдельные ионы не превышают ПДК. Наблюдается неблагоприятное соотношение катионов: пониженное содержание кальция, повышенное количество магния (37% при норме 15-25%) и натрия (11% при норме не более 2-7%). Результаты химических анализов свидетельствуют, что процессы засоления еще не начались. Невысокое содержание кальция и процент от суммы приближен к нижней границе. По содержанию питательных веществ, почвы слабо обеспечены азотом, нормально фосфором и средне калием [21]. Увлажнение почв – в основном атмосферное, иногда грунтовое, но всегда недостаточное.

Ботанический сад как субъект экологической сети города является искусственно созданным объектом. Он имеет полуприродный урболодшафт, состоящий из природной части – биогеоценотического покрова и урбанистической социальной части, представленной производственно-техническим комплексом (здания, транспорт, дороги, инженерные коммуникации и т.д.) и социальной деятельностью человека. Экологическая ситуация в ботаническом саду складывается под влиянием элементов техногенеза, с одной стороны, и биогеоценотического покрова, с другой. Весомым техногенным фактором для растений является негативное воздействие токсичных газов выбросов автотранспорта с Французского бульвара и проспекта Шевченко [16] и периодическая огромная рекреационная нагрузка [11, 14]. Ситуация осложняется ксерофитизацией условий городской среды вообще и территории сада в частности, что приводит к постепенному вытеснению аборигенных растений и полезных интродуцентов синантропными и адвентивными видами [3, 11, 17]. Из-

менения фитоморфологического спектра обусловлены значительным снижением гигроморфности. На открытых полях центральной части сада происходит постепенное уменьшение количества мезофитов и увеличение количества ксеро- и ксеромезофитов. За последние 5 лет отпад травянистых растений в соответствии с запроектированным ассортиментом составил почти 40% [11]. Это объясняется как изменением водного режима почв, так и интенсивным антропогенным воздействием, что приводит к разрушению и уплотнению поверхностных слоев почвы. Механическое разрушение почв в этом случае способствует распространению водной и воздушной эрозии, как следствие – нарушается ландшафтная структура территории. Это весомый отрицательный фактор в условиях искусственно созданных объектов, где существуют насыпные грунты. Все указанные факторы способствуют снижению общей устойчивости растений, и, в частности, их устойчивости к болезням и вредителям. Энтомологический и фитопатологический мониторинг свидетельствует о росте количества вредителей и болезней, поражающих растения сада, распространение которых иногда приобретает эпифитотийный характер [19].

Дендрарий куртины создан в условиях приморского района и представлен устойчивыми долговечными паркообразующими породами, формирующими микроклимат. Однако, среди них встречаются виды, проявляющие агрессивность и аллелопатическую активность [7, 17]. Самые стойкие виды ксеромезо- и гемиксерофитной группы составляют более 90% от общего числа таксонов. Большинство интродуцентов экологически приспособлены к новым условиям, сохраняют нормальный ритм роста и развития, устойчивы к вредителям и болезням. В дендрарии встречаются растения с разными биоритмологическими характеристиками и декоративными качествами, что усиливает эстетическое восприятие участка в течение года [16].

На участке растут парковые древесные насаждения искусственного происхождения рекреационной направленности. Отсутствует природная древесно-кустарниковая растительность. По типу антропогенного воздействия участок относится к насаждениям подверженным воздействию человека на все компоненты сообщества [11]. Аспектабельными видами травянистого покрова являются эфемероиды и злаки. Общая сомкнутость крон первого яруса равна 0,3-0,5, второго – 0,2, подлеска – 0,1. Структура травянисто-кустарничкового яруса мозаичная. Возраст эдификаторов – 40-50 лет. Высота – 10-15 м, диаметр ствола – 0,2-0,4 м. Кустарниковый ярус – высотой 1,0-3,0 м [16].

По характеру климата, почвенного и растительного покрова Северо-Западное Причерноморье относится к степной зоне. Для нее свойственен ряд неблагоприятных особенностей [15, 17]. Основным лимитирующим условием среды является недостаточное количество неравномерно выпадающих и носящих ливневый характер осадков (осо-

бенно весной и летом при высоких температурах и иссушающих ветрах). Отсутствие в зимний период снежного покрова при отрицательных температурах воздуха часто приводит к замерзанию и гибели надземной части растений, а также повреждению и гибели лукович вследствие глубокого промерзания почвы. Резкая смена оттепелей и морозных дней неоднократно в течение зимнего периода, и, как следствие, – вымокание и выпревание растений. Внезапные поздние весенние заморозки, снегопады, холодная дождливая погода до 10 дней и более и, как следствие, падение семенной продуктивности растений из-за отсутствия насекомых-опылителей в период цветения или нарушение процессов гаметогенеза. Смещение сроков начала летней засухи на середину или начало мая вызывает обезвоживание и гибель ювенильных особей, ослабление взрослых растений в результате вынужденного сокращения вегетационного периода. Положительно то, что в районе интродукции высокая инсоляция, отсутствуют критические минимальные зимние температуры, благоприятно также смягчающее влияние моря в переходные периоды (зима-весна и осень-зима) [5, 6].

Каждый компонент фитоценоза подвергается воздействию ряда внутренних и внешних факторов. Поэтому фитоценотический анализ включает изучение сложной внутренней организации структуры и функций, локальных фитолимат и фито-среды, антропогенного воздействия на создание видового состава и структуры группы [9, 18]. На фоне общей оценки физико-географических условий культурфитоценоза уникальным для каждой вводимой группы растений является фитоокружение, его влияние на микроклимат, экологические и функциональные характеристики осваиваемой области. Они зависят от видового состава, проективного покрытия, степени сомкнутости, типа восстановления и агрессивности, как отдельного вида, так и фитоокружения [4, 9, 18].

Основным постоянным внешним фактором является антропогенное давление на конкретное микросообщество вообще и на адаптированную популяцию (далее АП), в частности. Оно вызывает ряд отрицательных для стабилизации системы последствий (возникновение постоянного и временного аллелопатического давления, жесткой конкуренции, стресса, повышения биологической активности, межвидового и внутривидового антагонизма и т. д.) [4, 9, 10]. Если при создании фитоценоза невозможно избежать этих факторов, то необходимо стремиться максимально нивелировать их влияние. Таким образом, одним из важнейших качеств АП является его антропоустойчивость [13].

В основе динамической устойчивости микросообщества, как части культурфитоценоза, лежит временная проекция его связей - внутренних, с человеком и внешней средой. Эти отношения зависят от того, из каких растительных формаций происходят интродуценты, от роли этих видов в условиях культуры, от их экологических свойств [9]. Среодообразующее влияние видов в фитоцено-

зах заключается не только в изменении светового, температурного, водного режимов, условий минерального питания, но и в создании аллелопатического режима. В устойчивых природных ценозах с высоким видовым разнообразием обычно преобладают благоприятные ценоотические и аллелопатические отношения [4, 7]. Ценоотические популяции растений, составляющие этого сообщества, в результате эволюции приобрели аллелопатическую толерантность друг к другу. Такие сообщества являются аллелопатически гомеостатическими системами, в которых аллелопатический фактор может выполнять стабилизирующую роль, препятствуя вторжению других популяций.

То же самое происходит и в культурных фитоценозах, образованных из эволюционно соединенных видов. В случае совместного роста эволюционно несопряженных видов может быть положительная, но чаще отрицательная аллелопатия [7]. Неблагоприятные ценоотические и аллелопатические отношения в микросообществе могут усиливаться особенностями информационных компонент как горизонтального, так и вертикального потоков [2]. Во-первых, большинство видов растений в искусственном ценозе является эволюционно несопряженными – это, как правило, отдаленные по происхождению интродуценты. Во-вторых, чаще всего декоративные травянистые растения отличаются высокой потенциальной биологической активностью. Особенно это свойственно успешным для юга Украины декоративным интродуцентам, представленными в основном средиземноморскими, центрально- и южноамериканскими видами, которые являются одновременно лекарственными или эфиромасличными, так как имеют высокое содержание биологически активных веществ [13]. Поэтому обогащение ассортимента, активное привлечение редких и экзотических декоративных форм растений для озеленения г. Одессы предполагает предварительное углубленное интродукционное испытание новых видов, оценку их адаптивной способности и возможной акклиматизации к условиям конкретного физико-географического района [8-10, 13, 18]. В данном случае при изучении гомеостаза растительных сообществ исследуются экобиологические особенности видов (феноспектр вегетации, основные ростовые процессы, влияние экстремальных климатических и других факторов, особенности плодоношения, поражение вредителями и болезнями, учет декоративных качеств).

Установление адаптационного потенциала интродуцента, полиморфизма вида, общности и различия близких видов различного географического происхождения, генотипической и фенотипической изменчивости, характера онтогенеза, закономерностей сезонного ритма роста и развития, изучение биоморфологической структуры

адаптированной популяции способствуют выявлению особенностей приспособленности растений и их связей с условиями произрастания и фитоценотическим окружением.

Выводы и предложения. Для разработки характеристики растительности сообщества были проведены геоботанические обследования и эколого-эстетический анализ. На основе анализа исследования гомеостаза существующих растительных сообществ начато определение основных факторов влияния на устойчивость сообщества и проявления основных реакций растений-интродуцентов на их действие. Во время исследований проведен компонентный, биологический и эколого-ценоотический анализ сообществ видовых популяций.

Исследование гомеостаза растительных сообществ предполагает использование общепринятых методов (морфогенетические, онтогенетические, популяционные, геоботанические, статистические и другие), отработки методик на исследуемых искусственных микроценозах и внесение в них изменений для приспособления к условиям ботанического сада. В частности, рекомендуется предварительное изучение морфо- и экобиологических особенностей декоративных растений незащищенного грунта – новых видов сообществ (феноспектр вегетации, основные ростовые процессы, влияние экстремальных климатических и других факторов, особенности плодоношения, поражения вредителями и болезнями, учет декоративных качеств и т.д.).

Согласно предварительным исследованиям региональных ученых алгоритм создания фитоценоза включает поиск эволюционно сопряженных видов и подбор видов с аналогичными свойствами; всестороннее глубокое изучение будущих компонентов сообщества (аллелопатические, физиологические, биологические, экологические и др. свойства) и их взаимоотношений; подбор или создание генетическим или селекционным путем аллелопатически толерантных видов, сортов и форм с заданными эко- и биоморфологическими параметрами [9, 10, 11, 13].

Исходя из видового разнообразия и внутривидового полиморфизма для создания устойчивого фитоценоза необходимо сравнительное изучение адаптивной приспособленности у видов с максимальной разницей биогеографического происхождения, эволюционного развития, жизненных форм в различных экологических условиях.

В дальнейшем целесообразно выявить аллелопатическую мозаичность куртины и на основании анализа общей экологической характеристики местоположения растительных сообществ провести деление исследуемых участков на экологические микрониши и определить их характеристики.

Список литературы

1. Булах П.Е. Критерии устойчивости в интродукции растений / П.Е. Булах // Интродукція рослин. – 2002. – № 2. – С. 43-53.
2. Волькенштейн М.В. Энтропия и информация / М.В. Волькенштейн. – М.: Наука, 1986. – 191 с.
3. Головкин Б.Н. Культурный ареал растений / Б.Н. Головкин – М.: Наука, 1988. – 184 с.
4. Головкин Е.А. Экосистемный анализ фитоценозов с точки зрения аллопатии / Е.А. Головкин, В.П. Грахов, І.М. Засць // Й.К.Пачоский та сучасна ботаніка. – Херсон, 2004. – С.194-197.
5. Климат Одессы. - М.-Л.: Гидрометеиздат, 1986. - 160 с.
6. Клімат Одеси / Електронний ресурс – Режим доступу: <http://pogoda.ru.net/climate/33837.htm/>, ві-льний
7. Крицкая Т.В. Изучение аллелопатических свойств декоративных травянистых растений в ботаническом саду ОНУ им. И.И. Мечникова / Т.В. Крицкая // Наукові записки Тернопільського нац. пед. універ. ім. В. Гнатюка. Серія: Біологія. – Тернопіль, 2007 – №2 (32). – С.92-97.
8. Крицкая Т.В. Микроэволюция видов в культуре интродуцентов ботанического сада ОНУ им. И.И. Мечникова / Т.В. Крицкая // Проблеми вивчення еволюції та хорології таксономічного різноманіття біоти: мат. міжнарод. наук. конф. (30 жовтня – 1 жовтня 2011 р., Львів). – Львів, 2011. – С. 74-77.
9. Крицкая Т.В. Некоторые аспекты экосистемного анализа микросообществ культурфитоценозов для прогнозирования их устойчивости / Т.В. Крицкая, Н.Г. Возианова // Интродукція рослин на початку ХХІ ст.: досягнення і перспективи (до 120-річчя з дня народження ак. М.І. Вавілова): мат. міжн. наук. конф. – К: Фітосоціоцентр, 2007. – С.254-258.
10. Крицкая Т.В. Оценка успешности создания адаптированной популяции декоративных травяни-стых растений / Т.В. Крицкая // Актуальные проблемы охраны природы и рационального природопользо-вания: Мат. 3-х Междунар. науч.-практ. конф. / под ред. А.В.Дмитриева, Е.А. Синичкина. – Чебоксары: типография «Новое время», 2011. – С. 8-9. (224 с.)
11. Крицкая Т.В. Динамічні тенденції та шляхи збереження фіторізноманіття в урбаноеценозах міста Одеси / Т.В. Крицкая // Автохтонні та інтродуковані рослини: Зб. наук. праць Національного дендрологі-чного парку „Софіївка” НАНУ. – Умань.: УКВПП, 2009. – Вип. 5. – С. 166-171.
12. Крицкая Т.В. Декоративні трав'янисті рослини в колекції ботанічного саду Одеського націона-льного університету ім. І.І. Мечникова / Т.В. Крицкая // Вісник національного університету ім. Тараса Шевченка. Інтродукція та збереження рослинного різноманіття. – Вип. 19-21. – К., ВПЦ „Київський уні-верситет”, 2009. – С.142-144.
13. Крицкая Т.В. Формування та моніторинг стану адаптованої популяції видів-інтродуцентів / Т.В. Крицкая, О.М. Слюсаренко, Л.В. Левчук // Вісник Прикарпатського національного університету ім. Васи-ля Стефаника. Сер. „Біологія”. – Івано-Франківськ, 2012. – Вип. ХУІІ. – С. 18-21. (260 с.)
14. Немерцалов В.В. Дендрофлора города Одессы : дисс. ... канд. биол. наук / В.В. Немерцалов. – Одесса, 2007. – С. 9-17.
15. Орошение на Одешине / под ред. И.Н. Гоголева, В.Г. Друзяка. Одесса: РИООУПП, 1992. 434 с.
16. Петрушенко В.В. Эколого-экономические требования зеленого строительства в техногенных условиях городской среды / В.В. Петрушенко, Т.В. Крицкая, Н.Г. Возианова, А.В. Голокоз // Наука в ін-формаційному просторі: Мат. УІ міжнар. науч.- практ. конф. (29-30 вересня 2011 р., м. Дніпропетровськ). – Дніпропетровськ: Біла К.О., 2011. – Т. 1. – С. 14-16. (108 с.)
17. Природа Одесской области. Ресурсы, их рациональное использование и охрана. // под ред. Г.И. Швевса. – Киев - Одесса, 1979. – С. 245.
18. Работнов Т.А. Экспериментальная фитоценология /Т.А.Работнов. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – 240 с.
19. Товстуха Н.И., Вредители и болезни ирисов в ботаническом саду ОНУ им. И.И. Мечникова / Н.И. Товстуха, З.Н. Котикова, В.Г. Коритнянская, Т.В. Крицкая // Промислова ботаніка: стан та перспек-тиви розвитку: Мат. УІ між народ. Наук. конф. (м. Донецьк, 4-7 жовтня 2010 р.). – Донецьк, ДБС НАНУ, 2010. – С. 468-471
20. Трулевич Н.В. Эколого-фитоценологические основы интродукции растений / Н.В. Трулевич – М.: Наука, 1991. – 216 с.
21. Чабан К.В., Листяна діагностика як метод оцінки забезпеченості рослин елементами живлення / К.В. Чабан, А.С. Бонецький, Н.Г. Возіанова, Г.С. Сухорукова, Т.В. Крицкая, А.А. Бонецька // Вісник Біло-церківського національного аграрного університету: Зб.наук.праць. – Біла Церква, 2008. – Вип..54. – С.181-186.

Koba V. P.

Doctor of Sciences in Biology, Professor, Principal Researcher,
Alushta Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky
Crimean Federal University"

Krestyanishin I. A.

Chief Specialist of the Department of Reproduction
and Seedage, Directorate of Forestry,
State Committee for Forestry and Hunting of the Republic of Crimea

ShvetsYu.P.

Candidate of Sciences in Agriculture, Deputy Director in Research Fctivity,
Alushta Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky
Crimean Federal University"

Yarysh V. L.

Candidate of Sciences in Agriculture, Senior Researcher,
Federal State Budgetary Research Institution "T.I. Vyazemsky Karadag Research Station – Nature Reserve of
the Russian Academy of Science"

Коба В.П.

доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, Алуштинский филиал феде-
рального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Крым-
ский федеральный университет имени В.И. Вернадского"

Крестьянишин И. А.

главный специалист отдела воспроизводства
и семеноводства управления лесного хозяйства,
Государственный комитет по лесному
и охотничьему хозяйству Республики Крым,

Швец Ю.П.

кандидат сельскохозяйственных наук, заместитель директора по науке
Алуштинский филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского"

Ярыш В.Л.

кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки "Карадагская научная станция им. Т.И. Вяземского – природный запо-
ведник РАН"

HISTORY AND SOME RESULTS OF FORMING FOREST CULTURES ON YAILAS OF MOUNTAIN CRIMEA

ИСТОРИЯ И НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕСНЫХ КУЛЬТУР НА ЯЙЛАХ ГОРНОГО КРЫМА

The historical analysis of the artificial plantations is conducted on the yailas of Mountain Crimea. Description of efficiency of production of forest cultures is given with the use of different ways of preparation of soil and different types of arboreal plants. It is shown that the main limiting factors of height and development of arboreal plants in the conditions of yaila are high winds and thermal mode. Considerable overfall of daily and nightly temperatures in a spring and autumn periods cause death of young plants. In winter time the permanent thawing and freezing of snow assists the accumulation of considerable volumes of snow-icy mass in the crowns of trees, that causes mechanical damage of their branches and apexes. The best receive and productivity are marked at the forest cultures of *Pinus sylvestris*L. Drastic highland the most effective method of creation of the artificial planting is landing on the separate grounds of group forest cultures of enhanceable closeness.

Keywords: forest cultures, arboreal breeds, forming, изреженность, limiting factors

Проведен исторический анализ лесоразведения на яйлах Горного Крыма. Дана характеристика эффективности производства лесных культур с использованием различных способов подготовки почвы и разных видов древесных растений. Показано, что главными лимитирующими факторами роста и развития древесных растений в условиях яйлы являются сильные ветры и термический режим. Значительный перепад дневных и ночных температур в весенний и осенний периоды вызывают гибель молодых растений. В зимнее время постоянное оттаивание и замерзание снега способствует накоплению значительных объемов снежно-ледяной массы в кронах деревьев, что вызывает механическое повреждение их ветвей и верхушек. Лучшая приживаемость и продуктивность отмечены у лесных культур сосны обыкновенной. В жестких условиях высокогорья наиболее эффективным методом создания искусственных насаждений является посадка на отдельных площадках групповых лесных культур повышенной плотности.

Ключевые слова: лесные культуры, древесные породы, формирование, изреженность, лимитирующие факторы

Яйла (тюркск. «яй» — «лето») — летнее горное пастбище. В Горном Крыму яйлы находятся в верхнем высотном поясе и представляют собой холмистое, закарстованное плоскогорье. Для Крыма, где леса имеют большое водоохранное, почвозащитное и рекреационное значение, формирование лесных насаждений на яйле является одной из важных задач улучшения водного баланса региона, увеличения объема стока рек, берущих начало в горной местности полуострова. К сожалению, не всегда рациональная деятельность человека в прошлом способствовала деградации и полному исчезновению лесных высокогорных сообществ. К началу XX столетия в результате длительной и бессистемной пастбы скота резко ухудшились гидрологические функции нагорий — основного водосбора Главной гряды Крымских гор.

Ещё в конце XIX века русскими учёными была выдвинута идея искусственного облесения и восстановления почвенно-растительного покрова на яйлах, как наиболее важного направления решения водной проблемы региона. К разработке этого вопроса на первом этапе были причастны А. В. Конради, С. Ю. Раунер, А. Ф. Скоробогатый и др. [5, 9]. Особое значение они придавали совершенствованию и широкому использованию лесокультурно-гидротехнических приёмов. В середине прошлого столетия в разработке комплекса мелиоративных мероприятий для крымских нагорий активно участвовали известные отечественные исследователи: Ю. К. Телешек, Б. А. Павлов, А. Н. Недашковский, М. Н. Алябьев, И. П. Ведь и многие другие.

Целью данной работы является историческая оценка и анализ результатов проведения работ по облесению яйлы в Горном Крыму.

Объекты и методы исследований

Крымские горы, протянувшиеся от г. Балаклавы до г. Феодосии на расстояние 150 км при ширине до 50 км, формируют три параллельные гряды, возрастающие по высоте с севера на юг.

Наиболее высокая Главная гряда с юга имеет отвесные обрывы, включает несколько яйл, которые являются реликтами пенеппенизированной древней суши. Массивы отдельных яйл простираются с юго-запада на северо-восток в следующем порядке: небольшое по площади и самое низкогорное, высота до 739 м н. у. м. — Байдарское плато, обширная Ай-Петринская яйла, высота расположения в пределах 1320 н. у. м., далее Ялтинская — 1406 н. у. м., Никитская — 1470 н. у. м., Гурзуфская — 1540 н. у. м. и самая высокая Бабуган-яйла с высшей точкой Крыма горой Роман-Кош — 1545 н. у. м. [10].

Климатические условия высокогорных участков значительно отличаются от других районов Крыма. Климат здесь относится к типу влажного на востоке и избыточно влажного на западе с умеренно прохладным и прохладным летом и умеренно холодной зимой.

Формирование рельефа крымского нагорья тесно связано с развитием карстовых образований. Под совокупным воздействием поверхностных и подземных вод на нагорьях, сложенных трещиноватыми известняками, образуется комплекс специфических поверхностных и глубинных форм, а также особый тип водного режима. На поверхности нагорий преобладают замкнутые углубления разных размеров, вся толща известняков пронизана многочисленными вертикальными ходами, полостями, пещерами [4].

Состав и структура почв Крымских нагорий в значительной степени определяются подстилающей материнской породой, они отличаются высокой скелетностью. Почвообразующей породой, на большей части нагорий являются плотные мраморовидные известняки, практически не содержащие полевошпатовых пород и весьма бедные глинистыми частицами, что обуславливает сравнительно медленный процесс почвообразования. На яйлах наиболее распространены маломощные почвы в 10-20 см, приуроченные в основном к положительным элементам рельефа. Мощные или среднемощные почвы, имеющие более 50 см толщины, формируются на отрицательных элементах рельефа — на дне карстовых воронок и карстовых мульд. Отдельные участки нагорий полностью лишены почвенного покрова. Структуру и состав, особенности распределения лесной растительности на площади отдельных яйл изучали, используя методы лесной таксации и полевой геоботаники [3, 8]. При оценке состояния, специфики формирования лесных культур на яйлах использовались архивные материалы Крымской горно-лесной опытной станции и научно-исследовательские публикации по данному направлению.

Результаты и обсуждение

Преобладающей растительностью крымских яйл являются степные и луговые ценозы. По данным Черновой (1951), Л.А. Приваловой (1956, 1958), растительность степного типа и остепнённые луга занимают до 50–60% территории яйл. Второе место по площади занимает луговой тип растительности (20–25%) с преобладанием мезофильных луговых формаций и примесью лугово-степных элементов. Субальпийские луга на яйлах отсутствуют. Растительность фриганоидного типа, занимая до 10–15% территории нагорий, представлена фрагментарно. На осыпях и скалах присутствуют несформировавшиеся ассоциации сильно изреженных растительных сообществ. Лесная растительность занимает около 10% площади яйлы, она представлена сосновыми, грабовыми и буковыми криволесьями, а также грушевыми, кленовыми и можжевельниковыми редколесьями. В верхнем поясе центральных нагорий распространен можжевельник.

Первые посадки лесных культур на западных и центральных яйлах были произведены А.Ф. Скоробогатым и К.Ф. Левандовским в 1909 г. [4]. Некоторая их часть сохранилась до настоящего

го времени на Никитской яйле. Посадка сосны обыкновенной и груши лохолистной производилась на валиках вдоль водосборных канаво-террас. В 1910 г. начаты лесокультурные работы на Мартын-Коше. В 1910-1913 гг. на западных и центральных яйлах были продолжены работы по облесению, в качестве посадочного материала использовались сосна обыкновенная и крымская. Растения высаживались в ямки размером 30•30 см при расстоянии между лунками 2 м. Большая часть саженцев в первые годы развивались вполне успешно, давая в среднем 17 см годового прироста по высоте [8]. В 1940 г. средняя высота сосны крымской составила 4,5 м, сосны обыкновенной – 5 м. Однако у большинства деревьев сформировались искривленные в юго-восточном направлении стволы. К сожалению, рубок ухода в посадках не проводилось, несмотря на то, что они в значительной степени были повреждены вредителями и болезнями. В период Великой Отечественной войны большое количество лесных культур на яйлах,

особенно на Ай-Петринской, уничтожили оккупанты.

В 1911 г. лесной департамент арендовал некоторую часть Никитской яйлы, на которой был прекращён выпас домашних животных. В результате на данной территории появился самосев древесных растений. Следует отметить, что в последующие годы на Никитской яйле интенсивность выпаса домашних животных была значительно ниже, чем на других яйлах. В результате на ней сформировалось 250 га естественных насаждений, хотя и сильно изреженных.

В 1926 г. опыты по облесению были проведены в Судакском лесхозе, где на крутых, лишённых почвенного покрова шиферных склонах, осуществляли подготовку почвы, используя траншейный способ. Вырытые траншеи выдерживались два года, после чего они заполнялись разложившимся шифером. Траншею и вал формировали в виде скамьевидной террасы. Данный способ подготовки почвы дал хорошие результаты.

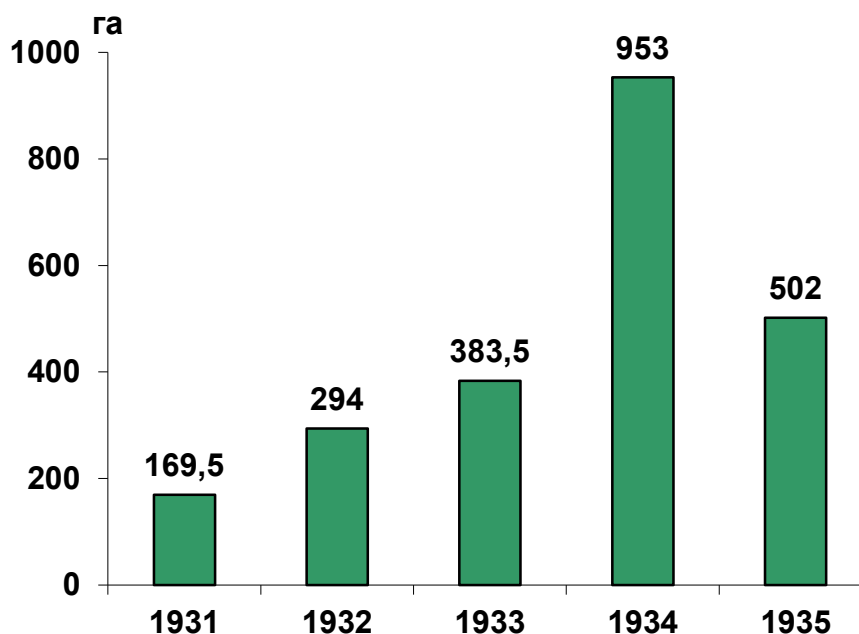


Рис. Площадь посадок лесных культур в Крыму за период 1931-1935 гг.

В этот период достаточно широко использовался метод создания лесных культур на небольших площадках. В среднем поясе, выше п. Краснокаменка, хорошо сохранились посадки 1925-1926 гг., сформированные отдельными площадками размером 2•2 м.

С 1931 г. лесомелiorативные работы в Горном Крыму значительно расширились. По данным А.М. Давыдовой, за пятилетний период с начала 30-х годов прошлого столетия размеры посадок лесных культур в Крыму увеличились почти в три раза (рис.). Наибольшее количество лесных культур – 953 га было высажено в 1934 г.

В своей работе А.М. Давыдова отмечает, что положение с искусственным лесоразведением в Крыму всё ещё остаётся неудовлетворительным[4]. Недостатком этого периода являлось от-

сутствие общего долговременного плана лесоразведения. Культуры характеризовались низкой приживаемостью, которая в среднем составляла по Крыму 50%.

В целом лучший рост и сохранность в середине прошлого столетия были отмечены у лесных культур на Никитской яйле и на Мартын-Коше, созданных под руководством лесничего А.Ф. Скоробогатого в период 1910-1913 гг. Они формировались в основном из сосны обыкновенной, сосна крымская была представлена незначительно. В 1956 г. высота данных искусственных насаждений составила 6-7 м, бонитет IV-V. Деревья сосны крымской отличались несколько большим приростом по диаметру. Однако, в отличие от сосны обыкновенной сосна крымская не формировала шишек, что отражает пессимистичности условий

произрастания для данного вида. Очевидно, в высокогорных участках наиболее жесткое воздействие на процессы роста и развития сосны крымской оказывает температурный режим.

Сосна крымская в Горном Крыму в большей части распространена на южном макросклоне Главной гряды, основной массив ее лесов расположен в пределах высот 200-900 м над уровнем моря. В работах М.А. Кочкина показано, что верхняя граница естественных лесов сосны крымской в Горном Крыму проходит в пределах среднегодовой изотермы $+9^{\circ}\text{C}$ [7]. По данным В.С. Щичко, до 35 лет в лесных культурах сосна крымская растет по высоте интенсивнее, чем сосна обыкновенная, в последующем, наоборот, начинает отставать. При этом сосна крымская в полтора раза интенсивнее, чем обыкновенная, растёт по диаметру ствола, и это различие сохраняется в последующих возрастных группах [5]. Более высокая выживаемость и сохранность лесных культур, созданных А. Ф. Скоробогатым, определяется не только их защищенностью от северных ветров горой Мартын-Кош, но, очевидно, и с формированием микростаций лесного типа в составе группы древесных растений, высаженных изначально плотно и произрастающих в достаточно загущенном состоянии.

Для научно-исследовательского обоснования и решения актуальных вопросов лесокультурной практики в 1931 г. была организована Крымская опытная станция лесного хозяйства и агролесомелиорации. На станции проводились различные виды работ, а именно: 1) выявление очагов непарного шелкопряда; 2) формирования ассортимента пород для создания горно-лесных культур; 3) проведение лесотипологической классификации Крыма; 4) закладка участков для изучения процессов естественного возобновления. Кроме того научным поиском были охвачены целый ряд частных вопросов. Основными проблемами реализации эффективной работы станции, как утверждает А.М. Давыдова, были нехватка оборудования для проведения наблюдений, слабое развитие и оснащённость экспериментальной базы.

В 1952 г. Крымский государственный природный заповедник начал проводить работы по облесению Никитской яйлы. Первые опытные культуры на небольшой площади были заложены Г.О. Ивановым. Участок, где размещались посадки, представлял собой холмистое плато, расположенное на 1400 м н. у. м. Подготовка почвы под культуры производилась лунками диаметром 10-15 и 20-30 см и полосами шириной 5 метров. Всего было создано 2800 лунок. В каждую лунку весной 1952 г. выселили 10-15 семян сосны обыкновенной, в подготовленную полосу высадили сеянцы этой же породы. В лунках появились дружные всходы, но на второй год наблюдалась значительная их гибель в результате выжимания при резком перепаде дневных и ночных температур. Близкие по сути явления наблюдались и в посадках созданных с использованием полос. В настоящее время здесь сохранились только единичные растения высаженных культур.

С 1954 по 1956 г. опытные лесокультурные работы на Никитской яйле были продолжены Ф.П. Смирницким. До проведения высадки культур участки их посадки в течение трёх лет содержались в чистом паре. Почва под культуры подготавливалась полосами шириной 5 м и площадками размером 1•1 м. Культуры создавались чистые двумя способами: посевом семян и посадкой сеянцев на небольших площадях (0,01–0,02 га).

Осенние посевы семян сосны обыкновенной и крымской, лиственницы сибирской, груши лохостойкой всходов не дали так как практически все семена были уничтожены грызунами. Весенние посевы семян вышеуказанных пород дали дружные всходы, но в последующем большинство сеянцев погибло от выжимания.

Высаженные сеянцы сосны обыкновенной и крымской, ясеня обыкновенного, берёзы бородавчатой, миндаля горького, айланты, лещины обыкновенной, бирючины, боярышника, кизильника, лоха узколистного и скумпии в прижились хорошо (70-95%), однако в последующем наблюдался значительный выпад многих пород. Айлант, миндаль горький, ясень обыкновенный и бирючина в первый же год вымерзли. Саженьцы берёзы бородавчатой и лещины обыкновенной в течение трёх лет росли удовлетворительно, но в 1957 г. сильно пострадали от выжимания. Саженьцы сосны крымской, боярышника, кизильника, лоха узколистного и скумпии так же сильно страдали от выжимания и других неблагоприятных погодных явлений. В настоящее время из высаженных растений здесь сохранилась только сосна обыкновенная в количестве 25 шт.

М. Н. Алябьевым в 1957 г. на Никитской яйле, в пределах высот 1300-1400 м н. у. м. были заложены опытно-производственные культуры на трех участках общей площадью 7,2 га в двух вариантах: по сплошь подготовленной и с полосной подготовкой почвы. Первый участок, который представлял собой ровное днище котловины, имел площадь 1 га. Мощность почвенного горизонта здесь составляла 60-80 см. Вспашка почвы была произведена осенью 1955 г, полуплантажным плугом на глубину 40 см. Посадка проведена 18 апреля 1957 г. рядами на расстоянии 1,5•0,6 м. Было высажено сеянцев сосны обыкновенной 10000 шт., клёна остролистного – 500 шт., яблони и груши – по 500 шт.

На двух других участках площадью 5 и 1,2 га почва подготавливалась полосами, ее мощностью составляла 20-40 см. Вспашка произведена летом 1955 г. полосами шириной 0,8-1,0 м на глубину 35 см. Расстояние между полосами 5 м. Посадка сеянцев сосны обыкновенной произведена 12-17 апреля 1957 г. под меч Колесова. На большом участке в подготовленных полосах размещался один ряд сеянцев на откосе гребня ближе к бровке с интервалом посадки 70 см в ряду. В каждую щель высаживалось по два сеянца. Всего на данной участке было высажено 15800 сеянцев.

На участке площадью 1,2 га в подготовленных полосах размещалось два ряда сеянцев. Один

ряд высаживался в дно, второй в гребень борозды. Сеянцы в рядах высаживались на расстоянии 1 м. Всего здесь было посажено 5400 сеянцев. На этих участках посадка сеянцев была заглубленной на 6-10 см ниже корневой шейки. Уход за почвой в культурах производился только в 1957 г. и заключался в рыхлении почвы мотыгами и прополке сорняков в полосах[1]. В 2012 г. в лесных культурах, созданных под руководством М.Н. Алябьева, сохранность сосны обыкновенной составила по сплошь подготовленной почве 46%, по частично подготовленной почве 55%.

Лесные культуры на восточных яйлах стали закладывать значительно позже, чем на западных. Это позволило при выборе агроприёмов для создания лесных культур на Демерджи-яйле, Тырке-яйле и Долгоруковской использовать накопленный опыт облесения на других яйлах и добиться удовлетворительных результатов. Восточные яйлы находились в Госземфонде и использовались, главным образом, как пастбища для выпаса овец и крупного домашнего скота. На незначительной площади яйл – в понижениях с более развитыми черноземовидными горно-луговыми почвами производились посадки картофеля. Общая площадь восточных яйл составляет около 20 тыс. га.

Первые лесные культуры на восточных яйлах (Тирке-яйла), были заложены Симферопольским лесхозом в 1935 г. Они сохранились и в настоящее время, но из-за отсутствия лесохозяйственного ухода состояние их неудовлетворительное. Сосна обыкновенная здесь значительно повреждена, верхушки у большинства деревьев сломаны ветром в зимний период при сильном обледенении кроны.

После длительного перерыва лесокультурные работы на восточных яйлах были возобновлены в 1949 г. Работники Перевального лесничества на площади 50 га высадили культуры дуба черешчатого, сосны обыкновенной и крымской. Большая часть сосны крымской погибла в результате погуб скотом, пострадали от скота также и посевы дуба. Однако последние сохранились и в настоящее время часть их имеет удовлетворительное состояние[2].

Значительный интерес представляют культуры дуба черешчатого, которые были созданы на Тирке-яйле в 1949 г. на площади 7,6 га. Участок культур расположен на плато и склонах восточной и западной экспозиции, крутизной 7-9°. Высота над уровнем моря 900 м. Почва здесь горно-степная, суглинистая, мощностью 40-60 см, сформировавшаяся на продуктах выветривания известняка и конгломератов. При создании данных культур участок после распашки целинной растительности в течение одного года использовался под пропашные сельскохозяйственные культуры. Наследующий сезон весной производилась сплошная вспашка на глубину 22-25 см и посев желудей на площадках размером 1•1 м. В пределах каждой площадки формировалось пять лунок. Расстояние между площадками – 3,0-5,0 м. В связи с тем, что к 5-летнему возрасту смыкание полога между соседними площадками не произошло, в

1956 г. в дополнительно подготовленные между площадками полосы шириной 2,5 м были высажены дуб черешчатый и жимолость татарская. В центре каждой полосы высевались желуди, а по краям высаживались саженцы жимолости татарской.

В 1959 г. здесь также были созданы сосново-дубовые культуры. При сплошной подготовке почвы она перепаживалась на глубину 20-25 см. Посадка культур производилась на площадках размером 1,5•1,5 и 2,0•2,0 м. На площадках, расположенных на расстоянии 3,0-5,0 м, высаживалось по 12 шт. двухлетних саженцев.

В 1960 г. было произведено обследование культур дуба, сосны крымской, сосны обыкновенной, груши лесной, и других пород на общей площади 27 га, заложенных в 1959 г. на Тырке-яйле Алуштинским лесхозом. При обследовании были выявлены только небольшие группы сохранившихся культур сосны крымской.

При обследовании в 1960 г. культур дуба, созданных на Тирке-яйле в 1949 г., было отмечено их хорошее состояние. Средний прирост деревьев по высоте составлял 31 см, что свидетельствует об их сравнительно неплохой продуктивности и устойчивости в данных условиях.

Следует отметить, что аналитическая и информационная база о производстве и состоянии лесных культур во второй половине XX столетия на яйлах крайне ограничена, архивные материалы – это в основном отчёты о лесокультурных работах Алуштинского лесхоза, Ливадийского лесничества и Алуштинской горно-лесной опытной станции. Первые записи о посадках лесных культур на яйлах были осуществлены в Ливадийском лесничестве в 1958 г. в Алуштинской горно-лесной станции в 1959 г.

В целом наиболее крупные посадки лесных культур были осуществлены в 50-60-х годах прошлого столетия на Ялтинской яйле. Основными породами древесных растений были сосна обыкновенная и крымская, береза. Частично использовались лиственница, ель и некоторые виды плодовых – яблоня, груша, слива. Культуры создавались как посевом семян, так и посадкой саженцев. Лучший рост и развитие показали посадки сосны обыкновенной. Однако при достижении возраста 20-30 лет и большой плотности эти культуры в значительной степени повреждаются сильными ветрами и давлением снега. Вследствие частых перепадов температур происходит постоянное оттаивание и замерзание снега, образование наледи. Это способствует формированию снежно-ледяной массы, которая накапливается в значительных объёмах на кронах деревьев, обламывая ветви и верхушки[6]. Действие лимитирующих факторов на яйле определяет морфологическую адаптацию по двум направлениям: первое – формирование у деревьев сосны обыкновенной плоской раскидистой кроны, второе – формирование пирамидальной кроны. В процессе увеличения возраста искусственных насаждений сосны обыкновенной в условиях яйлы с наибольшей вероятностью спо-

способны сохраниться деревья этих двух морфологических групп.

Заключение. Для Крыма, где леса имеют большое водоохранное, почвозащитное и рекреационное значение, формирование лесных насаждений на яйле является одной из важных задач улучшения экологической ситуации полуострова. Не всегда рациональная деятельность человека в прошлом способствовала деградации и полному исчезновению лесных высокогорных сообществ. В настоящее время преобладающей растительностью крымских яйл являются степные и луговые ценозы, лесные насаждения занимают 10% площади нагорий. Первые посадки лесных культур были произведены на западных и центральных яйлах в 1909 г. В наибольшем объеме работы по облесению яйлы проводились в 30-е и 50-е годы прошлого

столетия. Лимитирующими факторами роста и развития лесных культур в условиях яйлы являются сильные ветры и термический режим. Значительный перепад дневных и ночных температур в весенний и осенний периоды способствует выживанию молодых растений. В зимнее время постоянное оттаивание и замерзание снега способствует накоплению значительных объемов снежно-ледяной массы на кронах деревьев, вследствие чего часто повреждаются их ветви и верхушки. Лучшие показатели приживаемости и продуктивности отмечены для лесных культур сосны обыкновенной. В жестких условиях высокогорья наиболее эффективным методом создания искусственных насаждений является посадка на отдельных площадках групповых лесных культур повышенной плотности.

Литература

1. Алябьев М.Н. Лесомелиорация Крымских яйл // Сборник работ по лесоводству и охотоведению. Симферополь: Крымиздат, 1963. Вып. 7. С. 37-41.
2. Алябьев М.Н., Величко Б.Л. Лесные культуры на Демерджи и Караби-яйле // Лесоводство и агролесомелиорация. 1967. Вып. 6. С. 40-52.
3. Анучин Н.П. Лесная таксация. М.: Лесн. пром-сть, 1982. 512 с.
4. Ведь И.П. Климат и облесение Крымских нагорий / Под редакцией А.Н. Олиферова – Симферополь: ТНУ, 2007. 67 с.
5. Иванов Г.О. Опыты облесения Крымского нагорья // Тр. Крымского госзаповедника. Симферополь: Крымиздат, 1957. Т. IV. С. 93-97.
6. Коба В.П., Крестьянишин И.А. Исследование особенностей роста искусственных насаждений *Pinus sylvestris* L. на Ялтинской яйле // Бюл. Никит. ботан. сада. – 2010. – Вып. 102. – С. 55-61.
7. Кочкин М.А. Почвы, леса и климат Горного Крыма и пути их рационального использования. М.: Колос, 1967. 368 с.
8. Лавренко Е.М., Корчагина А.А. Полевая геоботаника. М.: Изд-во АН СССР, 1964. 530 с.
9. Олиферов А.Н. Горные лесомелиоративные работы в Крыму за 40 лет // Известия Крымского отдела географического общества СССР, Симферополь, 1958. Вып. 5. С. 129-139.
10. Троицкий В.А. Итоги и дальнейшие задачи научно-исследовательских и опытных работ на Крымской яйле // Труды Никит. ботан. сада. Т. 25. Вып. 1. Ялта, 1948. С. 70-81.

ГЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Maksymenko N.I.

Kyryvi Rih National University
Director of the Geological and Mineralogical Museum

Ivanchenko V.V.

PhD in Geology and Mineralogy, department head
National Academy of Sciences of Ukraine

Максименко Наталия Ивановна

Директор геолого-минералогическим музеем,
Криворожский национальный университет

Иванченко Владислав Викторович

кандидат геолого-минералогических наук, заведующий отделом,
Национальная академия наук Украины

ON THE NATURE AND METALLIFEROUS OF THE TALC SHALES OF KRYVBAS К ВОПРОСУ О ПРИРОДЕ И МЕТАЛЛОНОСНОСТИ ТАЛЬКОВЫХ СЛАНЦЕВ КРИВБАССА

Summary: Mineralogical, petrographic and geochemical data indicate the predominance in the original substrate of talc horizon of basic and ultrabasic rocks with nickel-chromium-titanium metallogenic specialization.

Key words: talc schist; genesis, basic and ultrabasic rocks, petrochemical diagrams.

Резюме: Минералогические, петрографические и геохимические данные свидетельствуют о преобладании в исходном субстрате талькового горизонта основных и ультраосновных пород и их никель-хром-титановой металлогенической специализации.

Ключевые слова: тальковый сланец; генезис, основные и ультраосновные породы, петрохимические диаграммы.

Постановка проблемы

На протяжении всего периода изучения геологического строения Криворожской структуры исследователи неоднократно обращали свое внимание на природу тальковых сланцев. Это можно объяснить с двух позиций: первая заключается в том, что тальковые сланцы составляют маркирующий горизонт, который прослеживается на всем простирании структуры от Ингулецкого месторождения на юге до Анновского на севере; вторая обусловлена своеобразием тальковых сланцев на общем фоне Криворожского разреза в составе которого преобладают железистые образования.

Анализ предыдущих исследований

За период изучения тальковых пород сформировались две точки зрения относительно их первичной природы. Согласно первой, автором которой следует считать Ю.Ир.Половинкину [12], и которая не потеряла актуальности на сегодняшний день, породы талькового горизонта относятся к метаморфизованным аналогам вулканических образований ультраосновного состава. Вторая точка

зрения предполагает образование тальковых сланцев путем метаморфизма богатых магнием осадочных пород [2, 3].

В данный момент большинство исследователей Кривбасса склоняются к первой точке зрения, однако этот вопрос однозначной поддержки не имеет и остается открытым.

Цель исследований – уточнение генезиса пород талькового горизонта с привлечением новых минералогических, петрографических и петрохимических данных.

Материал и методы

Пробы тальковых сланцев отобраны из карьера ПАО «Ингулецкий горно-обогатительный комбинат» (восточный борт, горизонты -30, -60 и -135 м; западный борт, горизонт -165 м), а также шахты «Октябрьская» ПАО «Криворожский железорудный комбинат» (горизонты – -1265 и -1340 м) (рис.1). для их изучения использовали микроскопические исследования в проходящем и отраженном свете, а также петрохимические пересчеты геохимических данных.

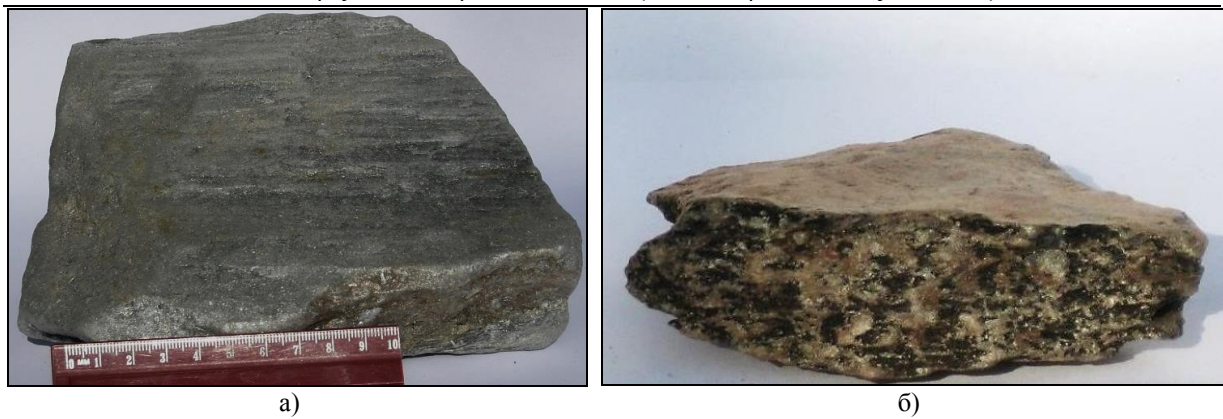
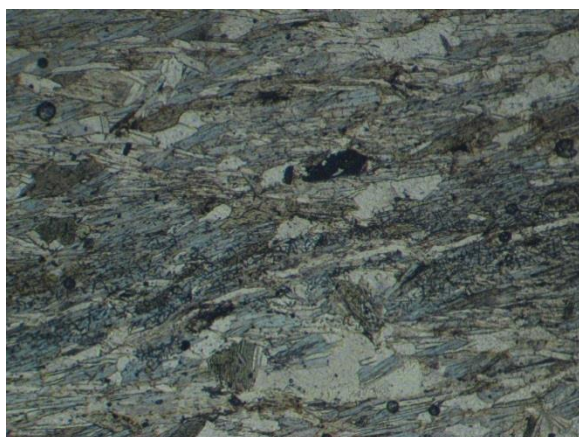


Рис.1. Тальковые сланцы из Ингулецкого карьера (а) и шахты «Октябрьская» (б).

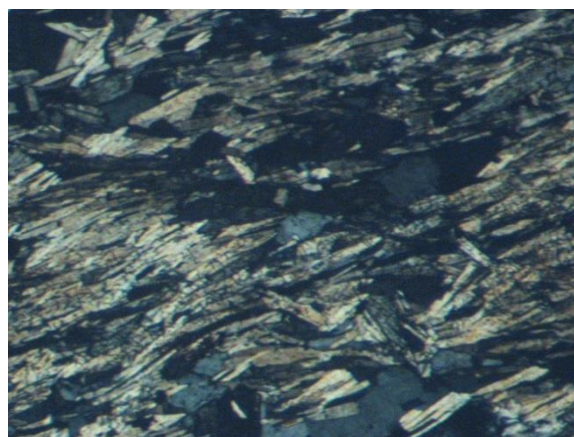
Результаты

Тальковый горизонт Криворожского месторождения представлен хлорит-тальковыми, хлорит-тремолит-тальковыми, хлорит-карбонат-тальковыми, карбонат-тальк-актинолитовыми сланцами [1, 6].

Главными породообразующими минералами изученных пород являются тальк, хлорит, карбонат, амфибол в виде тремолита и актинолита (рис. 2.).



а

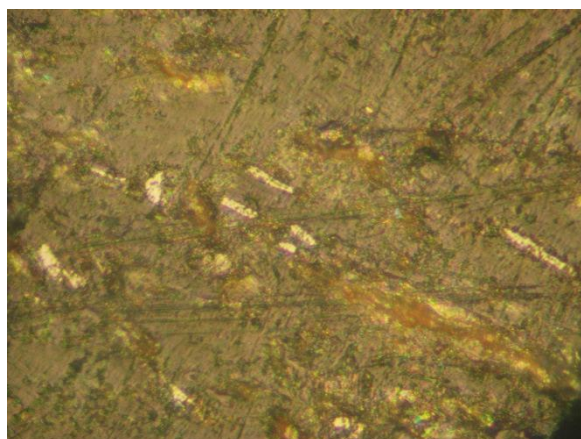


б

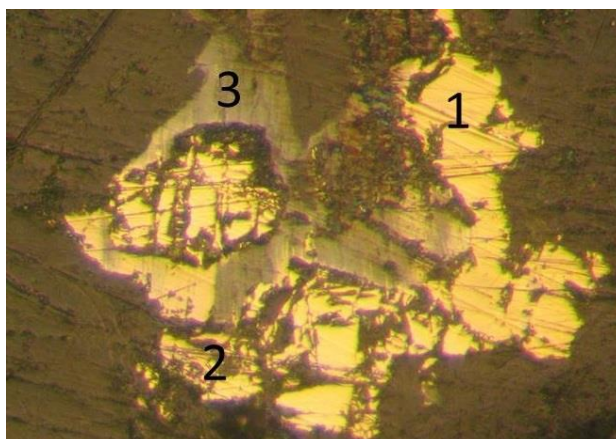
Рис. 2. Тальк-хлорит-тремолитовый сланец под микроскопом: а – николи параллельные; б – николи скрещенные. Увеличение 70^x.

Второстепенные минералы: кварц, биотит; акцессорные: ильменит (рис.3а), пирит (рис.3б), пирротин (рис.3б), халькопирит, пентландит (рис.3б), магнетит, рутил, хромит, шпинель.

Участками развиваются вторичные гидроксиды железа (гетит, гидрогематит, гидрогетит), гидроокислы железа.



а



б

Рис. 3. Рудные минералы тальковых сланцев: а – шлиры и одиночные кристаллы акцессорного ильменита

(светло-серое) в тальк-хлорит-карбонат-актинолитовой основной массе сланца (серое), с реликтовой директивной текстурой первичных эффузивных пород; полированный шлиф, увеличение $35\times$; б – сложный агрегат пирита (1), пирротина (2), пентландита (3). Полированный аншлиф, увеличение $23\times$.

Принадлежности тальковых сланцев к орто - или пара породам определяли с использованием диаграммы А. Нематова [7]. Согласно полученным результатам (рис. 4) 80% тальковых пород разреза

относится к метаморфизованным аналогам магматитов, что подтверждает предположение Ю. Ир. Половинкиной, относительно их первичной природы.

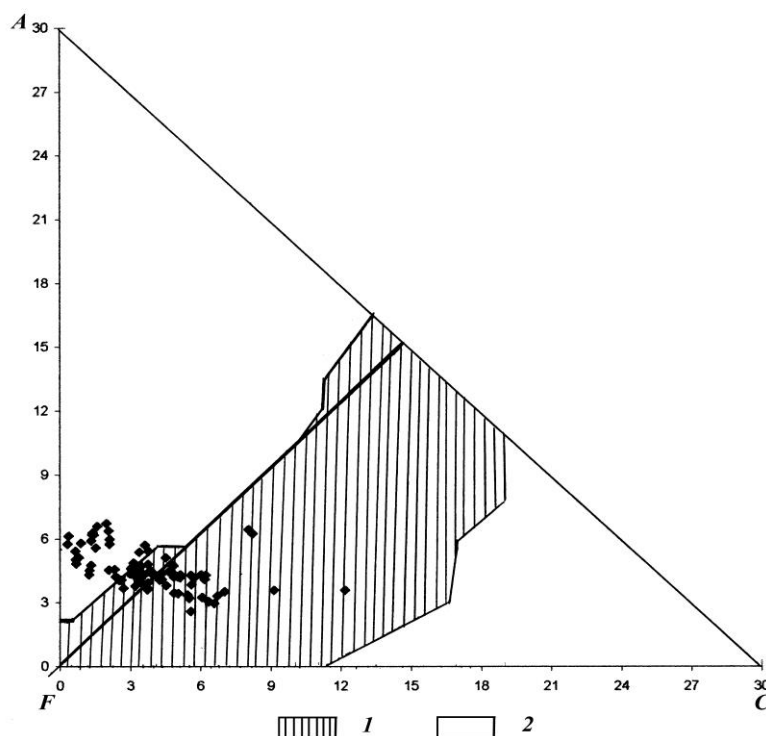


Рис. 4. Распределение фигуративных точек пород талькового горизонта Ингулецкого месторождения на диаграмме А. Нематова: 1 - поле ортопород; 2 - поле паропород.

С целью детализации принадлежности тальковых пород к определенным группам магматитов нами были использованы: диаграмма зависимости SiO_2 - MgO , TiO_2 - MgO [13], диаграмма Л. Дженсена [9, 11, 14], классификационная диаграмма вулканических пород по Т.И. Фроловой и М.А. Петровой [8], классификационная диаграмма в координатах SiO_2 - $(\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O})$ [4, 5].

Из анализа диаграмм в координатах SiO_2 - MgO - TiO_2 - MgO , следует, что все фигуративные

точки химических составов тальквмещающих пород располагаются в полях коматитов. Исключение составляют отдельные точки анализов районов Анновского месторождения, и месторождений шахты "Гигант", шахты им. С.М. Кирова и РУ им. Коминтерна (рис. 5). При этом наблюдается локализация роев точек отдельных месторождений в одно фигуративное поле, что свидетельствует о геохимическом родстве первичных образований.

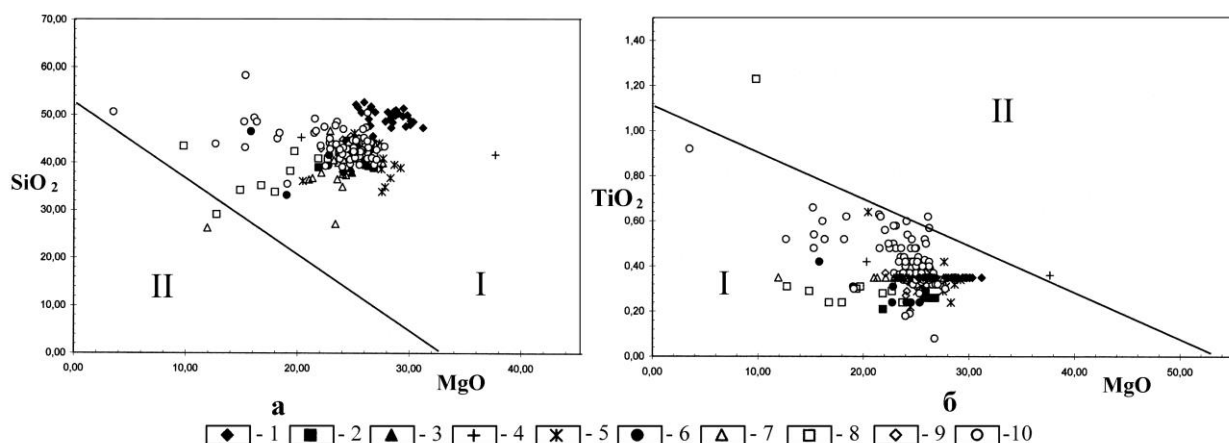


Рис. 5. Распределение фигуративных точек пород талькового горизонта Криворожской структуры для

диаграмм в координатах $\text{SiO}_2 - \text{MgO}$ (а) и $\text{TiO}_2 - \text{MgO}$ (б).

I - поле коматиитов; II - поле пикритов; месторождения: 1 - Анновское, 2 - Первомайское, 3 - шахты "Гвардейская", 4 - шахты им. М.В. Фрунзе, 5 - РУ им. Коминтерна, 6 - шахты "Родина", 7 - РУ им. С.М. Кирова, 8 - шахты "Гигант-Глубокая", 9 - Новокриворожское, 10 - Ингулецкое.

Подробнее классифицируются породы горизонта на барицентрической диаграмме Л. Дженсена (рис. 6), это основное количество (85-90%) фигуративных точек которые располагаются в поле перидотитовых коматиитов и только (10-15%) точек относятся к пироксенитовым коматиитам. Исключение составляют тальквмещающие сланцы района шахты "Гигант" среди которых около 70% пород разреза горизонта относится к пироксенито-

вым коматиитам, а перидотитовые разновидности составляют 25-27%. Кроме того единичные фигуративные точки попадают в поле коматиитовых базальтов. Это позволяет предполагать, что в районе шахты "Гигант" тальковый горизонт образован более дифференцированными продуктами ультраосновной магмы.

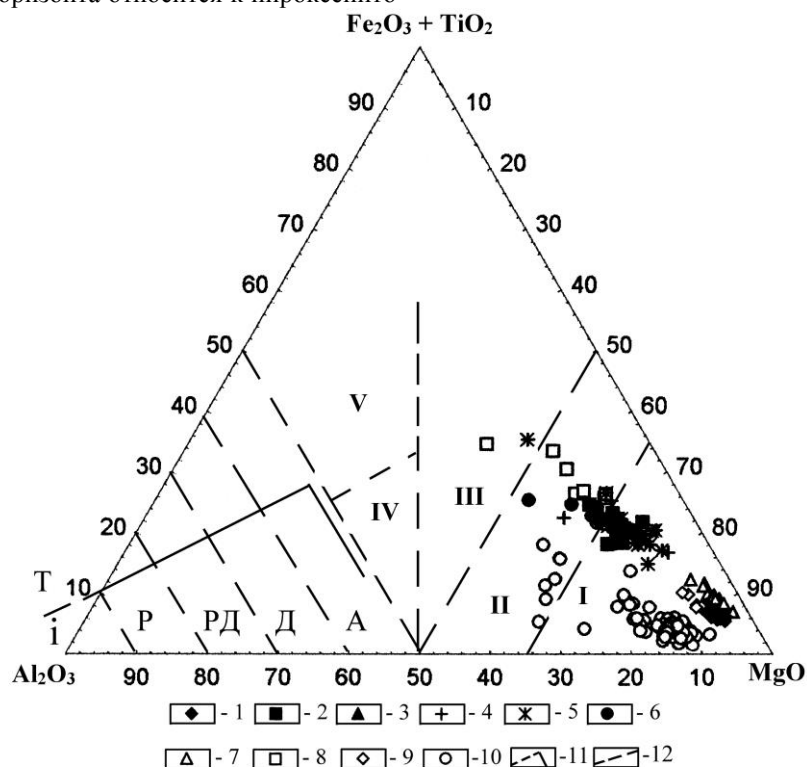


Рис. 6. Распределение фигуративных точек пород талькового горизонта Криворожской структуры на диаграмме Л. Дженсена.

В - тренд, который разделяет поля пород толеитовой (Т) и известково-щелочной (И) серий; С - тренд, который разделяет поля вулканогенных пород: Р - риолиты, РД - Риоли-дациты, Д - дациты А - андезиты, и - перидотитами коматииты, II - пироксенитакматииты, III - коматиитовые базальты, IV - толеиты, V - железистые толеиты. Условные обозначения 1 - 10 смотри на рис. 5.

Аналогичные результаты получены также при применении классификационной диаграммы Фроловой и Петровой, а также диаграммы в координатах $\text{SiO}_2 - (\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O})$. Как видно из рисунка 7

все фигуративные точки тяготеют к оси ординат (SiO_2) располагаясь в полях меймечитов, пикритовых базальтов, субщелочных и щелочных пикритовых базальтов.

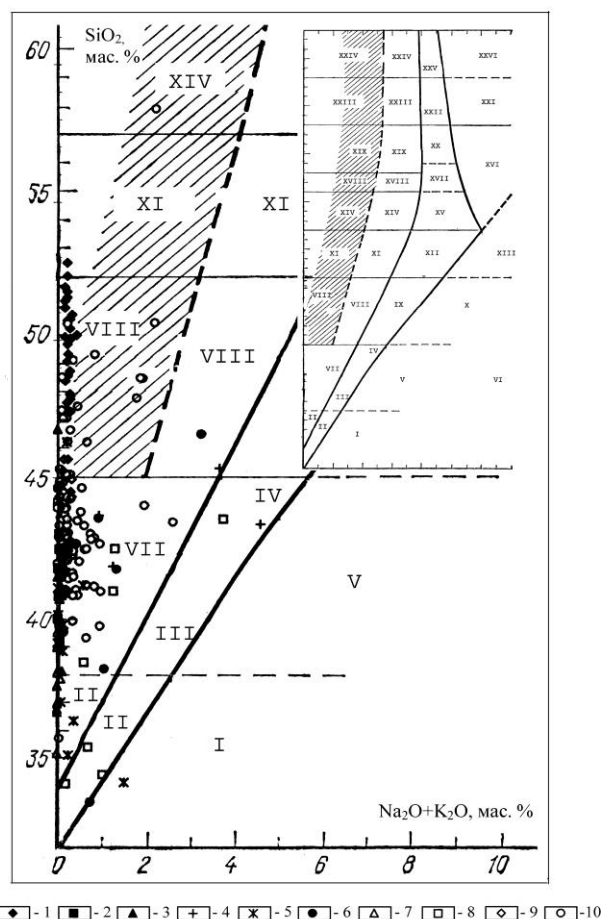


Рис. 7. Распределение фигуративных точек пород талькового горизонта Криворожской структуры на классификационной диаграмме Фроловой и Петровой.

I - XXVI - группы магматических пород: I - кимберлиты, II - меймечиты, III, IV - субщелочные пикритовые базальты, VI - нефелиниты, VII - пикритовые базальты, VIII - (толеиты) толеитовые базальты, IX - субщелочные базальты (трахибазальты, тефриты), X - щелочные базальты, лейцитифиры, XI - андезитобазальты, XII - субщелочные андезитобазальты (трахиандезитобазальты), XIII - фонолиты, XIV - андезиты, XV - субщелочные андезиты (трахиандезиты, латиты), XVI - щелочные трахиты, XVII - трахиты, XVIII - андезитодациты, XIX - дациты, XX - субщелочные дациты (трахидациты), XXI - пантелериты, XXII - субщелочные риодациты (трахириолиты, трахилипариты), XXIII - риодациты (липариты-дациты), XXIV - риолиты (липариты), XXV - субщелочные риолиты (липариты), XXVI - комендиты. Заштрихованное поле слабощелочных пород. Условные обозначения 1 - 10 смотри на рис. 5.

При этом основная часть фигуративных точек (60-70%) попадает в поле пикритовых базальтов, исключение составляет Анновское месторождение, где практически все фигуративные точки располагаются в поле толеитовых базальтов. Возможно это обусловлено широким развитием в северном регионе Кривбасса окварцевания тальквмещающих сланцев.

Метаморфические аналоги меймечитов, а также кимберлитов присутствуют среди тальковых пород Саксаганской полосы (месторождения шахты "Родина", РУ им. С.М. Кирова, шахты "Гигант").

Обсуждение результатов и выводы

Из указанного следует, что по первичной природе большинство проб тальковых сланцев относятся к метаморфизованным аналогам ультраосновных пород, среди которых выделяются группы коматиитив, пикритов, меймечитов, а также

толеитов. Последние более характерны для северного района (Анновское месторождение) Кривбасса. Это согласуется с результатами полученными И.С. Паранько при установлении формационной принадлежности талькового горизонта [10]. Согласно его работам породы отнесены к метакوماتитовой формации, элементарную ячейку которой составляют перидотитовые + пироксенитовые коматииты ± коматиитовые базальты, образующие закономерные двух- и трехкомпонентные ритмы.

Таким образом, по результатам минералогических, петрографических и петрохимических исследований тальквмещающие сланцы Криворожского бассейна относятся к метаморфизованным аналогам ультраосновных эффузивов. Такой вывод согласуется с положением горизонта в разрезе метавулканогенно-осадочной толщи Криворожской структуры. Традиционно считается, что этот горизонт завершает регрессивный кластогенный разрез

саксаганской свиты Криворожской серии. Пики регрессий совпадают с проявлением эндогенных процессов. В данном случае последние нашли отражение в вулканической деятельности, которая обусловила формирование ультрабазитов на всем простирании Криворожской структуры, а даль-

нейшие процессы метаморфизма способствовали превращению их в тальквмещающие породы.

Исходя из генетических особенностей и характера акцессорной минерализации, породы горизонта имеют никель-хром-титановую (возможно, платиновую) металлогеническую специализацию.

Список литературы

1. Геология Криворожских железорудных месторождений в 2-х т./ [Авт. кол. Я.Н. Белевцев, Г.В. Тохтуев, А.И. Стрыгин и др.]. – Киев: Изд-во АН УССР, 1962.
2. Каниболоцкий П.М. Петрогенезис пород и руд Криворожского железорудного бассейна / П.М. Каниболоцкий. – Черновцы: Изд-во АН УССР, 1946. – 312 с.
3. Линник М.А. Петрогенезис талькового горизонта Кривого Рога/ М.А. Линник// Научные записки Днепропетровского гос. университета. – Киев-Днепропетровск: Изд-во Киевского госуниверситета, 1948. – Т. XXXI.- С. 23-26.
4. Основные породы/ [Гл. ред. А.А. Богатиков]// Магматические горные породы в 4-х т. – Т. 3. – Москва: Наука, 1986. – 476 с.
5. Кислые и средние породы/ [Гл. ред. А.А. Богатиков]// Магматические горные породы в 4-х т. – Т. 4. – Москва: Наука, 1987. – 374 с.
6. Меддахи Р. Минералогия тальк-содержащих сланцев Криворожского бассейна/ Рабах Меддахи. – Автореф. дис. ... канд-та геол. наук: 04.00.20/ Львовский гос. ун-т. – Л., 1996. – 17 с.
7. Нематов А. Определение орто - и парапород метаморфической серии методом треугольной диаграммы/ А. Нематов// Узбекский геологический журнал. – 1969. – № 4. – С. 68-71.
8. Павлова И.Г., Агукина З.В. Об использовании метода дискриминантных функций при разделении метасоматических пород близкого состава/ И.Г. Павлова, З.В. Агукина// Доклады АН СССР. – Т. 177. – 1967. – № 6. – С. 1442-1444.
9. Паранько И.С., Евтехов В.Д., Меддахи Р. К вопросу о формационной и стратиграфической принадлежности тальковых пород Криворожской структуры/ [И.С. Паранько, В.Д. Евтехов, Р. Меддахи]// Рукопись, депонированная в ГНТБ Украины, № 2077 – Ук93. – Кривой Рог: Криворожский горнорудный институт, 1993. – 16 с.
10. Паранько И.С. Ряди стратифікованих формацій і формаційні типи протерозойських метаморфічних комплексів Українського щита/ Ігор Степанович Паранько. – Автореф. дис. ... докт-ра геол. наук: 04.00.11/ Львівський держ. університет. – Л., 1997. – 35 с.
11. Петрохимия талькового горизонта криворожской серии/ [Е. А. Кулиш, В. В. Покалюк, В. Г. Яценко]// Мінералогічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 39-54.
12. Половинкина Ю.Ир., Тальковые сланцы Кривого Рога, их генезис и стратиграфическое положение/ Ю.Ир. Половинкина// Петрографический сборник ВСЕГЕИ. – Вып. 4. – 1955. – № 1.
13. Симон А.К., Гоньшакова В.И., Фрих-Хар Д.И. Сравнение магматических зелено-каменных поясов Земли с породами Луны/ [А.К. Симон, В.И. Гоньшакова, Д.И. Фрих-Хар]// Петрология в 9-ти т. Труды 27 МГК. – Москва: Наука, 1984. – С. 202-208.
14. Jensen L.S. A new cation plot for classifying subalkalic volcanic rocks/ L.S. Jensen. – Ontario: Div. Mines, 1976. – MP 66. – 22 p.

Stetsenko A. I.

postgraduate student,

National Academy of Sciences of Ukraine

Ivanchenko V. V.

PhD in Geology and Mineralogy, department head

National Academy of Sciences of Ukraine

Стеценко Альона Ігорівна

аспірант,

Національна академія наук України

Іванченко Владислав Вікторович

кандидат геолого-мінералогічних наук, завідувач відділом,

Національна академія наук України

THE MAIN SOURCES AND FACTORS OF ANTHROPOGENIC IMPACT ON SEDIMENTS OF THE CENTRAL PART OF KRIVBAS ОСНОВНІ ДЖЕРЕЛА ТА ЧИННИКИ ТЕХНОГЕННОГО ВПЛИВУ НА ОСАДОВІ ПОРоди ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ КРИВБАСУ

Summary. The ecological condition of the central part of Kryvbas in Ukraine is complicated as a result of a activite of powerful mining and processing enterprises. The largest technogenic influence is directed to sedimentary rocks. They cover the deposits of iron ore and serve as the foundation for the industrial and civil construction. An important task is to create complex processing technology of sedimentary rocks and restore the natural state of the environment.

Key words: geological environment, technogenesis, sedimentary rocks, hypergenesis, Krivoy Rog iron ore basin.

Резюме. Екологічний стан центральної частині Криворізького залізрудного басейну України ускладнений в результаті діяльності потужних гірничо-видобувних та переробних підприємств. Найбільшого техногенного впливу зазнають осадові породи. Вони перекривають поклади залізних руд і слугують фундаментом для зведення об'єктів промислового і цивільного використання. Важливим завданням є створення технології комплексної переробки осадових порід та відновлення природного стану довкілля.

Ключові слова: сучасне геологічне середовище, техногенне забруднення, осадові породи, гіпергенез, Криворізький залізрудний басейн.

Вступ

Погіршення екологічної ситуації в центральній частині Криворізького басейну робить актуальною проблему оцінки захисних властивостей геологічного середовища та розробку методів щодо мінімізації і попередження негативного впливу підприємств гірничо-металургійного комплексу на сучасне геологічне середовище.

Особливо інтенсивно навантаженими об'єктами виявилися осадові породи досліджуваного району. Вони перекривають поклади залізних руд, попутно видобуваються та переміщуються у відвали. В покладах осадових порід закладаються фундаменти промислових споруд і об'єктів ПАТ Центральний гірничозбагачувальний комбінат (ЦГЗК): дробарних та збагачувальних фабрик,

хвостосховищ, пульпопроводів тощо. Виникла необхідність дослідження механізму і масштабів техногенного впливу та використання його для прогнозу, мінімізації і попередження наслідків забруднення підземних і поверхневих вод, ґрунтів, рослин за умови використанні захисних властивостей геологічного середовища.

Мета дослідження - оцінка захисних властивостей осадових порід в умовах інтенсивного навантаженні з боку промислових підприємств гірничо-металургійного комплексу.

Об'єкт досліджень - дочетвертинні та четвертинні відклади центральної частини Кривбасу (рис. 1а, б).

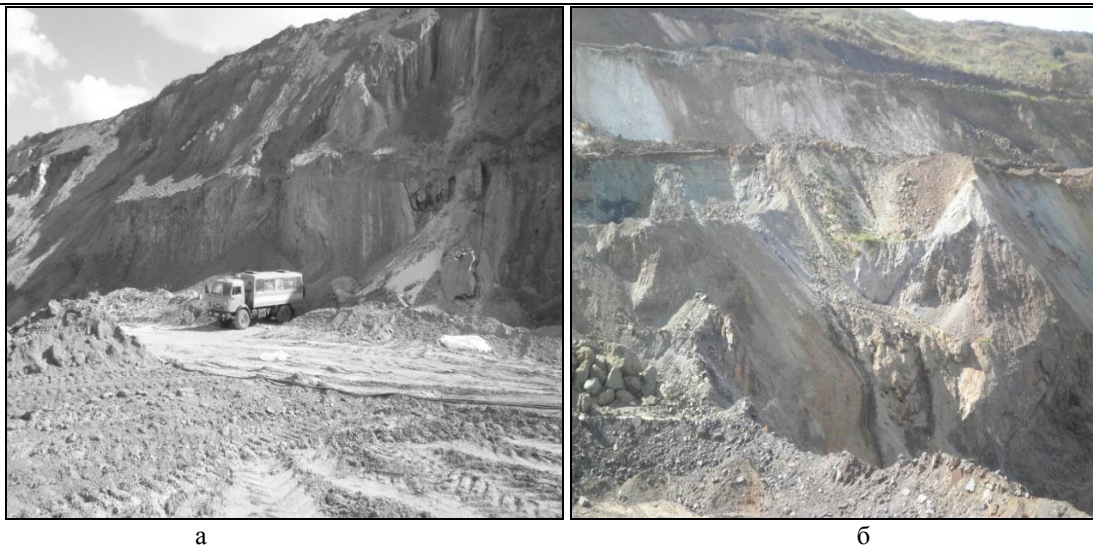


Рис.1. Осадкові породи центральної частини Кривбасу у верхніх уступах залізорудних кар'єрів ЦГЗК: а - кар'єр №1; б - кар'єр №3.

Результати

Першим дослідив осадкові породи Кривого Рогу у своїх роботах

Н.А. Соколов. Він надав стратиграфію палеогенових відкладів і охарактеризував марганцеві руди в околицях Кривого Рогу, що були вперше встановлені А. Д. Федосєєвим. Великий внесок у вивчення осадкових порід Криворіжжя та їх мінерального складу зробив І.І. Танатар. У своїх працях він показав, що питання генезису кристалічних та осадкових порід не можуть вирішуватись без висвітлення процесів міграції речовини і без детальних петрографічних та мінералогічних досліджень [1].

Чисельні мінерали виявила в четвертинних відкладах М. Г. Дядченко. У долинах річок Саксагань та Жовта Вона встановила 62 мінерали, у тому числі шпінель, корунд, золото, рутил, брукит, каситерит [1]. У четвертинних лесово-суглинистих породах долин р. Саксагань та р. Інгулець Г. В. Єфанов відмітив наявність кварцу, польового шпату, рогової обманки, біотиту, мусковіту, епідоту,

каолініту, рутилу, окислів заліза та глинистих мінералів [1]. У результаті наступних геологічних досліджень, що проводились на території Криворізького залізорудного басейну на початку XX ст., були встановлені загальні особливості будови та стратиграфії осадкових порід [8].

Найбільш детальний опис осадкових порід Центрального залізорудного району Кривбасу наведено у роботі А.А. Березовського та Ю.М. Бублика, на прикладі надрудної товщі Глеюватського родовища залізистих кварцитів [4]. Загалом, вони виділили 8 шарів осадкових порід палеоген-неогенового віку, загальною потужністю від 20 до 60 м.

Дочетвертинні та четвертинні відклади центральної частини Кривбасу перекривають комплекс метаморфічних порід Криворізької серії. Потужність їх не витримана й, в основному, залежить від рельєфу корінних порід. У східних ділянках вона становить 20-25м, у західних – досягає 55- 60 м (рис.2).

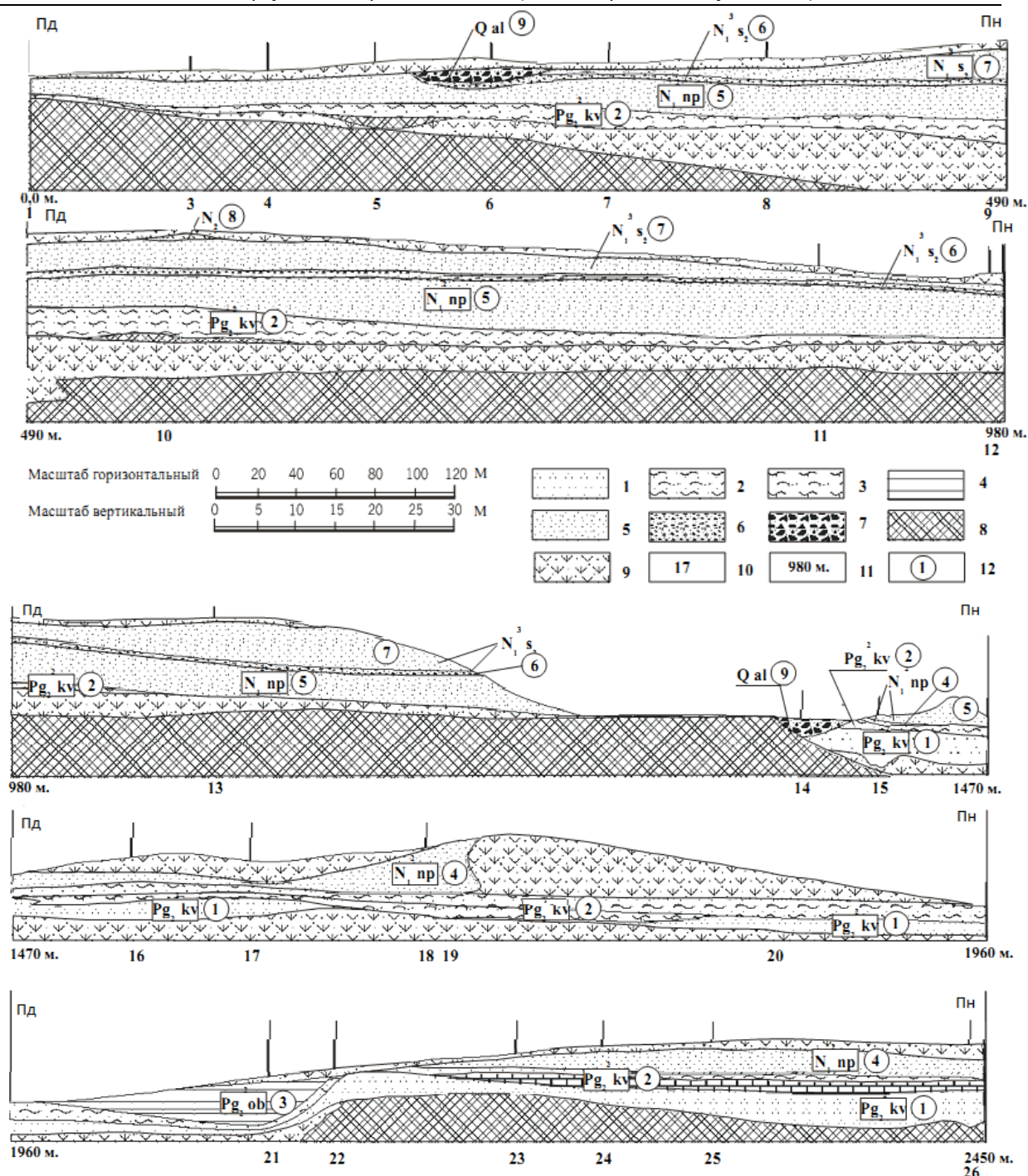


Рис. 2. Геологічний розріз кайнозойських відкладів Глесватського родовища за [4]. 1 - алеврити гравійно-пісчанисті; 2 - глини пісчанисті; 3 - глинисто-пісчанисто-карбонатні відклади; 4 - глини кремєністі; 5 - піски; 6 - породи пісчано-гравійні; 7 - алювіальні відклади; 8 - породи кори вивітрювання залізо-кремєністої формації; 9 - задерновані ділянки розрізу; 10 - номери профілів; 11 - відстань від початку розрізу; 12 - номери шарів.

В нижній частині розрізу осадових порід залягає палеогенова кора вивітрювання докембрійського плагіограніт-мігматитового комплексу та порід залізо-кремєністої формації.

Відклади палеогену представлені утвореннями середнього й верхнього підвідділів еоцену (бучакський та київський яруси). Вони виповнюють найбільш понижені ділянки рельєфу докембрійського фундаменту.

Середній еоцен, бучакський ярус (P2bс), складений глинами та глинистими пісками з прошарками бурого вугілля. Потужність відкладів 2-10 м. У підшві бучакського ярусу залягають запісочені глини сірих кольорів з рідкими тонкими проверстками вуглистої речовини. Вище за розрізом спостерігаються різнозернисті глинисті піски темно-сірих кольорів з вуглистою речовиною.

Верхній еоцен, київський ярус (P2kv), представлений глинами світло-сірих кольорів із зеле-

нуватим відтінком з лінками дрібнозернистого піску. Потужність відкладів 2,5- 8м.

Неогенові відклади складені різнозернистими пісками із проверстками зеленувато-сірих глин верхньосарматського під'ярусу ($N_1 S^3$). Потужність відкладів 2-10 м.

Середньопліоценові й нижньочетвертинні відклади (N_2-Q) представлені горизонтом червоно-бурих глин, що залягають на породах верхньосарматського під'ярусу, місцями на корі вивітрювання кристалічних порід. Червоно-бурі глини містять карбонатні стягіння та друзи гіпсу.

Четвертинні відкладення в районі родовища утворюють суцільне покриття й відсутні лише в місцях виходів на поверхню більш древніх порід. Четвертинна система підрозділяється на чотири відділи: нижній, середній, верхній і сучасний.

У нижньому відділі поширені щільні червоно-бурі суглинки, що легко розламуються на окремі уламки плитчасто-клиноподібної форми. Потужність суглинок сягає – 10 м.

Середній відділ складений суглинками темно-бурого й жовтувато-бурого кольорів. Суглинки нерідко містять вапнякові відклади та скупчення кристалів гіпсу. Потужність суглинок досягає 9см.

Відклади верхнього відділу представлені лесоподібними суглинками світло-жовтого, палево-жовтого кольорів. Потужність їх коливається від 7 до 12 м. Ці суглинки поширені на вододілах у межах верхньої частини балок.

Сучасні відкладення представлені ґрунтовим шаром, що складається повсюдно із чорнозему. Це пухка порода чорних кольорів, що містить великий відсоток гумусу. Ґрунтовий шар на крутих схилах балок розмитий сучасними водними потоками [5].

Центральна частина Криворізького залізрудного басейну характеризується наявністю кори вивітрювання, що утворилася внаслідок четвертого – пост криворізького– етапу гіпергенезу. Він

розпочався в кінці пізнього протерозою і тривав до початку кайнозою, що привело до формування потужної площової та лінійної кори вивітрювання як на породах залізисто-кременистої формації, так і на вмшуючих граніто-гнейсо-мізматитових утвореннях. За характером зміни вихідних порід він подібний до сучасного, п'ятого етапу гіпергенезу [5].

Головними породоутворюючими мінералами гіпергенно змінених залізистих кварцитів є кварц і гематит (продукт заміщення магнетиту тонколукуватим агрегатом залізної слюдки). Другорядне місце займають дисперсний гематит або "гідрогематит" (продукт вивітрювання залізо-вмісних карбонатів і силікатів), гетит і дисперсний гетит ("гідрогетит").

Кори вивітрювання сланців складені, головним чином, кварцом, дисперсним гематитом і глинистими мінералами (каолінітом, монтморілінітом, бейделітом та іншими), що розвиваються по глинозем-вмісним силікатам (хлориту, сидериту, біотиту, мусковіту). Також поширені гетит, дисперсний гетит, ярозит, алуніт та деякі інші мінерали.

Загальна потужність площової кори вивітрювання змінюється в межах Криворізького басейну від 5-10 до 25-30 м. Лінійні кори вивітрювання в потужних зонах розривних порушень досягають глибини кількох кілометрів [5].

З корама вивітрювання вмшуючих Криворізьку структуру кристалічних утворень докембрію зв'язані родовища та прояви титану, алюмінію, нікелю, кобальту, рідкісних земель і каоліну. Гіпергенно змінені породи залізисто-кременистої формації Кривбасу вмшують поклади багатих залізних руд, вохри, сурику та інших корисних копалин [5]. Загальний вигляд переходу від кори вивітрювання до осадових порід центральної частини Криворізького залізрудного басейну представлений на рис. 3.

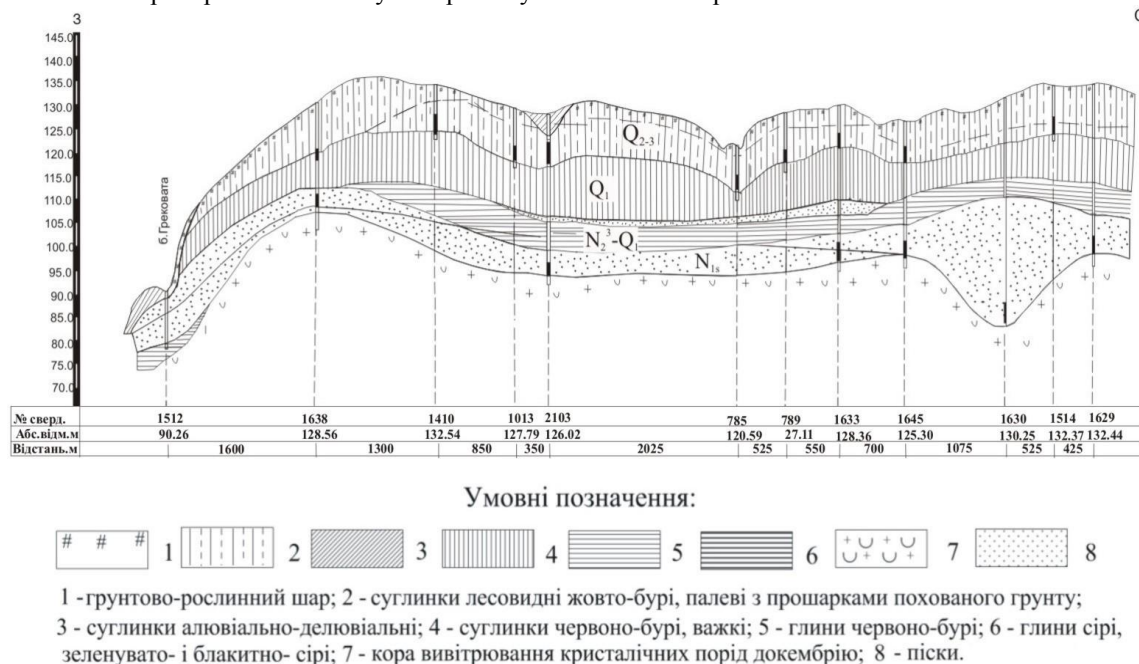


Рис. 3. Геологічний розріз центральної частини гірничого відводу ЦГЗК.

Значно менше вивчені осадові породи на захід та схід від залізорудної товщі, де вони залягають на плагіограніт-мігматитових утвореннях відповідно, Західно-Інгулецького валу та Саксаганського куполу. На західних схилах долини р. Боковенька їх можна дослідити в бортах піщаних кар'єрів поблизу с. Павлівка. У підшві розрізу поширені первинні та вторинні каоліни. Останні перешаровуються з грубозернистими глинистими кварцовими пісками, які вище змінюються кварцовими рівномірнозернистими пісками, перекритими шаром сучасного чорнозему.

Саксаганські плагіограніт-мігматити перекриті жорсткано-щебнистою та каоліновою корою вивітрювання, доступною для вивчення в північному та східному бортах Октябрського гранітного кар'єру. У будові осадового розрізу тут поширені вапняки, відсутні в західних ділянках району досліджень. Вапняки та первинні каоліни роздільно

заскладовані у відвалах нині не працюючого кар'єру.

Екологія довкілля

Розвиток гірничо-видобувної промисловості у Центральному Криворіжжі спричинив різкі зміни стану геологічного середовища. Стрімко зростає забруднення і руйнування довкілля. Змінюється режим ґрунтових вод, поверхневого стоку, структура ґрунтів, прискорюються ерозійні процеси, активізуються геохімічні процеси у атмосфері та гідросфері, змінюється мікроклімат тощо. Поглиблення видобувних кар'єрів і шахт, зведення дамб та інших гідротехнічних споруд, доріг, свердловин, водойм, будівництво гігантського хвостосховища (рис. 4) та інші повсякденні аспекти діяльності людини, вже викликали значні видимі і приховані зміни довкілля.



Рис. 4. Накопичення відходів збагачення у хвостосховищі ЦГЗК.

Центральна частина Криворізького басейну нині являє собою потенційну екологічно небезпечну зону, в межах якої активізовані всі техногенні чинники, пов'язані з суттєвими змінами природного стану геологічного середовища. На цій території знаходяться основні джерела техногенного забруднення ґрунтового покриву Кривбасу, обумовлені видобутком та збагаченням залізистих кварцитів, створенням техногенного ландшафту, ставків-накопичувачів і шламосховищ, діяльністю кількох видобувних кар'єрів та Центрального гірничозбагачувального комбінату.

Розташовані у центрі Криворізького басейну підприємства чорної металургії та енергетики надають відповідно 35 і 32 % всіх забруднень від стаціонарних джерел і є головними забруднювачами повітря у місті. Хімічні викиди, відпрацьовані паливно-мастильні матеріали на інші відходи накопичуються в осадових породах, на яких зведені вказані підприємства. На рисунку 5 показані основні джерела техногенного навантаження на геологічне середовище в цілому та на осадові породи зокрема.

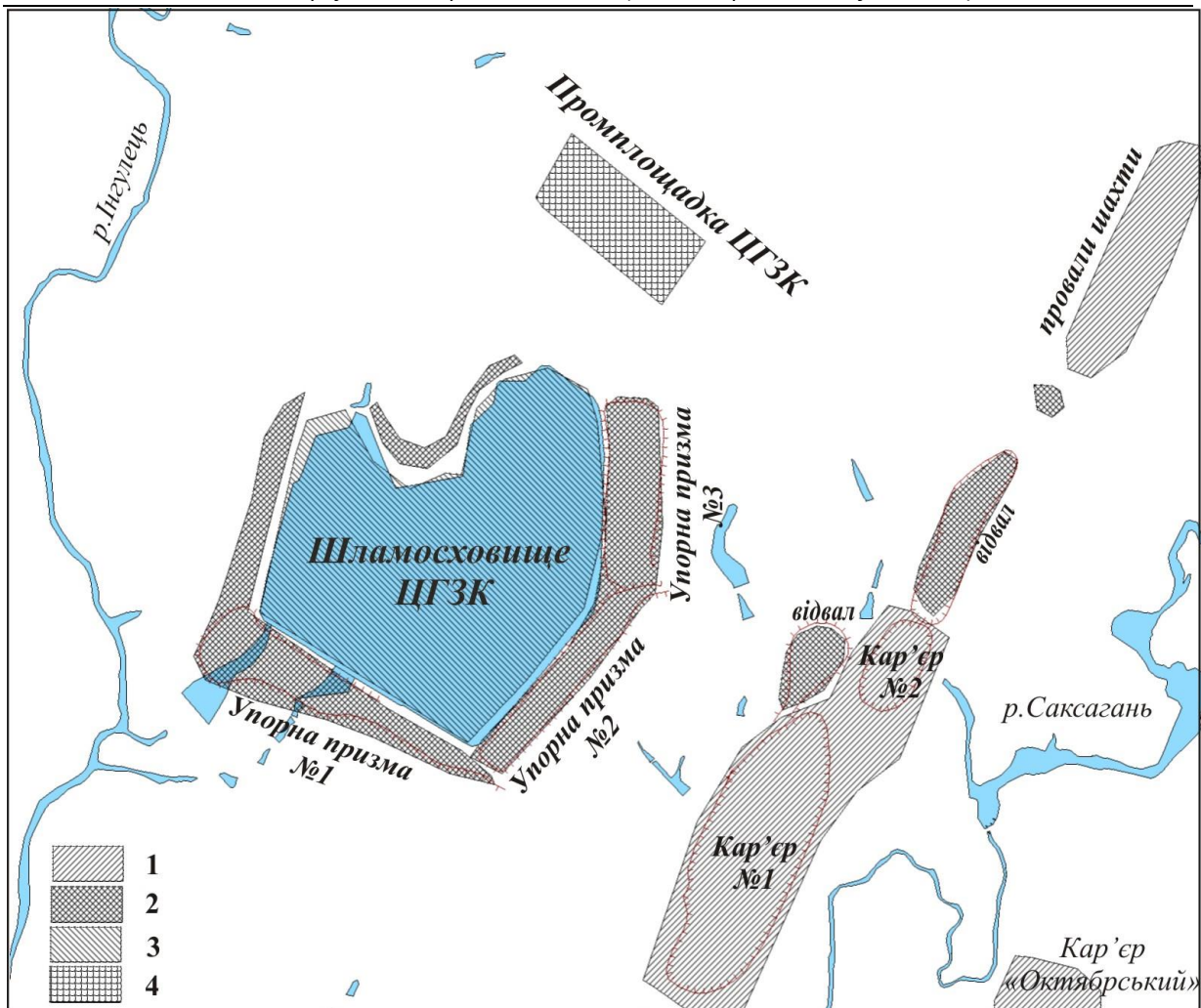


Рис. 5. Схема джерел техногенного забруднення геологічного середовища центральної частини Криворізького басейну: 1 – територія видобутку корисних копалин (кар'єри та шахтні поля), 2 – техногенний ландшафт (відвали, упорні призми, дренажні канали), 3 – ставок-накопичувач (шламосховище ЦГЗКу), 4 – територія збагачувальної фабрики.

Обговорення результатів і висновки

Вказані джерела забруднення мають прямий вплив на комплекс осадових порід, в якому переважають пухкі глинисті та піщано-гравійні породи. Видобуток залізних руд і інших корисних копалин відкритим та підземним способом приводить до порушення гідродинамічного режиму підземних вод, забруднення поверхневих вод, атмосферного повітря, ґрунтів, сприяє активізації ерозійних процесів та зміни літологічного складу осадових порід.

Під впливом діяльності промислових підприємств осадові породи постійно змінюють свій склад та будову. Процес накопичення ними політантів відіграє захисну буферну функцію для геологічного середовища в цілому. Але він має свої

межі, перевищення яких може привести до повної втрати природного стану.

У зв'язку з цим дослідження літології дочетвертинних і четвертинних відкладів і оцінка їх захисних властивостей в умовах техногенезу є актуальною науковою і прикладною проблемою. Головними напрямками еколого-літологічних досліджень мають бути: встановлення масштабів трансформації будови і складу осадового комплексу центральної частини Криворізького басейну, закономірностей міграції забруднювачів та їх сорбції в осадових породах, підземних та поверхневих водах. Важливим завданням є розробка технологій комплексної переробки вже видобутих і закладованих осадових порід та відновлення природного стану довкілля.

Література

1. Белевцев Р.Е., Бучинская Н.И., Возняк Д.К., и др. Минералогия Криворожского бассейна // Издательство "Наукова Думка", – Киев. – 1977 г., – 542 стр.
2. Березовский А.А. О местной стратиграфической схеме палеогеновых отложений Кривбасса. / Сборник научных трудов Национальной горной академии Украины // Днепропетровск. Т. 2. № 3. 1998 – С. 93-95.

3. Березовский А.А. Местная стратиграфическая схема палеогена Криворожского бассейна / Біостратиграфічні та палеоекологічні аспекти подійної стратиграфії // Київ: ІГН НАН України, 2000.— С. 43-45.
4. Березовский А.А., Бублик Ю.М. Состав и строение кайнозойской толщи Глееватского месторождения Криворожского бассейна.// Геолого-мінералогічний вісник. — 2001.— №1. —С. 66-77.
5. Казаков В.Л., Паранько І.С., Сметана Н.Г., та ін. «Природнича географія Кривбасу». — Кривий Ріг: «Видавничий дім», 2005.
6. Кузнецов В. Г. Литология. Осадочные горные породы и их изучение. — Учеб. пособие для вузов. — М.: ООО «Недра-Бизнесцентр», 2007. — 511с.
7. Макаренко Д.Е. Палеогенові відклади північно-західної частини Українського кристалічного щита. // Геологічний журнал. №1. 1959.— С. 47-56.
8. Малахов И.Н. Новая геологическая сила / И. Н. Малахов; НАН Украины, Отделение морской геологии и осадочного рудообразования. — Кривой Рог, 2009. — 312 с.

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Alekseeva O.P.

doctor of medicine, professor
Gastroenterological center of federal government-financed
healthcare institution «Semashko Nizhny Novgorod regional
clinical hospital», Nizhny Novgorod, the Russian Federation

Kolodey E.N.

Gastroenterological center of federal government-financed
healthcare institution «Semashko Nizhny Novgorod regional
clinical hospital», Nizhny Novgorod, the Russian Federation

Алексеева О.П.

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель гастроэнтерологического центра
«Нижегородская областная клиническая
больница им. Н.А. Семашко»,
Нижний Новгород, Российская Федерация

Колодей Е.Н.

заведующая гастроэнтерологическим отделением
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая
больница им. Н.А. Семашко»,
Нижний Новгород, Российская Федерация

ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ TECHNOLOGY OF CONSTRUCTION AND ANALYSIS OF LIQUID-CHROMATOGRAPHIC SPECTRAL IMAGES OF BLOOD SERUM FOR THE DIAGNOSIS OF DYSPLASIA OF THE COLON EPITHELIUM IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS ТЕХНОЛОГИЯ ФИКСАЦИИ ЖИДКОСТНО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ СПЕКТРАЛЬНЫХ ОБРАЗОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИСПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ

Аннотация. Показана возможность применения технологии фиксации жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови для диагностики дисплазии эпителия толстой кишки у больных язвенным колитом. Обследовано 49 больных с использованием колоноскопии, биопсии из наиболее пораженных участков слизистой оболочки и оценкой результатов морфологии двумя экспертами. Высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови выполнялась по стандартной методике на хроматографе «Миличром А-02» («Эконова», Новосибирск). Статистическая обработка хроматограмм сыворотки крови проводилась на совмещенной с хроматографом ПЭВМ, конечным результатом которой было построение спектральных образов болезни. Установлено полное разграничение жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови больных язвенным колитом с наличием и без дисплазии слизистой оболочки толстой кишки по результатам многомерного кластерного анализа. Диагностическая точность метода составила 88%.

Ключевые слова. высокоэффективная жидкостная хроматография, язвенный колит, дисплазия, диагностика.

Summary. The possibility of using liquid chromatography-spectral images of the blood serum of fixing technology for the diagnosis of dysplasia of the colon epithelium in patients with ulcerative colitis. The study involved 49 patients with colonoscopy, a biopsy of the affected areas of the mucous membrane and morphology assessment results by two experts. High performance liquid chromatography of blood serum was carried out by a standard technique in the chromatograph "Milichrom A-02" ("Econova", Novosibirsk). Statistical analysis of chromatograms of serum conducted on the chromatograph combined with a PC, the end result of which was the construction of spectral images of the disease. Established complete separation of liquid-chromatographic spectral images of the blood serum of patients with ulcerative colitis, and to the presence of colonic mucosa without dysplasia on the results of multivariate cluster analysis. The diagnostic accuracy of the method was 88%.

Key words: high performance liquid chromatography, ulcerative colitis, dysplasia, diagnosis.

Постановка проблемы. Диагностика рака толстой кишки (РТК) на фоне язвенного колита (ЯК) представляет трудности для клиницистов. Больные с ЯК относятся к 3-ей группе (группе вы-

сокого риска) по развитию РТК. Известно, что риск малигнизации при ЯК в 8 - 10 раз выше, чем в общей популяции [1].

Особенностью РТК, развившегося на фоне язвенного колита, является течение злокачественного процесса через стадию дисплазии (ДС) различной степени с наличием мультицентричного поражения. Это создает дополнительные трудности для диагностики в связи с необходимостью проведения колоноскопии с множественными биопсиями [2].

Проблемы в выявлении дисплазии стимулируют поиск дополнительных критериев, позволяющих оценить риск злокачественной трансформации.

Анализ последних исследований и публикаций.

В последних мета-анализах было установлено, что дисплазия даже низкой степени ассоциирована с 9-кратным увеличением риска развития РТК и 12-кратным риском развития запущенной опухоли [3]. Проведение колоноскопии с множественной биопсией считается в настоящее время наиболее эффективной стратегией выявления этой патологии [4]. Вместе с тем, эндоскопические методы являются трудоемкими, инвазивными, обременительными для больного, требующими высокотехнологичного дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного медицинского персонала. Прогрессивные методы эндоскопической визуализации требуют дальнейшей разработки [5, 6]. Они не могут быть применимы для многократного динамического наблюдения за больными ЯК. Молекулярным маркером злокачественного перерождения может выступать уровень ДНК в железистом эпителии установленный методом проточной цитометрии (анеуплоидия ДНК) [7]. Иммуногистохимические методы позволяют выявить гиперэкспрессию мутантного белка (мутация гена p53) в эпителии толстой кишки и определить его количество [8]. Определение ряда ядерных белков, ассоциированных с разными фазами клеточного цикла (Ki67, PCNA, ДНК-полимеразы α и γ), могут быть перспективными для контроля опухолевого роста. В клинической практике вышеперечисленные методы пока не применимы.

Нами предпринята попытка использования для этой цели одного из самых мощных методов современной аналитической химии - метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

К настоящему времени собраны убедительные доказательства того факта, что изменения химического состава и соотношения продуктов клеточного метаболизма, определяемые при ВЭЖХ сыворотки крови, являются надежными диагностическими критериями многих заболеваний [9].

Цель исследования.

Целью работы явилось исследование возможности применения технологии фиксации жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови для диагностики дисплазии эпителия толстой кишки у больных язвенным колитом.

Результаты исследования

На базе гастроэнтерологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им.Н.А.Семашко обследовано 49 больных язвенным колитом. Больные были в возрасте от 20 до 72 лет, имели давность заболевания от 1 до 18 лет в большинстве случаев (36,7%) – от 1 до 5 лет. В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации. Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми были анемия (55,1%), хронический гастрит (40,8%), хронический холецистит (24,5%), хронический панкреатит (16,3%), ГЭРБ (12,2%), контролируемая артериальная гипертензия (6,1%).

Диагноз язвенного колита выставляли в соответствии с международными и Российскими рекомендациями с учетом клинической картины, результатов эндоскопического и морфологического исследования с исключением кишечных инфекций [10].

Колоноскопия с оценкой индекса Mayo и биопсией слизистой оболочки кишечника проводилась при помощи аппарата OLYMPUS CV-170 (Япония). Биопсия бралась из наиболее пораженных участков слизистой оболочки толстой кишки от 3 до 10 биоптатов. Морфологическое исследование включало оценку гистологической активности язвенного колита и наличие (исключение) дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. Результаты гистологического исследования оценивались двумя экспертами. Окраска микропрепаратов проводилась по Романовскому. Исследование активности язвенного колита выполняли с применением системы балльных оценок по S.N. Savarymuttu с соавт., 1986 [11]. Подсчитывался индекс гистологической активности (ИГА) по суммарному количеству баллов: незначительная активность 3-4 балла, умеренная активность 5-10 баллов, выраженная активность 11-12 баллов. Оценку наличия дисплазии и степени ее выраженности проводили на основе классификации, разработанной международной группой экспертов [3].

При анализе ВЭЖХ использовалась стандартная методика исследования на хроматографе «Милихром А-02» («Эконова», Новосибирск) [9,12]. Почти все зафиксированные на хроматограмме пики были ассоциированы с олигопептидами, пептидами или низкомолекулярными белками. В данной работе в качестве исследуемого субстрата была использована сыворотка крови. Забор крови проводился натощак из вены в количестве 10 мл с дальнейшей стандартной обработкой для подготовки хроматографии.

Полученная хроматограмма подвергалась математической обработке с идентификацией наиболее значимых пиков и вычислением их площадей.

Отношения площадей представляют собой безразмерные пропорции количеств веществ в смеси и наиболее полно отражают её биохимический состав. Эти соотношения являлись параметрами, подлежащими дальнейшей многоуровневой статистической обработке. Статистическая обработка хроматограмм сыворотки крови проводилась на совмещенной с хроматографом ПЭВМ, предна-

значенной для обработки массива хроматограмм на основе многоуровневого кластерного анализа с формированием трехмерного образа нормы или патологического состояния [13]. Конечным результатом методики являлся спектральный образ, расположенный в фиксированной точке трехмерного пространства координат (X,Y,Z). Совокупность спектральных образов разных пациентов составляло диагностическое облако патологического состояния.

Проводилось построение, анализ и сравнение жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови у больных язвенным колитом, у которых при гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки находили изменения, характерные для дисплазии различной степени. Спектральные образы сыворотки крови таких пациентов сравнивали со спектральными образами сыворотки крови больных язвенным колитом без дисплазии слизистой оболочки.

Больные язвенным колитом по результатам гистологического исследования разделены на две подгруппы: с наличием дисплазии слизистой оболочки толстой кишки 13 человек и без дисплазии – 36 больных.

При оценке биоптатов по критериям S.N. Saverymuttu с соавт. (1986) только у 6 пациентов установлена незначительная степень активности (индекс гистологической активности 3-4 балла), 29 больных имели ИГА 5 – 10 баллов, у 14 больных выявлена выраженная гистологическая активность

(ИГА 11 – 12 баллов). Существуют значительные трудности диагностики дисплазии у больных ЯК на фоне выраженного воспаления. В связи с этим, для повышения точности диагностики из дальнейшего исследования спектрометрических образов были исключены 14 пациентов, у которых при оценке гистологических признаков была выявлена 3 степень гистологической активности язвенного колита.

Жидкостно-хроматографический анализ и построение спектральных образов выполнены у 25 больных язвенным колитом. Конечным результатом методики являлся спектральный образ сыворотки крови больного язвенным колитом без дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, расположенный в фиксированной точке трехмерной системы координат, что обеспечивало наглядность представления конечных показателей. Совокупность спектральных образов разных пациентов с язвенным колитом без дисплазии слизистой оболочки составляло диагностическое облако патологического состояния, которое по заданным статистическим критериям в дальнейшем сравнивалось с облаком больных язвенным колитом с наличием дисплазии слизистой оболочки. Дендрограмма спектрометрического разделения образов язвенного колита с дисплазией и без нее и результаты статистического анализа представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

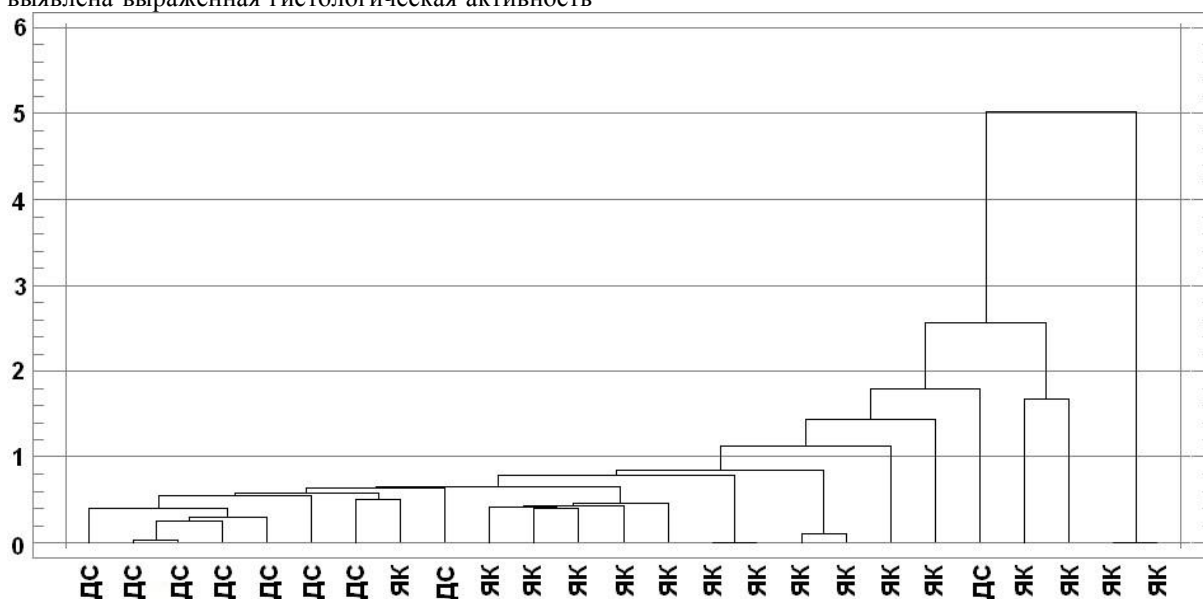


Рис. 1. Дендрограмма ВЭЖХ-спектрометрического разделения методом многомерного кластерного анализа для образов язвенного колита с дисплазией и без нее. Координаты: $X=A(1602)/A(1370)$, $Y=A(1662)/A(1315)$, $Z=A(2924)/A(926)$.

Таблица 1.

Результаты статистического анализа дифференциальной диагностики между группами ЯК и ДС методом многомерного кластерного анализа.

Кластер №	Количество наблюдений в кластере	%
1	25	100
Центроиды кластера:	$X=3,42694$; $Y=6,46477$; $Z=22,3118$	

Таким образом, по результатам многомерного кластерного анализа статистическое разделение между группами больных язвенным колитом с дисплазией слизистой толстой кишки и без нее составили 100%.

В одном трехмерном пространстве были построены жидкостно-хроматографические спек-

тральные образы сыворотки крови больных язвенным колитом с наличием и без дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. Степень разграничения жидкостно-хроматографических спектральных образов показана на рис. 2.

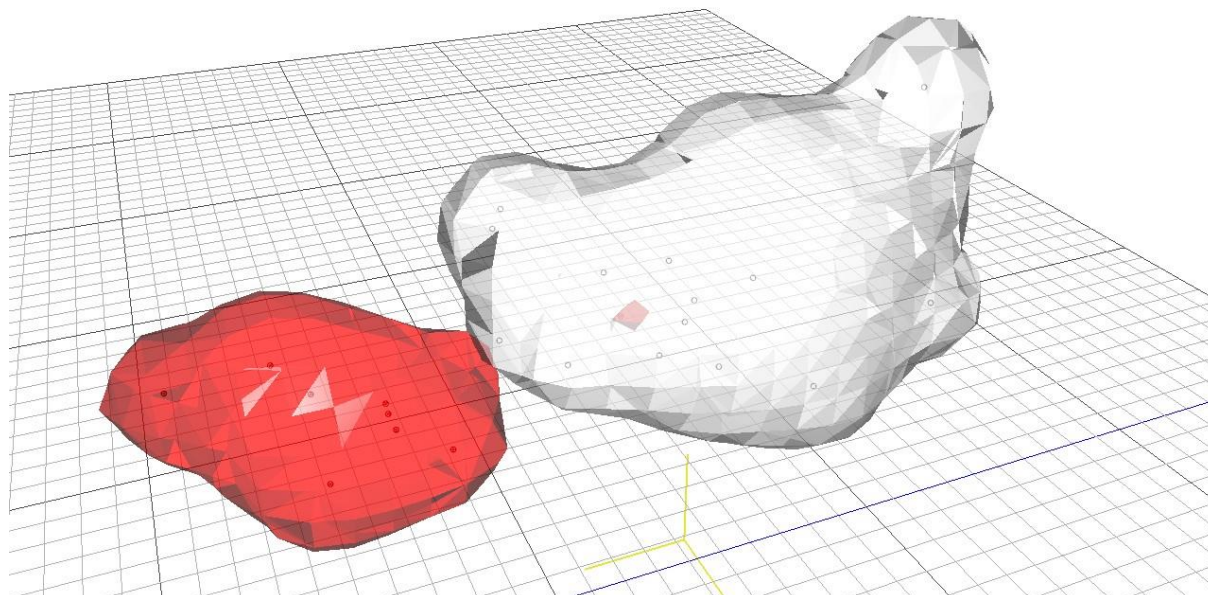


Рис. 2. ВЭЖХ- спектрометрические образы ЯК без дисплазии(светлый) и ЯК с дисплазией слизистой оболочки толстой кишки (темный). Координаты: $X=A(1602)/A(1370)$, $Y=A(1662)/A(1315)$, $Z=A(2924)/A(926)$.

Из данного рисунка видно, что облака спектральных образов больных язвенным колитом с наличием дисплазии слизистой оболочки практически полностью отделяются от спектральных образов больных, у которых дисплазии слизистой оболочки не выявлено.

После выполнения статистического анализа результатов полученных хроматограмм при помощи кластерного анализа установлены диагностические показатели и критерии диагностики для пациентов с язвенным колитом с наличием и без дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, представленные в таблице 2.

Таблица 2
Статистический анализ дифференциальной диагностики язвенного колита с дисплазией и без дисплазии слизистой оболочки

Характер процесса	ЯК с ДС	ЯК без ДС
Кол-во больных	9	16
Истинная диагностика	8	14
Гиподиагностика	1	2
Чувствительность диагностики (%)	88,89	87,50
Диагностическая точность (%)	88,00	
Хи-квадрат	20,0511	
Доверительная вероятность (%)	99,8	

Результаты статистического анализа, приведенные в таблице, показывают практически полное разграничение показателей ВЭЖХ у больных язвенным колитом с наличием дисплазии. Из 25 обследованных больных получено разделение спектрометрических параметров в 22 случаях, что соответствует диагностической точности 88,0%. Уровень доверительной вероятности по критерию хи-квадрат составил 99,8%. Это явилось основанием для утверждения, что полученные дифференци-

ально-диагностические спектральные образы пригодны для диагностики дисплазии у больных язвенным колитом.

Обсуждение результатов исследования.

При язвенном колите и при развитии неоплазии на фоне язвенного колита возникают специфические гомеостатические сдвиги, прежде всего в главной внутренней среде (крови), в основе которых лежат молекулярно-генетические различия этих патологических состояний. Молекулярные

механизмы РТК, ассоциированного с ЯК изучены недостаточно. Клеточные онкогены запускают деление клеток, участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптозе. Онкопротеины кодируют синтез белков, что и имеет значение в специфических гомеостатических сдвигах как при РТК, так и при развитии дисплазии на фоне язвенного колита.

Почти все генные мутации, участвующие в патогенезе sporadического РТК, обнаружены при злокачественной трансформации слизистой оболочки толстой кишки у больных язвенным колитом. При этом выявлены и некоторые особенности. Так, мутация гена p53, отвечающего за усиление пролиферации, проявляется раньше на фоне язвенного колита [14]. Однако частота этих генных повреждений в последнем случае имеет некоторые особенности. Например, мутации K-ras, характерные для sporadического РТК, при ЯК встречаются очень редко. Более того, хронология развития молекулярных нарушений при колит-ассоциированной неоплазии иная. Мутации APC гена при sporadическом РТК являются ключевыми и наиболее ранними. В то же время при ЯК они обнаруживаются на поздних стадиях дисплазии или при наличии злокачественного роста. Отдельные звенья этой цепи могут выступать маркерами злокачественного роста или риска его развития (мутации отдельных генов, цитокины и рецепторы к ним, ферменты, запускающие каскад активирующих или ингибирующих реакций и т.д.). Наиболее перспективной в этом плане является возможность оценки итогового специфического гомеостатического сдвига, характерного для ЯК или развития дисплазии слизистой толстой кишки при этом заболевании.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) рассматривается одним из самых мощных методов современной аналитической химии и используется в том числе для диагностики и дифференциальной диагностики многих заболеваний [9]. К настоящему времени собраны убедительные доказательства того факта, что изменения химического состава и соотношения продуктов клеточного метаболизма, определяемые при ВЭЖХ сыворотки крови, являются надежным дифференциально-диагностическим критерием, так как молекулы биохимических соединений обладают совершенно определенными хроматографическими характеристиками: сродство к сорбенту, время удержания и время выхода на хроматографической колонке [12].

Выявление информативных физико-химических диагностических параметров хроматограмм сыворотки крови является перспективной, но чрезвычайно трудной задачей ввиду сложности состава исследуемого субстрата и огромного разнообразия получаемых данных. Решение данной проблемы стало возможным благодаря применению новейших алгоритмических подходов и использованию технологий распределенных кластерных вычислительных систем [13].

Таким образом, главная внутренняя среда организма (кровь) у больных язвенным колитом характеризуется сложными нарушениями гомеостаза, которые имеют свою специфику и отличаются от сдвигов не только при других заболеваниях кишечника, но и, вероятно, при развитии дисплазии на фоне основного заболевания. Дифференциальная диагностика возможна по регистрации итогового гомеостатического сдвига в главной внутренней среде организма (крови), характерного для язвенного колита и развития дисплазии слизистой оболочки толстой кишки на его фоне. Такой специфический гомеостатический сдвиг может быть выявлен с использованием ВЭЖХ с обработкой результатов исследования ПЭВМ.

Таким образом, главная внутренняя среда организма (кровь) у больных язвенным колитом характеризуется сложными нарушениями гомеостаза, которые имеют свою специфику и отличаются от сдвигов не только при других заболеваниях кишечника, но и, вероятно, при развитии дисплазии на фоне основного заболевания. Дифференциальная диагностика возможна по регистрации итогового гомеостатического сдвига в главной внутренней среде организма (крови), характерного для язвенного колита и развития дисплазии слизистой оболочки толстой кишки на его фоне. Такой специфический гомеостатический сдвиг может быть выявлен с использованием ВЭЖХ с обработкой результатов исследования ПЭВМ.

Заключение

Таким образом, в результате выполненных исследований показана возможность использования технологии построения и анализа жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови для диагностики дисплазии эпителия толстой кишки у больных язвенным колитом.

Список литературы

1. Krok K.L., Lichtenstein G.R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 20. - P. 43-48.
2. Воробьев Г.И., Михайлова Т.Л., Костенко Н.В. Достижимы ли удовлетворительные результаты хирургического лечения язвенного колита? // Колопроктология. 2006. - №2. - С. 34 - 43.
3. Thomas T., Abrams K.A., Robinson R.J., Mayberry J.F., Cancer risk of low-grade Dysplasia in chronic ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther. - 2007. - 25. - P. - 657-668.
4. Baars J.E., Woude C.J. Clinical dilemmas in inflammatory bowel disease: new challenge /Ed. P. J. Irving et al. - 2nd ed. - 2011. - P. - 222-224.
5. Hurlstone D.P., Sanders D.S., Lobo A.J. et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation // Endoscopy. - 2005. - 37. - 1186-92.
6. Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K. et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis // Gastroenterology. - 2007. - 132. - 874-82.
7. Klump B., Holzmann K., Kuhn A. et al. Distribution of cell populations with DNA aneuploidy and p53 protein expression in ulcerative colitis // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1996. - 8. - 4. - P. 789-794.
8. Brentnall T.A., Crispin D.A., Rabinovitch P.S. et al. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis // Gastroenterology. - 1994. - Vol. 107. - P. - 369-378.

9. Федорова Г.А., Кожанова Л.А., Азарова И.Н. Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии в медицине // Вестник восстановительной медицины. - 2008. - №2(24). - С.47-50.
10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - Т. XXV. - №1. - С.48 – 65.
11. Saverymuttu S.H, Camilleri M., Rees H. et al. Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion // Gastroenterology. - 1986. – 90. – P. - 1121-1128.
12. Барам Г.И. Хроматограф “Милюхром А-02”. Определение веществ с применением баз данных “ВЭЖХ-УФ”. – Новосибирск, 2005. – 64 с.
13. Насонов С.В., Игнатьев А.А., Казаковцев А.В. и соавт. Программа для обработки спектров и создания экспертных диагностических систем “DIASTAT”. - Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. - № 2007611453, 2007.
14. Lashner B.A. Cancer in inflammatory bowel disease. The clinician’s guider to inflammatory bowel disease /Ed. Gary R. Lichtenstein., 2003. – P. 113 – 123.

Antonenkova Yu. E.

doctor of medical sciences, associate professor of the Voronezh State medical university of N. N. Burdenko

Bolotskikh A. S.

assistant to department Voronezh State medical university of N. N. Burdenko

Smolkin E. B.

candidate of medical sciences, assistant to the Voronezh State medical university of N. N. Burdenko

Антоненков Юрий Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент Воронежского Государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко

Болотских Анна Сергеевна

ассистент кафедры Воронежского Государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко

Смолякин Евгений Борисович

кандидат медицинских наук, ассистент Воронежского Государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко

COMPARISON MODERN THE PHYSICIAN - DEMOGRAPHIC INDICATORS OF HEALTH OF THE POPULATION OF THE VORONEZH AND KURSK REGIONS СРАВНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО - ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ И КУРСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

Аннотация: проанализированы итоги работы двух соседствующих областей России через показатели здоровья населения

Ключевые слова: приоритетный проект, демография, здоровье, модернизация здравоохранения

Summary: results of work of two adjoining regions of Russia through indicators of health of the population are analysed

Keywords: priority project, demography, health, modernization of health care

1 января 2006г. в РФ стартовал приоритетный национальный проект «Здоровье». Оздоровление нации и решение острых демографических проблем в стране будет являться окончательным итогом этого национального проекта.

Прошёл первый юбилейный срок (10 лет) реализации этого проекта и необходимо оценить промежуточные итоги, определить основные решения для достижения наиболее эффективных результатов и наметить направления работ на перспективу. Для этого в соответствии с перечнем государственных программ, утверждённых распоряжением Правительства Российской Федерации была разработана Государ-

ственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [4]. Как было сказано ещё в начале пути [6.], главным промежуточным итогом реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, очевидно, следует считать улучшение демографической ситуации в стране. Рассмотрим работу, проводимую в направлении демографии в двух субъектах страны: Воронежской и Курской областях. Они различны, хотя и близки по климатогеографическим, социально-экономическим и другим факторам, обуславливающим здоровье населения.

Мы понимаем, что решения проблем не могут быть заключены только в новых финансовых вливаниях и для решения стоящих перед российским здравоохранением задач кроме уже направленных существенных бюджетных средств необходима также и системная модернизация отрасли, изменение системы здравоохранения в целом.

Демографическое восстановление Воронежской и Курской областей является важнейшей стратегической целью социально-экономического развития субъектов федерации, реализуемое через целую систему мероприятий, направленных на повышение эффективности медицинской помощи в них.

В 2006 году для Воронежской области, как и в целом по России, было характерно устойчивое сокращение численности населения, которое составляло 2313,6 тысяч человек. Численность постоянного населения Воронежской области на 1 января 2016г. уже составляла 2 333,5 тысяч человек, из которых 1 556,9 тысяч человек (66,9%) – горожане и 766,6 тысяч человек (33,1%) – сельские

жители. По сравнению с предыдущим годом численность увеличилась на 2,2 тысячи человек. Но увеличение численности населения произошло за счет миграционного прироста, который полностью заместил естественную убыль населения. Численность постоянного населения Курской области [3, 59с] на 1 января 2015 г. по данным Росстата составляет меньше, чем в Воронежской области – 1 117 378 человек, из которых 747 310 человек (66,9%) – горожане и 370 068 человек (33,1%) – сельские жители. Как видно, соотношение горожан и сельских жителей в рассматриваемых областях совпадает. Но в обеих областях преобладают элементы урбанизации, хотя обе области входят в разряд чернозёмных. Естественное движение населения (на 1000 человек населения) в областях показано в таблице 1.

Как видно из таблицы, рождаемость за исследуемые годы выше в Курской области, как и показатели смертности. Показатели естественной убыли населения по областям в 2014 году совпадали, а в 2015 году – были выше в Курской.

Таблица 1.

Естественное движение населения (на 1000 человек населения) в Воронежской и Курской областях в 2014 – 2015 годах

Показатель	Воронежская область		Курская область	
	2014	2015	2014	2015
Рождаемость	10,9	11,1	11,8	11,7
Смертность	15,7	15,7	16,6	16,3
Естественная прибыль (убыль)	-4,8	-4,3	-4,8	-4,6

Одна из причин высокой смертности – продолжающийся процесс старения населения [1, 221с]. В Воронежской области доля лиц старше 65 лет – 16,5% (2015 год) от всего населения, в Курской – 24,2% (2013 год). Но в Воронежской области в последние годы активизировалась работа по паллиативной помощи (2,С.210). Младенческая смертность в целом по Воронежской области за 2015г. уменьшилась на 14,0% по сравнению с 2014г. (2014г. – 5,7‰, 2015г. – 4,9‰), по районам области – на 8,5% (с 4,7‰ в 2014г. до 4,3‰ в 2015г.). В Курской области этот показатель снизился на 25% и составил в 2015 году 4,7 на 1000 родившихся живыми против 6,3 в 2014 году.

В структуре причин смерти Курской области первое место занимают болезни системы кровообращения - 48,7% или 795,3 на 100000 населения, в 2014 году – 46,8% или 776,3 на 100000 населения (повышение на 2,4%). На втором месте новообразования - 14,2% или 230,9 на 100000 населения (2014г – 228,4), показатель повысился на 1,09%. На третьем месте внешние причины – 6,6% или 107,6 на 100000 населения, в 2014 году – 113,5 на 100000 населения (снижение на 5,2%), в том числе – дорожно-транспортные 13,4 на 100000 населения, в 2014 году – 14,0 на 100000 населения (снижение на 4,3%).

Показатель общей заболеваемости [5, С.157-158] в Воронежской области за 2015 год вырос на 3,9% по сравнению с 2014 годом и составляет 141681,6 случая на 100 тысяч жителей: у детского населения 0-17 лет – на 0,4% (171083,5 на 100 ты-

сяч населения), у взрослых – на 4,6% (135877,3 на 100 тысяч населения). Структура общей заболеваемости несколько изменилась: на первое место вышли болезни системы кровообращения – 21,4%, болезни органов дыхания составили 19,4%, болезни мочеполовой системы – 7,7%, костно-мышечной системы – 7,6%, органов пищеварения – 7,3%. Выше, чем по РФ, показатели по болезням системы кровообращения – на 23,5%, психическим расстройствам – на 20,9%, болезням эндокринной системы – на 1,2%.

Общая заболеваемость населения Курской области в 2015 году повысилась на 3,9% и составила 1170,13 на 1000 населения (2014г – 1126,36). В 2015г. в сравнении с 2014г. отмечается рост инфекционных заболеваний (+25%), новообразований (+12,3%), болезней крови и кроветворных органов (+10%), болезней эндокринной системы (+16,7%), болезней кровообращения (+17,4%), болезней органов пищеварения (+4,3%), болезней кожи и подкожной клетчатки (+9,1%), врожденных аномалий (+14,1%). Реже диагностировались психические расстройства (-5,6%), болезни нервной системы (-5,5%), болезни мочеполовой системы (-3,4%), симптомы признаки и отклонения от нормы (-2,5%), травмы и отравления (-11,9%). На прежнем уровне регистрировались болезни глаза, уха, органов дыхания и костно-мышечной системы.

В структуре общей заболеваемости всего населения Курской области в 2015г. на первом месте стоят болезни органов дыхания (25,3%), на втором месте - болезни системы кровообращения

(12,7%), на третьем месте - болезни органов пищеварения (8,3%), далее - болезни костно-мышечной системы (7,1%), глаза и его придаточного аппарата (6,7%), мочеполовой (6,5%), эндокринной системы (5,8%).

Курская область по общей заболеваемости взрослого населения отнесена к субъектам с низким уровнем заболеваемости, и в большей степени это относится к болезням системы кровообращения, так как в 2014 году по числу зарегистрированных случаев болезни системы кровообращения область была в группе субъектов РФ с самым низким показателем. Необходимо подчеркнуть, что в 2015 году общая заболеваемость в области стала повышаться, а болезни системы кровообращения стали регистрироваться на 17,4% больше (показатель заболеваемости увеличился с 12682 до 14887 на 100000 населения).

Проведенный анализ показывает, что соседствующие области: Воронежская и Курская – близки

и по медико-демографическим показателям и по заболеваемости. Поэтому так важно взаимодействие и руководства здравоохранением этих областей, и соседствующих медицинских вузов, чтобы в ходе решения задач приоритетного национального проекта лучше на местах аккумулировать накопленный опыт и направлять в Министерство здравоохранения России свои предложения по оптимизации работ, проводимых в рамках проекта. В свою очередь, Минздрав России, анализируя полученные отчетные материалы, разрабатывает новые подходы, скорректирует планы в зависимости от реальной ситуации в субъектах Российской Федерации, расширит и изменит содержание работ.

В итоге сухая статистика уже положительной динамики достижения запланированных целевых показателей в реальной жизни выразится качественным изменением всей системы российского здравоохранения.

Литература:

1. Аналитический доклад «Итоги работы государственных медицинских организаций за 2015 год и первоочередные задачи на 2016» – Воронеж, 2016 – 221с
2. К вопросу об оказании паллиативной медицинской помощи на территории Воронежской области (на примере Верхнехавского района Воронежской области) Косолапов В.П., Чайкина Н.Н., Сыч Г.В., Васильева Г.В. В сборнике: Перспективы развития современной медицины Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. С. 106-112.
3. Нагорная Е.В. Основные показатели медицинского обслуживания населения Курской области/Е.В. Нагорная// –МИАЦ. – Курск, 2015 – 59с
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 ноября 2010 года №1950-р
5. Россия в цифрах, 2016 С.157-158 [Электронный ресурс] http://www.gks.ru/free_doc/doc_2016/rusfig/rus16.rar (дата обращения: 02.09.2016).
6. Хальфин Р.А. Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения: результаты и перспективы /Р.А. Хальфин // Экономика здравоохранения №11 – доклад от 16.02.2007 на Всероссийском совещании руководителей органов управления здравоохранением субъектов РФ и исполнительных директоров территориальных фондов ОМС – М.

UDC 612.112.94+616.233-002+616.12-009.72

Herych R., Yatsyshyn R.I.

SHEE «Ivano-Frankivsk national medical university»

STATE OF LYMPHOCYTE ACTIVATION REACTIONS IN PATIENTS WITH COPD ASSOCIATED WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

Abstract. With the aim of determining the capacity of immune cells (mononuclears) for activation we performed phenotyping of activation markers, which were evaluated against the following parameters: CD25+ marker of activated T- and B-lymphocytes and monocytes, CD95+(Fas/APO-I) – antigen, which is expressed by the membranes of activated mononuclears and points to their apoptosis, IPO47+(HLA-DR) – main histocompatibility antigen of class II lymphocytes and CD150+(ИПО3+) – marker of thymocytes and activated lymphocytes.

The study involved 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage III, groups C and D in the exacerbation phase, which underwent inpatient treatment. The main group (n=33) involved patients with isolated course of COPD, and experimental group comprised patients (n=27) with COPD complicated by comorbide stable ischemic heart disease (SIHD), stable effort angina (SEA) of FC I-II. Control group involved 18 apparently healthy individuals (AHI). The detected changes of subpopulations and activation reactions of peripheral blood lymphocytes in patients with COPD exacerbation stage III in both patients with isolated course and in combination with SIHD, indicate disorders in the process of lymphocytic cooperation in immune response, as well as between processes of positive and negative activation. It may be assumed that, multi-vector nature and multidirectionality of changes in cellular component of immune system in COPD patients with SIHD are in close association with the variability of clinical manifestations.

Key words: systemic cardiovascular effects, immunocompetent cells, lymphocytes.

COPD and cardiovascular diseases are often combined, which is primarily due to the presence of

common risk factors [2, 26, 36]. The rate of such combination makes more than 50% within disease

incidence among aged population. It is observed that practically all forms of systemic cardiovascular effects (SCE) (SIHD, arterial hypertension (AH), arrhythmias) are registered in COPD patients. The causes of SCE in COPD patients are: inflammatory activity of pulmonary tissue cells because of chronic systemic inflammation, perfusion-ventilation hypoxemia and tissue hypoxia, impact of dyspnea on metabolism, as well as smoking, industrial pollutants, genetic factors [25]. At the present time COPD is considered as chronic non-allergic persistent inflammation of bronchi, lung parenchyma and vessels with systemic after-effects [31]. Hospitalization rate of COPD patients for cardiovascular diseases is higher than for exacerbation of COPD itself [2, 25, 26, 35]. In recent years scientists discovered the role of inflammation and leukocytic activation in the development of acute coronary syndromes as the cause of more significant myocardial damage [1, 2, 3, 15, 17, 32].

Today in addition to determining the number of main subpopulations of lymphocytes in peripheral blood, concentration of main classes of immunoglobulins in blood serum and functional activity of phagocytes, significant attention is paid to the study of immune cells' capacity for activation, proliferation, differentiation (effector function) and regulation [18, 20, 21, 27]. After activation, immunocompetent cells (ICC) undergo typical process of their development – they start to proliferate and then are differentiated into mature cells that finally provide effector functions (secretion of cytokines, cytotoxicity, etc.) of the immune system (positive process). That is why while evaluating the ICC state one should determine the type of activation – positive or negative.

According to Chernyi V.I. and Nesterenko A.N. [22], the same stimulus that is aimed at the same population of cells but completed in conditions which differ from the previous or under conditions of factor deficiency that provide proliferation, may lead to adverse effect – apoptosis of activated cells (negative process). CD95+(Fas/APO-I) marker is expressed by the membranes of activated mononuclears and is used as one of the apoptotic markers allowing to evaluate the degree of negative ICC activation [8, 13, 15, 24]. These processes are the most significant for T-cells.

Belotskyi S.M., Avtaliy R.R. [5] proved that the cooperation of “receptor-ligand”: Fas/Fas-L plays critical role in negative type of mature T-cells activation. Activated T-cells are expressed as Fas, as well as its ligand Fas-L and become sensitive to cell death, which is the result of binding of Fas-receptor for Fas-L – ligand [5]. Decrease in the number of lymphocytes with CD95+ markers leads to the accumulation of pool of self-reactive lymphocytes that may result in autoimmune reactions [5, 10, 30].

Identification of typical antigenic systems of the major histocompatibility complex (MHC) is responsible for the regulation of immune response at its various stages. MHC is a large group of genes (in humans it is called the HLA – Human leukocyte antigens) comprising classes I, II and III with different genetic loci. The HLA system includes three components: abbreviation of the entire system; locus that contain

this specificity (A, B, C, DR, DQ, etc.); antigen number (e.g., HLA-DR-3).

According to present-day data, the HLA system assures regulation of immune response and performs such following important physiological functions as: interaction of all the ICC of the body, discrimination of self from non-self, including transformed cells, and in general, insures human survival in conditions of exogenous and endogenous aggression [19, 20, 27]. MHC genes are responsible for genetic control of immune response quality (prof. Drannik H.M.).

Diagnostic significance. The increase of count of cells with CD95+ - receptors may both indicate immune system activation (CD95+ - marker of late activation of immune response along with HLA-DR+ - antigen), and be the marker of readiness to apoptosis, which is triggered by the interaction of Fas/Fas-L. CD95+ - receptor is mainly differentiated on T-cells, particularly on T-helpers. While CD95+L - receptor is more often found on T-killers. The increase of apoptosis marker is characteristic of vital infection, chronic course of inflammatory process [13]. Identification of decreased expression of (HLA-DR+) - antigens on lymphocytes is pathognomonic for the prognosis of further development of systemic inflammation response syndrome and correlates to the secretion of pro-inflammatory cytokines, including IL-8, and may be the indicator of immune paralysis (Chernyi V.I., Nesterenko A.N.).

The purpose of our investigation was to study the activation processes of regulatory T- and B-cells of peripheral blood in patients with exacerbation of COPD stage III, groups C and D in both isolated course of the disease and in combination with SIHD, SEA of FC I-II and compare them with the indices of apparently healthy individuals (AHI).

Object and methods of investigation. The study involved 60 patients with exacerbation of COPD, who received in-patient treatment at the Allergology Unit of the Regional Clinical Hospital and at the Diagnostic Department of the Regional Phthisio-pulmonary Centre. The age range of patients was from 40 to 77 years (the average age was 59.0 ± 14.3 years). There were 47 (78.33%) male and 13 (21.63%) female patients.

The COPD diagnosis was verified according to the stages of disease according to the order of the Ministry of Health Care of Ukraine №555 from June 27, 2013 “On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease” and regulations set out in the GOLD document [31]. In the course of this study SIHD and SEA of FC I-II were qualified as comorbide states of COPD, while comorbidity itself was defined as the presence of one or more effects (after-effects, manifestations), which are pathogenetically caused by COPD [11].

All the examined patients were divided into two groups, represented according to their age, sex and disease severity. The main clinical group involved 33 (55.0%) patients with isolated course of COPD stage III; and the experimental group comprised 27 (45.0%) patients with COPD stage III complicated by comor-

bide stable ischemic heart disease (SIHD). Patients were diagnosed with SIHD either during their previous in-patient course of treatment at the therapeutic and cardiological stations or during out-patient treatment and confirmed by us in the course of dynamic clinical, laboratory and instrumental examination.

Phenotyping of T- and B-lymphocytes, T-helpers/inductors, T-suppressors/cytotoxic cells (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+) was conducted by identifying differentiated antigens with the help of immunofluorescence test using monoclonal antibodies produced by CJSC "Sorbent-Servis" (Moscow, Russia), which belong to clusters of differentiation. The specimens were studied under luminescence microscope, complete with phase-contrast device ("Li-umam-I3") [8]. With the aim of evaluating the capacity of immune cells (mononuclears) for activation we carried out phenotyping of activation markers, which were assessed according to the following parameters: (CD25+) – activated T- and B-lymphocytes and monocytes (CD150+(HIO3+) – activated lymphocytes, CD95+ – markers of apoptosis, IPO47+(HLA-DR+) – class II lymphocyte antigen by means of standard methods [20].

The obtained data were processed by means of variation statistics method using computer software Excel 7.0 and Statistica for Windows. The differences between samples were considered reliable at $p < 0.05$.

Results and their discussion. We investigated the phenotype peculiarities of peripheral blood leukocytes in patients of the main and experimental groups. The results of immune status study before treatment are given in Table 1. As Table 1 shows, considerable changes in the cellular component of immune system were noticed in patients with exacerbation of COPD stage III as compared to apparently healthy individuals: namely, the percentage and absolute lymphocyte count of CD3+ and CD4+ cells was considerably reduced associated with the decrease of absolute number and percentage of CD16+ cells ($p < 0.05$). It is thought to be the result of the development of secondary immunodeficiency and caused by toxic effect of pathogenic microflora and redistribution of antigen-reactive cells and their accumulation in the focus of inflammation [6, 14, 18]. It is known that the function of CD4+ T-cells is to recognize the antigen, produce lymphokines and thus triggering and regulation of all T-cell-dependent immune reactions [10, 14, 15, 18]. That's exactly why their deficiency in isolated course of COPD and in combination with SIHD is the signif-

icant evidence of incoordination of immune system functioning in this cohort of patients.

The CD8+ index of peripheral blood lymphocytes at the time of initial examination increased to 1.22 times ($p < 0.05$) in patients with isolated course of exacerbated COPD stage III and 1.43 times ($p < 0.05$) in COPD patients complicated by SCE. This increase of relative and absolute content of cytotoxic T-suppressors may point to predisposition to chronization of inflammatory process in bronchopulmonary complex and prolonged course of disease. Consequently, the correlation of CD4/CD8 (immunoregulatory index) was decreased in patients of both groups. The obtained findings are consistent with the results of our previous studies [7] and data provided by other scientists, who confirm the increase of CD8+ T-cell count also in bioptic samples of bronchial mucosa in COPD patients [4]. We believe that discovered changes of CD4+ and CD8+ in peripheral blood lymphocytes in patients with COPD exacerbation are prominent evidence of disorders of the lymphocytic cooperation processes in immune response [7].

Immunoregulatory index was extremely low in the group of patients suffering from COPD with SIHD due to the increase of CD8+ cells (cytotoxic suppressors) that indicates disbalance of immunoregulatory subpopulations of T-lymphocytes and may be the reason for the conclusion that disbalance in immune system is one of the pathogenetic mechanisms of this combination (COPD and SIHD). Preliminary studies point out that activation of T-cell cytokine cascade itself considerably predetermines the production of organ-specific autoantibodies and is the direct inductor of hypersensitivity disease and cardiomyopathy development [2, 14, 17, 32].

We have also noticed the deficiency of NK-cells (CD16+) in COPD patients stages II and III in both groups as compared to the control group (16.9 ± 0.61)% at the course of primary immunological research. It is known that NK-cells carry out important regulation of inflammatory process and are main defenders of the body against microbes at the stage of acute immunologic response [16]. Deficiency of NK-cells leads to the development of acute respiratory infections and chronization of infectious-inflammatory processes of varied localization [22]. Our records indicate that more prominent deficiency of natural killer cells correlated to the severity of disease, especially in patients with COPD combined with SIHD. The obtained findings coincide with the study results of other scientists [7, 16, 23].

Table 1

Quantity characteristic of cellular component of immune system (leukocytes, lymphocytes, their subpopulations and proliferative activity) in patients with isolated course of COPD exacerbation and in combination with SIHD

Indices	Control group AHI (n=18)	Main group (n=33)	Experimental group (n=27)
CD3+ (T-lymphocytes), $\times 10^9$ g/l, %	2.22 $\pm$ 0.14 68.45 $\pm$ 3.87	2.18 $\pm$ 0.13 67.65 $\pm$ 3.24	2.09 $\pm$ 0.19 64.44 $\pm$ 3.11
CD4+ (T-helpers), $\times 10^9$ g/l, %	0.85 $\pm$ 0.04 26.18 $\pm$ 2.03	0.84 $\pm$ 0.04 25.7 $\pm$ 1.03	0.74 $\pm$ 0.03 22.8 $\pm$ 1.89
CD8+ (T-suppressors), $\times 10^9$ g/l, %	0.52 $\pm$ 0.03 22.44 $\pm$ 1.03	0.63 $\pm$ 0.04 27.47 $\pm$ 1.14*	0.69 $\pm$ 0.05 32.12 $\pm$ 2.08*
CD16+ (NK), $\times 10^9$ g/l, %	0.46 $\pm$ 0.05 16.9 $\pm$ 0.61	0.37 $\pm$ 0.04 13.6 $\pm$ 0.54*	0.33 $\pm$ 0.03 12.2 $\pm$ 0.51*
CD4+/CD8+ (IPI)	1.63 $\pm$ 0.19	1.33 $\pm$ 0.16	1.07 $\pm$ 0.09
CD56+(NK), %	18.31 $\pm$ 1.18	14.81 $\pm$ 1.21*	12.86 $\pm$ 1.24*
CD25+ (activated T- and B- lymphocytes), $\times 10^9$ g/l, %	0.270 $\pm$ 0.26 13.85 $\pm$ 0.49	0.298 $\pm$ 0.29 15.3 $\pm$ 0.44	0.339 $\pm$ 0.31 17.43 $\pm$ 0.24
CD150+(IPO3+), %	8.62 $\pm$ 0.72	5.54 $\pm$ 0.35*	4.78 $\pm$ 0.32*
CD95+(Fas, APO-I), $\times 10^9$ g/l, %	0.83 $\pm$ 0.014 7.62 $\pm$ 0.72	1.82 $\pm$ 0.018* 12.16 $\pm$ 0.58*	2.05 $\pm$ 0.019* 18.12 $\pm$ 0.84*^

Note: * - $p < 0.05$ between group and control, ^ - $p < 0.05$ as compared between groups.

We have investigated the cell count in the state of apoptosis in blood of patients with COPD (табл. 1). The study revealed increase of expression of CD95+ (Fas/APO-I – marker of apoptosis on peripheral blood lymphocytes) by 1.6 times ($p < 0.05$) in patients of the main study group and by 1.82 times ($p < 0.05$) in patients of the experimental group as compared to the control indices – (7.62 $\pm$ 0.72)%. The highest concentrations of CD95+ (Fas/APO-I) – lymphocytes are noticed in COPD patients with SIHD (18.12 $\pm$ 1.12)%, ($p < 0.05$). The obtained findings indicate the presence of excessive or chronic antigenic stimulation in the exacerbation phase of the disease that promotes activation of lymphocytes and increases their readiness to Fas-dependent apoptosis, as well as the development of systemic after-effects. On the other side, increase of CD95+ antigen expression, which generates apoptosis, shows elimination of these cells that may lead to the development of latent immune deficiency in COPD complicated by SCE. It is also known that maintenance of control over the balance of acceleration and suppression of apoptotic IKC death may interfere with the main problem of COPD – chronization of inflammation and, as a result, lead to progressive disease [6, 13, 28]. Agnoletti L. et al. (1998), (Avdeiev S.N.) discovered the increase in expression of (Fas/APO-I) –

receptors on the lymphocytes in patients with chronic heart failure (CHF) that is associated with the increase of their apoptotic index. It has been established that apoptotic index in myocardial cells in patients with CHF was considerably higher than in interstitial cells, and the degree of apoptotic changes correlates well with the severity of myocardial dysfunction. At the same time, the increase of “programmed death cell” count may show not only proliferation, but also the inability to trigger the cell death program under the influence of factors which cause apoptosis in the norm [10, 21].

We have studied the correlation relationship of (Fas/APO-I) – receptors on lymphocytes with other antigens of lymphocytes. The analysis of expression correlation in CD95+ (Fas/APO-I) and other markers of lymphocytes indicates the correlation of changes in the content of CD95+ and CD8+, CD95+ and CD25+ lymphocytes ($r = 0.38$ vs $r = 0.40$), ($p < 0.05$).

The comparative analysis of activation of IPO47 (HLA-DR+) – lymphocytes showed their considerable increase in the experimental group of patients, while the difference between average-group indices turned out to be inaccurate in patients from opposed groups ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 2

Comparative characteristics of IPO47+ (HLA-DR+) lymphocytes in patients with COPD stage III

Indices, %	Control group, (n=18)	Main group, (n=33)	Experimental group, (n=27)
IPO47+(HLA-DR+) lymphocytes	11.18 $\pm$ 0.87	15.08 $\pm$ 1.12*	17.23 $\pm$ 1.28*

Note: * $p < 0.05$ between group and control.

The comparative analysis of IPO47+(HLA-DR+) – lymphocyte activation showed distinct changes on the part of their quantitative content in the peripheral

blood. Thus, the level of IPO47+(HLA-DR+) cells was increased by 1.35 times ($p < 0.05$) to (15.08 $\pm$ 1.22)% in patients with isolated course of

COPD as compared to the indices in the control group ($11.18 \pm 0.87\%$), while in patients with COPD combined with SCE it increased by 1.54 times ($p < 0.05$). At the same time, while analyzing the results of our research work (Table 2) it became possible to identify considerable decrease by 1.32 times ($p < 0.05$) of CD150+ (IPO3+) in subpopulations of thymocytes and activated lymphocytes in peripheral blood of patients with isolated course of COPD in the phase of exacerbation as compared to the group of apparently healthy individuals, that is obviously explained by their delivery to bronchus-associated lymphoid tissue with the aim of further participation in humoral reactions of immunoglobulin synthesis. We have not established any significant changes of B-lymphocytes and granulocytes CD24+(IPO24+) in peripheral blood of patients from both study groups as compared to the control group.

The research findings of Lykov V.F. [15] show that the development of SCE is accompanied by the increase of CD24+, CD16+, CD25+ lymphocyte count, considerable increase in the number of cells with CD95+ phenotype and tendency to the increase in CD50+ lymphocytes. AS reported by other scientists, ischemia and chronic inflammatory process in IHD may trigger not only apoptosis of cardiomyocytes but also modulate the number and activity of lymphocytes and neutrophils [17, 34]. Changes in the ICC phenotype influence the development of cardiovascular pathology, consequently the effectiveness of SCE therapy must be based on the study of specific patterns of these changes. Many scientists are of the opinion that inflammatory reaction and expression of activation processes occur in the myocardium regardless of the reason for heart failure [14, 15, 17, 32]. Hypoxemia is one of the leading damaging factors of myocardium in COPD patients, because it causes hypoxic myocardiodystrophy of both right and left ventricles with the development of CHF [1, 3, 25]. The number of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, was increased in the blood plasma of patients with CHF regardless of its etiology [2, 17, 32].

The discovered changes in lymphocyte phenotypes (increase in the expression of adhesion molecules, activation antigens) associated with the development of chronic heart failure may be explained by the increase of pro-inflammatory cytokine concentra-

tion [2, 17, 29]. Pathophysiological activity of pro-inflammatory cytokines is aimed at fever induction, synthesis of acute-phase proteins, initial activation and proliferation of T-helper cells, positive chemotaxis of neutrophils and mononuclears into the affected area, limitation of the inflammatory process by strengthening of surface pro-coagulative activity of endothelial cells and reducing the expression of tissue-type plasminogen activator that enables the formation of protective fibrinous barrier [2, 17, 32].

Such focused attention to the study of immunity in COPD with SIHD, especially in the presence of cardiovascular effects, is associated with the fact that neurohumoral pattern of CHF development cannot always explain the causes and mechanisms of formation and progression of left-ventricular dysfunction (Chuchalyn A.H.). Currently a new theory of CHF progression was suggested. It is based on the data about immune activation and systemic inflammation as a marker of poor prognosis and high cardiovascular risk (Bachetti et al.; Taubert G. et al.). This concept states that non-specific activation of macrophages and monocytes in plasma and intercellular fluid, which is realized in severe disorders of microcirculation, is the inductor of synthesis of pro-inflammatory cytokines, which identify left-ventricular dysfunction. However, the role of systemic inflammatory response in hemodynamic disorders, as well as in the formation of endocardial and myocardial dysfunction still remains unclear. Researches, who study this problem, pay much attention to the pro- and anti-inflammatory cytokines, chemokines, adhesion molecules, soluble receptors of apoptosis and growth factors [2, 17, 32].

Conclusion. The study of indices characterizing cellular, humoral and autoimmune components of protective response showed their considerable alteration in COPD and according to the stage of disease, degree of exacerbation and presence of SIHD indicated the presence of secondary immune deficiency in patients.

We believe that the detected changes of subpopulations and activation reactions of peripheral blood lymphocytes in patients with COPD exacerbation stage III in both patients with isolated course and in combination with SIHD, indicate disorders in the process of lymphocytic cooperation in immune response, as well as between processes of positive and negative activation.

References

1. Avdeiev S.N., Baimakanova H.Ye. Chronic obstructive pulmonary disease and cardio-vascular diseases: association mechanisms [Text]. *Pulmonologiya* 2008; 1: 3-13.
2. Amosova K.M., Havrylenko T.I., Sichinava D.Sh., Kornilina O.M. Influence of comorbide obstructive pulmonary disease on the serum content of immune inflammation markers in patients with chronic ischemic heart disease [Text]. *Sertse i sudyny* 2007; 4: 98-103.
3. Amosova K.M., Konopliova L.F., Sichinava D.Sh., Krychynska I.V. Ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: some clinical features and morpho-functional state of the myocardium, according to the retrospective analysis [Text]. *Ukr. pulmon. zhurnal* 2008; 1: 9-12.
4. Aryfkanova S.N., Ubaidullaieva K.N. Cellular reaction in bronchopulmonary system during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with cumulation of pesticides in the body [Text]. *Pulmonologiya* 2007; 5: 69-74.
5. Belotskyi S.M. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. BINOM Publishing, Moscow, 2008, 240.

6. Borysova A.M., Sepiashvili R.I. Immunodeficiency states in chronic non-specific lung diseases [Text]. *Alerholohiia ta imunolohiia* 2004; 5(2): 300-307.
7. Kokosova A.N. Bronchitis (chronization mechanisms, treatment, prevention). ELBI-SPb, St. Petersburg 2007, 178.
8. Herych P.R., Ostrovskiy M.M. Peculiarities of subpopulation spectrum of T- and B-lymphocytes of peripheral blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text]. *Ukr. pulmon. zhurnal* 2008; 4: 47-49.
9. Dobrodeieva L.K., Dobrodeiev K.H., Myroliubova O.A. Content of CD95+ lymphocytes in peripheral blood [Text]. *Imunolohiia* 1998; 6: 13-14.
10. Karaulov A.V., Samolova N.Ye., Kokushkov D.V. Study of changes in apoptosis of lymphocytes and granulocytes of peripheral blood in patients with chronic obstructive bronchitis on the background of complex therapy with polyoxidonium [Text]. *Imunolohiia* 2007; 2: 93-95.
11. Karoli N.A., Orlova Ye.Ye., Markova A.V. et al. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease [Text]. *Ter. arkhiv* 2008; 3: 20-23.
12. Drannik H.M., Prylutskyi O.S., Bazhora Yu.I. et al. Clinical immunology and allergology [Text]. Zdorovia, Kyiv, 2006, 888.
13. Kovalchuk L.V., Cherediev A.N. New immunopathogenetic viewpoints: apoptotic immunodeficiencies [Text]. *Imunolohiia* 1998; 6: 17-18.
14. Kozlova L.I., Buzunov R.V., Chuchalyn A.H. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with ischemic heart disease: 15-year-long observation [Text]. *Ter. arkhiv* 2001; 3: 27-32.
15. Lykov V.F. Features of the development of immunological disorders in nonspecific inflammatory pulmonary diseases and coronary heart disease and their correction. Abstract of a thesis of doctor of med. sciences, Moscow, 2005, 38.
16. Lysenko H.I., Sytiuk T.O. Changes in cellular and humoral immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text]. *Teoriia i praktyka simeinoi medytsyny* 2007; 3: 17-18.
17. Lutai M.I., Havrylenko T.I., Kornilina O.M. Markers of immune inflammation in patients with stable angina. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2001; 3: 73-75.
18. Makarova O.P., Shyshkina L.N., Ohyrenko A.P. Cellular reactions in the lungs during exacerbation of chronic respiratory diseases [Text]. *Pulmonolohiia* 2001; 2: 63-68.
19. Khaitov R.M., Pinehin B.V. Human immunity status assessment in health and in disease [Text]. *Imunolohiia* 2001; 4: 4-6.
20. Kholodna L.S. Immunology. Vyshcha shkola, Kyiv, 2007, 271.
21. Cherediev A.N., Kovalchuk L.V. Apoptosis as an important stage in the evaluation of immune system on the pathogenetic principle [Text]. *Klinicheskaiia i laboratornaia diahnostyka* 1992; 7: 31.
22. Chernyi V.I., Nesterenko A.N. Violations of immunity in critical conditions: diagnostic features [Text]. *Vnutrishnia medytsyna* 2007; 4: 16-28.
23. Chernushenko Ye.F., Feshchenko Yu.I., Kruhlova I.F. Possible disturbances of the immune status of patients with chronic bronchitis [Text]. *Ukr. pulmon. zhurnal* 2000; 1: 12-15.
24. Chernushenko Ye.F. Topical problems of immunology in phthisiology and pulmonology [Text]. *Ukr. pulmon. zhurnal* 2003; 2: 94-96.
25. Chuchalyn A.H. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbide conditions [Text]. *Zdorovia Ukrainy* 2008; 15-16: 1-7.
26. Shoikhet Ya.N., Klester Ye.B., Holovyn V.A. Cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease [Text]. *Klinichna medytsyna* 2008; 3: 21-26.
27. Yarylyn A.A. Apoptosis and its role in the immune processes [Text]. *Imunolohiia* 1996; 6: 10-20.
28. Yarylyn A.A. Intercellular cooperation in immune response. Choice of response form by the cell. *Imunolohiia* 1999; 1: 17-24.
29. Barnes P. Distribution of Receptor Targets in the Lung [Text]. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 345-351.
30. Deleo F. R. Modulation of phagocyte apoptosis by bacterial pathogens [Text]. *Apoptosis* 2004; 9(4): 399-413.
31. Ministry of Health Care of Ukraine №555 from June 27, 2013 "On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease", Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016.
32. Henriksen P. A., Newby D. E. Therapeutic inhibition of tumor necrosis factor in patients with heart failure: cooling an inflamed heart [Text]. *Heart* 2003; 89: 14-18.
33. Man S. F. COPD as ice risk factor for cardiovascular morbidity and mortality [Text]. *Proc. Am. Thor. Soc.* 2005; 2(1): 8-11.
34. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD [Text]. *Chest* 2005; 128: 2640-2646.

Dashchuk A.M.

Professor, Doctor of medicine
National medical university, Kharkov

Pustovaya N.A.

Assistant of professor, Candidate of medicine,
National medical university, Kharkov

Dobrzhanskaya Ye.I.

Assistant of department, Candidate of medicine,
National medical university, Kharkov

Pochernina V.V.

Master's degree,
National medical university, Kharkov

TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS USING PHOTOTHERAPY.

Abstract

Aim - to study the effectiveness and safety of 311 nm narrowband phototherapy in the treatment of psoriasis.

Materials and methods. 20 patients with psoriasis: 18 (90%) patients with psoriasis vulgaris, 2 (10%) - with psoriasis of the palm and soles, distributed into 2 groups (control and studied). Group 1 patients (studied) - 10 patients with psoriasis who underwent treatment by means of basic therapy and phototherapy.

Results and discussion. During the study, all participants were conducted following diagnostic and therapeutic procedures. Phototherapy patients spent only one group. Patients 1 and 2 groups administered basic therapy: magnesium sulfate, asparcam, fenkarol, pyridoxine hydrochloride, cyanocobalamin, topically - keratolytic ointment. Diagnostic manipulation - examination of patients, determining PASI-index. Clinical recovery in group 1 patients observed in 8 (80%) patients and a significant improvement in 2 (20%) patients (PASI reduction was 65-80%). Clinical recovery in group 2 patients was observed in 6 (60%) patients (PASI reduction was 75%), a significant improvement - in 3 (30%) patients (PASI reduction of 52%), a slight improvement in 1 (10%).

Conclusions. Results of treatment showed that the therapeutic efficacy in patients with psoriasis who received basic treatment and phototherapy is higher than in patients who received only basic therapy. The advantage of 311 nm narrowband phototherapy is good tolerability, no side effects, minimal risk of carcinogenesis due to the relatively low total dose of radiation.

Keywords: psoriasis, phototherapy narrowband 311 nm.

Psoriasis is one of the most common chronic dermatoses. Recent data indicate that between 3 and 7 percent of the world's population suffer from psoriasis [6, p.1]. In recent years, psoriasis called psoriatic disease and talking about it as a systemic disease. The reason of it that in the pathological process is involved not only the skin but also the joints, kidney, liver. Despite the large amount of research devoted to the study of psoriasis, the cause of the disease has not been established so far. Psoriasis is considered as a multifactorial dermatosis, with participation genetic, immune factors, and environmental factors.

Psoriasis is characterized by hyper proliferation of epidermocytes, violation of keratinocyte differentiation, functioning of the immune system, which are accompanied by the formation of immune mediators and cytokines that induce an inflammatory reaction of the dermis. One of the major pathogenetic links of immune disorders is the deviation of the cytokine profile of Th1-type and along with the increased levels of interleukin (IL) -1 α , 2, 6, 7, 8, interferon (INF) γ , the main role is played by an increase in levels of tumor necrosis factor (TNF) α [2, p.30, 3, p.43, 4, p.20, 8, p.1917].

In the first place of provoking factors of psoriasis is considered stress and psycho-emotional status of the patient. But the presence of infectious diseases (tonsillitis, sinusitis, urinary diseases), can also cause the appearance of the first signs of psoriasis. Psoriasis

often occur in areas of mechanical damage to the skin, namely in the area of cuts, scrapes, burns, or after administration of drugs (β -blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, interleukins). Also we should consider the impact of climatic factors.

Currently, there are a large number of methods and drugs for the treatment of psoriasis. Despite this, there is a certain percentage of patients that are resistant to ongoing treatment of psoriasis. What contributes to ongoing search for the new and effective methods of treatment of psoriasis. Almost all patients with psoriasis notice the positive influence of the sun on the course of the disease. The reason for this lies in the action of ultraviolet radiation, which is the part of sunlight. Phototherapy is based on the use of ultraviolet rays A and B, it is widely used to treat a variety of dermatologic pathologies including psoriasis that occupies the first place [9, p.836].

For the treatment of psoriasis using photochemotherapy (PUVA), selective phototherapy, narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) emitting a light with a peak around 311 nm has been demonstrated to be effective in the treatment of various skin disorders; currently it is one of the most commonly used phototherapy devices [7, p.8456]. Photo immunological effect of phototherapy due to the depth of penetration of UV rays. UVB rays act mainly on epidermal keratinocytes and Langerhans cells. UVB therapy with a wavelength of 311 nm has a selective effect on the skin's immune

system. In healthy volunteers in the skin decreases the expression of CD1 + cells, increases the number of HLA-DR + -cells in the absence of the dermo-epidermal infiltration of CD11b macrophages. In the upper layers of the epidermis marked increase in the binding of substance P in the dermis increases ICAM-1 expression and the induction of E-selectin expression by endothelial cells [5, p.64].

Some authors consider that narrow wavelength 311 nm UVB therapy has a more pronounced effect on the systemic immune response, which is displayed in the activity of natural killer cells, lymphoproliferation and cytokine response, than the wide wavelength UVB therapy. At this moment, we believe that the main mechanism for resolving psoriatic plaques after exposure narrow wavelength 311 nm UVB therapy lies in the induce T-cell apoptosis. Numerous studies have shown high efficiency of narrow wavelength 311 nm phototherapy with minimal side effects [7, p.8457].

Aim. To investigate the efficacy and safety of the narrow wavelength 311 nm phototherapy using UV radiation Apparatus dermatological UVB-311.

Materials and methods. The study involved patients aged over 18 years who were treated in the hospital environment (city clinical dermatological and venereal dispensary №5, Kharkov).

We observed 20 patients with psoriasis: 18 (90%) patients with plaque-type common-papular psoriasis, 2 (10%) patients with palmar-plantar psoriasis. 2 groups of patients participated in the study (investigated and control). The first group of patients (investigated) - 10 patients with psoriasis who were treated with basic therapy and phototherapy. Phototherapy performed by the dermatological apparatus of UVB-311 UV radiation after determining the minimal erythema dose (MED), it means the dose of UVB rays, which caused minimal redness or hyperpigmentation of the skin after exposure to the test fields. To determine the MED test field is irradiated with increasing doses of UV rays. After the determination of the minimum erythematous dose, treatment is initiated with a dose of 0.1 J / cm², gradually increasing to 0.1 J / cm². The duration of treatment was determined every time individually, depending on the radiation dose. The radiation frequency was between 3 to 7 times a week. The average duration of treatment 4 weeks.

The second group (the control group) - 10 patients with psoriasis who were treated only by means of basic therapy.

In the first group were patients aged 18 to 56 years, including 7 men and 3 women. The composition of patients of both groups according to age, disease duration and sex were not significantly different.

Results and discussion. During the study, all participants were conducted the following diagnostic and therapeutic procedures. Phototherapy was performed only for the patients of the first group. For the Patients of the 1st and the 2nd groups appoint magnesium sulfate 25% 5.0 mL intramuscularly - 10 days, asparkam 1 table. 3 times per day, Phencarolum 0.025 - 7 days, vitamins - pyridoxine hydrochloride 1.0 ml of 5% every other day intramuscularly 14 days, 1.0% cyanocobalamin 0.02 ml intramuscularly every other day 14 days, topically appoint ointment keratolytic action of 7 days.

In addition to drug therapy, patients were encouraged to adhere to these recommendations:

- adhere to the elimination diet (with the exception of alcoholic beverages, irritating foods, reduce the use of animal fats);
- enter the fasting days 1-2 times a week;
- avoid hypothermia;
- avoid mechanical and chemical irritation of the skin.

Diagnostic manipulations that were performed in patients 1st and 2nd groups: the definition of the local status (survey of patients), the data of the index PASI (Psoriasis Area and Severity Index) - the definition of the affected area of the body surface and the intensity of the main symptoms of psoriasis. Intensity of cutaneous manifestations were measured in points. We were using of indicators - erythema, infiltration, scaling. The criterion for the clinical efficacy of the treatment was to reduce the index of PASI scores: 1) 75% or more from the initial index - clinical recovery (lesions regressed, leaving only secondary depigmentation or hyperpigmentation) ; 2) at 74-50% - were noted a significant improvement in those cases when, after the treatment, most psoriatic plaques regressed, but large sections of infiltrated plaques remained residual poorly expressed, papular infiltration (corresponding stationary stage); 3) at 49-25% - a slight improvement in cases where there was a reduction of infiltration and blanching of the color intensity of psoriatic plaques, reducing flaking; 4) less than 25% - stated the lack of effect in cases where the lesion size did not change, remained infiltration.

The information of the therapeutic efficacy of treatment of psoriasis patients are shown in Table (Table. 1).

Table 1. The results of treatment of patients with psoriasis

The treatment regimen	Clinical recovery		significant improvement		Insignificant improvement		With no effect	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1st group (n=10)	8	80	2	20	0	0	0	0
2nd group (n=10)	6	60	3	30	1	10	0	0

From the Table 1 we can see that varying degrees of therapeutic effect was obtained in all 10 (100%) Group 1 patients. Clinical recovery was observed in 8 (80%) patients and a significant improvement in 2 (20%) patients (PASI reduction was 65-80%). Clinical recovery was observed in 8 (80%) patients and a significant improvement in 2 (20%) patients (PASI reduction was 65-80%). The patients from this group on the 4-5-th day from the beginning of the disease stopped the emergence of fresh elements. In the area of lesions was reduced hyperemia. Approximately on the 10th day was observed flattening and blanching of psoriatic elements. There was a central or peripheral completion of psoriatic rash, which was especially pronounced on the 14-15-th day. Complete clinical remission we were observed on the 27-28-day of treatment. This is manifested in the form of flattening and disappearance of psoriatic elements, in place of which there was only a secondary depigmentation or hyperpigmentation.

Clinical recovery of patients of the 2nd group observed in 6 (60%) patients (PASI reduction of 75%), a significant improvement - 3 (30%) patients (PASI reduction of 52%), a slight improvement in 1 (10%).

The average time resolution of psoriatic skin rashes in patients of Group 1 amounted $27,1 \pm 0,5$ day. At the same time, the average time resolution of psoriatic skin rashes in patients of Group 2 accounted $32,6 \pm 0,2$ day. So we can state the fact that the average duration of authorization of psoriatic lesions on the skin of patients receiving phototherapy an average of 5 days less in comparison with patients who were treated with drugs only basic therapy.

Conclusions. Treatment results have shown that therapeutic efficacy in the first group of patients with psoriasis who received basic treatment and phototherapy at 311 nm higher than that in the second group of patients who received only basic therapy. So as a result of treatment Group 1 clinical improvement was observed in 8 of 10 patients (80%) and in Group 2 - 6 (60%).

In this way, the best results have been obtained in the treatment of plaque-papular extensive psoriasis. With regard to of palmo-plantar psoriasis method narrow wavelength 311 nm phototherapy proved highly effective, since this form of psoriasis is characterized by resistance to various therapies.

The advantage of phototherapy at 311 nm is well tolerated, no side effects and minimal risk.

References:

1. Андрашко Ю.В., Чечерская Т.И. Оптимальные комбинации аппаратных и медикаментозных методов лечения ладонно-подошвенных форм псориаза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. - 2013. - № 4 (51). - С. 166-169.
2. Баткаев Э.А., Чистякова И.А. Ультрафиолетовая средневолновая фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. - 2013. - № 4. - С. 29-30.
3. Жукова О.В., Круглова Л.С., Котенко К.В. Комбинированная фототерапия в лечении тяжелых форм псориаза // Физиотерапевт. - 2014. - № 5. - С. 42-49.
4. Кривко С.В., Франкенберг А.А., Шевченко В.А. Опыт применения мази «Форкал» в комбинации с фототерапией при лечении больных псориазом // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. - 2009. - № 3 (34). - С. 20-22.
5. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Комплексная терапия ограниченных форм псориаза // Клиническая дерматология и венерология. - 2007. - № 5. - С. 61-64.
6. Псоріаз: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. <http://nadoest.com/psoriaz-adaptovana-klinichna-nastanova-zasnovana-na-dokazah-stor-1>.
7. Reich A., Medrek K. Effects of Narrow Band UVB (311 nm) Irradiation on Epidermal Cells // International Journal of Molecular Sciences. - 2013. - v.14(4). - P. 8456-8466.
8. Weatherhead S., Farr P., Jamieson D. et al. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Remodeling and Clearance of Psoriasis Induced by UV Radiation // Journal of Investigative Dermatology. - 2011. - 131, 1916-1926; doi:10.1038/jid.2011.134
9. Yones S., Palmer R., Garibaldinos T. et al. Randomized Double-blind Trial of the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Efficacy of Psoralen-UV-A Therapy vs Narrowband UV-B Therapy // Arch Dermatol. - 2006. - N 142(7):836-842. doi: 10.1001/archderm.142.7.836

Shapkaitz V.A.,
doctor of medicine,
professor, chief of SPbSOH «Maternity Hospital №16»
Russia, St. Petersburg

Rukoiatkina E.A.,
candidate of medicine,
deputy chief of SPbSOH «Maternity Hospital №16»
Russia, St. Petersburg

Dobrovolskaia I.A.,
candidate of medicine,
associate professor of the chair for obstetrics and gynecology,
Military-medical Academy named after S. Kirov,
Russia, St. Petersburg

Gayvoronskih D.I.,
candidate of medicine,
associate professor of the chair for obstetrics and gynecology,
Military-medical Academy named after S. Kirov,
Russia, St. Petersburg

Шапкайтц Владимир Александрович
Доктор медицинских наук, профессор,
главный врач СПбГУЗ «Родильный дом №16»
Россия, г. Санкт-Петербург

Добровольская Ирина Алексеевна
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии,
Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова,
Россия, г. Санкт-Петербург

Рукояткина Елена Алексеевна
Кандидат медицинских наук, доцент,
заместитель главного врача
СПбГУЗ «Родильный дом №16»
Россия, г. Санкт-Петербург

Гайворонских Дмитрий Иванович
Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии,
Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова,
Россия, г. Санкт-Петербург

THE EXPERIENCE OF NATURAL BIRTH BY PATIENTS WITH A SCAR IN THE UTERUS ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРИРОВАННОЙ МАТКОЙ

Summary: The course of natural birth by patients with a scar on the uterus is possible as well as by patients parturient for the first time with a not operated uterus. The successful outcome depends on the condition of cervix uteri and of the scar on the uterus. The course of natural birth by patients with a scar on the uterus is connected with perinatal risks. The maintenance of such births demands the permanent monitoring of the child's heart functions and of the process of birth. The scar on the uterus is not the indication for a obligatory manual examination of the uterus in an early postpartum period.

Key words: a scar on the uterus, natural birth, surgical delivery, the stages of maternity of the cervix uteri, the successful outcome.

Аннотация: Естественные роды у пациенток с оперированной маткой протекают аналогично родам у первородящих женщин. Благополучный исход родов зависит от степени зрелости шейки матки и состояния рубца на матке.

Ключевые слова: рубец на матке, естественные роды, оперативное родоразрешение.

Постановка проблемы. Рост частоты кесарева сечения (КС) по относительным показаниям является серьезной проблемой современного акушерства. В Российской Федерации частота оперативного родоразрешения в 2011 году составила 22,9%, в Санкт-Петербурге - 21,7%, причем пока-

занием для повторной операции в большинстве случаев является рубец на матке [1,4].

Анализ последних исследований и публикаций. Современные методы диагностики состояния рубца, возможности непрерывного мониторинга состояния плода и сократительной активности матки в родах, антибиотикопрофилакти-

тика инфекционных осложнений позволяют увеличить число самопроизвольных родов у пациенток с оперированной маткой. Частота естественных родов (ЕР) у женщин с рубцом на матке варьирует в разных странах от 10% до 83%. Работы, посвященные сравнению перинатальных исходов при плановом КС и при ЕР у женщин с рубцом на матке, не выявили достоверных различий, но рандомизированные исследования малочисленны и основаны на малом числе наблюдений [5, 7, 8].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Увеличение числа пациенток с КС в анамнезе увеличивает число оперативных родоразрешений в перспективе, что повышает значимость проблемы выбора метода их родоразрешения при последующей беременности. Расширение практики ведения ЕР у пациенток с оперированной маткой позволяет разорвать этот замкнутый круг, а медицинская, экономическая и психологическая эффективность от успешных родов через естественные родовые пути не вызывает сомнения [2, 3, 6].

Цель исследования: анализ особенностей течения естественных родов у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, определение основных клинико-диагностических критериев, допускающих ведение консервативных родов, и уточнение рекомендаций по их ведению на основании опыта нашего лечебного учреждения.

Изложение основного материала. В СПбГУЗ «Родильный дом №16» в 2014 году всего произошло 6724 родов, в 2015 году – 6811 родов, из них роды у пациенток с рубцом на матке составили 505 (7,5%) и 465 (6,7%) случаев. Был произведен ретроспективный анализ 444 историй родов пациенток акушерского стационара СПбГУЗ «Ро-

дильный дом №16» с рубцом на матке за 2014-2015 годы, родоразрешенных через естественные родовые пути и операций КС. Средний возраст первородящих составил $27,6 \pm 4,7$; повторнородящих – $30,5 \pm 6,2$ лет, ($p \leq 0,05$). Критериями выбора консервативной тактики ведения родов в исследованной группе явились: единственное кесарево сечение в анамнезе, произведенное поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте при отсутствии интра- и послеоперационных осложнений; головное предлежание и средние размеры плода при нормальных размерах таза; расположение плаценты вне зоны рубца и полноценный рубец. Оценку зрелости родовых путей проводили по шкале Бишопа (Bishop score).

Контрольную группу составили 100 пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: 50 первородящих и 50 повторнородящих пациенток с неоперированной маткой, беременность у которых завершилась срочными родами. Средний возраст первородящих составил $27,6 \pm 4,7$; повторнородящих – $30,5 \pm 6,2$ лет, ($p \leq 0,05$). Статистическая обработка полученных результатов произведена с помощью методов непараметрической статистики по критериям Фишера и Хи-квадрат.

Исследованная группа была представлена 444 пациентками с рубцом на матке, завершившими беременность срочными родами, из них: после одной операции КС – 386 (87,0%), после двух операций КС – 49 (10,8%) и после консервативной миомэктомии – 9 (2,2%). Показания к операции КС в анамнезе среди пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути и оперативным путем представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Основные показания к предшествующей операции кесарева сечения.

Показания	Роды			
	Консервативные (n=188)		Оперативные (n =256)	
	n	%	n	%
Слабость родовой деятельности	47	25,0	68	26,6
Гипоксия плода	35	17,5	44	16,5
Тазовое предлежание плода	22	10,3	26	10,1
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)	21	11,2	20	8,0
Клинически узкий таз	19	9,1	8	3,1
Тяжелый гестоз, не поддающийся коррекции	6	3,2	14	5,5
Преждевременное излитие околоплодных вод при незрелых родовых путях	2	1,1	10	4,0
Поперечное, косое положение плода	8	4,1	10	4,0
Выпадение петель пуповины	8	4,1	8	3,1
Макросомия плода	8	4,1	8	3,1
Врожденные пороки развития плода	4	2,1	5	2,0
Экстрагенитальная патология	16	8,1	15	6,0
Рубец на матке	0	0	20	8,0

В исследованной группе ЕР произошли у 188 (42,3%) женщин; операций КС родоразрешены 256 (57,7%): в плановом порядке - 55 (12,4%), в экстренном – у 201 (45,3%) пациенток.

При госпитализации пациенткам производили оценку состояния мягких родовых путей (по Е.Х. Бишопу): «незрелая» и «недостаточно зрелая» шейка матки были определены у 145 (65,9%) беременных, из них 24 (17,0%) родили самостоятельно, 121 (83,0%) - родоразрешены операцией КС. «Зрелую» шейку матки перед родами диагностировали у 77 (34%) пациенток; из них 69 (90,3%) родили самостоятельно, и только 8 (9,7%) родоразрешены операцией КС.

Структура осложнений и оперативных вмешательств при срочных ЕР у пациенток с рубцом

на матке представлена в таблицах 2 и 3. При неполном разрыве матки семи родильницам в экстренном порядке было выполнено чревосечение и ушивание разрывов. Показаниями для ручного обследования полости матки служило послеродовое кровотечение и подозрение на остатки плацентарной ткани.

В контрольной группе большинство первородящих и повторнородящих женщин завершили настоящую беременность родами через естественные родовые пути. Пациентки, родоразрешенные операцией кесарева сечения в обеих группах, были прооперированы преимущественно по экстренным показаниям. Осложнения родов и оперативные вмешательства у пациенток контрольной группы представлены в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

Структура осложнений естественных родов и послеродового периода у пациенток с рубцом на матке и с неоперированной маткой.

Осложнения	Роды с рубцом на матке N= 188		ЕР с неоперированной маткой			
			Первородящие n=50		Повторнородящие n=50	
	n	%	n	%	n	%
ПИОВ, РИОВ	42	22,3	12	24,8	15	30,3
Нарушение сократительной активности матки	0	0	12	23,4	5	9,2
Прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода	6	3,2	3	5,3	3	6,4
Тазовое предлежание плода	7	3,9	0	0	2	4,1
Макросомия плода	20	10,4	6	12,8	16	31,8
Угрожающий разрыв промежности	75	39,8	21	41,3	20	39,4
Разрыв промежности	8	4,4	1	2,1	3	5,4
Неполный разрыв матки.	2	1,0	0	0	0	0
Задержка доли плаценты	12	6,3	4	7,2	3	6,9
Плотное приращение плаценты	8	4,2	2	4,7	0	0
ПОНРП	4	2,2	0	0	0	0
Дистоция плечиков плода	0	0	0	0	2	3,9
Гипотоническое кровотечение.	4	2,1	0	0	1	2,1
Лохиометра	4	2,2	0	0	1	2,3
ПИОВ, РИОВ	42	22,3	12	24,8	15	30,3
Нарушение сократительной активности матки	0	0	12	23,4	5	9,2
Прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода	6	3,2	3	5,3	3	6,4

Таблица 3.

Оперативные вмешательства при естественных родах и в послеродовом периоде у пациенток с рубцом на матке и с неоперированной маткой.

Операции	Роды с рубцом на матке N= 188		ЕР с неоперированной маткой			
			Первородящие n=50		Повторнородящие n=50	
	n	%	n	%	n	%
Эпизиотомия (перинеотомия)	75	40,4	19	38,2	21	42,8
Ручное обследование полости матки	28	14,9	4	8,3%	0	0
Ручное отделение плаценты и выделение последа	8	4,4	3	5,2%	0	0
Вакуумэкстракция плода	2	2,4	1	2,3	2	4,3
Чревосечение. Ушивание разрыва матки.	1	1,0	0	0	0	0
Инструментальное обследование полости матки в послеродовом периоде	0	0	0	0	4	7,1

У 256 пациенток с рубцом на матке, родоразрешенных операцией КС, основными осложнениями беременности и родов были: преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) – у 111 (43,2%); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – у 6 (2,3%); нарушение сократительной активности матки у 23 (9,1%); хронической прогрессирующей гипоксией плода – у 48 (18,7%); макросомия плода – у 13 (5,3%); тяжелый гестоз – у 8 (3,2%); тазовое предлежание плода – у 13 (5,4%); поперечное и косое положение плода – у 8 (3,2%); несостоятельность рубца на матке – у 18 (7,1%), истинное вращение плаценты у 2 (1,0%).

Средний объем кровопотери у пациенток исследованной группы при ЕР составил $245 \pm 6,7$ ml, при операции КС – $572 \pm 9,3$ ml ($p \leq 0,05$). Среднее число койко-дней после ЕР составило $5,3 \pm 1,2$, после КС – $6, \pm 1,6$ ($p \leq 0,05$). В контрольной группе средний объем кровопотери в родах составил: у первородящих – $242 \pm 5,4$ ml, у повторнородящих – $248 \pm 7,5$ ml, а среднее число койко-дней после родов – $4 \pm 0,9$ ($p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов. Таким образом, основные показания к предыдущей операции КС у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути и оперативным путем были представлены в основном: слабостью родовой деятельности, прогрессирующей гипоксией плода, тазовым предлежанием плода и ПОНРП. У 188 (42,3%) пациенток с рубцом на матке последняя беременность завершилась родами через естественные родовые пути, у 256 (57,7%) – операцией КС.

Состояние мягких родовых путей явилось значимым признаком для прогнозирования метода родоразрешения пациенток с оперированной маткой: при определении «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейке матки в момент госпитализа-

ции у 145 пациенток только 24 (17%) были родоразрешены через естественные родовые пути, а большинство – операцией кесарева сечения. Среди 77 пациенток, поступивших для родоразрешения со «зрелой» шейкой матки, 69 (90,3%) родили через естественные родовые пути, остальные – оперативным путем.

Большинство родов у пациенток с рубцом на матке завершилось без осложнений. Среди осложнений, сопровождавших естественные роды, преобладали: преждевременное излитие околоплодных вод, макросомия плода, угрожающий разрыв промежности. Осложнения, связанные с наличием рубца на матке, были представлены: разрывом матки по рубцу, плотным прикреплением плаценты; ПОНРП в конце второго периода родов. Наиболее частыми оперативными вмешательствами при ведении родов через естественные родовые пути явились: эпизиотомия и ручное обследование полости матки, причем показаниями для последнего служили послеродовое кровотечение и подозрение на задержку доли плаценты.

Сравнительный анализ течения консервативных родов у пациенток с оперированной маткой и первородящих и повторнородящих с неоперированной маткой показал, что наиболее частые осложнения во всех трех группах были представлены: ПИОВ, угрожающим разрывом промежности, крупным плодом, задержкой доли плаценты. Оперативные вмешательства в родах и в послеродовом периоде были представлены: эпизиотомией, ручным обследованием полости матки, вакуумэкстракцией плода.

У пациенток с рубцом на матке, родоразрешенных операцией КС, среди осложнений преобладали: ПИОВ; нарушение сократительной активности матки; хроническая прогрессирующая гипоксия плода. ПОНРП и развитие несостоя-

тельности рубца на матке послужили показанием к оперативному завершению родов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что роды через естественные родовые пути у пациенток с рубцом на матке являются относительно безопасной альтернативой повторной операции КС.

Осложнения консервативных родов у пациенток с оперированной и с неоперированной маткой представлены в основном: ПИОВ, угрожающим разрывом промежности, крупным плодом, задержкой доли плаценты; а среди оперативных вмешательств в родах и в послеродовом периоде преобладали: эпизиотомия, ручное обследование полости матки, ручное отделение плаценты и выделение последа, вакуумэкстракция плода. По частоте и структуре осложнений и оперативных вмешательств течение естественных родов у паци-

енток с рубцом на матке достоверно не отличалось от течения родов у первородящих женщин с неоперированной маткой.

Благополучный прогноз естественных родов у пациенток с оперированной маткой в значительной мере зависит от степени зрелости шейки матки к моменту родоразрешения и состояния рубца на матке.

Роды через естественные родовые пути у пациенток с рубцом на матке сопряжены с определенными перинатальными рисками, в связи с чем ведение их требует постоянного наблюдения за сердечной деятельностью плода и характером родовой деятельности на протяжении родов.

Наличие рубца на матке не является показанием для обязательной операции ручного обследования матки в раннем послеродовом периоде.

Список литературы:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1088 с. - (Серия "Национальные руководства").
2. Роды через естественные родовые пути с рубцом на матке [Текст]: клинические протоколы / Н. В. Вартапетова, Е. В. Бугаев, И. Р. Веккер и др.; руководитель группы Н. В. Вартапетова - 3-е изд. - М.: Проект «Мать и дитя», 2008. - с. 127 - 133
3. Bangal VB, Giri PA, Shinde KK, Gavhane SP Vaginal birth after cesarean section. Department of Obstetrics and Gynaecology, Rural Medical College and Pravara Rural Hospital of Pravara Institute of Medical Sciences, (Deemed University) Loni, Maharashtra, India. N Am J Med Sci. 2013 Feb;5(2):140-4. doi: 10.4103/1947-2714.107537.
4. Brill Y, Windrim R. Vaginal birth after Caesarean section: review of antenatal predictors of success. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. Am J Obstet Gynaecol Can. 2003 Apr;25(4):275-86.
5. Chaillot N, Bujold E, Dubé E, Grobman WA. Validation of a prediction model for vaginal birth after caesarean. Research Centre of Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Montreal QC. Am J Obstet Gynaecol Can. 2013 Feb;35(2):119-24.
6. Dodd J.M., Crowther C.A., Huertas E., Guise J.M., Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (12): CD004224.
7. Fagerberg MC, Marsal K, Källen K. Neonatal outcome after trial of labor or elective cesarean section in relation to the indication for the previous cesarean delivery Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92:1151–1158.;
8. Gupta P, Jahan I, Jograjiya GR. Is vaginal delivery safe after previous lower segment caesarean section in developing country. Niger Med J. 2014 May; 55(3):260-58.

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.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF EPILEPSY IN POSTSTROKE PATIENTS.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

Summary: To investigate the clinical features of epilepsy which developed in case of cerebrovascular pathology there were examined 55 patients at the age of 18 to 79 years. Specific features of the development of post-stroke epilepsy patients after ischemic brain damage were found. In the overwhelming majority in this group showed a prevalence of focal seizures, and the prevalence of cortical localization of ischemic lesions. Time has also been associated clinical manifestations of epileptic seizures with pathogenic subtype of ischemic

stroke. In order to develop appropriate treatment algorithm, it is advisable to carry out a comprehensive examination of patients with the use of modern instrumental methods.

Key words: epilepsy, type of seizures, diagnostic, cerebrovascular pathology, antiepileptic therapy

Аннотация: Для исследования клинических особенностей эпилепсии, развившейся в условиях цереброваскулярной патологии, обследовано 55 пациентов, в возрасте от 18 до 79 лет. Выявлены специфические особенности развития постинсультной эпилепсии у больных после ишемического поражения головного мозга. В подавляющем большинстве в данной группе наблюдалось преобладание фокальных приступов и превалирование корковой локализации очагов ишемии. Установлена также связь времени клинической манифестации эпилептических припадков с патогенетическим подтипом ишемического инсульта. Для выработки адекватного алгоритма лечения целесообразно проводить комплексное обследование больных с использованием современных инструментальных методов.

Ключевые слова: эпилепсия, типы припадков, диагностика, цереброваскулярная патология, антиэпилептическая терапия.

Постановка проблемы: Цереброваскулярные заболевания – один из самых частых факторов риска развития симптоматической эпилепсии. Инсульт ассоциирован с повышенным риском развития как эпилептических припадков, так и эпилептического статуса [1]. Считается, что 30% впервые диагностированных эпилептических припадков у пациентов старше 60 лет возникают после перенесенного инсульта [2, 3].

Анализ последних исследований и публикаций. По данным разных авторов, частота развития эпилептических припадков у больных, перенесших инсульт, колеблется в широком диапазоне 2–41,8% [4]. Обычно различают ранние припадки, которые возникают в течение 7–14 дней после инсульта, и поздние припадки, возникающие более чем через 14 дней [1]. В современной литературе имеется достаточное количество публикаций [5–11], посвященных сосудистой эпилепсии, в первую очередь постинсультной эпилепсии, в меньшей степени эпилепсии, развившейся в условиях хронической ишемии головного мозга. Сосудистая эпилепсия характеризуется наличием по крайней мере двух, неспровоцированных припадков, возникших не ранее одной недели после инсульта, при доказанной взаимосвязи между эпилепсией и инсультом [1, 12]. Кроме того, хорошо известно, что длительная терапия как более старыми, так и новыми противоэпилептическими препаратами приводит к увеличению риска развития атеросклероза [13].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В доступной литературе недостаточно данных о влиянии подтипа инсульта на тип, развивающихся в дальнейшем, эпилептических припадков.

Формулирование целей статьи: исследование клинических особенностей эпилепсии, развившейся в условиях цереброваскулярной патологии, с учетом клинических, функциональных и нейровизуализационных показателей.

Изложение основного материала. Нами обследовано 48 пациентов (23 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 79 лет, страдающих цереброваскулярной патологией с различными типами эпилептических припадков. Среди них 22,9% составляли пациенты, перенесшие ишемический ин-

сульт, 50% составляли больные, перенесшие геморрагический инсульт, 27,1% — больные, страдающие хронической ишемией головного мозга.

Обследование больных проводилось в условиях неврологического стационара Городской клинической больницы №6 г. Бишкек. Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Инструментальные исследования (КТ, МРТ) выполнялись в межприступном периоде.

В исследуемой группе патогенетические подтипы 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%, ишемическая болезнь сердца (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 дебюте 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 1.

Табл. 1. Частота различных типов припадков в зависимости от этиологического фактора сосудистой эпилепсии.

Тип приступов	<i>Ишемический инсульт</i>	<i>Хроническая ишемия мозга</i>	<i>Геморрагический инсульт</i>
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 симптоматических эпилепсиях, а также тем фактом, что это единственный противоэпилептический препарат, обеспечиваемый государством в настоящий момент. Причем среднесуточные дозы карбамазепина составили 200 и 400мг в 85% случаев и не являются адекватными, что может вести к псевдорезистентности. Хотя в настоящее время в клинической практике для пациентов пожилого возраста с наличием коморбидных состояний показаны и с успехом широко используют такие антиконвульсанты, как топирамат, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, габапентин. В нашем исследовании только 2,1% пациентов получали ламотриджин, что можно объяснить недоступностью этих препаратов в нашей стране.

Выводы из данного исследования и перспективы. Таким образом, у больных с эпилептическими припадками, развившимися на фоне ишемического поражения головного мозга, установлена связь времени клинической манифестации эпилептических припадков с патогенетическим подтипом ишемического инсульта, преобладанием фокальных приступов как у больных с острой ишемией, так и при хронической ишемии головного мозга, и превалирование корковой локализации очагов ишемии. Для выработки адекватного алгоритма лечения целесообразно проводить комплексное обследование больных с использованием современных инструментальных методов, позволяющих получить информацию о состоянии морфологии церебральных структур, ангиоархитектоники, функциональном состоянии больших полушарий и ствола головного мозга, тоне мозговых сосудов и состоянии регуляторных механизмов мозгового кровообращения.

Список литературы.

1. Thiriaux A. What does “vascular epilepsy” mean? *Epilepsies* 2010 ; 22 (4) : 255-7. DOI : 10.1684/epi.2010.0346
2. Forsgren L., Bucht G., Eriksson S. et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia* 1996; 37:224—9.
3. Ferro J., Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging*. 2004;21(10):639-53
4. Данилова Т.В., Хасанова Д.Р., Камалов И.Р. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение. *Журнал неврология, нейропсихология и психосоматика*, №1, 2012. С. 82 -87.
5. Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б. и др. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве. *Журн неврол и психиат* 1999; 99: 10: 4—8.
6. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журн неврол и психиат* 2006; 106: 1: 3.
7. Burn J., Dennis M., Bamford J. et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315: 1582—1587.
8. Camilo O., Darry D., Goldstein B. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; 7: 1769—1775.
9. Vercueil L. Seizure and epilepsy after stroke. *Presse Med.* 2007 Jan;36(1 Pt 2):176-81.
10. Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M. *Acta N Scand* 1986; 74: 409—415.
11. Silverman I.E., Restregpo L., Mathews G.C. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195—201.
12. Якунина А. В., Повереннова И. Е. Сосудистая эпилепсия. *Медицинский вестник*. - 2011. - № 33, 25 - С. 14.
13. Kim D.W., Lee S.Y, Shon Y.M., Kim J.H. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):e146-9. doi: 10.1111/epi.12338.

Lasachko S. A.

candidate of medicine, docent

Donetsk Regional Center of Maternal and Child Welfare,

Department of Mammology, head of the department

Holodnyak T. I.

candidate of medicine

Donetsk National Medical University

Department of internship and postgraduate education

Department of Obstetrics and Gynecology, associate professor

Ласачко Светлана Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент

Донецкий Региональный Центр Охраны Материнства и Детства

отделение маммологии, заведующая отделением

Холодняк Татьяна Игоревна

кандидат медицинских наук,

Донецкий Национальный Медицинский Университет,

Факультет интернатуры и последипломного образования,

кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент

FEATURES OF THE STATUS OF BREAST AND THYROID GLAND PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH SPONTANEOUS MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER IN MEDICAL HISTORY.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПОТЕРЕЙ ЖЕЛАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ В АНАМНЕЗЕ.

Summary: The data on the status of the thyroid and mammary glands on the results of a survey 412 patients of reproductive age with spontaneous abortion in the first trimester in medical history were presented. Dishormonal breast diseases were diagnosed in 69.5% of women. They development was regarded as a remote negative consequences of spontaneous abortion. Pathology of the thyroid gland (according to screening) - in 68.2% of patients in this category. The necessity of such screening was justified.

Key words: spontaneous abortion, thyroid gland, dishormonal breast diseases, iodine deficiency, hypothyroidism.

Аннотация: Представлены данные о состоянии щитовидной и молочных желез по результатам обследования 412 пациенток репродуктивного возраста с самопроизвольным абортom в первом триместре в анамнезе. Дисгормональные заболевания молочных желез диагностированы у 69,5% женщин. Развитие ДЗМЖ расценивается как отдаленное негативное последствие выкидыша. Патология щитовидной железы (по данным скрининга) – у 68,2% пациенток данной категории. Обоснована необходимость такого скрининга.

Ключевые слова: самопроизвольный аборт, щитовидная железа, дисгормональные заболевания молочной железы, йоддефицит, гипотиреоз.

Постановка проблемы. Нарушения репродуктивного здоровья женщины часто приводят к развитию патологических состояний молочных желез (МЖ). Это обусловлено тем, что МЖ являются органами репродуктивной системы и находятся под влиянием гормонов гипофиза, щитовидной железы (ЩЖ), надпочечников и других биологически активных факторов. Патогенетические механизмы такой взаимосвязи изучены недостаточно, данные противоречивы.

Анализ последних исследований и публикаций. Согласно исследованиям ряда авторов, частота сочетанной патологии МЖ и гениталий достигает 76–97,8 % [1, 8]. Неопухольевые заболевания молочных желез (МЖ) сегодня являются чрезвычайно распространенными среди женщин и диагностируются в репродуктивном возрасте, согласно данным литературы, примерно у 30% [4, 5,

9]. Своевременная диагностика, лечение и профилактика этих заболеваний являются очень важными по ряду причин. Во-первых, результаты экспериментальных, клинических и морфологических исследований демонстрируют повышенный риск злокачественной трансформации эпителия МЖ на фоне доброкачественных гиперпролиферативных изменений [7, 10]. Во-вторых, узловые формы дисплазии МЖ, которые требуют оперативного лечения, являются частой причиной временной нетрудоспособности, а в послеродовом периоде приводят к нарушению лактационной функции. На фоне таких нарушений репродуктивного здоровья, как бесплодие, невынашивание беременности, нарушения менструального цикла, гинекологические заболевания, частота заболеваний МЖ увеличивается в несколько раз [3, 11]. Многие исследования также указывают на взаимосвязь

нарушений репродуктивного здоровья, невынашивания беременности и патологических состояний МЖ [12, 13, 16].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В литературе не описано отделенное влияние спонтанного аборта на состояние МЖ. Не изучалась частота патологии ЩЖ у женщин с потерей беременности в анамнезе и дисгормональными заболеваниями МЖ. Отсутствуют рекомендации и протоколы по реабилитации таких пациенток и профилактике дисгормональных заболеваний после выкидыша.

Целью данного исследования было изучение состояния щитовидной и молочных желез у женщин репродуктивного возраста с потерей беременности в первом триместре в анамнезе.

Изложение основного материала.

Материал и методы. Нами был выполнен детальный опрос при помощи специально разработанной анкеты и обследование 412 женщин репродуктивного возраста с потерей беременности в первом триместре в анамнезе. У 286 (69,5%) из них диагностированы дисгормональные заболевания молочных желез (ДЗМЖ), эти женщины составили основную группу. У 126 женщин (30,5%) патологические изменения МЖ отсутствуют, они составили группу сравнения. Контрольная группа – 147 условно здоровых женщин, у которых отсутствуют репродуктивные потери (РП) в анамнезе, не было выявлено патологии МЖ и отсутствуют жалобы со стороны МЖ.

Критерии исключения из исследования: 1) злокачественные новообразования любой локализации в настоящее время или в анамнезе; 2) беременность; 3) наличие тяжелой (инвалидизирующей) соматической патологии.

Проводилось анкетирование, полное клиническое обследование, включая осмотр и пальпацию МЖ и гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Маммография выполнялась всем женщинам старше 40 лет и по показаниям с 35 лет. УЗИ ЩЖ и МЖ проводили на аппарате “Siemens G 50” (Германия) с использованием серой шкалы и линейного датчика с частотой 10 МГц в соответствии с общепринятой методикой в реальном масштабе времени. Выполняли цитологическое исследование (ЦИ) отделяемого из сосков и материала, полученного при тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии (ТАБ) [9].

Гормональное исследование включало определение тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободных фракций тироксина (Т₄, FT₄) и трийодтиронина (Т₃, FT₃), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО); антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) – радиологическим и иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирм “Instar” (США), “Amerham” (Великобритания), “Sea Ire Sorin” (Франция). Кровь для исследования брали из локтевой вены в 8-9 часов утра натощак. Определение содержания гормонов в сыворотке крови выполняли строго по инструкциям, прилагавшимся фирмой-производителем реактивов для каждого гормона в отдельности.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток основной группы был $34,0 \pm 0,4$ лет, группы сравнения $32,7 \pm 0,6$ лет, контрольной – $32,9 \pm 0,5$ лет ($p > 0,05$).

Детальный анализ репродуктивного анамнеза не выявил достоверных отличий между группами в отношении количества родов. Подавляющее большинство женщин во всех группах рожали один раз. Также не зарегистрировано разницы в возрасте на момент первых родов. В основной группе этот показатель был $24,6 \pm 0,4$, в группе сравнения $24,0 \pm 0,6$, в контроле $24,2 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). Однако, искусственное прерывание беременности имели в анамнезе достоверно больший процент женщин основной группы (43,0%) сравнительно с контролем (29,3%, $p < 0,05$). Также достоверно больше женщин основной группы имели в анамнезе внематочную беременность (8,4%, в контроле 2,7%, $p < 0,05$). Достоверных отличий по этим показателям между группой сравнения и контролем, а также между основной и группой сравнения мы не зарегистрировали.

ДЗМЖ диагностированы у 69,5% (286 из 412) женщин репродуктивного возраста с потерей беременности в первом триместре в анамнезе. Структура нозологических форм ДЗМЖ выглядит следующим образом: 239 (83,6%) женщин с дисплазией молочных желез (ДМЖ), 23 пациентки с мастодинией – 8,0%, галакторея – 24 человека, или 8,4%.

Пациентки с ДМЖ по форме заболевания распределились следующим образом (рисунок 1): кистозная форма – 31,0% (74 женщины), железистая ДМЖ – 19,2% (46 женщин); фиброзная – 5,0% (12 человек), смешанная – 44,8% (107 пациенток).

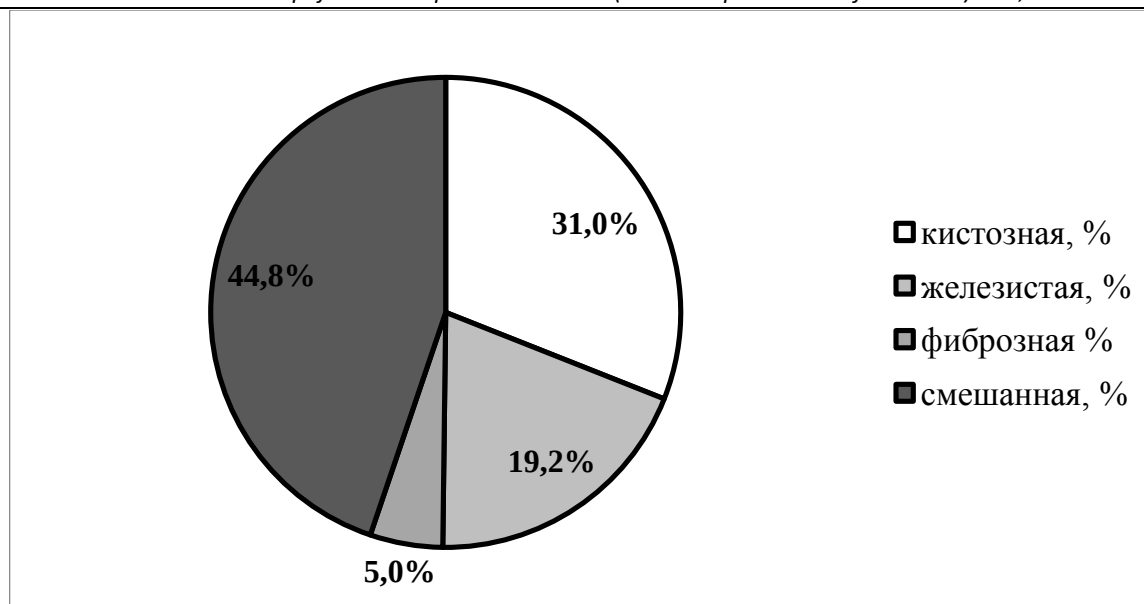


Рисунок 1. Распределение женщин с ДМЖ по клинко-морфологическим формам заболевания.

Оценка степени выраженности ДМЖ по данным пальпации выглядит следующим образом: у 61 пациентки (25,5 %) незначительно выраженная дисплазия, 115 (48,1 %) – умеренно выраженная, 63 (26,4 %) – узловая форма.

Продолжительность ДЗМЖ в основной группе в среднем составила $2,9 \pm 0,1$ лет. При этом средняя продолжительность дисплазии оказалась $3,0 \pm 0,1$ лет, мастодинии – $2,6 \pm 0,3$ лет. Наименьшая средняя продолжительность заболевания оказалась у женщин с галактореей: $2,2 \pm 0,2$ лет, что досто-

верно меньше, чем всех ДЗМЖ ($p=0,007$) и дисплазии ($p=0,003$). Интересно, что среднее время после спонтанного аборта (СА) составило в основной группе $3,3 \pm 0,1$ лет. Мы считаем, что появление ДЗМЖ через определенное время после потери желанной беременности можно расценивать как отдаленное негативное последствие СА.

Мы выполнили детальный анализ жалоб со стороны МЖ среди женщин основной группы. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Жалобы со стороны МЖ в основной группе

Жалобы \ Группа, подгруппа, N		ДЗМЖ все, N=286	ДМЖ, N=239	Мастодиния, N=23	Галакторея, N=24
Боль, нагрубание МЖ	Наличие боли и нагрубания	132 (46,2%) ²	101 (42,3%) ²	23 (100,0%) ^{1,3}	8 (33,3%) ²
	Не связаны с МЦ	23 (8,0%)	18 (7,5%) ²	3 (13,0%)	2 (8,3%)
	За 7 и меньше дней	62 (21,7%) ²	46 (19,2%) ²	13 (56,5%) ^{1,3}	3 (12,5%) ²
	Больше чем за 7 дней	47 (16,5%)	37 (15,6%)	7 (30,5%)	3 (12,5%)
Уплотнения		64 (22,4%)	57 (23,8%)	3 (13,0%)	4 (16,7%)
Выделения из сосков		31 (10,8%) ³	21 (8,8%) ³	3 (13,0%)	7 (29,2%) ¹
Отсутствие жалоб		107 (37,4%) ²	100 (41,8%) ²	0 (0,0%) ^{1,3}	7 (29,2%) ²

Примечания:

- ¹-различие с показателями группы ДЗМЖ все достоверно, $p<0,05$,
- ²- различие с показателями подгруппы мастодиния достоверно, $p<0,05$,
- ³- различие с показателями подгруппы галакторея достоверно, $p<0,05$

Наиболее частой жалобой были боль и нагрубание МЖ (46,2%). Даже в подгруппе галакторея доля женщин, обративших внимание на боль (33,3%), оказалась больше, чем доля тех, кто обратил внимание на наличие выделений из сосков (29,2%). Лишь 8,0% женщин основной группы отрицали циклический характер боли, подавляющее большинство во всех подгруппах указали на связь болевого синдрома с менструальным циклом. Наибольшей эта связь была в подгруппе мастодинии, наименьшей – в подгруппе галакторея

(таблица 1). Не имели жалоб на момент обследования 37,3% женщин с ДЗМЖ.

Выделения из сосков при объективном осмотре обнаружены у 58 (20,3%) пациенток (таблица 2). У большинства это были молозивные выделения – 79,3%, 36,2% - серозно-бурые. Количественная оценка показала, что доли женщин со скудным, умеренным и обильным отделяемым из сосков примерно равны (37,9%. 27,6%, 34,5% соответственно).

При морфологическом исследовании выделений из сосков оказалось, что признаки пролифера-

ции присутствовали в 1,7%. У 19,0% пациенток в материале присутствовали клетки эпителия МЖ без признаков пролиферации, у остальных характер отделяемого молозивный.

Анализ морфологического исследования биоптатов представлен следующим образом: клетки крови, аморфная масса, жировые капли - 24,3%, клетки эпителия протоков, выстилки кисты без пролиферации - 37,8%, клетки эпителия протоков, выстилки кисты с признаками пролиферации - 37,8%.

При анализе ультразвукографической характеристики МЖ пациенток в исследуемых группах мы обнаружили кисты у 37,7% женщин. Среднее число кист составило $3,7 \pm 0,3$, средний диаметр кист - $9,6 \pm 0,5$ мм.

После сбора анамнеза и заполнения анкет информация о наличии патологии ЩЖ имела место у 50 (17,5%) пациенток основной, 22 (17,5%) группы сравнения и 20 (13,6%) в контроле. В структуре патологии преобладал аутоиммунный тиреоидит (АИТ): 52,0%, 59,1%, 35,0% соответственно. На втором месте, согласно диагноза эндокринолога, - диффузный зоб (30,0%, 31,8%, 20,0% соответственно). На этом этапе существенной (статистически достоверной) разницы между группами установлено не было.

После дополнительного обследования (УЗИ и лабораторное) показатель «патология ЩЖ» увеличился в несколько раз и составил 68,2% у женщин репродуктивного возраста с СА в анамнезе. При этом в основной группе - 72,4%, в группе сравнения - 45,2%, и 29,9% в контроле. Показатель основной группы был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и в контроле ($p < 0,001$). Показатель группы сравнения также оказался достоверно выше, чем в контроле ($p = 0,01$).

С целью оценки необходимости проведения скринингового обследования ЩЖ у пациенток с СА в анамнезе мы выполнили его женщинам всех групп в нашем исследовании. По данным УЗИ ЩЖ (обследовано 94,8% пациенток), патологические изменения зарегистрированы у большинства женщин основной группы - 67,9%, что достоверно больше, чем в двух других группах: у 41,2% пациенток группы сравнения, в то время как в контроле - у 29,7% (таблица 2).

Кроме того, установлено достоверно больший объем ЩЖ у женщин с СА в анамнезе в сравнении с контрольной группой. Достоверное различие с контролем доказано также для показателей «наличие узловых изменений», «увеличение ЩЖ» и «эхографические признаки АИТ» в основной группе

Таблица 2.

Особенности состояния ЩЖ обследованных женщин по данным УЗИ

Группа, N	Объем, $M \pm m$, см ³	Наличие узловых изменений, n (%)	Все диффузные изменения, n (%)	Признаки АИТ n (%)	Увеличена, n (%)	Норма n (%)
Основная, N=273	$11,5 \pm 0,2^*$	50 (18,3%)*	132 (48,4%)*,***	30 (11,0%)*	26 (9,5%)*	93 (34,1%)*,***
Сравнения, N=119	$10,2 \pm 0,2^*$	15 (12,6%)*	30 (25,2%)	6 (5,0%)	5 (4,2%)	70 (58,8%)
Контроль, N=138	$9,2 \pm 0,2$	7 (5,1%)	21 (15,2 %)	4 (2,9%)	2 (1,4%)	97 (70,3%)

Примечания:

1. * - различие с показателями контрольной группы достоверно, $p < 0,05$,
2. ** - различие с показателями группы сравнения достоверно, $p < 0,05$.

После дополнительного обследования наличие антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (суммарно) зарегистрировано у 42 (24,7%) из 170 обследованных пациенток основной группы, у 12 (14,5%) из 83 в группе сравнения и в 10 (11,5%) случаях в контроле (N=87). Математически достоверной разницы между основной группой и сравнения, а также между группами сравнения и контрольной относительно этого показателя не установлено. В основной группе больных с содержанием АТ выше референтных значений нормы оказалось достоверно больше, чем в контроле

($p = 0,01$). Кроме того, достоверную разницу между основной и контрольной группами также доказано отдельно для АТ к тиреопероксидазе: 36 (21,2%, N=170) против 9 (10,3%, N=87), $p = 0,03$.

Анализ показателей йодурии продемонстрировал, что в основной группе йоддефицит имел место достоверно чаще, чем в контроле и в группе сравнения, преимущественно за счет легкого йоддефицита (таблица 3). В отношении показателей умеренного йоддефицита разница не найдена, а показатели йодурии, характерные для тяжелой степени йодного дефицита, были единичные.

Показатели йодурии у женщин исследуемых групп				
Группа, N	Наличие йоддефицита n (%)	Легкий (50-99 мкг/л) n (%)	Умеренный (20-49 мкг/л) n (%)	Тяжелый (меньше 20 мкг/л) n (%)
Основная, N = 161	121 (75,2%)*,**	94 (58,4%)*,**	22 (13,7%)	5 (3,1%)
Сравнения, N = 46	25 (54,3%)	16 (34,8%)	8 (17,4%)	1 (2,2%)
Контроль, N = 43	19 (44,2%)	15 (34,9%)	4 (9,3%)	0 (0,0%)

Примечания:

1. * - разница с показателями контрольной группы достоверна, $p < 0,05$,
2. ** - разница с показателями группы сравнения достоверна, $p < 0,05$.

Интересно, что, по данным опроса, йодированную соль или препараты йода применяли лишь 46 (16,1%) женщин основной группы, 15 (11,9 %) группы сравнения и 14 (9,5 %) в контроле. Из них - по рекомендации эндокринолога 9 (19,6 %), 4 (26,7 %) и 1 (7,1 %) соответственно по группам. Медиана йодурии у тех, кто проводил профилактику йоддефицита, была в пределах нормы во всех группах: $164,6 \pm 12,2$ мкг/л, $223,6 \pm 25,5$ мкг/л и $183,9 \pm 21,2$ мкг/л соответственно (рисунок 2).

У тех же, кто не употреблял йодированную соль или препараты йода, медиана йодурии была $71,3 \pm 3,3$ мкг/л в основной группе, $102,6 \pm 13,2$ мкг/л в группе сравнения и $131,8 \pm 15,5$ мкг/л в контроле. Показатель основной группы достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,03$) и в контроле ($p=0,0006$). Достоверной разницы между группой сравнения и контролем не установлено.

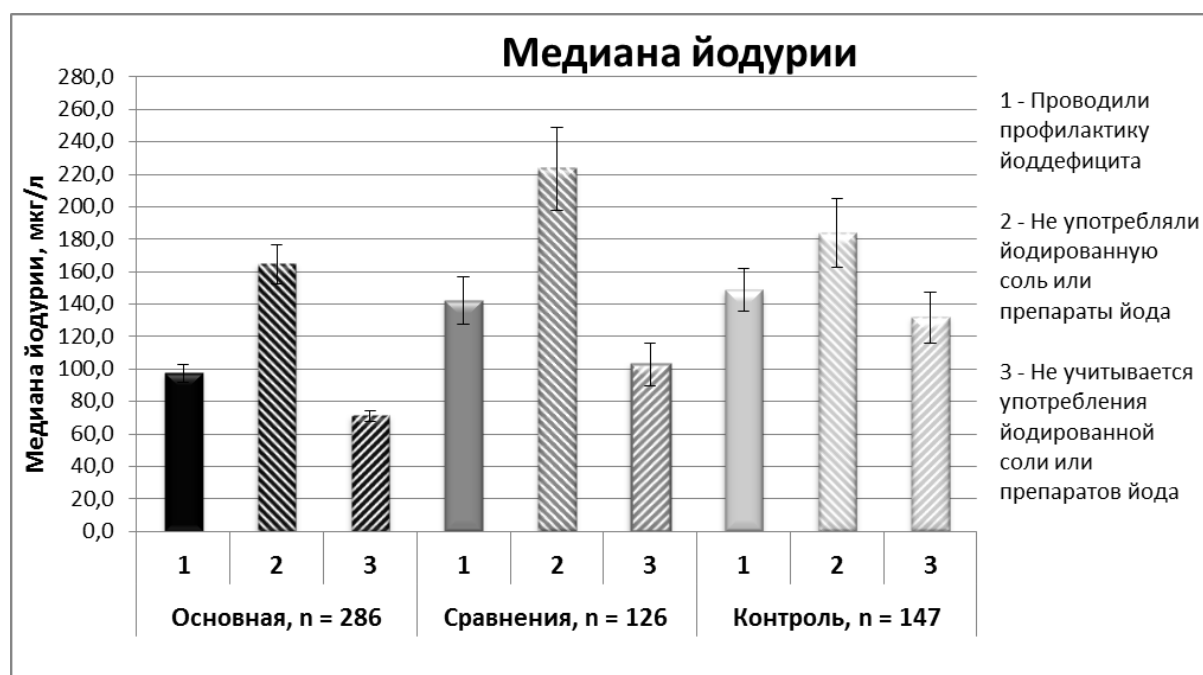


Рисунок 2. Медиана йодурии у обследованных женщин.

В целом, без учета употребления йодированной соли или препаратов йода, медиана йодурии в группах следующая: $97,4 \pm 5,3$ мкг/л в основной, $142,1 \pm 14,7$ мкг/л в группе сравнения и $148,8 \pm 12,9$ мкг/л в контроле. Показатель основной группы достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p=0,006$) и в контроле ($p=0,0005$). Различий между группами сравнения и контролем не установлено.

Таким образом, для основной группы оказался характерным более низкий показатель йодурии и больший процент женщин с йодным дефицитом, преимущественно за счет легкой степени.

При изучении гормональных показателей функции ЩЖ в исследуемых группах мы обнаружили ряд закономерностей (таблица 4). Средняя арифметическая показателя ТТГ в основной группе достоверно превышала показатель как контроля (в 1,4 раза), так и группы сравнения (в 1,25 раза), при этом оставаясь в пределах нормальных референтных значений. Средняя арифметическая показателя уровня общего Т3 также достоверно превышала показатели как контрольной, так и группы сравнения.

Показатель FT3 в основной группе достоверно выше такового в контроле. Что касается FT4, то

в основной группе он был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Согласно некоторым данным, более ранняя диагностика латентного гипотиреоза возможна при помощи подсчета коэффициента FT3/FT4 [12, 13]. В нашем исследовании в основ-

ной группе данный коэффициент был достоверно выше, чем в группе сравнения и в контроле. Мы не обнаружили достоверных отличий между группой сравнения и контролем ни по одному из показателей.

Таблица 4 (часть 1)

Показатели тиреоидного статуса в исследуемых группах

Группа, подгруппа, N	ТТГ		Т3		Т4	
	n	M±m (мкМЕ/мл)	n	M±m (нмоль/л)	n	M±m (нмоль/л)
Основная, N= 286	179	2,0±0,1***	83	2,7±0,1***	94	72,9±17,9
Сравнения, N=126	85	1,6±0,1	30	1,9±0,1	32	74,1±7,1
Контроль, N =147	97	1,4±0,1	40	1,9±0,1	41	78,0±4,8

Примечания:

1. * - разница с показателями контрольной группы достоверна, $p<0,05$,
2. ** - разница с показателями группы сравнения достоверна, $p<0,05$.

Таблица 4 (часть 2).

Показатели тиреоидного статуса в исследуемых группах

Группа, подгруппа, N	FT3		FT4		FT3/FT4	
	n	M±m (нмоль/л)	n	M±m (пмоль/л)	n	M±m
Основная, N= 286	122	4,6±0,2*	146	13,4±0,3*	119	0,42±0,0***
Сравнения, N=126	74	4,3±0,2	74	18,2±2	72	0,3±0,0
Контроль, N =147	75	4,1±0,1	76	18,2±2,9	62	0,29±0,0

Примечания:

1. * - разница с показателями контрольной группы достоверна, $p<0,05$,
2. ** - разница с показателями группы сравнения достоверна, $p<0,05$.

Согласно данным литературы, наиболее частым нарушением функции ЩЖ является гипотиреоз. Признаками гипотиреоза являются следующие: манифестного – одновременное повышение ТТГ и снижение свободного Т4; скрытого (латентного) – повышение ТТГ на фоне нормальных показателей FT4 [16]. При изучении показателей уровня гормонов ЩЖ в сыворотке крови мы обнаружили ряд закономерностей касательно особенностей функции ЩЖ в исследуемых группах. В основной группе достоверно выше была доля пациенток с повышенным уровнем ТТГ в сравнении с контролем: 15,6% против 4,1% ($p<0,001$). В группе сравнения этот показатель был 7,1%, статистически достоверная разница с контролем или с основной группой на данном количестве наблюдений отсутствует. Кроме того, в основной группе достоверно большим, чем в контроле, был процент случаев, где показатель FT4 был ниже нормы: 12,3% против 3,9% ($p=0,04$). В группе сравнения этот показатель составил 10,8%, достоверных отличий с другими группами нет. Также достоверно большим оказался в основной группе процент пациенток с превышающим верхнюю границу нормы

FT3: 13,9%, в то время как в контрольной группе таких пациенток не было, $p<0,001$.

Доля пациенток с наличием гипотиреоза в основной группе (19,1%) оказалась выше по сравнению с контролем (5,3%) в 3,6 раза, $p<0,05$, и в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения (7,1%, $p<0,05$). Мы не обнаружили достоверной разницы между группами касательно числа пациенток с наличием манифестного гипотиреоза, однако в отношении скрытого гипотиреоза достоверные отличия подтверждены как между основной и контрольной группами, так и между основной и группой сравнения. Количество пациенток с латентным гипотиреозом в основной группе (15,6%) превышало аналогичные показатели групп сравнения (4,3%) и контроля (5,3%) в 3,6 и 2,9 раза соответственно, $p<0,05$.

Выводы и предложения. Таким образом, у 69,5% женщин репродуктивного возраста с СА в анамнезе диагностированы ДЗМЖ. Средняя продолжительность заболевания МЖ в основной группе составила в среднем $2,9 \pm 0,1$ лет. При этом среднее время после СА составило в основной группе $3,3 \pm 0,1$ лет, что позволяет расценивать

ДЗМЖ как отдаленное негативное последствие СА.

Патология ЩЖ по данным скрининга обнаружена у 68,2% пациенток данной категории, причем в группе пациенток с ДЗМЖ и СА в анамнезе доля патологии ЩЖ оказалась чрезвычайно высокой – 72,4%, что существенно выше (в 2,4 раза) в сравнении с контролем ($p < 0,001$), и в 1,6 раза выше по сравнению с группой женщин, имевших СА в анамнезе, но без патологии МЖ ($p < 0,001$). Проведение целенаправленного обследования увеличило данный показатель в основной группе более чем в 4 раза по сравнению с данными, полученными только при сборе анамнеза.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии патологии ЩЖ на развитие ДЗМЖ у пациенток с СА в анамнезе. В первую

очередь в патогенезе данных нарушений имеет значение йодный дефицит, АИТ и развивающийся у части пациенток на этом фоне латентный гипотиреоз.

Учитывая столь высокие показатели патологии ЩЖ в основной группе, считаем обоснованным и целесообразным проведение обследования состояния и функции ЩЖ в качестве скрининга для этой категории пациенток.

Пациентки после потери желанной беременности составляют группу риска по развитию ДЗМЖ. Перспективным является дальнейшее изучение взаимосвязи и патогенетических механизмов развития дисгормональных нарушений после СА и разработка эффективных протоколов реабилитации и профилактики.

Ссылки

1. Головки Т. С. Мастодинии в практике онкомаммолога / Т. С. Головки // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – N 3. – С. 90-97.
2. Єфіменко О. О. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: сучасний погляд [Текст] / О. О. Єфіменко // Жіночий лікар. – 2015. – N 3. – С. 28-32.
3. Ласачко С.А., Квашенко В.П., Сергиенко С.Ю. Комплексный подход к ведению пациенток с гинекологическими заболеваниями и опухолевыми и дисгормональными процессами молочных желез // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів. — Київ, „Інтермед”. — 2006. — С.373-375.
4. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) / Под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – М.: Издательство: Сфера, 2005. – 307с.
5. Татарчук, Т. Ф. Гормональные и негормональные аспекты дисгормональных заболеваний молочных желез / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Здоровье женщины. – 2012. – N 7. – С. 34-36 .
6. A systematic review of current understanding and management of mastalgia / K. Kataria, A. Dhar, A. Srivastava [et al.] // Indian J. Surg. – 2014. – Vol. 76, N 3. – P. 217-222.
7. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S. W. Dyrstad, Y. Yan, A. M. Fowler, G. A. Colditz // Breast Cancer Res. Treat. – 2015 – Vol. 149, N 3. – P. 569-575.
8. Breast pain: [Recommendations]. / Ngô C, Seror J, Chabbert-Buffet N. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2015. – Vol. 44, N 10. – P. 938-946
9. Can problematic fibroepithelial lesions be accurately classified on core needle biopsies? / S. Bandyopadhyay, S. Barak, K. Hayek [et al.] // Hum. Pathol. – 2016. – Vol. 47, N 1. – P. 38-44.
10. Cuzick J. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease / J. Cuzick, I. Sestak, M. A. Thorat // Breast. – 2015. – Vol. 24, Suppl. 2. – S51-55.
11. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease / T. E. Rohan, A. Negassa, R. T. Chlebowski [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – Vol. 17, N 9. – P. 2337-2343.
12. Krassas E.G., Poppe K., Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health // Endocr. Rev. – 2010. – Vol. 20. – P. 762.
13. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94/6. – Geneva: World Health Organization, 1994.
14. Patel B. K. Management of nipple discharge and the associated imaging findings / B. K. Patel, S. Falcon, J. Drukteinis // Am. J. Med. – 2015. – Vol. 128, № 4. – P. 353-60.
15. Smith M. L. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss / M. L. Smith, D. J. Schust // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 482-490.
16. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review / Z. F. Ma, S. A. Skeaff // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, N 8. – P. 1195-1209.

Staroverov I.N.

Doctor of Medical Science, assistant Professor,
Yaroslavl State Medical University

Chervyakov U.V

Doctor of Medical Science, Professor,
Yaroslavl State Medical University

Lonchakova O.M.

PhD in medical sciences, assistant,
Yaroslavl State Medical University

Староверов Илья Николаевич

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой хирургии ИПДО
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

Червяков Юрий Валентинович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ИПДО
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

Лончакова Оксана Михайловна

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии ИПДО
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

THE EFFICIENCY OF DIRECT METHODS OF REVASCULARIZATION INFRAINGUINAL SEGMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT ISCHEMIA AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE LOWER LIMB ARTERIES ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЯМЫХ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ИНФРАИНГВИНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗВРАТНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

Summary: The comparison of efficiency of different methods of direct revascularization in patients with restenosis at the level of femoral-popliteal segment. Direct arterial revascularization below the level of the inguinal ligament is performed in 112 observations. Of these, using autologous vein - 37 operations, using a synthetic prosthesis - 32 intervention, as well as 43 and endarterectomy and deobliteration throughout. The reconstruction above the knee joint cleft was performed in 66 cases, distal to the popliteal fossa in 46 observations. It is revealed that autovenous reconstruction by the method of "in situ" in infrainguinal segment in comparison with other re-direct revascularization have better outcomes both in the near and long term.

Key words: restenosis, reoperetions, direct revascularization, infrainguinal segment

Проведено сравнение эффективности различных методов прямой реваскуляризации у пациентов с рестенозом на уровне бедренно-подколенного сегмента. Прямые артериальные реваскуляризации ниже уровня паховой связки выполнены в 112 наблюдениях. Из них с использованием аутовены – 37 операций, с использованием синтетического протеза – 32 вмешательства, а также 43 эндартерэктомии и дезоблитерации на протяжении. Реконструкции выше щели коленного сустава были выполнены в 66 случаях, дистальнее подколенной ямки – в 46 наблюдениях. Выявлено, что аутовенозные реконструкции по методике «in situ» в инфраингвинальном сегменте по сравнению с другими повторными прямыми реваскуляризациями имеют лучшие результаты как в ближайшем, так и в отдалённом периоде.

Ключевые слова: рестеноз, повторные операции, прямые реваскуляризации, инфраингвинальный сегмент

Актуальность.

С увеличением количества выполняемых сосудистых реконструкций возрастает и число больных, нуждающихся в повторных операциях в связи с осложнениями раннего послеоперационного пе-

риода или в отдаленные сроки после хирургической реваскуляризации конечностей, такими как реокклюзия и рестеноз [1, 6, 7]. Частота облитерирующих осложнений операции возрастает от проксимальных к дистальным артериальным сегментам: брахиоцефальные ветви – 5,8%; висцеральные ветви – 7,3%; аорто-бедренный сегмент – 9,3%; а подколенно-тибиальный – 12% [2]. Несмотря на широкий спектр используемых методов прямой реваскуляризации, остается высоким процент неудовлетворительных результатов при повторных оперативных вмешательствах в связи с рестенозом, до сих пор нет однозначной тактики при данном виде заболевания, не выработаны основные принципы хирургического лечения этой патологии, направленные на профилактику [3,5].

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось сравнение эффективности различных методов прямой реваскуляризации в инфраингвинальном сегменте у пациентов с возвратной ишемией нижних конечностей после реконструктивных операций.

Материал и методы исследования.

За период с 1991 по 2010 год на базе отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО ОКБ выполне-

ны операции по поводу хронической ишемии, обусловленной атеросклерозом артерий нижних конечностей 1682 пациентам. Из группы первично оперированных больных 365-ти пациентам выполнены повторные реваскуляризирующие вмешательства по поводу облитерирующих осложнений в отдалённом периоде (от 3-х месяцев до 12 лет). Эта группа пациентов явилась основной в нашем исследовании. Средний возраст повторно оперированных составил $64,1 \pm 7,5$ года. Совокупная длительность заболевания на момент госпитализации достигала 20 лет, а в среднем составила $5,5 \pm 0,8$ лет.

Принципиальное значение в определении тактики повторной операции имеет состояние и во-

влеченность в патологический процесс не только ранее реконструированных сосудов, но и других артериальных сегментов. Многоуровневое окклюзирующее поражение, несомненно, является предиктором технической сложности планируемого вмешательства и большей частоты облитерирующих осложнений [1]. Для этого мы сравнили количество поражённых артериальных сегментов нижних конечностей у исследуемой группы на момент первой операции, и непосредственно перед повторной реконструкцией. Эти данные получены с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) и интраоперационных находок (табл. 1).

Таблица 1

Характер и локализация поражения артерий нижних конечностей у больных основной группы на момент первичной и повторной операций (n=365)

Локализация поражения	На момент первой операции		На момент повторной операции в зоне первичной реконструкции		На момент повторной операции в других артериях	
	окклюзия	значимый стеноз	окклюзия	значимый стеноз	окклюзия	значимый стеноз
Инфраренальная аорта	6	81	11	14	12	5
Общая подвздошная артерия	92	47	22	21	3	54
Внутренняя подвздошная артерия	12	34	9	36	-	2
Наружная подвздошная артерия	80	167	33	112	14	124
Общая бедренная артерия	62	38	49	154	2	14
Глубокая артерия бедра	8	64	2	187	-	16
Бедренная артерия	221	189	116	121	32	181
Подколенная артерия	46	53	29	37	12	17
Тибиоперонеальный ствол	64	94	28	88	9	96
Передняя большеберцовая артерия	87	85	54	176	31	108
Задняя большеберцовая артерия	65	36	67	96	28	94
Малоберцовая артерия	48	18	67	80	22	22
Артерии стопы	12	4	15	6	4	4
ВСЕГО	803	910	502	1128	169	737
	1713		1630		906	

Из таблицы видно, что к моменту повторной операции хирургу приходилось сталкиваться с большим количеством стенозов, чем во время первой операции. Несомненно, это усложняло выбор объёма вмешательства в связи с поражением большего количества сосудов.

Среди пациентов с рестенозами и реокклюзиями, подвергнутых хирургическому вмешательству, лишь у 25,8% (94/365) был выявлен изолированный характер поражения артериального русла нижних конечностей. У

остальных же 74,2% (271/365) наблюдались окклюзирующие изменения одновременно в нескольких сосудистых сегментах артерий нижних конечностей, тогда как у пациентов перед первичной операцией эта цифра достигла лишь 41,9% (153/365). При исследовании было отмечено достоверное увеличение числа пациентов с «многоэтажным» типом поражения при повторной госпитализации (сравнение относительных частот, $p < 0,001$) (рис.1).

■ Изолированный тип поражения ■ Сочетанный тип поражения

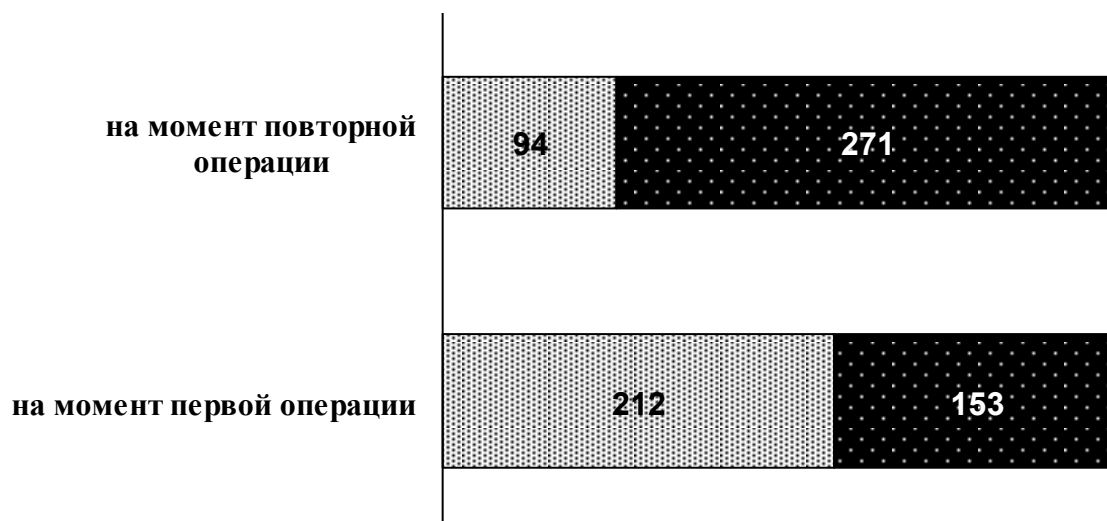


Рис. 1. Тип поражения артериального русла нижних конечностей на момент первичной и повторной операции (n=365).

Больше половины всех «многоэтажных» окклюзий приходилось на одновременное поражение бедренного и берцового сегментов. Как показывает опыт большинства хирургов, одновременное поражение артерий именно на этом уровне вызывает наибольшие тактические и технические сложности [9,10].

Основной причиной повторных вмешательств явилось нарушение проходимости в инфраингвинальной зоне (190 случаев). Структура выполненных оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Таблица 2

Повторные оперативные вмешательства в инфраингвинальной зоне у больных основной группы (n=206)

Вид облитерирующего осложнения	Вид операции	ВСЕГО	
Тромбоз или посттромботическая протяжённая окклюзия дезоблитерированной бедренной артерии	Шунтирование аутовеной	13	51
	Шунтирование протезом	6	
	Непрямая реваскуляризация	32	
Тромбоз или посттромботическая окклюзия аутовенозного шунта	Петлевая дезоблитерация ПБА	10	44
	Шунтирование протезом	8	
	Непрямая реваскуляризация	26	
Тромбоз или посттромботическая протяжённая окклюзия протеза на бедре	Шунтирование аутовеной	5	13
	Петлевая дезоблитерация ПБА	2	
	Непрямая реваскуляризация	6	
Тромбоз или посттромботическая протяжённая окклюзия инфицированного протеза на бедре	Снятие протеза + реконструкция аутовеной	6	11
	Снятие протеза + непрямая реваскуляризация	5	
Тромбоз или посттромботическая протяжённая окклюзия в зоне реконструкций на уровне голени и стопы	Бедренно-подколенно-берцовый «скачущий» шунт	2	23
	Артериализация вен голени и стопы	7	
	ЭАЭ из берцовых артерий	3	
	Подколенно-плантарное шунтирование	2	
	Непрямая реваскуляризация	9	
Гемодинамически значимый рестеноз (>70%) или короткая окклюзия	ЭАЭ+пластика	22	24
	Непрямая реваскуляризация	2	
Гемодинамически значимый рестеноз или реокклюзия, сопровождающиеся поражением путей притока	Проксимальная реконструкция + повторное шунтирование	4	40
	Проксимальная реконструкция + ЭАЭ зоны рестеноза с пластикой	11	
	Резекция ложной аневризмы с репротезированием и пластикой	18	
	Непрямая реваскуляризация	7	
ВСЕГО		206	206

Из таблицы также видно, что всего было выполнено 206 повторных операций в инфраингвинальной зоне. Таким образом, на каждого больного в среднем пришлось чуть больше одного хирургического вмешательства. Наибольшим разнообразием отличались повторные реконструкции с формированием дистального анастомоза ниже щели коленного сустава ввиду разного уровня анастомозирования с берцовыми артериями (в верхней, средней и нижней трети голени). Из числа этих операций три выполнены в варианте битибигиального шунтирования.

Характерно, что зачастую возникала необходимость сочетания различных реваскуляризаций или поэтапного выполнения оперативных вмешательств. При наличии гемодинамически значимого рестеноза, сопровождающегося облитерацией других сосудов, мы выполняли их реконструкцию только в случаях, когда восстановление просвета в области рестеноза не приносило или не могло принести значимого улучшения. Нами выполнено 10 таких операций, основная масса из которых сочетала аорто-бедренное шунтирование (у 3-х больных) или дезоблитерацию подвздошной артерии (у 7 пациентов) с реконструкцией ниже паховой связи.

В 18 случаях гемодинамически значимый стеноз отводящих артерий анастомоза сочетался с формированием ложной аневризмы, что потребовало её резекции с надставкой протезом.

Тромбоз протеза на бедре у 6-и больных сопровождался не только реконструкцией

облитерированного участка, но и снятием самого протеза с целью предотвращения его возможного нагноения.

В своей работе мы провели сравнение различных методик повторных прямых реваскуляризаций в инфраингвинальной зоне. Непрекращающаяся дискуссия по поводу выбора шунтирующего материала и продолжительности эффекта дезоблитераций побудило нас разделить данную категорию пациентов на 3 подгруппы: первая - реконструкции с использованием аутовены в качестве шунтирующего материала; вторая - реконструкции с использованием синтетических графтов; третья подгруппа - пациенты с тем или иным видом эн-дартерэктомии (табл. 3).

Разделение пациентов происходило также в зависимости от уровня формирования дистального анастомоза при выполнении бедренно-дистальных реконструкций. Согласно этого критерия рассматривали 2 подгруппы. Первая - реконструкции выше уровня коленного сустава, вторая - ниже щели коленного сустава. Неоднозначность взглядов на влияние исходной ишемии на результаты повторных реваскуляризаций явилась причиной для оценки эффективности лечения в зависимости и от этого признака.

Необходимо отметить, что при выполнении шунтирования ниже уровня коленного сустава чаще использовались аутовенозные графты. И, наоборот, при поражении на уровне бедра предпочтение отдавалось дезоблитерациям и синтетическим протезам.

Таблица 3

Характеристика больных в зависимости от вида повторной прямой реваскуляризации в инфраингвинальной зоне (n=112)

Группа больных	Общее количество	Характер ишемии			Уровень формирования дистального анастомоза	
		Острая ишемия	II-Б	III - IV	Выше щели коленного сустава	Ниже щели коленного сустава
Реконструкции с использованием аутовены	37	17	1	19	9	28
Реконструкции с использованием синтетического графта	32	10	16	6	28	4
Реконструкции с использованием эн-дартерэктомии	43	22	9	12	29	14
ВСЕГО	112	49	26	37	66	46
		112			112	

Чаще всего эн-дартерэктомия выполнялась при острой ишемии, тогда как аутовенозное шунтирование - при критической ишемии.

Результаты и обсуждение.

Ближайшие результаты прямых реваскуляризующих операций в бедренно-берцовом сегмен-

те мы оценили в зависимости от вида шунтирующего материала, уровня формирования анастомоза и исходного показателя индекса резистентности (RI). Полученные данные представлены в таблице 4.

Результаты повторных прямых реваскуляризаций в инфраингвинальной зоне (n=112)

Вид операции	Уровень формирования дистального анастомоза относительно щели коленного сустава	Исходное значение RI в месте предполагаемого дистального анастомоза M(S)	Результат операции			ВСЕГО
			хор. абс. (%)	удовл. абс. (%)	неуд. абс. (%)	
Реконструкции с использованием аутовены	выше	0,47(0,09)	5 (56%)	3 (33%)	1 (11%)	9 (100%)
	ниже	0,29(0,11)	9 (32%)	17 (61%)	2 (7%)	28 (100%)
Реконструкции с использованием синтетических имплантатов	выше	0,39(0,12)	12 (43%)	13 (46%)	3 (11%)	28 (100%)
	ниже	0,31(0,07)	0	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Петлевая дезоблитерация ПБА	выше	0,53(0,14)	12 (41%)	17 (59%)	0	29 (100%)
	ниже	0,33(0,08)	5 (36%)	6 (43%)	3 (21%)	14 (100%)
ВСЕГО			43 (38%)	58 (52%)	11 (10%)	112 (100%)

Реконструкции с использованием аутовены выполнялись по двум методикам: «in situ» - 29 операций и реверсией – 8 вмешательств. Всего в ближайшем послеоперационном периоде было отмечено 6 случаев окклюзирующего тромбоза шунта или восстановленной артерии, однако только половина из них привела к неудовлетворительным исходам в виде выполнения высоких ампутаций. Отметим, что большая часть тромбозов шунтов, не приведших к развитию декомпенсированной ишемии, была выполнена аутовеной по методике «in situ». Этот феномен мы связываем с возможным развитием коллатералей между бедренной и подколенной артериями, стимулируемых функционирующим шунтом.

Повторные операции сопровождалась большим количеством неудовлетворительных исходов по сравнению с первичными шунтированиями в этой зоне согласно ранее опубликованным данным по нашей клинике [4]. Так, количество плохих результатов после первичных прямых реваскуляризаций составляло лишь 7,4% по сравнению с 10% после повторных вмешательств. Неудачный исход аутовенозного шунтирования в значительной мере был обусловлен использованием методики реверсии (2 пациента - 25%), приводящей к механической травме и повреждению эндотелия, в том чис-

ле из-за бужирования, нарушению питания венозной стенки ввиду повреждения vasa vasorum на всём протяжении кондуита. Немаловажную роль в неблагоприятном исходе сыграл и значительный перепад диаметра проксимального и дистального отрезка вены, определяющий разницу диаметров сшиваемых сосудов.

Неудачи операций шунтирования ниже щели коленного сустава объясняются тем, что восстановление кровотока в берцовых артериях, особенно в их нижней трети, и к артериям стопы не даёт полноценного оттока в мышцы голени даже при проходимости подошвенных дуг, поскольку незначительный мышечный массив стопы не в состоянии воспринять весь объём поступающей крови. Поэтому анастомоз должен быть выполнен как можно проксимальнее, даже если реципиентный сосуд стенозирован, с возможным формированием разгрузочной артерио-венозной фистулы.

Неудачи при выполнении дезоблитерации ранее оперированных артерий в области бифуркации подколенной артерии можно связать с низкой дифференцировкой слоёв сосудистой стенки и её рубцовым перерождением, о чём свидетельствовали наши морфологические исследования (рис. 2).

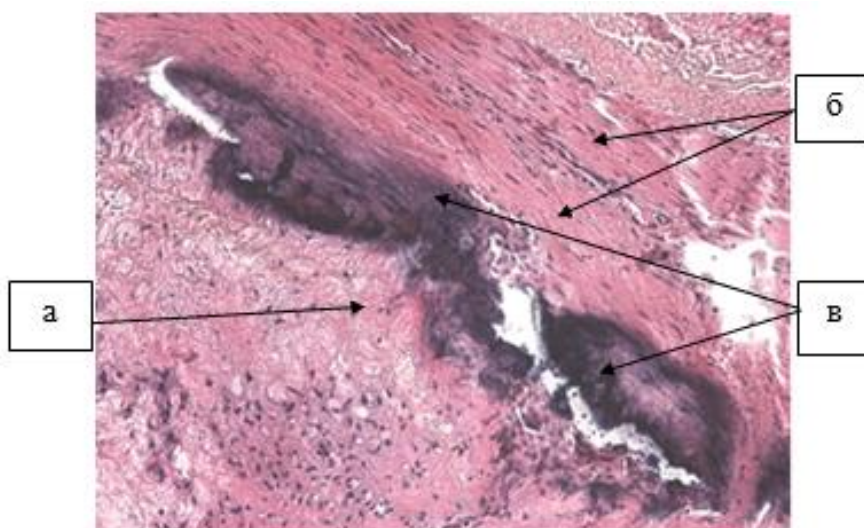


Рис.2. Плотный рубцовый инфильтрат во всех слоях сосудистой стенки. а - грубый склероз во всех слоях сосудистой стенки; б - мышечный слой с явлениями атрофии; в - наличие петрификатов в сосудистой стенке. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100. Микрофото.

Мы также сравнили результаты шунтирований в зависимости от индекса резистентности (RI) в зоне шунта непосредственно перед дистальным анастомозом уже после включения в кровоток (рис. 3).

Анализ показал, что при высоком значении индекса резистентности в области функционирующего дистального анастомоза количество хороших результатов значительно снижается, а неудовлетворительных – наоборот увеличивается ($\chi^2=11,92$, $p=0,0006$).

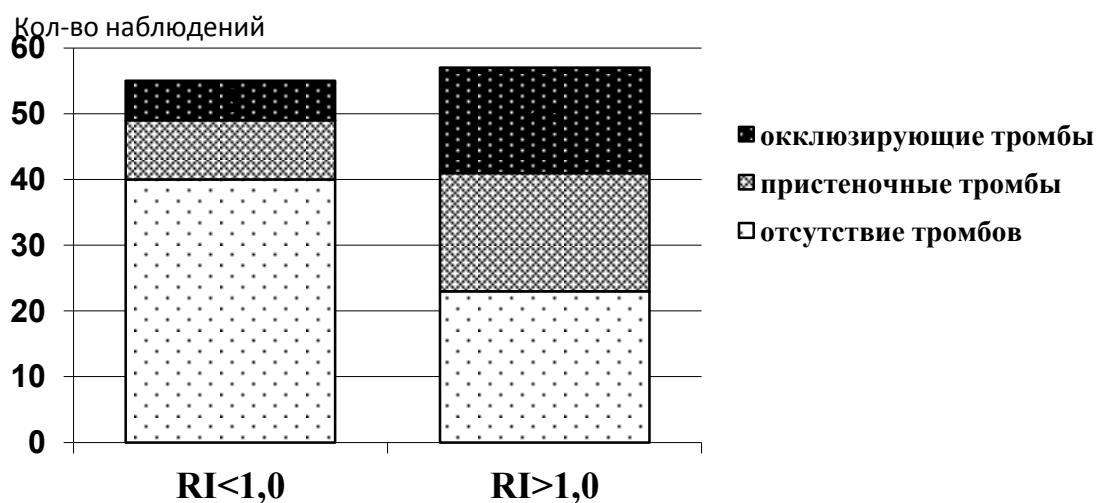


Рис. 3. Тромбогенные осложнения после шунтирующих операций и значение RI в области дистального анастомоза (ближайший период, n=112).

Представленная диаграмма убедительно показывает, что исходы операций находятся в четкой взаимосвязи от показателя индекса резистентности в области сформированного дистального анастомоза ($r=0,78$, $p=0,0012$). Данное обстоятельство позволяет оправданно использовать этот критерий в качестве прогностического при выполнении прямых реваскуляризации.

По результатам наших исследований достоверно выявлено, что из всех шунтирующих операций с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава именно бедренно-дистальные аутовенозные шунтирования по методике «in situ»

имели наилучшие результаты. В связи с этим мы провели анализ эффективности данных операций в зависимости от места формирования дистального анастомоза (табл. 5).

Лучшие результаты получены при формировании дистального анастомоза по типу «конец-в-бок» с бифуркацией подколенной артерии с переходом на тибіоперонеальный ствол. Мы предполагаем, что именно эта зона является наиболее гемодинамически благоприятной для функционирования анастомоза, поскольку имеется меньший угол наклона и большее количество воспринимающих артерий. Тем более, что чаще всего бляшка

располагается именно в области бифуркации, и её расширению за счёт пластики шунтом даже без выполнения ЭАЭ.

Таблица 5
Ближайшие результаты повторных бедренно-дистальных аутовенозных шунтирований «in situ» ниже щели коленного сустава в зависимости от места формирования дистального анастомоза (n=27)

Место формирования дистального анастомоза шунта «insitu»	Результаты операций			ВСЕГО
	Хорошие абс.	Удовл. абс.	Неудовл. абс.	
Подколенная артерия ниже суставной щели	8	5	2	15
Бифуркация подколенной артерии с переходом на тibiоперонеальный ствол	6	6	0	12
ВСЕГО	14	11	2	27

Лучшие результаты получены при формировании дистального анастомоза по типу «конец-в-бок» с бифуркацией подколенной артерии с переходом на тibiоперонеальный ствол. Мы предполагаем, что именно эта зона является наиболее гемодинамически благоприятной для функционирования анастомоза, поскольку имеется меньший угол наклона и большее количество воспринимающих артерий. Тем более, что чаще всего бляшка располагается именно в области бифуркации, и формирование анастомоза в этой зоне приводит к

её расширению за счёт пластики шунтом даже без выполнения ЭАЭ.

Анализ отдаленных результатов показал, что применение шунтирующих методик показало достоверное преимущество по сравнению с дезоблитерациями в отдаленном периоде (частотный анализ результатов реконструкций с использованием аутовены и петлевой дезоблитерации: χ^2 с поправкой Йетса=13,17; $p=0,0003$ и реконструкций с использованием синтетических имплантов и дезоблитерации: χ^2 с поправкой Йетса=5,05; $p=0,02$).

Таблица 6
Отдалённые результаты повторных прямых реваскуляризации в ифраингвинальной зоне

Вид операции	Уровень формирования дистального анастомоза относительно щели коленного сустава	Госпитальный этап		1-6 месяцев		1 год – 5 лет	
		Доля плохих исходов	Всего обследовано	Доля плохих исходов	Всего обследовано	Доля плохих исходов	Всего обследовано
Реконструкции с использованием аутовены	выше	1	9	1	8	1	7
	ниже	2 (7%)	28 (100%)	3 (12%)	26 (100%)	4 (18%)	22 (100%)
Реконструкции с использованием синтетических имплантов	выше	3 (11%)	28 (100%)	7 (28%)	25 (100%)	4 (25%)	16 (100%)
	ниже	2	4	1	2	1	1
Петлевая дезоблитерация ПБА	выше	0	29 (100%)	11 (38%)	29 (100%)	11	17
	ниже	3	14	2	11	7	9
ВСЕГО		11 (10%)	112 (100%)	25 (25%)	101 (100%)	28 (39%)	72 (100%)

Минимальную эффективность, как в ближайшем, так и в отдалённом периоде, показали шунтирующие операции с использованием синтетических графтов ниже щели коленного сустава. Тогда как использование сосудистых протезов в бедренно-бедренной позиции имеет более стойкий эффект (75%).

Петлевая дезоблитерация бедренно-подколенного сегмента, имея относительно хоро-

шие ближайшие результаты (32,5% неудач), приводила к быстрой облитерации реконструированной артерии с резким увеличением тромботических осложнений в отдалённом периоде до 69% (18/26). Кривая кумулятивной проходимости восстановленных артериальных сегментов убедительно продемонстрировала связь с динамикой количества сохранённых конечностей (рис. 4). Представленные данные наглядно демонстрируют,

что с увеличением срока после операции всё меньше количество тромбозов шунтов в инфраингвинальной зоне заканчиваются потерей конечности.

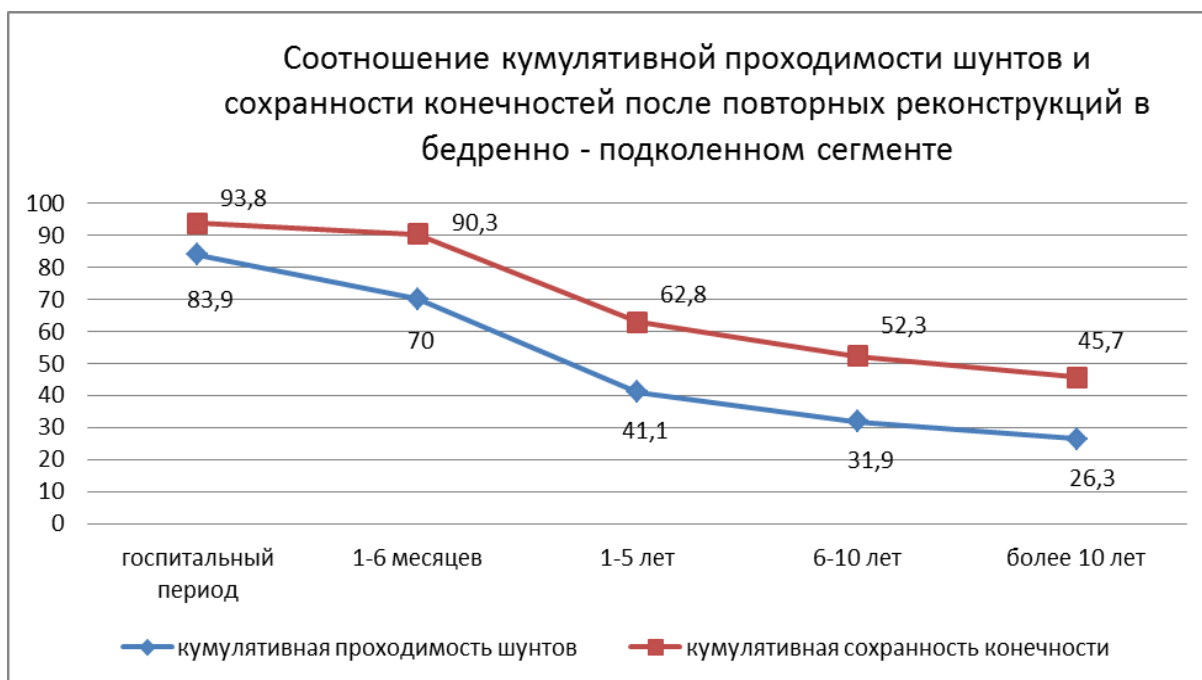


Рис. 4. Кумулятивная проходимость шунтов и сохранение конечностей в отдаленном периоде после повторных операций в инфраингвинальной зоне.

Выводы.

Аутовенозные реконструкции по методике «in situ» в инфраингвинальном сегменте по сравнению с другими повторными прямыми реваскуляризациями имеют лучшие результаты как в ближайшем, так и в отдалённом периоде. Минимальную эффективность, как в ближайшем, так и в отдалённом периоде, показали шунтирующие операции с использованием синтетических графтов ниже щели коленного сустава. Тогда как использование

сосудистых протезов в бедренно-бедренной позиции имеет более стойкий эффект. Петлевая дезоблитерация бедренно-подколенного сегмента, имея хорошие ближайшие результаты (93%), приводит к быстрой облитерации реконструированной артерии с резким увеличением тромботических осложнений в отдалённом периоде (69,2%). Каждая последующая дезоблитерация приводит к ещё более быстрому прогрессированию рестеноза реконструируемого сегмента

Литература

- 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий / Л.С. Барбараш [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т.12, №3. – С. 91-97.
- Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Халилов И.Г. Оценка результатов хирургического лечения больных с множественными поражениями артерий нижних конечностей // Хирургия. – 2001. - №10. – С. 33-36.
- Ближайшие и отдалённые результаты использования протезов «Экофлон» при бедренно-подколенных реконструкциях выше щели коленного сустава / А.В. Покровский [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН (Содерж. журн.: Тез. XII Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов). – 2006. – Т.7, №5. – С. 136.
- Борисов А.В. Реконструктивные хирургические вмешательства при хронических облитерирующих заболеваниях магистральных артерий инфраингвинальной зоны: дис. канд. мед.наук. - Ярославль, 2007. – 172с.
- Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Отдалённые результаты бедренно-подколенных аутовенозных шунтирований реверсированной веной и по методике «insitu» // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т.13, №3. - С. 120-127.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2013. – Т.19, №2. – С. 1- 75.
- Прогнозирование отдалённых результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / М.Р. Кузнецов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т.14, №1. – С. 106-113.
- Сажин А.П., Лукин А.В., Чупин А.В. Пути улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. – Т.20, №1. – С. 141-145.
- An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety /N.N.Egorova [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2010.- Vol.51, №4.- P. 878-885.

10. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification / Andrew W. Bradbury [et al.] // Journal of Vascular Surgery. -2010. - Vol. 51 (Supplement S). - P. 32S-42S.

Panchuk O.Y.

Candidate of Medical Sciences,

Doctoral student of the Department of General Hygiene and Ecology,

Vinnitsya National Medical University named Pirogov

Панчук Олександр Юхимович

кандидат медичних наук, докторант кафедри загальної гігієни та екології,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

PSYCHOHYGIENIC ASSESMENT INDICES OF FEATURES EMOTIONAL BURNING STUDENTS OF DENTAL FACULTIES IN DYNAMIC LEARNING PROCESS

ПСИХОГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОКАЗНИКІВ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ СТУДЕНТІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ В ДИНАМІЦІ ПРОЦЕСУ НАВЧАННЯ

Анотація: Проблеми формування та розвитку емоційного вигорання серед представників різних професійних груп, в тому числі і медичних працівників, у науковій літературі практично ніколи не розглядалися з позицій профілактичної медицини на підставі здійснення психогігієнічного аналізу. В статті наведено дані психогігієнічної оцінки особливостей показників емоційного вигорання студентів стоматологічного факультету в динаміці процесу навчання. Отримані результати засвідчували наявність двох протилежних за своїм змістом у статтєво-обумовленому контексті тенденцій. Серед дівчат найбільший сумарний показник емоційного вигорання був властивий для дівчат-першокурсниць, далі слідували показники, притаманні для дівчат-п'ятикурсниць та дівчат-третьокурсниць, серед юнаків найбільший сумарний показник емоційного вигорання був характерний для юнаків-п'ятикурсників, далі слідували показники, притаманні для юнаків-третьокурсників та юнаків-першокурсників. Звертали на себе увагу і динамічні зміни досліджуваних показників окремих фаз емоційного вигорання, що відзначались поступовим зростанням частки значень, властивих для фази виснаження, на тлі зростання частки величин, характерних для фази резистентності, яка була превалюючою впродовж більшої частини періоду навчання у вищому медичному навчальному закладі.

Ключові слова: студенти, стоматологічний факультет, емоційне вигорання, психогігієнічна оцінка, динаміка процесу навчання.

Summary: Problems of formation and development of emotional burnout among representatives of various professional groups, including medical professions, in the scientific literature is almost never considered from the standpoint of preventive medicine based on the implementation psychogigienic analysis. The article presents data of psychohygienic assesment indices of features emotional burning students of dental faculties in dynamic learning process. The results certify the existence of two opposing its content in the context of gender-caused trends. Among girls the highest overall figure was emotional burnout peculiar to first-year students, then followed the performance inherent to fifth-year students and third-year students, among youth the highest overall figure was emotional burnout peculiar to fifth-year students, then followed the performance inherent to third-year students and first-year students. Pay attention dynamic change of the parameters of the individual phases of emotional burnout that were more gradual increase in the share values inherent to the phase of exhaustion, the rising share values characteristic of the phase of resistance that has been prevailing for most of the period of study in higher medical institution.

Key words: students, dental faculty, emotional burnout, psychohygienic assesment, dynamic learning process.

Постановка проблеми. Емоційне вигорання (ЕВ) являє собою механізм психологічного захисту, що вироблений особистістю, передбачає повне або часткове виключення емоцій у відповідь на дію психотравмуючих чинників, обумовлених професійними, навчальними або побутовими умовами перебування певного індивідууму та становить цілком сформований стереотип емоційно-значущої поведінки людини, який з одного боку, може призводити до розвитку цілої низки негативних за своїм змістом дисфункціональних

наслідків, з іншого, створює підстави для більш економного, навіть дозованого, витрачання енергетичних ресурсів її організму та психологічних ресурсів її особистості [2, 3, 7].

Відповідно до визначення ВООЗ "синдром емоційного вигорання" являє собою стан фізичного, емоційного або мотиваційного виснаження, який характеризується порушеннями продуктивності праці та вираженою втомою, безсонням, підвищеною схильністю до розвитку психосоматичних захворювань, а також вживанням психоак-

тивних речовин з метою отримання тимчасового полегшення, що має тенденцію до розвитку фізіологічної залежності та, як правило, розцінюється як стрес-реакція у відповідь на професійні або навчальні емоційні вимоги, котрі з'являються внаслідок надмірної відданості людини своїй роботі з супутньою до цього зневагою до сімейного життя або відпочинку, що не може не викликати занепокоєння, потребує ретельної діагностики і поглибленого аналізу [2, 4, 5, 8].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. В ході досліджень, проведених протягом останнього часу, отримані дані відносно ступеня поширення явищ ЕВ серед представників різних професійних груп, в тому числі медичних працівників різних спеціальностей, особливостей його розвитку та проблем діагностування і шляхів запобігання, особливостей емоційної спрямованості наслідків ЕВ та їх зв'язку з індивідуально-типологічними властивостями особистості, визначені доцільні та конструктивні із суто психологічних позицій заходи щодо подолання професійного стресу як першооснови формування синдрому ЕВ [1, 3, 7, 9, 10].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Оцінюючи вищенаведене, необхідно відзначити, що проблеми формування та розвитку окремих фаз ЕВ у науковій літературі практично ніколи не розглядалися з позицій профілактичної медицини на підставі здійснення психогігієнічного аналізу, цілком відсутні дані відносно особливостей розвитку явищ ЕВ під час професійно-орієнтованої навчальної підготовки майбутніх медичних працівників, зокрема студентів, які засвоюють основні стоматологічні спеціальності, що має стати підставою для наукового обґрунтування і використання комплексних програм психогігієнічної корекції та психофізіологічної реабілітації зазначених проявів.

Мета статті. Метою дослідження є здійснення психогігієнічної оцінки особливостей показників емоційного вигорання студентів стоматологічного факультету в динаміці процесу навчання.

Виклад основного матеріалу. Наукові дослідження, в центрі яких перебувало вивчення по-

казників ЕВ студентів, які здобували стоматологічний фах в умовах навчання в вищому медичному навчальному закладі (ВМНЗ) та перебували на різних етапах (1 курс – вихідний етап навчання; 3 курс – проміжний етап навчання; 5 курс – заключний етап навчання), проводились на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Визначення особливостей розвитку провідних показників ЕВ та ступеня вираження окремих її фаз здійснювалось на підставі застосування особистісного опитувальника В.В. Бойка [7]. Статистичний аналіз отриманих результатів проводився на підставі застосування пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу “Statistica 6.1 for Windows” (ліцензійний №АХХ910А374605FA).

Отже, розглядаючи особливості змін величин, що визначались з боку сумарного показника ЕВ в динаміці перебування у закладі вищої медичної освіти, в основі визначення якого перебували дані особистісного опитувальника Бойко, які надавали можливість визначити як його узагальнений рівень, так і рівень вираження його окремих фаз, а саме: фаз напруження, резистентності і виснаження, слід було відзначити що у дівчат і юнаків, які навчалися на 1 курсі, ступінь вираження досліджуваних показників складав відповідно $178,73 \pm 4,60$ балів та $150,56 \pm 9,89$ балів, у дівчат і юнаків, які навчалися на 3 курсі – $154,03 \pm 9,19$ балів ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та $172,93 \pm 10,10$ балів ($p(t)_{1-3} > 0,05$), у дівчат і юнаків, які навчалися на 5 курсі – $169,06 \pm 12,57$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} > 0,05$) та $184,76 \pm 8,45$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} < 0,05$) (рис. 1).

Найвищі за рівнем вираження значення досліджуваних показників спостерігались у студенток 1 курсу і студентів 5 курсу, найнижчі – у студенток 3 курсу і студентів 1 курсу, тобто впродовж часу перебування у закладі вищої освіти реєструвались цілком протилежні за своїм змістом тенденції: серед дівчат – ступінь їх вираження спочатку суттєво зменшувався, згодом дещо підвищуючись, серед юнаків – постійно, а на заключному етапі навчання суттєво, зростав.

Таблиця 1

Показники рівня емоційного вигорання студентів стоматологічного факультету в динаміці навчання за даними особистісного опитувальника Бойка, бали

Показники емоційного ви- горання	Час досліджень	Групи студентів				p(t) _{д-ю}
		Дівчата		Юнаки		
		п	M±m	п	M±m	
Сумарний по- казник емоційного ви- горання	1 курс	30	178,73±4,60	30	150,56±9,89	<0,05
	3 курс	30	154,03±9,19	30	172,93±10,10	>0,05
	5 курс	30	169,06±12,57	30	184,76±8,45	>0,05
	p(t) ₁₋₃	<0,05		>0,05		
	p(t) ₃₋₅	>0,05		>0,05		
	p(t) ₁₋₅	>0,05		<0,05		
Рівень виражен- ня показників фази напруження	1 курс	30	60,40±2,36	30	48,86±3,92	<0,05
	3 курс	30	48,96±3,52	30	49,36±4,50	>0,05
	5 курс	30	49,86±5,91	30	62,26±3,48	<0,05
	p(t) ₁₋₃	<0,01		>0,05		
	p(t) ₃₋₅	>0,05		<0,05		
	p(t) ₁₋₅	>0,05		<0,05		

Рівень вираження показників фази резистентності	1 курс	30	60,80±1,92	30	54,26±3,23	>0,05
	3 курс	30	56,43±3,61	30	63,76±2,83	>0,05
	5 курс	30	59,70±3,77	30	59,36±3,13	>0,05
	p(t) ₁₋₃		>0,05		<0,05	
	p(t) ₃₋₅		>0,05		>0,05	
	p(t) ₁₋₅		>0,05		>0,05	
Рівень вираження показників фази виснаження	1 курс	30	57,83±2,34	30	47,43±4,14	<0,05
	3 курс	30	48,63±3,47	30	58,53±4,30	>0,05
	5 курс	30	58,83±4,86	30	63,00±3,81	>0,05
	p(t) ₁₋₃		<0,05		>0,05	
	p(t) ₃₋₅		>0,05		>0,05	
	p(t) ₁₋₅		>0,05		<0,01	

Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників і у студенток, і у студентів реєструвались впродовж часу навчання на молодших курсах. Статистично-значущі віково-обумовлені розбіжності спостерігались серед студенток 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та серед студентів 3 і 5 курсів ($p(t)_{3-5} < 0,05$), натомість, достовірні статево-обумовлені відмінності реєструвались серед студентів і студенток 1 курсу ($p(t)_{д-ю} < 0,05$) та студентів і студенток 5 курсу ($p(t)_{д-ю} < 0,05$). Загалом протягом періоду навчання у ВМНЗ рівень вираження досліджуваних показників, виходячи із статевих відмінностей, більш високим був у дівчат, які перебували на 1 курсі, та у юнаків, які перебували на 3 і 5 курсах.

У структурі досліджуваних показників частка даних, що засвідчували наявність критично високого рівня ЕВ, складала 16,7% серед дівчат-першокурсниць і 6,7% серед юнаків-першокурсників, 13,7% серед дівчат-третьокурсниць і 33,7% серед юнаків-третьокурсників, 26,7% серед дівчат-п'ятикурсниць і також 26,7% серед юнаків-п'ятикурсників, питома вага даних, що відзначали наявність високого рівня ЕВ, становила 20,0% і 40,0% у дівчат та юнаків, які навчались на 1 курсі, 23,3% і 16,3% у дівчат та юнаків, які навчались на 3 курсі, 30,0% і 33,3% у дівчат та юнаків, які навчались на 5 курсі, частка даних, що засвідчували наявність середнього рівня ЕВ, складала 63,3% серед дівчат-першокурсниць і 23,3% серед юнаків-першокурсників, 39,7% серед дівчат-третьокурсниць і 36,7% серед юнаків-третьокурсників, 20,0% серед дівчат-п'ятикурсниць і 33,3% серед юнаків-п'ятикурсників, зрештою, питома вага даних, що відзначали відсутність яких-небудь проявів ЕВ, становила 30,0% у юнаків, які навчались на 1 курсі, 23,3% і 13,3% у дівчат та юнаків, які навчались на 3 курсі, а також 23,3% і 6,7% у дівчат та юнаків, які навчались на 5 курсі.

Провідними проявами такої фази розвитку ЕВ, як фаза напруження, прийнято вважати появу та широке поширення проявів щодо вичерпаності власних емоційних ресурсів та відчуття постійного перебування у стані постійного напруження. Аналізуючи особливості змін величин, які визначались, в динаміці перебування у ВМНЗ, необхідно було відзначити, що у дівчат і юнаків, які навчались на 1 курсі, ступінь вираження досліджуваних показників становив відповідно

60,60±2,43 балів та 48,86±3,92 балів, у дівчат і юнаків, які навчались на 3 курсі – 48,96±3,52 балів ($p(t)_{1-3} < 0,01$) та 49,36±4,50 балів ($p(t)_{1-3} > 0,05$), у дівчат і юнаків, які навчались на 5 курсі – 48,86±5,01 балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} > 0,05$) та 62,26±3,48 балів ($p(t)_{3-5} < 0,05$; $p(t)_{1-5} < 0,05$).

Найвищі за рівнем вираження величини досліджуваних показників відповідно до фази напруження спостерігались у студенток 1 курсу і студентів 5 курсу, найнижчі – у студенток 3 курсу і студентів 1 курсу, тобто впродовж часу перебування у закладі освіти, як і в попередньому випадку, спостерігались цілком протилежні за своїм змістом тенденції: серед дівчат – ступінь їх вираження спочатку суттєво зменшувався, згодом дещо підвищується, серед юнаків – постійно, а на заключному етапі навчання статистично-значущо, зростає.

Найбільш суттєві темпи змін досліджуваних показників у студенток реєструвались впродовж часу навчання на молодших курсах, у студентів – протягом часу навчання на старших курсах. Статистично-значущі віково-обумовлені розбіжності спостерігались серед студенток 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,01$), серед студентів 1 і 5 курсів ($p(t)_{1-5} < 0,05$) та серед студентів 3 і 5 курсів ($p(t)_{3-5} < 0,05$), достовірні статево-обумовлені відмінності реєструвались серед студентів і студенток 1 курсу ($p(t)_{д-ю} < 0,05$) та студентів і студенток 5 курсу ($p(t)_{д-ю} < 0,05$). Загалом протягом періоду навчання у ВМНЗ рівень вираження досліджуваних показників, виходячи із статевих відмінностей, більш високим був у дівчат, які перебували на 1 курсі, та у юнаків, які перебували на 3 (їх рівень майже відповідав аналогічному у студенток) і 5 (їх рівень суттєво переважав аналогічний у студенток) курсах.

Під час аналізу структурних показників, що вивчались, слід було звернути увагу на наявність змін, які підтверджували попередньо визначені тенденції, зокрема, цілком сформована фаза напруження ЕВ була властива для 43,3% дівчат-першокурсниць і 26,7% юнаків-першокурсників, 33,7% дівчат-третьокурсниць і 36,7% юнаків-третьокурсників, а також 30,0% дівчат-п'ятикурсниць і 60,0% юнаків-п'ятикурсників. Водночас частка осіб, для яких характерною була фаза напруження ЕВ у стадії формування, у дівчат і юнаків, які навчались на 1 курсі, становила 56,7% і 40,0%, серед дівчат і юнаків, які навчались на 3 курсі – 26,3% і 40,0%, серед дівчат і юнаків, які навчались на 5 курсі – 40,0% і 30,0%. Лише у дів-

чат-третьокурсниць переважуючою була питома вага показників, характерних для несформованої фази напруження ЕВ (40,0%), натомість, складаючи 30,0% у дівчат-п'ятикурсниць і 33,3% у юнаків-першокурсників, 33,3% у юнаків-третьокурсників і 10,0% у юнаків-п'ятикурсників та не реєструються зовсім серед дівчат-першокурсниць.

Зрештою, розглядаючи ступінь вираження окремих компонентів фази напруження, необхідно відзначити, що серед дівчат, які перебували на 1 і 3 курсах, найбільш вираженими були дані щодо переживання психотравмуючих обставин і незадоволеності собою (відповідно $15,46 \pm 1,30$ балів і $18,13 \pm 1,09$ балів у першокурсниць та $15,80 \pm 1,04$ балів і $12,06 \pm 1,10$ балів у третьокурсниць), серед дівчат, які перебували на 5 курсі – дані щодо розвитку почуття “загнаності” у клітку і тривожності з проявами депресії (відповідно $13,00 \pm 1,73$ балів і $13,80 \pm 1,91$ балів), серед юнаків, які перебували на 1 і 3 курсах – найбільш вираженими були дані щодо переживання психотравмуючих обставин і тривожності з проявами депресії (відповідно $13,06 \pm 1,55$ балів і $13,46 \pm 1,74$ балів у першокурсників та $12,46 \pm 1,54$ балів і $15,36 \pm 1,55$ балів у третьокурсників), серед юнаків, які перебували на 5 курсі – дані щодо розвитку незадоволеності собою і почуття “загнаності” у клітку (відповідно $15,56 \pm 1,22$ балів і $16,20 \pm 1,47$ балів).

Аналізуючи основні складові ЕВ у структурі показників, властивих для досліджуваних студентів, одним із найвищих слід було визнати ступінь вираження фази резистентності, що засвідчує наявність ознак розвитку природного опору організму різноманітним формам емоційного навантаження, яке має місце у житті сучасного студентства. В цілому ж, у дівчат і юнаків, які навчалися на 1 курсі, ступінь вираження досліджуваних показників складав відповідно $60,80 \pm 1,92$ балів та $54,26 \pm 3,23$ балів, у дівчат і юнаків, які навчалися на 3 курсі – $56,43 \pm 3,61$ балів ($p(t)_{1-3} > 0,05$) та $63,76 \pm 2,83$ балів ($p(t)_{1-3} < 0,05$), у дівчат і юнаків, які навчалися на 5 курсі – $59,70 \pm 3,77$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} > 0,05$) та $59,36 \pm 3,13$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} > 0,05$).

Найвищі за рівнем вираження значення досліджуваних показників спостерігались у студенток 1 курсу і студентів 3 курсу, найнижчі – у студенток 3 курсу і студентів 1 курсу, тобто, як і в попередньому випадку, реєструвались протилежні відповідно до їх змісту тенденції: серед дівчат – ступінь вираження показників, які вивчались, спочатку зменшувався, згодом дещо підвищується, серед юнаків – спочатку суттєво збільшувався, згодом дещо зменшується.

Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників і у студенток, і у студентів реєструвались впродовж часу навчання на старших курсах, у студентів – протягом часу навчання на молодших курсах. Статистично-значущі віково-обумовлені розбіжності спостерігались лише серед юнаків, які навчалися на 1 і 3 курсах ($p(t)_{1-3} < 0,05$), водночас, достовірних статевобумовлених відмінностей не реєструвалось ($p(t)_{д-ю} > 0,05$). Загалом протягом

періоду навчання у закладі вищої медичної освіти рівень вираження досліджуваних показників, виходячи із статевих відмінностей, більш високим був у дівчат, які перебували на 1 і 5 курсах, та у юнаків, які перебували на 3 курсі.

У структурі досліджуваних показників частка даних, що засвідчували наявність цілком сформованої фази напруження ЕВ складала 50,0% серед дівчат-першокурсниць і 36,7% серед юнаків-першокурсників, 50,0% серед дівчат-третьокурсниць і 60,0% серед юнаків-третьокурсників, 33,7% серед дівчат-п'ятикурсниць і 56,7% серед юнаків-п'ятикурсників. Разом з тим питома вага осіб, для яких властивою була фаза напруження ЕВ у стадії формування, у дівчат і юнаків, що навчалися на 1 курсі, становила 50,0% і 43,3%, серед дівчат і юнаків, що навчалися на 3 курсі – 26,7% і 36,7%, серед дівчат і юнаків, що навчалися на 5 курсі – 49,6% і 30,0%. Частка показників, характерних для несформованої фази напруження ЕВ, складала 23,3% у дівчат-третьокурсниць і 16,7% серед дівчат-п'ятикурсниць, 20,0% у юнаків-першокурсників, 3,3% у юнаків-третьокурсників і 13,3% у юнаків-п'ятикурсників, не реєструються зовсім серед дівчат-першокурсниць.

Аналізуючи ступінь вираження окремих компонентів фази напруження, необхідно відзначити, що серед дівчат, які перебували на 1 курсі, найбільш вираженими були дані щодо розвитку емоційно-моральної дезорієнтації і розширення сфери економії емоцій (відповідно $16,53 \pm 1,40$ балів і $16,03 \pm 1,34$ балів), серед дівчат, які перебували на 3 і 5 курсах – дані щодо розвитку неадекватного вибіркового емоційного реагування і редукції професійно-орієнтованих навчальних обов'язків (відповідно $17,26 \pm 1,38$ балів і $14,30 \pm 1,39$ балів у третьокурсниць та $16,03 \pm 1,28$ балів і $16,33 \pm 1,45$ балів у п'ятикурсниць), серед юнаків, які перебували на 1 і 3 курсах, найбільш вираженими були дані щодо розвитку неадекватного вибіркового емоційного реагування і редукції професійно-орієнтованих навчальних обов'язків (відповідно $13,76 \pm 1,31$ балів і $16,33 \pm 1,42$ балів у першокурсників та $15,70 \pm 1,34$ балів і $17,73 \pm 1,29$ балів у третьокурсників), серед юнаків, які перебували на 5 курсі – дані щодо розвитку неадекватного вибіркового емоційного реагування і розширення сфери економії емоцій (відповідно $16,20 \pm 1,34$ балів і $14,76 \pm 1,28$ балів).

Під час визначення особливостей поширення особистісних проявів, властивих для такої фази розвитку ЕВ, як фаза виснаження, котра характеризується суттєвим зниженням рівня функціональних ресурсів та, навіть, дійсним виснаженням адаптаційних механізмів, виявлено, що у дівчат і юнаків, які навчалися на 1 курсі, ступінь вираження досліджуваних показників становив відповідно $57,83 \pm 2,34$ балів та $47,43 \pm 4,14$ балів, у дівчат і юнаків, які навчалися на 3 курсі – $48,63 \pm 3,47$ балів ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та $58,53 \pm 4,30$ балів ($p(t)_{1-3} > 0,05$), у дівчат і юнаків, які навчалися на 5 курсі – $58,83 \pm 4,86$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} > 0,05$) та $63,00 \pm 3,81$ балів ($p(t)_{3-5} > 0,05$; $p(t)_{1-5} < 0,01$).

Найвищі за рівнем вираження значення досліджуваних показників відповідно до фази напруження спостерігались у студенток і студентів 5 курсу, найнижчі – у студенток 3 курсу і студентів 1 курсу, тобто впродовж часу перебування у закладі вищої освіти спостерігались тенденції, які полягали у суттєвому зменшенні їх значень з наступним зростанням досліджуваних показників – серед дівчат, та у поступовому, однак неухильному, зростанні їх значень – серед юнаків.

Найсуттєвіші темпи змін досліджуваних показників у студенток реєструвались впродовж часу навчання на старших курсах, у студентів – протягом часу навчання на молодших курсах. Статистично-значущі віково-обумовлені розбіжності спостерігались серед студенток 1 і 3 курсів ($p(t)_{1-3} < 0,05$) та серед студентів 1 і 5 курсів ($p(t)_{1-5} < 0,01$), в той же час, достовірні статево-обумовлені відмінності реєструвались лише серед студентів і студенток 1 курсу ($p(t)_{д-ю} < 0,05$). Загалом протягом періоду навчання у закладі вищої медичної освіти рівень вираження досліджуваних показників, виходячи із статевих відмінностей, більш високим був у дівчат, які перебували на 1 курсі, та у юнаків, які перебували на 3 і 5 курсах.

Під час аналізу структурних показників, котрі вивчались, потрібно було звернути увагу на той факт, що частка показників, які визначали фазу напруження ЕВ як цілком сформовану, була властива для 36,7% дівчат-першокурсниць і 26,8% юнаків-першокурсників, 20,0% дівчат-третьокурсниць і 46,7% юнаків-третьокурсників, а також 50,0% дівчат-п'ятикурсниць і 56,7% юнаків-п'ятикурсників. Водночас частка осіб, для яких властивою була фаза напруження ЕВ у стадії фор-

мування, у дівчат і юнаків, які навчались на 1 курсі, становила 60,0% і 36,6%, серед дівчат і юнаків, які навчались на 3 курсі – 56,7% і 36,6%, серед дівчат і юнаків, які навчались на 5 курсі – 26,70% і 30,0%. Зрештою, питома вага показників, характерних для несформованої фази напруження ЕВ, складала 3,3% у дівчат-першокурсниць, 23,3% у дівчат-третьокурсниць і 23,3% у дівчат-п'ятикурсниць, 36,6% у юнаків-першокурсників, 16,7% у юнаків-третьокурсників і 13,3% у юнаків-п'ятикурсників.

Розглядаючи ступінь вираження окремих компонентів фази напруження, необхідно було відзначити, що серед дівчат, які перебували на 1 курсі, найбільш вираженими були дані щодо емоційного дефіциту і рівня емоційної відстороненості (відповідно $16,50 \pm 1,43$ балів і $15,13 \pm 1,38$ балів), серед дівчат, які перебували на 3 курсі – дані щодо емоційного дефіциту і рівня особистісної відстороненості (відповідно $14,70 \pm 1,08$ балів і $13,83 \pm 1,94$ балів), серед дівчат, які перебували на 5 курсі – дані щодо особистісної відстороненості і рівня вираження психосоматичних та психовегетативних зрушень (відповідно $17,03 \pm 1,78$ балів і $14,33 \pm 1,44$ балів), серед юнаків, які перебували на 1 і 3 курсах, найбільш вираженими були дані щодо емоційного дефіциту і рівня емоційної відстороненості (відповідно $12,63 \pm 1,05$ балів і $11,73 \pm 1,26$ балів у першокурсників та $16,30 \pm 1,48$ балів і $14,03 \pm 1,34$ балів у третьокурсників), серед юнаків, які перебували на 5 курсі – дані щодо емоційного дефіциту і рівня особистісної відстороненості (відповідно $16,76 \pm 0,97$ балів і $17,00 \pm 1,41$ балів).

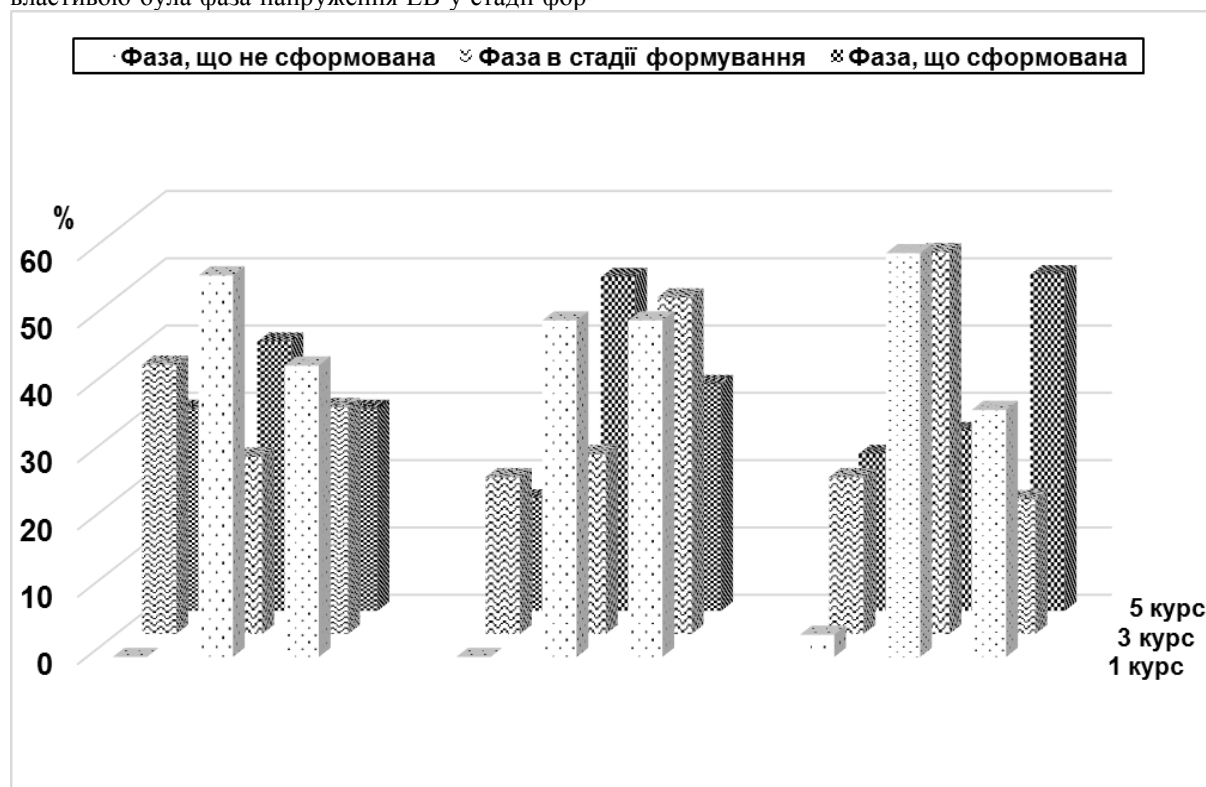


Рис. 1 Особливості показників основних фаз емоційного вигорання дівчат-студенток стоматологічного факультету в динаміці навчання у ВМНЗ за даними особистісного опитувальника Бойка

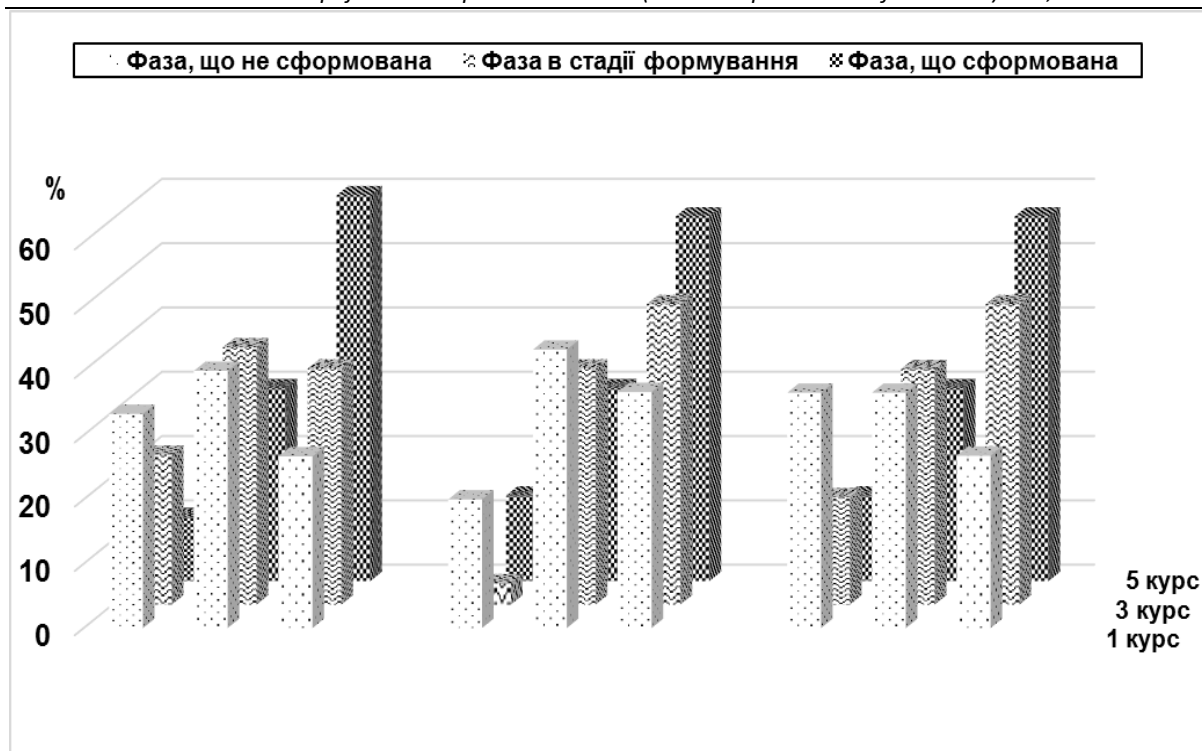


Рис. 2 Особливості показників основних фаз емоційного вигорання юнаків-студентів стоматологічного факультету в динаміці навчання у ВМНЗ за даними особистісного опитувальника Бойка

На рисунках 1 і 2 наведені результати вивчення поширення особливостей показників основних фаз ЕВ дівчат і юнаків, що здобувають стоматологічний фах в умовах навчання у ВМНЗ за даними особистісного опитувальника Бойка.

Висновки і пропозиції

1. Одержані результати засвідчували наявність двох протилежних за своїм змістом у ставево-обумовленому контексті тенденцій. Серед дівчат найбільший сумарний показник емоційного вигорання був властивий для дівчат-першокурсниць, далі слідували показники, притаманні для дівчат-п'ятикурсниць та згодом дівчат-третьокурсниць, разом з тим, серед юнаків найбільший сумарний показник емоційного вигорання був характерний для юнаків-п'ятикурсників, далі слідували показники, притаманні для юнаків-третьокурсників та згодом юнаків-першокурсників.

2. Не можна було не звернути увагу і на цілий ряд достатньо цікавих зрушень в динаміці процесу

навчання з боку провідних показників ступеня розвитку основних фаз розвитку емоційного вигорання. Якщо для дівчат і юнаків, які навчалися на 1 курсі, характерною була наступна формула їх взаємин: "фаза резистентності" > "фаза напруження" > "фаза виснаження", то для дівчат і юнаків, які навчалися на 3 курсі: відповідно формули: "фаза резистентності" > "фаза напруження" > "фаза виснаження" та "фаза резистентності" > "фаза виснаження" > "фаза напруження", для дівчат і юнаків, які навчалися на 5 курсі: відповідно формули: "фаза резистентності" > "фаза виснаження" > "фаза напруження" та "фаза виснаження" > "фаза напруження" > "фаза резистентності", тобто динамічні зміни досліджуваних показників відзначались поступовим зростанням частки значень, властивих для фази виснаження, на тлі зростання частки величин, характерних для фази резистентності, яка була превалюючою впродовж більшої частини періоду навчання у вищому медичному навчальному закладі.

Список літератури

1. Алешина Т. Г. Проблема взаимосвязи индивидуально-личностных свойств и особенностей "синдрома эмоционального выгорания" / Т. Г. Алешина // Психотерапия. – 2007. № 7. – С. 35-38.
2. Варій М. Й. Загальна психологія / М. Й. Варій / 2-ге видання. – К. : "Центр учбової літератури", 2007. – 968 с.
3. Городовіченко В. М. Емоційне вигорання - плата за співчуття / В. М. Городовіченко // Медсестринство. – 2013. – № 3. – С. 30-33.
4. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 : психическое здоровье : новое понимание, новая надежда / ВОЗ. – Женева : ВОЗ, 2001. – 178 с.
5. Полька Н. С. Актуальні проблеми психогігієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень) / Н. С. Полька, І. В. Сергета // Журнал НАМН України. – 2012. – т. 18, №2. – С. 223-236.
6. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. – Самара: Издательский дом "БАХРАХ-М". – М.: 2008. – 672 с.

7. Рівень емоційного вигорання у лікарів різних спеціальностей / Н. С. Карвацька, В. М. Пашковський, В. С. Обезюк, О. В. Стасишена // Молодий вчений. – 2014. – № 5. – С. 157-161.
8. Сердюк А. М. Психогигиена детей и подростков, страдающих хроническими соматическими заболеваниями / А. М. Сердюк, Н. С. Польша, И. В. Сергета. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 336 с.
9. Чумакова Г. А. Синдром выгорания медицинских работников / Г. А. Чумакова, И. Е. Бабушкин, Л. А. Бобровская. – М. : Владос, 2003. – 78 с.
10. Юрьева Л. Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников / Л. Н. Юрьева. – К. 2004. – 263 с.

Аганезов С. С.

кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
(Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)

Aganezov S. S.

PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Пономаренко К. Ю.

аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
(Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)

Ponomarenko K. Y.

postgraduate in the department of obstetrics and gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Мороцкая А. В.

аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
(Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)

Morotskaya A. V.

postgraduate in the department of obstetrics and gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Аганезова Н. В.

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)

Aganezova N. V.

MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

EXPRESSION OF STEROID RECEPTORS IN ENDOMETRIUM WITHIN WOMEN WITH DESORDERS IN REPRODUCTIVE SYSTEM ЭКСПРЕССИЯ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

Аннотация. У женщин с нарушениями в репродуктивной системе проведена оценка уровня прогестерона и эстрадиола в плазме крови, выполнена пайпель-биопсия эндометрия с проведением гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия.

Ключевые слова: бесплодие, иммуногистохимия, невынашивание, прогестерон, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы, эндометрий, эстрадиол.

Summary. A group of women with disorders in reproductive system was evaluated for the serum level of estradiol and progesterone, biopsy of endometrium was done with following histological and immunohistochemical investigations.

Key words: infertility, immunohistochemistry, miscarriage, progesterone and estrogen receptors, endometrium, estradiol.

Постановка проблемы. Выявление и коррекция патологии репродуктивной функции женщин чрезвычайно актуальна: 15-17% супружеских пар

страдают бесплодием; до 20% желанных беременностей прерывается досрочно; у 5-20% женщин с невынашиванием беременности в анамнезе отме-

чаются повторные репродуктивные потери [3, 4, 6]. Несостоявшиеся имплантации морулы/бластоцисты при вспомогательных репродуктивных технологиях увеличивают число неудач в репродукции.

Регулярные менструации не являются гарантом полноценных циклических взаимодействий в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и полноценной фазовой трансформации эндометрия. При регулярных менструациях в ряде случаев отмечаются нарушения функции репродукции: у женщин с бесплодием при клинически нормальном менструальном цикле в половине случаев регистрируется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), в 10-15% случаев определяется ановуляция [5, 6, 7].

Разнообразие и полиэтиологичность нарушений в репродуктивной системе у женщин требуют дальнейшего изучения факторов, приводящих к бесплодию, неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и невынашиванию беременности. В настоящее время окончательно не ясна роль эндометриального фактора в генезе невынашивания беременности [1, 3, 6]. Не представлены критерии иммуногистохимических гормон-рецепторных характеристик эндометрия у здоровых женщин и у женщин с нарушениями в репродуктивной системе [7, 8].

Анализ последних исследований и публикаций. Поиску универсальных предикторов репродуктивных потерь уделяется большое внимание. В 80-е годы XX века J.P. Vergovici изучал стероидную рецепцию эндометрия [8]. В этот же промежуток времени другие ученые подтвердили циклический характер экспрессии рецепторов к половым гормонам. Иммуногистохимический метод с использованием моноклональных антител к прогестероновым и эстрогеновым рецепторам обладает определенными преимуществами по сравнению с другими методиками, потому что он позволяет определить количество рецепторов к стероидным гормонам в тканях, а также способствует визуализации клеточных элементов, экспрессирующих данные рецепторы [1, 3, 4, 7, 8]. Так, иммуногистохимическим методом удалось проследить циклический характер экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия. В дальнейшем иммуногистохимический метод стал широко применяться для исследования экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в эндометрии в течение менструального цикла [1, 2, 3]. При этом было показано увеличение концентрации рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в железах и строме в фазу пролиферации менструального цикла и снижение этих показателей в фазу секреции.

Максимальная чувствительность эпителия желез эндометрия к эстрадиолу в результате выраженной экспрессии рецепторов выявлена в среднюю и позднюю стадии фазы пролиферации [2, 3, 7, 8]. Экспрессия рецепторов к прогестерону в железистом эпителии отмечена в среднюю и

позднюю фазу пролиферации и раннюю стадию фазы секреции. Стромальные клетки содержат специфические рецепторы к стероидным гормонам в течение более длительного периода, чем эпителий желез: к эстрадиолу – начиная с ранней стадии пролиферации до ранней стадии фазы секреции, к прогестерону – со средней стадии фазы пролиферации и до поздней стадии фазы секреции. При этом отмечена определенная цикличность в экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. Динамика экспрессии рецепторов к эстрадиолу опережает экспрессию рецепторов к прогестерону как в эпителии желез, так и в стромальных клетках на одну стадию в каждой фазе менструального цикла [2, 3]. Таким образом, экспрессия биологически активных рецепторов к эстрадиолу является обязательным условием для экспрессии рецепторов к прогестерону, а сама система регуляции синтеза стероидных рецепторов находится под влиянием эстрогенов и прогестерона и зависит от их уровней в периферической крови.

В фазу пролиферации высокий уровень эстрадиола в периферической крови приводит к увеличению экспрессии стероидных рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в эндометрии [2, 3]. В лютеиновую фазу прогестерон вызывает снижение концентрации рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в железах, и наблюдается секреторная трансформация эндометрия [2, 3]. При недостаточном влиянии прогестерона или даже при отсутствии рецепторов к прогестерону в эпителии желез, может наблюдаться высокий уровень их экспрессии в клетках стромы. Данное состояние может свидетельствовать о снижении функциональной значимости эпителиальных клеток желез в ранние сроки беременности [2, 3]. Рецепторы к половым стероидам, находящиеся в строме, которая в период беременности становится децидуализованной, необходимы, чтобы обеспечить эффекты прогестерона для дальнейшего роста и развития плодного яйца.

Цель статьи. Изучить экспрессию рецепторов прогестерона и эстрогенов в функциональном слое эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе.

Изложение основного материала. В группу исследования вошли 44 женщины от 24 до 40 лет. Критерии включения: а) возраст от 18 до 40 лет; б) нарушения в репродуктивной системе: наличие в анамнезе бесплодия, неудачных попыток ЭКО, невынашивания беременности до 12 недель; в) хроническая ановуляция и/или недостаточность лютеиновой фазы; г) нормальный уровень гонадотропинов, пролактина и андрогенов в периферической крови; д) эутиреоз. Критериями исключения являлись: а) тяжелые соматические заболевания; б) злокачественные новообразования; в) тромбофилия; г) аномалии развития матки; д) эндометриодная болезнь; е) клинически значимые формы миомы матки (субмукозный миоматозный узел, интрамуральный миоматозный узел 5 см и более, общие размеры матки, соответствующие 12 неде-

лям беременности и более); ж) инфекции урогенитального тракта.

В среднюю лютеиновую фазу менструального цикла проводили оценку уровня прогестерона и эстрадиола в плазме крови, выполняли пайпель-биопсию эндометрия и проводили морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование эндометрия.

В работе использованы следующие методы: клинично-anamnestический; ультразвуковое исследование органов малого таза; определение в периферической крови иммуноферментным и хемилюминесцентным методами уровня гонадотропинов (2-3 день менструального цикла (д.м.ц.)), прогестерона и эстрадиола (21-23 д.м.ц.), пролактина, тиреотропного гормона и свободной фракции тироксина (в любой д.м.ц.); гистологическая оценка эндометрия (исследованы пайпель-биоптаты эндометрия); иммуногистохимический метод (исследование экспрессии рецепторов прогестерона и эстрадиола в железах и строме эндометрия методом Histochemical Score (в модификации McCartey, 1986) по формуле: $Hscore = \sum P(i) \times i$, где $P(i)$ – процент ядер клеток, окрашенных с разной интенсивностью, i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах (от 0 до 3); 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание); статистический метод (использование программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2007).

Результаты исследования. Средний возраст пациенток ($n=44$) был $33,4 \pm 0,4$ года. Индекс массы тела составил в среднем $21,6 \pm 0,32 \text{ кг/м}^2$ ($18,1-29,1 \text{ кг/м}^2$). Избыточная масса тела наблюдалась только у двух пациенток. По результатам анализа клинично-anamnestических данных, у 64% ($n=28$) женщин был регулярный менструальный цикл, а у 36% пациенток в течение последнего года были нарушения менструального цикла по типу опсоменореи. Средний возраст начала менструаций составил $13,2 \pm 0,1$ лет. Длительность менструаций ($5,1 \pm 0,1$ дней) и длительность менструального цикла ($30,1 \pm 0,5$ дней) соответствовали популяционным значениям. Дисменорея наблюдалась у 52% женщин ($n=23$). Начало половой жизни отмечено в $18,4 \pm 0,2$ лет.

У обследованных женщин в анамнезе отмечены: первичное бесплодие у 43% пациенток ($n=19$) и вторичное бесплодие у каждой четвертой женщины; 15% женщин отметили в анамнезе микоплазменную инфекцию (*Mycoplasma genitalium*), которая была эффективно пролечена. Экстракорпоральное оплодотворение в анамнезе было у 18% ($n=8$) пациенток, и в половине случаев попытки ЭКО закончились беременностью. Из наступивших беременностей после ЭКО родами закончилось 50% беременностей, из них каждые пятые

роды были преждевременными. Спонтанные беременности в естественном цикле зачатия в анамнезе были у 57% ($n=25$) пациенток. У включенных в исследование женщин всего в анамнезе было 56 беременностей, из которых каждая четвертая была неразвивающейся (25%), а каждая седьмая (14%) закончилась самопроизвольным прерыванием беременности. Каждая третья из всех беременностей ($n=19$ (34%)) была прервана искусственным абортom (выскабливание полости матки). У 5 женщин были эктопические (трубные) беременности в анамнезе. Из 44 женщин, включенных в исследование, у 61% пациенток ($n=27$) были выполнены в анамнезе гинекологические операции: диагностические лапароскопии и гистероскопии ($n=22$), лапаротомии по поводу трубных беременностей ($n=5$).

В зависимости от уровня прогестерона в периферической крови 44 пациентки были разделены на две группы: I – с ановуляторным м.ц. (18% ($n=8$)); II – с овуляторным м.ц. (82% ($n=36$)). В каждой группе было проведено сопоставление значений уровней половых стероидов в крови на 21-23 д.м.ц. и данных морфологического исследования эндометрия.

В I группе ($n=8$, ановуляторный м.ц.) у 3-х (38%) женщин определены гистологические характеристики пролиферативного эндометрия, у 5 (63%) женщин – гиперплазия эндометрия без атипии. Счет прогестероновых рецепторов (PR) и рецепторов к эстрадиолу (ER) составил $285,0 \pm 3,75$ и $217,5 \pm 23,75$ соответственно (таблица 1). Данные морфологические характеристики свидетельствуют о моноэстрогеновом влиянии на эндометрий.

Во II группе ($n=36$, овуляторный м.ц.) прогестерон соответствовал овуляторным значениям ($10-89 \text{ нмоль/л}$). В этой группе выделены две подгруппы женщин: IIa (44% ($n=16$)) – с относительно низким уровнем прогестерона ($<30 \text{ нмоль/л}$), IIб (56% ($n=20$)) – с высокой функциональной активностью желтого тела (прогестерон $\geq 30 \text{ нмоль/л}$).

В подгруппе IIa уровень прогестерона в среднем был $19,1 \pm 1,8 \text{ нмоль/л}$; гистологически у всех выявлены недостаточные секреторные преобразования эндометрия; H-Score PR в железах составил $126,9 \pm 17,5$ и ER в железах $181,3 \pm 13,2$ (таблица 1).

В подгруппе IIб средний уровень прогестерона составил $50,3 \pm 3,5 \text{ нмоль/л}$. Из 20 пациенток подгруппы IIб у 11 (55%) женщин гистологическая характеристика эндометрия соответствовала неполноценным секреторным преобразованиям; H-Score PR в железах составил $230,0 \pm 24,6$ и ER в железах $217,3 \pm 20,0$. У 9 женщин (45%) подгруппы IIб гистологически выявлены полноценные секреторные преобразования эндометрия; H-Score PR в железах составил $126,7 \pm 28,9$ и ER в железах $153,3 \pm 26,6$ (таблица 1).

Рецепторы к прогестерону и эстрадиолу в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе, H-score, M $\pm$ m

	Ановуляторный м.ц. (n=8)	Овуляторный м.ц. (n=36)		
		Группа с относительно низким прогестероном (< 30 нмоль/л) (n=16)	Группа с высокой активностью желтого тела (n=20)	
			Неполноценные секреторные преобразования эндометрия (n=11)	Полноценные секреторные преобразования эндометрия (n=9)
Уровень прогестерона, нмоль/л (M $\pm$ m)	3,87 $\pm$ 0,9	19,1 $\pm$ 1,8	50,3 $\pm$ 3,5	
Уровень эстрадиола, нмоль/л (M $\pm$ m)	561,6 $\pm$ 187,9	306,1 $\pm$ 39,0	477,5 $\pm$ 57,2	
Экспрессия рецепторов прогестерона (M $\pm$ m)	285,0 $\pm$ 3,75	126,9 $\pm$ 17,5	230,0 $\pm$ 24	126,7 $\pm$ 28,9
Экспрессия рецепторов эстрадиола (M $\pm$ m)	217,5 $\pm$ 23,75	181,3 $\pm$ 13,2	217,3 $\pm$ 20,0	153,3 $\pm$ 26,6

Таким образом, у 75% (n=33) женщин гистологические и иммуногистохимические характеристики эндометрия были сопоставимы с концентрацией половых стероидов в периферической крови, а у 25% (n=11) пациенток отмечено несоответствие высокой функциональной активности желтого тела и гистологической картины и иммуногистохимических характеристик эндометрия.

Выводы и предложения. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования гестагенов у каждой второй женщины с отягощенным репродуктивным анамнезом при нормальном уровне прогестерона в связи с наличием нарушений рецепторности эндометрия. Также терапия гестагенами показана при ановуляции/НЛФ.

Пайпель-биопсия эндометрия является информативным диагностическим вмешательством для оценки рецепторности эндометрия, позволяет обнаружить/исключить органическую патологию эндометрия, а также выявить пациенток, которым показано дополнительное назначение гестагенов, несмотря на полноценную функциональную активность желтого тела яичника. У каждой второй женщины (n=11 из 20 пациенток (Пб подгруппа)) имело место проявление НЛФ в виде неполноценной фазовой трансформации эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического анализов при относительно высоком уровне прогестерона в периферической крови.

Список литературы:

1. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion // J Reprod Immunol. – 2013. – № 97(1). – P. 43-50.
2. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // Human Reproduction Update. – 2015. – 21(2). – P. 155-173.
3. Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, et al. Natural Selection of Human Embryos: Impaired Decidualization of Endometrium Disables Embryo-Maternal Interactions and Causes Recurrent Pregnancy Loss // Vitzthum VJ, ed. PLoS ONE. – 2010. – 5(4). – e10287.
4. Самойлова А.В., Кострова Е.В. Особенности экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону при гиперплазиях эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – № 1 (том LVIII). – С. 38-43.
5. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – № 3. – С. 16-20.
6. Сковрцова М.Ю., Подзолкова Н.М. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности // Гинекология. – 2010. – № 01. – С. 40-42.
7. Храмова И.А., Слюсарева Е.Е., Каредина В.С. Секреторно-синтетическая активность моноцитов/макрофагов и экспрессия рецепторов к половым гормонам в эндометрии // Журнал Фундаментальные исследования. – №4-1. – 2014. – С. 181-185.

8. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Журнал акушерство и гинекология. – 2011. – № 7-2. – С. 9-13.

Vodovozova E.V.

candidate of medical sciences, Associate Professor, the head of the Hospital of Pediatrics, Stavropol State Medical University

Ledeneva L.N.

candidate of medical sciences, Associate Professor of the Hospital of Pediatrics, Stavropol State Medical University

Pustabaeva M.S.

candidate of medical sciences, Assistant Professor of the Hospital of Pediatrics, Stavropol State Medical University

Enina E.A.

candidate of medical sciences, the managing by pulmonary department, Regional children's Clinical Hospital

Водовозова Элла Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет

Леденева Лариса Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет

Пустабаева Марина Сергеевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет

Енина Елена Александровна

кандидат медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением, Краевая детская клиническая больница Ставропольского края

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN THE CHILDREN OF STAVROPOL TERRITORY

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Summary: The article presents the data on the prevalence of chronic bronchopulmonary pathology in children of the Stavropol territory from the year 1999 over the years 2015 are represented. Bronchial asthma is the most frequently meeting chronic bronchopulmonary pathology in the region, at the same time in the dynamics the decrease of a quantity of children, who suffer the heavy degree of disease, is noted. The corresponding programs of diagnostics are developed because of the register, medical aid is standardized, is usovershenstvovana the system of periodic observation and examination and rehabilitation of patients with cystic fibrosis. Children with recurrent bronchitis, relapsing obstruction, transferred protracted, repeated, heavy or complicated pneumonia, sick, required severe conditions of prolonged mechanical ventilation in the early neonatal period and of the children, in whom was removed the foreign body, which was being prolongedly located the respiratory tract, must be separated into the group of the chronic bronchopulmonary diseases threatened on the development.

Key words: chronic bronchopulmonary pathology, children, Stavropol Territory.

Аннотация: Представлены данные по распространенности хронической бронхолегочной патологии у детей Ставропольского края с 1999 года по 2015 год. Наиболее часто встречающейся хронической бронхолегочной патологией в регионе является бронхиальная астма, в то же время в динамике отмечается уменьшение количества детей, страдающих тяжелой степенью болезни. Благодаря регистру разработаны соответствующие программы диагностики, стандартизирована медицинская помощь, усовершенствована система диспансеризации и реабилитации пациентов с муковисцидозом. Детей с рецидивирующими бронхитами, рецидивирующей обструкцией, перенесших затяжные, повторные, тяжёлые или осложнённые пневмонии, больных, требовавших жёстких режимов длительной искусственной вентиляции в раннем неонатальном периоде и детей, у которых было удалено инородное тело, длительно находившееся дыхательных путях, необходимо выделять в группу угрожаемых по развитию хронических бронхолегочных заболеваний.

Ключевые слова: хроническая бронхолегочная патология, дети, Ставропольский край.

Постановка проблемы. Болезни органов дыхания занимают ведущее место в патологии детского возраста. Они приводят к морфологическим и функциональным изменениям не только бронхолегочной системы, но и к нарушениям со стороны других органов и систем [1,2,3,4,5].

Дыхательная система обеспечивает жизнедеятельность организма за счет оксигенации крови и выведения углекислого газа. В ее состав входят легкие и дыхательные пути - органы, участвующие в газообмене. Благодаря дыхательным путям, атмосферный воздух попадает в альвеолы, где про-

исходит газообмен. Дыхание может быть эффективным только в случае, если эти пути проходимы [6,7,8].

В последние годы было отмечено некоторое ухудшение здоровья детей и подростков из-за тенденции к хронизации острых воспалительных процессов. На первом месте как обычно стоят поражения дыхательной системы [6,9,10,11].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Значимость данной проблемы состоит в том, что при хронизации бронхолегочного процесса нарастает инвалидизация больного, которая в дальнейшем может привести к ограничению его жизненных и трудовых возможностей и даже к уменьшению сроков жизни [5,7,10]. Все выше перечисленное определяет значимость работы специализированных пульмонологических стационаров не только центрального, но и регионального значения, которые смогли бы обеспечить раннюю диагностику, современное лечение, реабилитацию больных детей и подростков и осуществить преемственность работы педиатров, терапевтов и врачей различной специализации, занимающихся проблемами хронической патологии бронхолегочной системы (аллергологи, ЛОР-врачи, хирурги, фтизиатры, физиотерапевты, психологи, специалисты по адаптивной физической культуре).

В Ставропольском крае (СК) подобная структура функционирует с 1999 года на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская

клиническая больница» (ГБУЗ СК «КДКБ»). Наблюдение за детьми, страдающими хроническими бронхолегочными заболеваниями, осуществляется в несколько этапов: амбулаторный (прием врача-пульмонолога), стационарный - пульмонологическое отделение (ПО), реабилитационный и санаторно-курортное лечение.

Основным организационно-методическим звеном является стационар - отделение пульмонологии, которое рассчитано на 40 коек и где работают наиболее опытные, квалифицированные кадры, включая работников кафедр Ставропольского государственного медицинского университета (СтГМУ). В стационаре выполняется широкий спектр современных методов диагностики (КТ легких, эндоскопическое исследование легких, оценка функции внешнего дыхания, определение хлоридов пота с помощью прибора «Макродакт» и электрофореза с пилокарпином, иммунологические и аллергологические методы исследования) и лечения (небулайзерная терапия, кислородотерапия, аэрофитотерапия, плазмаферез, специфическая иммунотерапия). На базе отделения функционирует центр помощи детям с муковисцидозом. Все вышеперечисленное позволяет внедрять в лечебный процесс современные диагностические и терапевтические технологии.

За последние 17 лет было госпитализировано 15753 пациента. Сравнительная характеристика нозологии госпитализированных в ПО ГБУЗ СК «КДКБ» с 1999 по 2015 годы представлена в таб.1

Таблица 1

Сравнительная характеристика нозологий госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ СК «КДКБ» с 1999 по 2015 годы

Нозологическая единица	ГОДЫ																
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Бронхиальная астма	355	353	406	456	410	363	343	322	325	336	362	447	415	410	522	439	446
	47,8	46,0	48,5	49,7	53,9	37,5	36,4	37,1	34,9	34,2	36,7	43,8	43,6	46,4	49,2	41,4	41,7
Муковисцидоз	70,9	40,5	81,0	121,3	131,7	141,4	151,6	242,8	232,5	363,7	424,3	525,1	424,4	242,7	302,8	262,5	343,2
Острый бронхит	9112,2	425,5	91,1	70,8	50,7	131,3	101,1	60,7	181,9	60,6	20,2	20,2	262,7	-	-	-	-
Обструктивный бронхит	141,9	20,3	293,5	535,8	607,9	687,0	9610,2	768,7	929,9	767,7	141	165	151	196	193	575,4	736,8
											14,3	16,2	15,9	22,2	18,2		
Решивающийся обструктивный бронхит	-	76	819,7	687,4	709,2	9810,1	616,5	9711,2	123	122	104	191,9	-	-	47	235	200
		9,9							13,2	12,4	10,5				4,4	22,2	18,7
Решивающийся бронхит	-	60,8	131,6	192,1	253,3	353,6	333,5	384,4	464,9	434,4	525,3	403,9	596,2	222,5	282,6	373,5	615,7
Хронический бронхит	-	-	30,4	192,1	202,6	161,7	222,3	50,6	131,4	161,6	80,8	121,2	161,7	171,9	181,7	111,0	201,9
Бронхолегочная дисплазия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	232,2	242,2
Пороки развития легких	50,7	81,0	91,1	80,9	70,9	111,1	80,8	91,0	50,5	90,9	121,2	141,4	161,7	141,6	171,6	212,0	181,7
Аномалии ТБД	20,3	60,8	50,6	70,8	60,8	161,7	91,0	121,4	181,9	161,6	313,1	424,1	272,8	313,5	393,7	383,6	161,5
Иное ролное тело	121,6	50,7	60,7	60,7	70,9	90,9	70,7	91,0	70,8	131,3	50,5	70,7	101,1	70,8	50,5	40,4	40,4
Пневмония острая	50,0	34,0	53,0	43,0	47,0	50,0	57,0	72,0	74,0	72,0	187,0	81,0	57,0	46,0	49,0	31,0	21,0
Пневмосклероз	141,9	101,3	121,4	182,0	101,3	70,7	131,4	70,8	90,9	70,7	121,2	141,4	121,3	101,1	90,8	80,8	100,9
Деформирующий бронхит	141,9	152,0	182,2	161,7	121,6	192,0	151,6	111,3	121,3	121,2	131,3	191,9	171,8	121,4	111,0	121,1	131,2
Бронхокататическая болезнь	40,5	40,5	50,6	70,8	50,7	80,8	60,6	30,3	40,4	40,4	50,5	60,6	50,5	60,7	40,4	60,6	60,6
ОРВИ	12,0	9,0	14,0	2,0	2,0	3,0	1,0	2,0	2,0	4,0	4,0	1,0	-	-	-	-	-

Учитывая, что одной из основных проблем пульмонологии детского возраста является тенденция к хронизации неспецифических заболеваний легких, нами была изучена структура хро-

нической бронхолегочной патологии пациентов, госпитализированных в ПО ГБУЗ СК «КДКБ» с 1999 по 2015 годы (рис. 1).

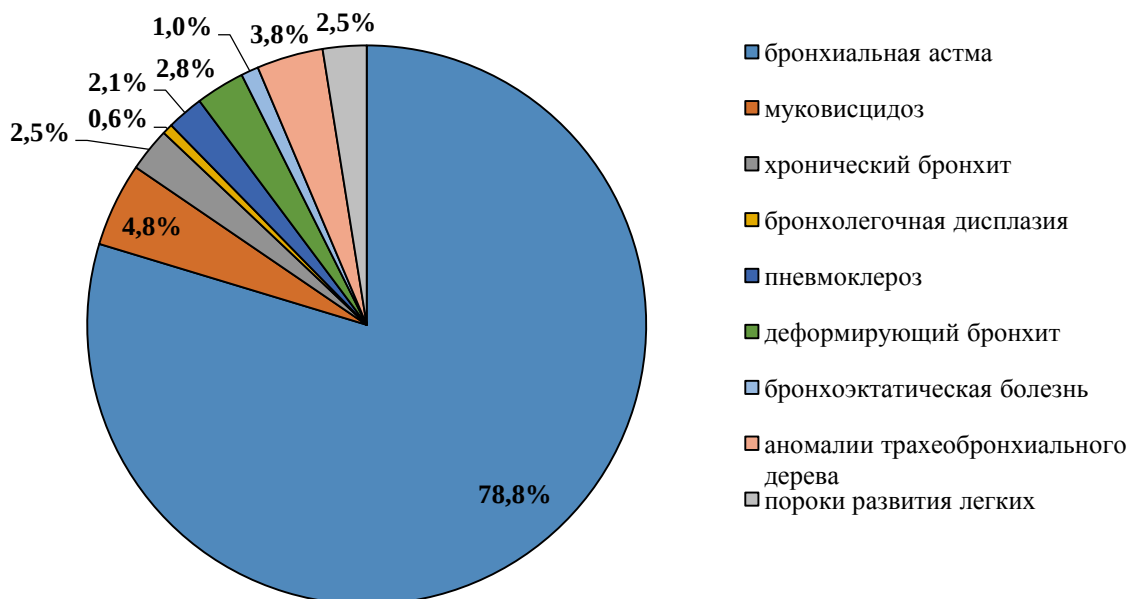


Рис. 1 Структура хронической бронхолегочной патологии (%).

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой пульмонологии детского возраста. В СК пациенты с БА составляют от 41,7% до 47,8% ($P > 0,05$) от ежегодно поступающих в отделение пульмонологии. Это чаще всего дети с тяжелым и среднетяжелым течением БА, нуждающиеся в коррекции терапии.

В отделение также госпитализируются больные с затяжным, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом неуточненного генеза для проведения дифференциальной диагностики (от 11,0% в 2000 году до 31,2% в 2015 году – $P < 0,001$).

Среди наследственной патологии бронхолегочной системы в СК первое место занимает муковисцидоз (МВ) – 2,5 % от общего количества госпитализированных больных, затем аномалии трахеобронхиального дерева (АТБД) – 2,0% и пороки развития легких (ПРЛ) – 1,2%.

В 1999 году в ПО ГБУЗ СК «КДКБ» было госпитализировано 7 (0,9%) детей с МВ из общего

числа стационарных больных, в 2003 году – 13 (1,7%) и в 2015 году – 34 (3,2%). Деление на данные временные промежутки связано с тем, что начиная с 2004 года в СК все больные МВ были переведены на базисные схемы лечения, соответствующие мировым стандартам. Кроме этого повысилась выявляемость больных с выделением групп риска, подлежащих проведению пилотажного теста, улучшением пропаганды клиники заболевания среди медицинского персонала, внедрением в практику неонатального скрининга в 2006 году и Регистра больных МВ в 2008 году. Динамика выживаемости детей СК показала, что в период с 1999 по 2003 гг. она составила 5,3 года, в 2003 году – 5,8 и в 2014 году – 11,2 лет. Средний возраст больных составляет $11,37 \pm 1,32$ лет.

Динамика госпитализаций детей с наследственной патологией бронхолегочной системы представлена на рис. 2.

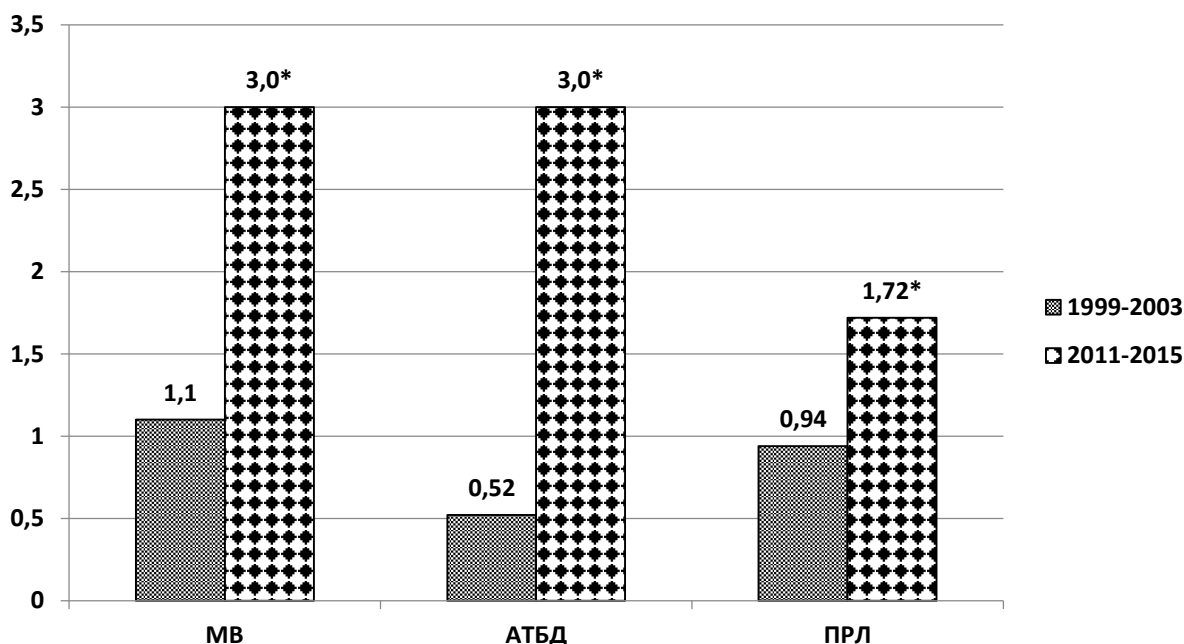


Рис. 2. Динамика госпитализаций детей с наследственной патологией бронхолегочной системы

Благодаря применению современных методов диагностики (бронхоскопия, бронхография, компьютерная томография легких, компьютерная спирография), в ПО улучшилась дифференциальная диагностика различных нозологических групп хронической бронхолегочной патологии.

Динамика структуры хронической бронхолегочной патологии пациентов, госпитализированных в ПО ГБУЗ СК «КДКБ» в периоды с 1999 по 2003 годы и с 2011 по 2015 годы представлена на рис. 3.

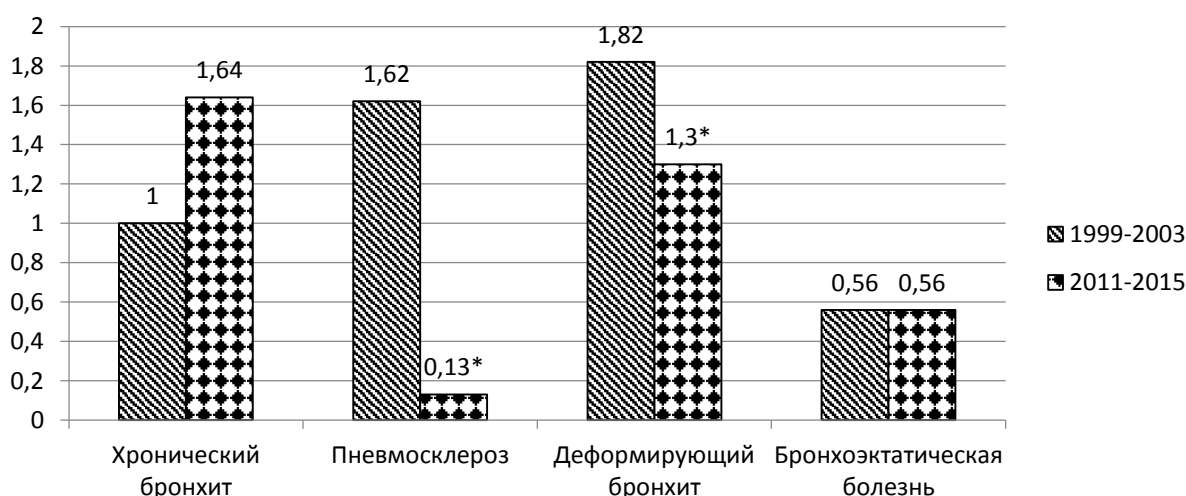


Рис. 3. Динамика структуры хронической бронхолегочной патологии

Таким образом, анализ 17-летнего опыта работы пульмонологического отделения ГБУЗ СК «КДКБ» позволяет заключить, что с применением новых современных методов и средств диагностики, наблюдения и учета больных, страдающих различной наследственной и хронической бронхолегочной патологией, повысилась эффективность диагностического поиска.

Процент госпитализации больных с бронхиальной астмой остается приблизительно на одном и том же уровне, но количество пациентов с тяжелой степенью заболевания неуклонно уменьшается, средне-тяжелой- увеличивается, легкая степень бронхиальной астмы практически не

госпитализировалась, что позволяет говорить об успехах детской аллергологической службы края (внештатный краевой детский аллерголог МЗ СК, кандидат медицинских наук Глушко Елена Викторовна).

Особый интерес представляет динамика госпитализации детей и подростков, страдающих МВ. С момента возникновения регионального центра МВ на базе ПО ГБУЗ СК «КДКБ» в 1998 году, госпитализация неуклонно росла до 2010 года, но с присоединением СК к регистру больных МВ РФ, где четко указаны сроки стационарного и амбулаторного наблюдений, рост госпитализации заметно снизился с 5,1% в 2010 году до 3,2% в

2015 году. Следует отметить большой вклад в разработку данной проблемы первой заведующей пульмонологическим отделением Кара Л.М. и сотрудников кафедры госпитальной педиатрии СтГМУ.

Количество госпитализаций по поводу пороков развития легких и аномалий ТБД выросло (0,7% -1,7% в 1999 году и 0,3% - 3,6% в 2014 году соответственно). Данные цифры можно объяснить появлением в ГБУЗ СК «КДКБ» собственного компьютерного томографа, что позволило улучшить диагностику патологии бронхолегочной системы. В тоже время больные, страдающие хронической бронхолегочной патологией, возникшей в результате перенесенного инфекционного процесса (пневмосклероз, деформирующий бронхит, бронхоэктатическая болезнь), госпитализировались в ПО практически одинаково в течение всех 17 лет.

Следует отметить недостаточное проведение диагностических бронхоскопий (50% от нуждающегося контингента) и ничтожно малое количество проведенных бронхографий, что привело к недостаточной диагностике данных нозологических единиц.

Нами была выделена отдельная группа детей, угрожаемых по развитию хронической бронхолегочной патологии в дальнейшем. В нее вошли пациенты с рецидивирующими бронхитами, рецидивирующей обструкцией, перенесшие затяжные, повторные, тяжёлые или осложнённые пневмонии, больные, требовавшие жёстких режимов длительной искусственной вентиляции в раннем неонатальном периоде и дети, у которых было удалено инородное тело, длительно находившееся в дыхательных путях, необходимо выделять в группу угрожаемых по развитию хронических бронхолегочных заболеваний.

льном периоде и дети, у которых было удалено инородное тело, длительно находившееся в дыхательных путях.

При выписке этим больным давались рекомендации по месту жительства о взятии их на диспансерный учет. Эти пациенты были поставлены на учет к пульмонологу в ККП ГБУЗ СК «КДКБ» для наблюдения в катамнезе, коррекции терапии и реабилитации.

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

Благодаря успехам детской аллергологической службы СК госпитализация детей с БА практически не изменилась, в то же время уменьшилось количество детей, страдающих тяжелой степенью болезни.

С введением в СК регистра больных МВ и с включением в работу регистра РФ при улучшении диагностики и тотальном амбулаторном наблюдении за больными МВ в крае, количество госпитализаций уменьшилось, что положительно сказалось на экономической составляющей данной болезни.

Детей с рецидивирующими бронхитами, рецидивирующей обструкцией, перенесших затяжные, повторные, тяжёлые или осложнённые пневмонии, больных, требовавших жёстких режимов длительной искусственной вентиляции в раннем неонатальном периоде и детей, у которых было удалено инородное тело, длительно находившееся в дыхательных путях, необходимо выделять в группу угрожаемых по развитию хронических бронхолегочных заболеваний.

Список литературы:

1. Авсаджанишвили В.Н. Особенности состояния здоровья детей, страдающих заболеваниями органов дыхания/ В. Н. Авсаджанишвили, В. В. Полунина // Вестник Росздравнадзора.- 2012.- № 5. - С. 35-36.
2. Антонов А.Г., Геппе Н.А. Бронхолегочная дисплазия// Национальная программа. - М. - 2013.- 48с.
3. Жирнов В.А. Эпидемиология хронической бронхолегочной патологии у детей Самарского региона // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012, №11 (19).
4. Злодеева Е. А. Распространенность и клиничко-иммунологическая характеристика хронических заболеваний органов дыхания аллергической и инфекционно-воспалительной природы у детей и подростков, проживающих в Оренбургской области: автореф. дис. ... кандидата мед. наук/ Е.А. Злодеева. – Оренбург, 2010. - 187с.
5. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н. Хронические заболевания легких у детей. //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.- №3.- С.118-120.
6. Панченко А.С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О.А., Игнатъева А.В. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы. //Забайкальский медицинский вестник.- 2013. №1.- С.175-183.
7. Подулыбина А. В. Заболевания органов дыхания у детей. // Актуальные задачи педагогики: материалы V междунар. науч. конф. (г. Чита, апрель 2014 г.). — Чита: Издательство Молодой ученый, 2014. — С. 5-7.
8. Рачинский С.В. Болезни органов дыхания у детей / С.В. Рачинский, В.К. Таточенко. – М.: Медиа, 2012. - 420 с.
9. Холичев Д.А., Сенкевич О.А., Филонов В.А., Фирсова Н.В., Богданова А.С. Бронхолегочная дисплазия у детей// Дальневосточный медицинский журнал.- 2014.- №1.- С. 122-126.
10. Хрущев С.В. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания / С.В. Хрущев, О.И. Симонова. - М.: Академия, 2006. - 304 с.
11. Guyton AC Pulmonary ventilation/ Chapter 37/ Unit/ A.C. Guyton, J.E. Hall // Textbook of medical physiology.-2nd ed. –Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2006. - P.215-219.

Роцин Юрий Владимирович,

доктор медицинских наук,

профессор кафедры общей, детской и онкологической урологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Антонян Игорь Михайлович,

кандидат медицинских наук, доцент,

заведующий кафедрой общей, детской и онкологической урологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Стецишин Роман Васильевич,

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры общей, детской и онкологической урологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Roschin Y.V.

, doctor of medical science, professor of the department of general, child's and oncological urology,
Kharkiv medical academy of postgraduate education

Antonyan I.M.,

candidate of medical science, head of the department of general, child's and oncological urology, Kharkiv
medical academy of postgraduate education

Stetsyshyn R.V.,

candidate of medical science, associate professor of the department of general, child's and oncological
urology, Kharkiv medical academy of postgraduate education

RETROPERITONEOSCOPIC URETEROLITHOTOMY IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URETERAL STONES РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКАЯ УРЕТЕРОЛИТОТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ КАМНЕЙ МОЧЕТОЧНИКА

Аннотация

В работе представлен анализ собственных данных в лечении осложненных камней мочеточника с использованием ретроперитонеоскопической уретеролитотомии в тех случаях, когда по ряду причин выполнение лазерной контактной уретеролитотрипсии не представилось возможным. Всего в данную группу вошло 28 пациентов. Размеры камня до 2 см имели место только у 3 (10,7%) пациентов, у остальных 25 (89,3%) пациентов камни были размерами 3-3,8 см. Локализовались камни в основном в верхней 1/3 мочеточника – 67,9% больных, у остальных 32,1% пациентов камни были расположены в средней 1/3 мочеточника.

Всем пациентам выполнена уретеролитотомия из поясничного доступа с использованием лапароскопической техники. Эффективность процедуры была 100%. Интраоперационные осложнения отмечены у 5 (17,9%), не носили тяжелого характера и были разрешены интраоперационно или разрешились самостоятельно в течение 24 часов после операции. Ранние послеоперационные осложнения были в основном связаны с обострением пиелонефрита, были ликвидированы в течение нескольких суток. У 1 (3,6%) пациента в поздние сроки отмечена стриктура мочеточника, была выполнена эндоуретеротомия.

В наших наблюдениях ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия является высокоэффективным и безопасным методом лечения камней мочеточника. Областью применения данной операции являются сложные камни больших размеров, где выполнение уретероскопии с контактной лазерной уретеролитотрипсией заведомо не было бы эффективным. Эту операцию также можно выполнять как «операцию спасения», при неэффективности предшествующей уретероскопической процедуры.

Abstract

This work presents an analysis of own collected data on the treatment of complicated ureteral stones using retroperitoneoscopic ureterolithotomy in cases where the implementation of laser ureterolithotripsy contact is not possible for various reasons. A total of 28 patients were included in this group. Stones of 2 cm size have been observed in only 3 (10.7%) patients, and the remaining 25 (89.3%) patients had stones with the size of 3-3.8 cm. 67.9% of patients had stones localized mainly in the upper third of the ureter, the remaining 32.1% of patients had stones in the middle third of the ureter.

All patients underwent lumbar access ureterolithotomy with the use of laparoscopic techniques. The procedure was 100% effective. Intraoperative complications were observed in 5 (17.9%) patients, but were not of the heavy nature and were resolved intraoperatively or disappeared on their own within 24 hours after surgery. Early postoperative complications were mainly related to the exacerbation of pyelonephritis and were eliminated within a few days. Ureteral stricture was observed in 1 (3.6%) patient in the later stages, and in this particular case endourethrotomy has been performed.

According to our observations retroperitoneoscopic ureterolithotomy is a highly effective and safe method for the treatment of ureteral stones. The scope of this operation is treating complex large stones, as performing ureteroscopy with laser contact ureterolithotripsy certainly would not be effective. This operation can also be performed as a "rescue operation", in case of ineffectiveness of previous ureteroscopic procedure.

Ключевые слова. Камни мочеточника, ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия, осложнения

Key words. Ureteral stones, retroperitoneoscopic ureterolithotomy, complications

Постановка проблемы. В настоящее время открытая уретеролитотомия играет ограниченную роль в лечении камней мочеточника, особенно в связи с широким внедрением дистанционной литотрипсии и эндоурологических операций [4, с. 184; 5, 2118]. Данные методы лечения рекомендованы, в частности, рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2007-2016, как наиболее приемлемые способы первой линии лечения камней мочеточника размерами более 1 см [3, с. 765].

Анализ последних исследований и публикаций. Камни дистальных отделов мочеточника легко достижимы и доступны лечению путем использования семиригидных уретероскопов с высокой эффективностью в плане достижения статуса «stone-free» с частотой около 90%. В то же время, камни проксимальных отделов мочеточников труднее поддаются лечению с помощью семиригидного уретероскопа, для повышения эффективности лечения необходимо использование лазерного литотриптора, при этом в ограниченном количестве случаев даже применение лазерной энергии не всегда является эффективной [7, с. 47].

Как показано в ряде клинических исследований, явными преимуществами лапароскопической уретеролитотомии является высокая эффективность в плане удаления больших по размеру, осложненных конкрементов за одну операцию, без необходимости дополнительных процедур [1, с. 593; 2, с. 241; 8, с. 591].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Существует целый ряд случаев, когда камни из-за определенных свойств и локализации в мочеточнике крайне плохо поддаются лечению путем дистанционной или контактной литотрипсии. Это прежде всего камни больших размеров, имеющие высокую плотность из-за химического состава. При этом, данные камни локализуются в среднем или верхнем сегменте мочеточника. Такие камни до сих пор наиболее эффективно поддаются лечению путем открытой уретеролитотомии [6, с. 223; 8, с. 591]. Несомненно, в данных ситуациях современная лапароскопическая техника является лучшей альтернативой, позволяющей занять место открытой операции и отодвинуть открытую хирургию камней мочеточника на второй план.

Цель работы. Анализ собственных данных в лечении осложненных камней мочеточника с использованием ретроперитонеоскопической уретеролитотомии в тех случаях, когда по ряду причин выполнение лазерной контактной уретеролитотрипсии не представилось возможным.

Изложение основного материала. Операции уретеролитотомии по поводу осложненных камней мочеточника выполнены в 2014-2016 гг. на базах кафедр общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Общая характеристика пациентов представлена ниже в табл. 1.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов, которым выполнена ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия

	Абс./Интервал	%/Средняя величина
Всего больных	28	100,0%
Мужчин	17	60,7%
Женщин	11	39,3%
Возраст	22-71	51,03±2,19
Давность заболевания	4-26 сут.	18,03±1,78
До 7 сут	6	21,4%
Больше 7 сут.	22	78,6%
Размеры камня	1,2-3,8 см	3,21±0,62
До 2 см	3	10,7%
2,1-3,8 см	25	89,3%
Плотность камня	826-1871	
Справа	12	42,9%
Слева	16	57,1%
Верхняя 1/3	19	67,9%
Средняя 1/3	9	32,1%
Невозможность достижения камня	3	10,7%
Большие размеры	25	89,3%

Всего в данную группу вошло 28 пациентов. Из них мужчин было 17 (60,7%) а женщин 11 (39,3%). Возраст больных колебался от 22 до 71

года, в среднем 51,03±2,19 лет. Давность заболевания у больных данной группы составила от 4 до 26 суток, в среднем 18,03±1,78 суток. Из них в

сроках до 7 суток поступило 6 (21,4%) пациентов, а в сроках свыше 7 суток остальные 21 (78,6%). Размеры камня варьировали от 1,2 до 3,8 см, в среднем $3,21 \pm 0,62$ см. При этом размеры камня не превышали 2 см только у 3 (10,7%). У остальных 25 пациентов размеры конкремента превышали 3 см, достигая 3,8 см в некоторых случаях. Плотность конкрементов варьировала в широких пределах от 826 до 1871 ед. Хаунсфилда.

Справа камни располагались у 12 (42,9%) пациентов, а слева у 16 (57,1%) больных. При этом у 19 пациентов камни локализовались в верхней 1/3, а у 9 человек в средней 1/3 мочеточника.

Причиной выполнения ретроперитонеоскопической уретеролитотомии у 3 больных явилась невозможность достижения камня вследствие сужения нижележащих отделов мочеточника, а у остальных 25 пациентов размеры камня свыше 2,1 см. У данных больных было решено воздержаться от контактной уретеролитотрипсии в связи с размерами конкремента и связанными с этим рисками дополнительной травматизации мочеточника.

Перед операцией пациенту выполняли механическое опорожнение кишечника с помощью гипертонической клизмы и назначения слабительного. Одновременно пациент прекращал прием твердой пищи в течение 24 часов. Непосредственно перед операцией выполняли обзорную рентгенографию мочевыводящих путей и (или) ультразвуковое исследование для уточнения локализации камня.

Операцию выполняли под общей анестезией с эндотрахеальным наркозом. В операционной сначала пациента укладывали на спину для выполнения внутривенного доступа, индукции общей анестезии и эндотрахеальной интубации. После выполнения анестезии пациента укладывали на левый или правый бок (противоположный выполнению оперативного вмешательства). В положении декубитас дополнительно выдвигали поясничный валик.

Схема расположения троакаров при ретроперитонеоскопической уретеролитотомии показана на Рис. 1 и Рис. 2.

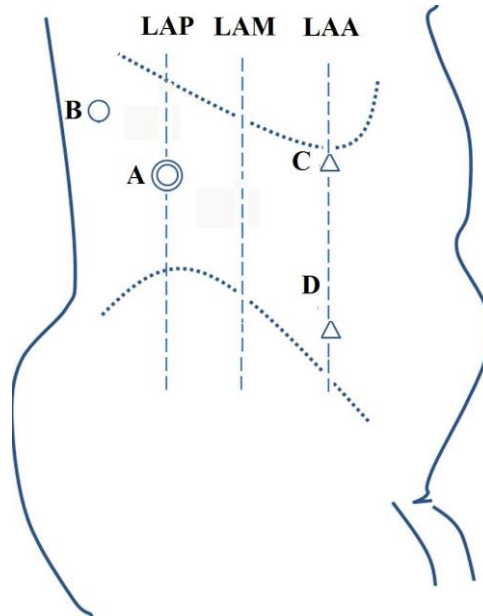


Рис.1. Схема расположения троакаров при ретроперитонеоскопическом доступе: LAP – задняя подмышечная линия, LAM – средняя подмышечная линия, LAA – передняя подмышечная линия, А – оптический порт, В – 5 мм порт для введения канюли аспиратора, С – 5 мм рабочий порт, D – 10 мм рабочий порт.



Рис. 2. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. Вид снаружи.

Операцию выполняли используя баллон для создания ретроперитонеального пространства. Сначала выполняли разрез 1,5-2 см по заднеподмышечной линии между краем 12 ребра и краем подвздошной кости. Мышцы и дорсолюмбарную фасцию разводили зажимом под контролем правого указательного пальца. Брюшину с помощью

пальца отодвигали кпереди, продолжая осуществлять диссекцию указательным пальцем, создавая полость в ретроперитонеальном пространстве. Затем ретроперитонеальную полость расширяли с использованием баллона. Последний изготовляли, привязывая указательный палец перчатки к концу лапароскопического порта (Рис. 3).



Рис. 3. Баллон для расширения ретроперитонеальной полости.

В баллон нагнетали шприцем 405-500 мл стерильного физиологического раствора и сдували его после 5-7 минутной экспозиции.

После создания ретропневмоперитонеума в разрез вводили 10 мм порт, используя его для проведения оптики лапароскопа. Под визуальным контролем устанавливали рабочие порты по переднеподмышечной линии 5 мм у реберного края и 10 мм у края подвздошной кости. Дополнительный 5 мм порт для проведения канюли аспиратора устанавливали в подреберье на пересечении с медиальным краем большой поясничной мышцы.

Операцию начинали с диссекции ретроперитонеального пространства, идентификации моче-

точника, определения зоны стояния конкремента. Мочеточник идентифицировали по его анатомическому положению у внутреннего края М. Psoas мажори по его перистальтической активности.

В этом месте всегда определялось расширение мочеточника и явления периуретерита, в более поздних случаях вокруг мочеточника в данном отделе формировалась воспалительная муфта.

После идентификации конкремента участок мочеточника тщательно отделяли от окружающих тканей, выделяли из воспалительного инфильтрата (Рис. 4).

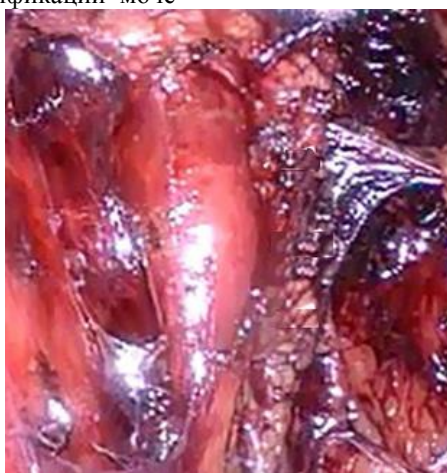


Рис. 4. Выделен участок мочеточника с камнем.

Просвет мочеточника вскрывали лапароскопическими ножницами. Разрез выполняли у верх-

него края конкремента, там, где просвет мочеточника был наиболее расширен (Рис. 5).



Рис. 5. Вскрытие просвета мочеточника над камнем.

После этого выполняли экстракцию камня, для этого захватывали его диссектором за верхний полюс и осторожно вывихивали из просвета моче-

точника. При этом использовали также компрессию грасперами в различных комбинациях (Рис. 6).

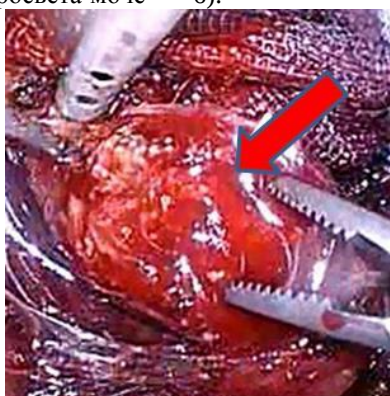


Рис. 6. Удаление камня грасперами.

Для дренирования просвета мочеточника всегда использовали JJ-стент, который вводили на проводнике сначала дистально, затем проводник

извлекали и стент проводили в проксимальном направлении, погружая в просвет мочеточника (Рис. 7.).



Рис. 7. Стентирование мочеточника.

Просвет мочеточника ушивали узловыми швами, используя монофиламентную абсорбируемую нить 3-0 (Рис. 8)



Рис. 8. Ушивание просвета мочеточника.

К разрезу подводили дренаж, камень, предварительно помещенный в контейнер, извлекали вместе с оптическим портом. Дефекты кожи ушивали узловыми швами. Мочевой пузырь для дополнительной страховки линии швов дренировали катетером Folley 22 Fr в течение 1-1,5 сут.

В послеоперационном периоде назначали антибиотики широкого спектра действия, дренаж удаляли на 2-6 сутки, выписывали пациентов из

стационара на 6-12 суток. Стент удаляли в амбулаторных условиях с использованием катетеризационного цистоскопа или уретероскопа на 14-21 сутки после операции.

Результаты и их обсуждение. В таблице 2. представлены особенности послеоперационного периода при выполнении ретроперитонеоскопической уретеролитотомии.

Таблица 2.

Особенности послеоперационного периода после ретроперитонеоскопической уретеролитотомии у пациентов со сложными камнями мочеточника

Показатель	Интервал	Средние значения
Длительность операции, мин.	36-114	62,38±7,12
Кровопотеря, мл	40-200	92,41±3,58
Доза кеторолака для анестезии, мг	0-90 (0-3 инъекции)	37,11±3,67
Длительность антибактериальной терапии, сут.	9-21	16,02±2,14
Длительность инфузионной терапии, сут.	2-6	3,43±0,98
Длительность катетеризации мочевого пузыря, сут.	3-7	4,21±1,02
Длительность стационарного лечения после операции, сут.	7-12	8,05±1,26
Длительность стентирования, сут.	14-21	16,21±2,01

Операция была завершена успешно у всех 28 пациентов, конверсия не потребовалась ни у одного из больных (что связано с опытом хирурга). Статус «stone-free» был достигнут в 100% случаев. Среднее время операции составило 62,38±7,12 минут (интервал 36-114 минут). Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 92,41±3,58 мл, при интервале от 40 до 200 мл.

Средняя суммарная доза кеторолака в виде внутривенных или внутримышечных инъекций для аналгезии после операции составила 37,11±3,67 мг (в интервале от 0 до 90 мг от 0 до 3 инъекций). Антибактериальную терапию в виде 7-10 дневных курсов проводили с длительностью 9-12 суток, в среднем 16,02±2,14 суток. Необходимость в инфузионной терапии у пациентов после

ретроперитонеоскопической уретеролитотомии сохранялась в течение 2-6 суток, в среднем 3,43±0,98 суток.

Больные нуждались в постоянной катетеризации мочевого пузыря для защиты линии швов из-за возможного пузырно-мочеточникового рефлюкса в среднем в течение 4,21±1,02 суток.

Длительность лечения после операции в стационаре составила 7-12 суток, или 8,05±1,26 суток в среднем. Стент у пациентов удаляли через 2-3 недели, в среднем на 16,21±2,01 сутки, в эти же сроки пациенты возвращались к своим обычным занятиям.

В таблице 3 представлены данные об интраоперационных и послеоперационных осложнениях при использовании лапароскопической техники.

Осложнения ретроперитонеоскопической уретеролитотомии.

Наименование	Количество	%
Интраоперационные осложнения	5	17,9%
Повреждение гонадальных сосудов	1	3,6%
Подкожная эмфизема	2	7,1%
Пневмоперитонеум	1	3,6%
Миграция камня в лоханку	1	3,6%
Послеоперационные осложнения	7	25,0%
Лихорадка	3	10,7%
Парез кишечника	2	7,1%
Подтекание мочи по дренажу	1	3,6%
Стриктура мочеточника	1	3,6%
Всего больных	28	100%

У 1 (3,6%) пациента отмечено повреждение гонадальных сосудов, последнее было без затруднений остановлено после наложения клипс. Подкожная эмфизема отмечена у 2 (7,1%) больных, последняя распространялась до средней части грудной клетки и самостоятельно исчезла в течение 24 часов после операции. У 1 (3,6%) пациента вследствие ранения париетальной брюшины отмечен пневмоперитонеум, вызвавший коллапс полости, созданной в забрюшинном пространстве. Данное осложнение было легко разрешено путем клипирования дефекта брюшины и эвакуации газа из брюшной полости с помощью иглы Вереша. У одного (3,6%) пациента в процессе диссекции мочеточника произошла миграция камня в почечную лоханку. Последний был удален путем выполнения ретроперитонеоскопической пиелолитотомии.

Большинство пациентов активизировались и начинали прием пищи на следующие сутки после операции. Парез кишечника средней степени тяжести отмечен у 2 (7,1%) больных, последний раз-

решен консервативными мероприятиями на 2-3 сутки после операции. У 3 (10,7%) пациентов отмечена лихорадка после операции вследствие обострения хронического пиелонефрита. Данное осложнение разрешено путем усиления антибактериальной терапии с использованием цефалоспоринов 3 генерации на 4 день после операции. Пролонгированное выделение мочи по дренажу возникло у 2 (7,1%) пациентов и прошло спонтанно на 7 и 9 сутки. Для ликвидации осложнения пациентам повторно установлен катетер Фоллея с целью ликвидации пузырно-мочеточникового рефлюкса.

При повторном обследовании через 3-9 месяцев у подавляющего большинства пациентов поздних послеоперационных осложнений не отмечено, явлений активного воспалительного процесса не было. У 1 (3,6%) больного отмечена стриктура средней 1/3 мочеточника. Данное осложнение было разрешено после эндоуретеротомии под контролем уретероскопа и установки JJ стента в течение 6 недель (Рис. 9, Рис. 10).



Рис. 9. Послеоперационная стриктура мочеточника.

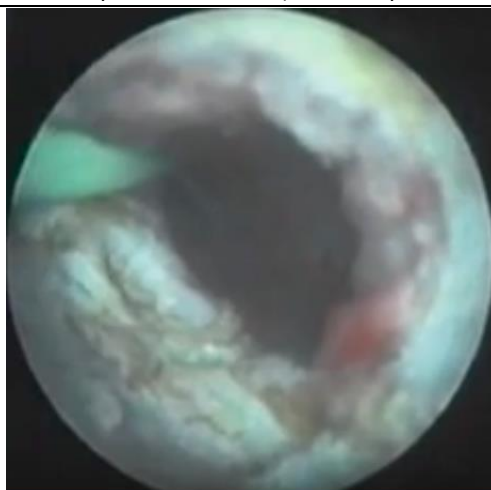


Рис. 10. Эндоскопическая картина после эндоуретеротомии.

Выводы из данного исследования и перспективы. Таким образом, осложнения, связанные выполнением ретроперитонеоскопической уретеролитотомии не носили тяжелого характера, разрешались в подавляющем большинстве либо интраоперационно либо в послеоперационном периоде путем несложных терапевтических мероприятий: усиления антибактериальной терапии, диеты, установки катетера Фоллея, стимуляции перистальтики. Только у 1 (3,6%) пациента было проведено повторное вмешательство – эндоуретеротомия. Несомненно, количество осложнений при ретроперитонеоскопической уретеролитотомии будет неуклонно снижаться с накоплением опыта данного оперативного вмешательства.

Необходимо отметить, что в наших наблюдениях ретроперитонеоскопическая уретеролитото-

мия является высокоэффективным и безопасным методом лечения камней мочеточника. Областью применения данной операции являются сложные камни больших размеров, где выполнение уретроскопии с контактной лазерной уретеролитотрипсией заведомо не было бы эффективным. Эту операцию также можно выполнять как «операцию спасения», при неэффективности предшествующей уретероскопической процедуры.

Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия сочетает все преимущества лапароскопической техники: минимальные размеры разрезов – прекрасные косметические результаты, минимальную аналгезию, минимальное время госпитализации (учитывая объем оперативного вмешательства), короткий период реабилитации пациента.

Список литературы:

1. El-Moula M.G. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. / M.G. El-Moula, A. Abdallah, F. El-Anany et al. // *Int J Urol.* – 2008. – Vol. 15. – P.593-597.
2. Fornara P. Why is urologic laparoscopy minimally invasive? / P. Fornara, D. Christian, S. Mechael, J. Dieter // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P.241-250.
3. Keeley F.X. Laparoscopic ureterolithotomy: the Edinburgh experience. / F.X. Keeley, I. Gialas, M. Pillai // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 84. – P.765-769.
4. Papadoukakis S. Treatment strategies of ureteral stones. / S. Papadoukakis, J.U. Stolzenburg, M.C. Truss // *Eur. Urol. Supplements.* – 2006. – Vol. 4. – P.184-190.
5. Preminger G.M. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. / G.M. Preminger, H.G. Tiselius, D.G. Assimos et al. // *J Urol.* – 2007. – Vol. 178 – P.2418-2434.
6. Raboy A/ Laparoscopic ureterolithotomy. / A. Raboy, G.S. Ferzli, R. Ioffreda, P.S. Albert // *Urology.* – 1992. – Vol.39. – P.223-225.
7. Vorreuther R. Minimally invasive ureteroscopy using adjustable electrohydraulic lithotripsy. / R. Vorreuther // *J. Endourol.* – 1992. – Vol.6. – P.47-50.
8. You J.H. Flexible ureteroscopic renal stone extraction during laparoscopic ureterolithotomy in patients with large upper ureteral stone and small renal stones. / J.H. You, Y.G. Kim, M.K. Kim // *Can. Urol.Assoc. J.* – 2014. – Vol. 8. – P.591-594.

Timokhina T.A.

Candidate of medical science, associate professor operative dentistry department,
Bogomolets National Medical University

Тимохина Татьяна Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF THE GENERALISATIVE PARODONTITIS COURSE'S IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Аннотация. Цель данного исследования - оценить стоматологический статус и состояние общего и местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом (ГП), сочетанным с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа).

Основную группу составили 82 больных с верифицированным диагнозом: генерализованный пародонтит, хроническое течение, сочетанный с СД 2 типа, в возрасте от 42 до 60 лет. Группу сравнения составили 73 пациента с ГП без СД 2 типа. Установлено, что у больных ГП, сочетанным с СД 2 типа наблюдается более тяжелое течение генерализованного пародонтита с неудовлетворительной гигиеной полости рта, который имеет, как правило, в 85% случаев III степень тяжести и сопровождается деструкцией альвеолярной кости. В сыворотке крови больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа, а также в ротовой жидкости выявлено достоверно более высокое содержание провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительного ИЛ-4 по сравнению с данными пациентов с ГП без сопутствующих заболеваний. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем ФНО- α в сыворотке крови и показателями PI и PMA, а также между ФНО- α и ИГ по индексу Green-Vermillion, а также между ИЛ-6 и ИК по Muchleman. Также установлена сильная положительная корреляционная зависимость между индексом PMA и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6 и ФНО- α .

Ключевые слова : генерализованный пародонтит, сахарный диабет 2 типа, цитокины, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин -6.

Abstract. The purpose of this study was to evaluate dental status, the condition of the general and local immunity in patients with GP, combined with 2 diabetes mellitus. The main group consisted of 82 patients with diagnosis generalized parodontitis, chronic course combined with diabetes mellitus, aged 42 to 60 years. The comparison group consisted of 73 patients with GP without 2 diabetes mellitus. It was found that patients with diabetes observed pain severe generalized parodontitis with poor oral hygiene, which is usually in 85% of cases, 3 stage the severity and is accompanied by destruction of the alveolar bone. In the serum of patients with generalized parodontitis, associated with diabetes, as well as in oral fluid revealed significantly higher levels of proinflammatory cytokines and a decrease in the content of anti-inflammatory IL-4 compared with patients with generalized parodontitis without comorbidities. Revealed a strong positive correlation between the level of TNF- α in serum and indicators, PI, and PMA, and between TNF- α and IG by Green-Vermillion, as well as between IL-6 and Muchleman's IB. Also have a strong positive correlation between the index of the RMA and the level in oral fluid IL-6 and TNF- α .

Key words : generalized parodontitis, diabetes mellitus, cytokines, tumor necrosis factor- α , interleukin -6.

Постановка проблемы. Проблема Сахарного диабета является одной из наиболее приоритетных проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением всех экономически развитых стран. По определению ВОЗ заболеваемость сахарным диабетом 2 типа носит характер нарастающей пандемии и приобрела такие масштабы, что Мировое Сообщество приняло ряд нормативных актов (Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC, 2014), направленных на борьбу с этим исключительно сложным по своей природе заболеванием, характеризующимся тяжелыми исходами, ранней инвалидизацией и смертностью больных. Увеличение распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) обусловлено, прежде всего, резкими переменами в образе жизни современного человека (переедание, гиподинамия) и лежащими

в их основе социально-экономическими процессами. Наиболее бурный рост заболеваемости наблюдается среди населения развивающихся стран, а также среди этнических меньшинств с низким уровнем дохода в индустриально развитых странах [6].

Анализ последних исследований и публикаций. Среди больных сахарным диабетом 2 типа большое распространение имеют воспалительные заболевания пародонта. Они носят генерализованный характер [2,3] и в большинстве случаев имеют среднюю и тяжелую степень, встречаются от 51,8% до 98,8 - 100% случаев. Большинство исследователей считают, что диабет относится к факторам риска развития поражения тканей пародонта. На тяжесть этих поражений существенное влияние оказывает плохо контролируемая гигиена полости рта, в связи с чем у больных более выражены яв-

ления гингивита и кровоточивости десен, и, кроме того, убыль костной ткани более значительна [1,4]. К структурным изменениям в тканях пародонта у больных диабетом приводят глубокие метаболические нарушения [2]. В многочисленных исследованиях установлено, что у больных ГП на фоне сахарного диабета имеются выраженные нарушения в микроциркуляторном русле пародонта: повреждение базальной мембраны и эндотелиоцитов кровеносных капилляров, нарушение проницаемости их стенок и реологических свойств крови в них [2,5]. Это существенно влияет на трофику тканей пародонта, способствуя прогрессированию в них дистрофических и воспалительных процессов. Патологические изменения в тканях пародонта считаются следствием специфической для сахарного диабета микроангиопатии [2,3].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В связи с широким распространением как СД 2 типа, так и ГП, высокой частотой развития микро- и макроангиопатий, гнойно-септических осложнений актуальными являются вопросы оценки показателей системного и местного иммунитета у данной категории больных с целью разработки эффективных методов лечения.

Цель данного исследования - оценить стоматологический статус, состояние общего и местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа.

Основную группу составили 82 больных с верифицированным диагнозом: генерализованный пародонтит, хроническое течение сочетанный с СД 2 типа, в возрасте от 42 до 60 лет. Группу сравнения составили 73 пациента с ГП без СД 2 типа. Группы были рандомизированы по возрасту и полу. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц, рандомизированных по возрасту и полу.

Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно Рекомендаций 2014 г., при гликемии натощак более 7,0 ммоль/л при неоднократном исследовании и постпрандиальной гликемии более 11,1 ммоль/л. Стоматологический статус определялся по общепринятым стоматологическим методикам и включал в себя опрос и осмотр пациентов. В ходе обследования проводилась индексная оценка состояния тканей пародонта: индекс гигиены - (ИГ) по Green-Vermillion (1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс - (РМА) в модификации Парма (1960), пародонтальный индекс - (PI) по A. Russel (1967), индекс кровоточивости - ИК по Muchlemann H.P., Son S. (1971) [3]. Рентгенологическое обследование проводилось с использованием ортопантомограмм и прицельных внутривидео-снимков на аппарате Orthophos XG 5 («Sirona», Германия). Степень тяжести деструкции костной ткани оценивали по ортопантомограммам с помощью костного индекса Фукса (Fuchs M., 1946). Подвижность зубов оценивали по шкале M. Miller, P. Fleszar (1980) [3].

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов определяли иммуноферментным методом с помощью сертифицированных в Украине ИФА наборов «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики (критерий Стьюдента) с использованием пакета прикладных программ Microsoft XP «Excel», а также с помощью специализированной программы «STATGRAPHICS Plus версия 2.1».

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных СД 2 типа ГП имеет более тяжелую степень течения с достоверно более худшими показателями стоматологического статуса (табл.1).

Таблица 1.

Индексная оценка показателей стоматологического статуса у больных генерализованным пародонтитом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа (M±m)

Индекс	Основная группа (n=82)	Группа сравнения (n=73)	p
Индекс гигиены, %	2,85±0,14	2,41±0,07	p<0,05
РМА индекс, %	42,6±1,4	37,9±1,1	p<0,05
РИ, %	4,2±0,2	3,6±0,1	p<0,05
ИК, %	2,9±0,2	1,9±0,09	p<0,05
Подвижность зубов по шкале Miller (усл. ед.)	1,65±0,07	0,72±0,02	p<0,05
Глубина пародонтальных карманов, мм	3,7±0,2	2,3±0,1	p<0,05

Анализ результатов стоматологического статуса показал, что клинические признаки пародонтита, активность его течения и распространенность поражения пародонта были весьма разнообразны и зависели от наличия сопутствующей патологии. Так, у больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа, были выявлены неудовлетворительная гигиена полости рта, что характеризовалось достоверно более высоким на 18,26% (p<0,05) ИГ. При оценке состояния тканей пародонта с помощью индекса РМА средний показатель у пациентов

группы сравнения составил 37,9±1,1%, а в основной группе он был достоверно выше на 12,40% (p<0,05) (табл.1). Также следует отметить, что среднее значение индекса кровоточивости Muchlemann составляло в группе сравнения 1,9±0,09%, а у пациентов с ГП, сочетанным СД 2 типа, достоверно превышало его на 52,63% (p<0,05).

Глубина пародонтальных карманов у пациентов основной группы с ГП, сочетанным с СД 2 типа, превышала аналогичный показатель группы

сравнения на 60,86% ($p < 0,05$), при этом степень подвижности зубов составляла $1,65 \pm 0,07$ усл. ед. в основной группе, а в группе сравнения имела более низкое значение - на 129,16% ($p < 0,05$). Анализ данных ортопантограммы показал, что глубина и форма деструкции костной ткани даже у одного пациента на протяжении альвеолярного гребня были очень переменными, особенно в основной группе пациентов. При оценке степени деструкции альвеолярной кости по индексу Фукса средний показатель составлял $0,89 \pm 0,05$ у пациентов группы сравнения и $0,48 \pm 0,01$ - в основной группе больных.

Таким образом, стоматологическое обследование пациентов показало, что у больных основной группы явления ГП соответствовали 2-3 степени заболевания, а в группе сравнения у пациентов без сопутствующей патологии наблюдалось в большинстве случаев (83,56%) легкое течение заболевания (I степень тяжести) и у 12

пациентов (16,44%) - средняя степень тяжести заболевания (II степень).

Одним из первых и ведущих клинических признаков воспаления тканей пародонта является нарушение структуры и функций мембран клеточных элементов, из которых высвобождается целый ряд биологически активных веществ, в том числе интерлейкинов, во многом определяющих скорость развития, интенсивность и распространенность воспалительного процесса [4,5]. В частности, усиливается метаболизм всех форм фосфатидилинозитов, арахидоновой кислоты и простагландинов группы E2, что обосновывает выбор этих показателей в качестве маркеров для ранней диагностики пародонтита [5].

Исходя из этого, было проведено исследование сывороточной концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=82)	Группа сравнения (n=73)	Контрольная группа (n=40)
ФНО- α , пг/мл	$78,6 \pm 4,5^{**}$	$56,9 \pm 2,2^{**}$	$35,8 \pm 2,79$
ИЛ-1 β , пг/мл	$85,4 \pm 4,3^{**}$	$51,2 \pm 2,1^{**}$	$32,7 \pm 2,7$
ИЛ-6, пг/мл	$56,2 \pm 1,3^{**}$	$20,1 \pm 0,73^{***}$	$15,4 \pm 1,1$
ИЛ-4, пг/мл	$10,4 \pm 0,37^{**}$	$14,5 \pm 0,83^{***}$	$20,5 \pm 1,3$

* достоверность разницы показателей между группами ($p < 0,05$);

** - достоверность разницы показателей с контрольной группой ($p < 0,05$); n – количество больных

Анализ данных, представленных в таблице 2, показал, что у пациентов группы сравнения с изолированным ГП наблюдалось повышение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов: ФНО- α на 58,94% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 30,52% ($p < 0,05$) и ИЛ-1 β - на 56,57% ($p < 0,05$) по сравнению с данными у здоровых лиц. Одновременно было выявлено достоверное снижение сывороточной концентрации противовоспалительного ИЛ-4 на 29,27% ($p < 0,05$).

У больных основной группы с сочетанной патологией были выявлены более значительные изменения в цитокиновом статусе больных, при этом уровень ФНО- α превышал аналогичного значения группы сравнения на 38,14% ($p < 0,05$), ИЛ-1 β - на 66,80% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - в 2,8 раза ($p < 0,05$),

а ИЛ-4 - был ниже показателя в группе сравнения на 28,3% ($p < 0,05$).

Таким образом, в обеих группах больных были выявлены значительные воспалительные изменения цитокинового профиля сыворотки крови, однако у больных СД 2 типа, сочетанным с ГП, наблюдается еще и высокий уровень ИЛ-6, что свидетельствует о развитии микроангиопатий и патологии эндотелия, как ключевых факторов осложнений СД и прогрессирования ГП.

Учитывая выявленные изменения уровня цитокинов в сыворотке крови, было проведено исследование концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных с ГП обеих групп (табл.3).

Таблица 3.

Уровень цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом, сочетанным с сахарным диабетом 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=82)	Группа сравнения (n=73)	Контрольная группа (n=40)
ФНО- α , пг/мл	$12,61 \pm 0,95^{**}$	$8,11 \pm 0,28^{**}$	$1,69 \pm 0,08$
ИЛ-1 β , пг/мл	$24,49 \pm 1,21^{**}$	$20,12 \pm 1,03^{**}$	$5,73 \pm 0,32$
ИЛ-6, пг/мл	$9,82 \pm 0,73^{**}$	$6,15 \pm 0,31^{***}$	$2,66 \pm 0,15$
ИЛ-4, пг/мл	$1,04 \pm 0,07^{**}$	$1,45 \pm 0,03^{***}$	$3,95 \pm 0,21$

* достоверность разницы показателей между группами ($p < 0,05$);

** - достоверность разницы показателей с контрольной группой ($p < 0,05$); n – количество больных

Анализ данных, представленных в таблице 3, показал выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости за счет гиперпродукции провоспалительных. Так, уровень ФНО- α в основной группе превышал аналогичный показатель группы сравнения на 55,49% ($p<0,05$), ИЛ-1 β - на 21,72% ($p<0,05$), ИЛ-6 - на 59,67% ($p<0,05$). В тоже время сывороточная концентрация ИЛ-4 была ниже на 28,3% ($p<0,05$). Следует отметить, что и в группе сравнения наблюдалось выраженное увеличение уровня провоспалительных цитокинов, при этом содержание ФНО- α превышало аналогичный показатель контрольной группы в 4,8 раза ($p<0,05$), ИЛ-1 β - в 3,51 раза ($p<0,05$), ИЛ-6 - в 2,31 раза ($p<0,05$), а ИЛ-4 был ниже в 2,72 раза ($p<0,05$).

С целью выявления влияния уровня провоспалительных цитокинов на характер и выраженность воспалительно-деструктивных изменений в пародонте у больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа, были проанализированы корреляционные взаимосвязи ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 с показателями клинических пародонтологических индексов. При этом была выявлена прямопропорциональная зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов и стоматологическими индексами, отражающими интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, процессы образования пародонтальных карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости. Так, в результате проведенного анализа была установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем ФНО- α в сыворотке крови и показателями РІ и РМА ($r=0,78$ и $r=0,75$ соответственно, $p<0,01$). Аналогичным был характер корреляционных связей между показателями ФНО- α и ИГ по Green-Vermillion ($r=0,76$, $p<0,01$), а также - ИЛ-6 и ИК по Muchleman ($r=0,74$, $p<0,01$). Анализируя корреляционные взаимосвязи между содержанием исследуемых цитокинов в ротовой жидкости и стоматологическим индексом РМА, была установлена его сильная положительная корреляционная связь с ИЛ-6 и ФНО- α ($r=0,73$ и $r=0,74$ соответственно, при $p<0,01$), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная связь ($r= - 0,74$, $p<0,01$). Корреляция между индексами РМА, ИГ, РІ и содержанием в ротовой жидкости ИЛ-1 β была менее выражена, являясь средней положительной ($r=0,63$; $r=0,61$;

$r=0,65$; $p<0,01$) и ИЛ-4 - средне отрицательной ($r= - 0,47$; $p<0,01$) соответственно.

В целом, наблюдаемая достоверная корреляционная связь между величиной стоматологических индексов и содержанием в ротовой жидкости таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- α , и, в меньшей степени ИЛ-1 β , отражает формирующиеся у данного контингента больных изменения состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости с проявлениями активации воспаления.

Проведенные исследования показали, что повышение продукции ИЛ-1 β , ФНО- α способствует усилению явлений воспаления и характеризуется повреждающим действием на ткани пародонта. Также, установлена роль гиперпродукции провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, не только в патогенезе воспаления, но и резорбции альвеолярной кости. Снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 способствует прогрессированию ГП, поскольку данный цитокин сдерживает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и подавляет процессы остеопороза, что подтверждается высокой положительной корреляционной связью между уровнем ИЛ-4 в ротовой жидкости и индексом Фукса ($r = 0,75$, $p<0,01$).

Выводы. У больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа, наблюдается более тяжелое течение генерализованного пародонтита с неудовлетворительной гигиеной полости рта, который имеет, как правило, в 85% случаев 3 степень тяжести и сопровождается деструкцией альвеолярной кости. В сыворотке крови больных с ГП, сочетанным с СД 2 типа, а также в ротовой жидкости выявлено достоверно более высокое содержание провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительного ИЛ-4 по сравнению с пациентами группы сравнения, у которых пародонтит протекает без сопутствующих заболеваний. Установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнями ФНО- α в сыворотке крови и показателями РІ и РМА ($r=0,78$ и $r=0,75$), а также ФНО- α и ИГ по Green-Vermillion ($r=0,76$), ИЛ-6 и ИК по Muchleman - ($r=0,74$, $p<0,01$). Сильная положительная корреляционная связь также установлена между индексом РМА и уровнем в ротовой жидкости ИЛ-6 и ФНО- α ($r=0,73$ и $r=0,74$ соответственно), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная связь ($r= - 0,74$).

Список литературы:

1. Абаев З.М. Современные методы лечения и профилактики заболеваний пародонта / З.М. Абаев, Д.И. Домашев, М.К. Антидзе, О.А. Борискина // Стоматология. - 2012. - №4, Том 91. - С. 72-74.
2. Горбачева И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А.Горбачева, А.И.Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. - 2004. - №3. - С. 6-11.
3. Грудянов А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта. Практическое пособие. - М., Медицина. - 2009. - 248с.
4. Ипатова Е.В. Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта у жителей Европейского севера / Е. В. Ипатова, В.П.Зеновский, А.Г.Дьячкова, // Российский стоматологический журнал. - 2007. - №2. - С. 46-51.
5. Евстигнеев И.В. Исследование микрофлоры полости рта и оценка местного иммунитета / И.В.Евстигнеев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2013. - №4 (63). - С. 26-32.

6. Ryden L. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); L Ryden, E. Standl, M. Bartnic // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28(1).-P.88-136.

Mikhaylova Yu.V.

ORCID iD 0000-0001-6779-726X

MD, professor, honored worker of science of the Russian Federation,
first deputy director Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of
Health of the Russian Federation

Starodubov V.I.

ORCID iD 0000-0002-3625-4278

MD, professor, academic RAMN
director Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the
Russian Federation

Vechorko V.I.

ORCID iD 0000-0003-3568-5065

PhD, senior researcher,
Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian
Federation

Shikina I.B.

ORCID iD 0000-0003-1744-9528

MD, head of department
Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian
Federation

Polikarpov A.V.

PhD, head of department,
Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian
Federation

Михайлова Юлия Васильевна

ORCID iD 0000-0001-6779-726X

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, первый заместитель директора ФГБУ «Цен-
тральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Мин-
здрава России

Стародубов Владимир Иванович

ORCID iD 0000-0002-3625-4278

д.м.н., профессор, академик РАМН, директор
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здра-
воохранения» Минздрава России

Вечорко Валерий Иванович

ORCID iD 0000-0003-3568-5065

к.м.н., ведущий научный сотрудник
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здра-
воохранения» Минздрава России

Шикина Ирина Борисовна

ORCID iD 0000-0003-1744-9528

д.м.н., заведующий отделением
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здра-
воохранения» Минздрава России

Поликарпов Александр Викторович

к.м.н., заведующий отделением
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здра-
воохранения» Минздрава России

INDEPENDENT ASSESSMENT OF QUALITY OF RENDERING AND AVAILABILITY OF MEDICAL CARE IN PRIMARY SECTOR OF HEALTH CARE НЕЗАВИСИМАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРВИЧНОМ СЕКТОРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Summary: Authors of article consider methodological aspects and results of an independent assessment of

quality of rendering and availability of medical care in the medical organizations giving primary medico-social help as a key problem of health care of Russia. It is necessary to find such information tool which would allow to analyze and estimate adequately activity of the medical organizations as evidential base for development of operational and strategic administrative decisions, to predict development.

Key words: quality of medical care; primary medical and sanitary help; ratings of the medical organizations.

Аннотация: Авторы статьи рассматривают методологические аспекты независимой оценки качества оказания и доступности медицинской помощи в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-социальную помощь, как ключевую проблему здравоохранения России. Необходимо найти такой информационный инструмент, который бы позволил адекватно анализировать и оценивать деятельность медицинских организаций как доказательную базу для разработки оперативных и стратегических управленческих решений, прогнозировать развитие.

Ключевые слова: качество медицинской помощи; первичная медико-санитарная помощь; рейтинги медицинских организаций.

Постановка проблемы. Первичная медико-санитарная помощь составляет неотъемлемую часть процесса социально-экономического развития общества и национальной системы здравоохранения Российской Федерации (РФ). Поэтому повышение качества, доступности и безопасности медицинской помощи - ключевая проблема здравоохранения, сложно решаемая в настоящее время и являющаяся предметом особой озабоченности структур власти на всех уровнях управления. Доступная информация о качестве и безопасности медицинской помощи остается жизненно важной потребностью населения.

Наиболее комплексная оценка деятельности медицинских организаций (МО) отрасли здравоохранения осуществляется с помощью сравнительного анализа их деятельности на основе формирования системы рейтингов. Рейтинги представляют собой информационный инструмент, предназначенный для адекватной оценки и анализа их деятельности, прогнозирования тенденций развития и разработки оперативных и стратегических управленческих решений. Рейтинги строятся на основе использования современных методов сбора и обработки статистических, социологических и других данных о деятельности МО.

Анализ последних исследований и публикаций. Медицинская помощь на территории РФ предоставляется в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи, а также с учетом особенностей половозрастного состава населения, уровня и структуры заболеваемости населения, основанных на данных медицинской статистики. Кроме того, в настоящее время в РФ действуют приказы, характеризующие параметры качества и доступности оказания медицинской помощи гражданам РФ [1-8].

В практике российского здравоохранения широкое распространение получили рейтинговые оценки учреждений здравоохранения [9 - 13]. Трудности их проведения в части качества и безопасности определяются отсутствием в официальной статистике исчерпывающего перечня показателей прямого действия, системно отражающих состояние проблемы, стандартизированной мето-

дики расчета интегральных показателей качества и безопасности. Существенную трудность составляют большое разнообразие типов медицинских организаций, их существенные различия по мощности, территориальной и административной принадлежности, набору специалистов и профилей отделений [14].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Формирование рейтингов МО, подведомственных субъекту РФ, относится к полномочиям органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ, и отражает деятельность лишь на территории конкретного субъекта. В связи с вышеизложенным, существует потребность проведения оценки показателей для определения уровня качества оказания и доступности медицинской помощи в МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население.

Цель статьи: Разработать методические подходы проведения независимой оценки качества оказания и доступности медицинской помощи населению России в МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, в субъектах РФ.

Изложение основного материала. Методика исследования для выполнения поставленных задач выбиралась в зависимости от этапа проведения работы. Проведение независимой оценки качества оказания и доступности медицинской помощи в МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, во всех субъектах РФ проводилось в четыре этапа.

1 этап - разработка единого методологического подхода, экспертное и методологическое обоснование критериев для проведения типизации МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, субъектов РФ.

Типизация медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, субъектов РФ была проведена методом коллективных экспертных оценок [15 - 17] с учетом следующих критериев:

- наличие или отсутствие прикрепленного населения;

- являющиеся самостоятельными юридическими лицами либо входящими подразделениями;
- обслуживающие городское или сельское население;
- категория обслуживаемого населения (взрослое, детское, смешанное);
- в зависимости от вида осуществляемой медицинской деятельности и мощности МО.

В качестве экспертов были привлечены кандидаты и доктора медицинских и экономических наук: специалисты и научные сотрудники ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, руководители службы медицинской статистики субъектов РФ, главные врачи МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, которые производили экспертную оценку с учетом их опыта, возраста и компетентности. Были получены рекомендации по объективизации перечня обобщенных групп МО и показателей для проведения оценки в части исключения избыточных, либо включения в перечень дополнительных пунктов.

На основании данных (форма ФСН №47) и с помощью методов экспертной оценки в МО субъектов РФ проведена типизация 9071 амбулаторной МО и входящих подразделений поликлиник, амбулаторий и центров медицинских организаций первичного сектора здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь прикрепленному взрослому, детскому и/или смешанному населению; из них выделено 3811 МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население.

В целях обеспечения сопоставимости оцениваемых показателей МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, экспертами было выделено четыре группы МО (юридических лиц):

Группа А. Амбулаторные подразделения многопрофильных больниц и центральных городских больниц, имеющие прикрепленное население, – 875 МО;

Группа Б. Самостоятельные поликлиники – 959 МО;

Группа В. Амбулаторные подразделения районных больниц и центральных районных больниц – 1846 МО;

Группа Г. Амбулаторные подразделения участковых больниц и врачебных амбулаторий – 131 МО.

2 этап - проведение аналитического обзора действующей нормативной базы по оценке деятельности системы здравоохранения на различ-

ных уровнях: от оценки органов исполнительной власти в сфере здравоохранения на федеральном уровне, до критериев деятельности руководителей и работников МО в рамках «эффективного контракта» в ряде субъектов РФ.

Был проведен контент анализ действующей федеральной и региональной информационной базы по более чем 50 источникам для определения возможных показателей оценки качества медицинской помощи и эффективности деятельности медицинских организаций. Сформирована информационная база, содержащая 276 единиц различных показателей оценки.

К базовым показателям относились: основные показатели кадрового и ресурсного обеспечения; объективные жалобы пациентов на амбулаторную службу; показатели раннего выявления злокачественных новообразований; смертность на дому от социально-значимых заболеваний; показатели профилактической работы с прикрепленным населением; открытость и доступность информации о медицинской организации в сети интернет.

Для определения уровня организации качества оказания и доступности медицинской помощи в МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, при помощи метода коллективной экспертной оценки, методов корреляционного анализа обобщенных индикаторов был подготовлен итоговый перечень из 24 показателей, который основывался на статистических данных о деятельности МО субъектов РФ [18].

Определение веса (значимости) показателей было произведено на основании экспертной оценки. Для определения веса показателей был использован метод индивидуальной экспертной оценки, поскольку он позволяет максимально полно учесть способности эксперта, метод сравнительно прост в организации и проведении, не требует большого времени. При ответе на вопросы эксперт не испытывает психологического давления других экспертов и руководствуется исключительно собственным мнением по существу вопроса. Кроме того, в качестве фокус-группы для участия в определении значимости (веса) показателей были привлечены руководители и ведущие специалисты служб медицинской статистики субъектов РФ.

Результаты проведенной экспертной оценки были агрегированы в сводную таблицу (таблица 1), произведена математическая обработка и определен средний вес значения каждого из показателей с точностью до 3 знаков после запятой.

Таблица 1.

Определение веса (значимости) показателей для проведения оценки уровня качества оказания и доступности медицинской помощи МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население.

Показатель	А. много-профильные больницы и центральные городские больницы	Б. самостоятельные поликлиники	В. районные больницы и центральные районные больницы	Г. участковые больницы и врачебные амбулатории
1. Среднее число прикрепленного населения, приходящееся на одно физическое лицо врача участковой службы;	7,400	8,400	7,600	8,050
2. Коэффициент совместительства врачей;	8,300	8,600	8,500	8,650
3. Коэффициент совместительства среднего медицинского персонала;	8,050	8,250	8,150	8,200
4. Число среднего мед персонала, работающего с врачами участковой службы, на 1 врача уч. службы;	7,789	8,368	7,737	8,158
5. Коэффициент текучести врачебных кадров;	7,350	7,350	7,550	7,650
6. Коэффициент текучести среднего медицинского персонала;	7,350	7,550	7,500	7,400
7. Фондовооруженность, тыс.руб на 1 врача;	8,000	8,263	7,947	7,368
8. Число обоснованных жалоб граждан на действия работников мед. организации (амб. помощь);	7,600	7,700	7,450	7,550
9. Доля злокачественных новообразований I-II стадии заболевания	8,600	9,300	8,700	8,850
10. Число умерших на дому лиц трудоспособного возраста (женщины 18-54 года, мужчины 18-59 лет) на 1000 прикрепленного населения соответствующего возраста;	8,900	9,150	8,950	9,150
11. Число лиц, умерших от инсульта и инфаркта миокарда в возрасте до 65 лет, на 1000 прикрепленного населения соответствующего возраста;	8,600	8,850	8,650	8,650
12. Охват профилактическими медицинскими осмотрами детей в возрасте 0-17 лет;	7,842	8,500	7,947	8,550
13. Доля детей I и II группы состояния здоровья;	6,684	7,350	6,900	7,300
14. Доля детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании не менее 3-х месяцев;	6,650	7,700	6,750	7,650
15. Доля амбулаторных посещений с профилактической целью от общего числа посещений;	6,750	7,400	7,250	7,600
16. Охват больных диспансерным наблюдением;	8,350	8,650	8,400	8,900
17. Охват диспансеризацией определенных групп взрослого населения из числа подлежащих диспансеризации в текущем году;	7,900	8,500	8,300	8,650
18. Доля пациентов, обученных в школе для пациентов с артериальной гипертензией;	7,800	8,250	7,850	8,100

ей, среди всех пациентов с артериальной гипертензией;				
19. Охват обследованием на тубер-кулез методом туберкулинодиагностики детей в возрасте 0-14 лет;	7,900	8,400	8,000	8,600
20. Охват обследованием на тубер-кулез методом профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки;	8,050	8,600	8,250	8,650
21. Охват населения вакцинированием против гриппа;	6,400	6,700	6,105	6,050
22. Охват населения вакцинированием против пневмококковой инфекции;	6,158	6,450	5,947	5,800
23. Наличие действующего официального интернет-сайта;	6,500	6,450	6,000	4,950
24. Наличие на сайте страницы обратной связи.	7,250	7,250	7,050	5,900

3 этап - сбор статистических данных в абсолютных значениях, разработка информационной платформы для сбора и обобщения информации по каждой МО (asmms.mednet.ru), разработка методологии и методик математической, алгоритмической и статистической обработки данных с применением компьютерных технологий.

Для обеспечения объективности и достоверности проводимой оценки была проведена масштабная работа по пяти уровневому контролю полноты и достоверности представленных данных, после каждого из них осуществлялось оперативное взаимодействие с субъектами для корректировки выявленных дефектов. В результате проведенных мероприятий была получена и обработана информация по 3811 МО (юридическим лицам), в общем количестве более 275 тыс. единиц абсолютных значений.

В рамках сбора данных и проведения контроля было обеспечено постоянное методическое и методологическое сопровождение и поддержка субъектов РФ, в том числе отдельных МО. Было дано более 500 пояснений и рекомендаций.

4 этап - агрегация и транспонирование полученной информации в единую базу данных, в общем количестве более 275 тыс. единиц абсолютных значений, математическая обработка результатов в части формирования обобщенных индексов благополучия показателей и адаптированных индексов благополучия медицинских организаций. Далее было осуществлено распределение базы данных на группы в зависимости от категории обслуживаемого населения, а также от типа МО. Перед вычислением обобщенных характеристик показателей, было произведено исключение из имеющейся совокупности данных выпадающих (аномальных) значений.

Самым распространенным методом формирования оценок является сравнение с эталонной организацией, имеющей лучшее значение по всем показателям (бенчмаркинг), т.е. эталоном сравнения является не субъективное предложение экспертов в виде нормы (критерия), а сложившиеся в реальности наиболее высокие результаты. В осно-

ве расчета итогового показателя оценки лежит сравнение организации (объекта оценки) по каждому показателю с условной эталонной организацией (объектом), имеющим наилучшие результаты по сравниваемым показателям [19].

Для проведения расчета индекса благополучия показателей была использована адаптированная к ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России методика, включенная в нормативные документы по оценке деятельности МО [5].

Формирование индексов благополучия осуществлялось на основании значений, полученных в результате обработки данных в соответствии с проведенной типизацией МО. Для каждого из показателей при помощи метода коллективной экспертной оценки было определено его лучшее значение. Для этих целей был проведен определение максимальных, минимальных и средних значений показателей в каждой исследуемой группе МО. На завершающем этапе был произведен перевод индекса благополучия показателей в оценку в баллах от 0 до 10 для упрощения процесса визуализации, где 0 – переведенный индекс худшего значения, 10 – переведенный индекс лучшего значения.

Таким образом, по субъектам РФ были сформированы максимальные и минимальные значения адаптированных суммарных индексов благополучия для 4 групп самостоятельных МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, по результатам которых и была проведена независимая оценка качества оказания и доступности медицинской помощи населению РФ.

Выводы и предложения.

1. Уровень организации, доступность, качество и условия оказания первичной медико-санитарной помощи в значительной мере определяют удовлетворенность населения всей системой здравоохранения.

2. Своевременное принятие эффективных организационных решений по повышению качества медицинских услуг в МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, требуют проведения

постоянного мониторинга и оценки их деятельности на основе объективных критериев и с учетом специфики МО.

3. Результаты независимой оценки доступности и качества амбулаторной медицинской помощи с использованием адаптированных индексов благополучия являются объективной информационной базой при разработке целевых программ, проектов, мероприятий здравоохранения по совершенствованию первичного сектора, оценочным инструментом при формировании рейтинга конкретных МО.

4. Проведение независимой оценки качества оказания и доступности медицинской помощи с использованием адаптированных индексов благополучия МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, позволяет:

- определить результативность деятельности МО и принять своевременные меры по повыше-

нию эффективности или по оптимизации ее деятельности;

- своевременно выявить негативные факторы, влияющие на качество предоставления услуг в сфере здравоохранения, и устранение их причин путем реализации целевых мероприятий.

- укрепить институт общественного контроля и обеспечить потребителей услуг в сфере здравоохранения дополнительной информацией о работе МО, в том числе в целях реализации принадлежащего потребителям права выбора конкретной МО для получения услуг в сфере здравоохранения;

Область применения результатов - возможность составления рейтинга МО, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и имеющих прикрепленное население, на основе проведения независимой оценки качества медицинской помощи и результативности деятельности на федеральном, региональном, муниципальных уровнях, в отдельных МО.

Список литературы:

1. О мероприятиях по реализации государственной социальной политики. Указ Президента РФ Путаева В.В. от № 59707 мая 2012 [Интернет]. URL: <http://base.garant.ru/70170950/>.
2. О методических рекомендациях по проведению независимой оценки качества работы организаций, оказывающих социальные услуги в сфере социального обслуживания. Приказ Минтруда России от 30 августа 2013 № 391а. [Интернет] URL: <http://www.rosmintrud.ru/docs/mintrud/orders/120http://www.rosmintrud.ru/docs/mintrud/orders/120>.
3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ. [Интернет] URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12191967/paragraph/1:1>
4. Об организации работы по формированию независимой системы оценки качества работы государственных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения. Приказ Минздрава России от 31.10.2013 N 810а (утратил силу). [Интернет] URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5363-prikaz-minzdrava-rossii-ot-31-oktyabrya-2013-g-810a>
5. Об организации работы по формированию рейтингов государственных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения" (вместе с "Методическими рекомендациями по формированию рейтингов государственных (муниципальных) учреждений, оказывающих услуги в сфере здравоохранения"). Приказ Минздрава России от 12.09.2014 N 503 (утратил силу). [Интернет] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70663238/>
6. Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 мая 2015 № 240 [Интернет] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9072-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-14-maya-2015-g-240-ob-utverzhenii-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-provedeniyu-nezavisimoy-otsenki-kachestva-okazaniya-uslug-meditsinskimi-organizatsiyami>
7. Об утверждении показателей, характеризующих общие критерии оценки качества оказания услуг медицинскими организациями. Приказ Минздрава России от 28 ноября 2014 № 787н. [Интернет] URL: <http://base.garant.ru/70835536/>
8. Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации. Постановление Правительства РФ от 19 июня 2012 №608. [Интернет] URL: <http://base.garant.ru/70192436/>
9. Карминский А.М. Энциклопедия рейтингов: экономика, общество, спорт. / А.М. Карминский, А.А. Полозов, С.П. Ермаков // Москва. - Экономическая газета. - 2011. - К-349 с.
10. Коробкова О.К. Управление услугами учреждений здравоохранения на основе рейтинговой оценки их деятельности. / О.К. Коробкова // Менеджер здравоохранения. - 2011. - (4). - К-48-49.
11. Сибурина Т.А. Базовая методология и практика рейтинговых оценок в здравоохранении. / Т.А. Сибурина, А.А. Князев, Л.К. Лохтина, Ю.В. Мирошникова// Социальные аспекты здоровья населения. - 2012. - 5(27) [Интернет] <http://vestnik.mednet.ru/content/view/427/lang,ru/>
12. Тарасенко Е.А. Рейтинги учреждений здравоохранения как инструмент независимой оценки качества медицинских услуг. / Е.А. Тарасенко //Здравоохранение. - 2014. - (1). - К-68-74.
13. Чавпецов В.Ф. Определение рейтингов учреждений здравоохранения и районов Санкт-Петербурга на основании результатов деятельности по управлению качеством медицинской помощи. Методические рекомендации. / В.Ф. Чавпецов, М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов, А.В. Пахомов, Н.М. Богушевич, П.В. Гуринов // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. - 2011. - 4(10). - К-141-148.

14. Хайруллина И.С. Выбор типов учреждений здравоохранения: обоснование, возможности и угрозы. / И.С. Хайруллина // Менеджер здравоохранения. – 2010. - (10). – К-41-51.
15. Орлов А.И. Организационно-экономическое моделирование: учебник в 3 частях. Ч.2: Экспертные оценки. / А.И. Орлов // Москва. - МГТУ им. Н.Э. Баумана. - 2011. – К-486 с.
16. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. / Е.Н. Шиган// Москва. – Медицина. - 1986. – К-208 с.
17. Михайлова Ю.В. Экспертные методы при выборе показателей для независимой оценки качества медицинской помощи в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную помощь. / Ю.В. Михайлова, И.В. Иванов, А.В. Поликарпов, И.Б. Шикина, Н.А. Голубев, В.И. Вечорко // Вестник Росздравнадзора. – 2016. - 4. – К-74-77.
18. Михайлова Ю.В. Методологические аспекты проведения независимой оценки медицинских организаций субъектов РФ, оказывающих медицинскую помощь прикрепленному населению в амбулаторных условиях. / Ю.В. Михайлова, И.В. Иванов, И.Б. Шикина, А.В. Поликарпов, В.И. Вечорко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2016. - 3(49). [Интернет]
<http://vestnik.mednet.ru/content/view/749/30/lang,ru/> DOI: 10.21045/2071-5021-2016-49-3-1
19. Руденко М. Технология бенчмаркинга. / М. Руденко, А. Дорофеева
20. //Маркетинг. - 2013. - 2(129). – К-57-66.

#12, 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)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#12, 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/>

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>