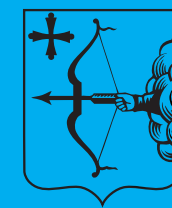


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



**2.2012**

**КИРОВ**



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- И.С. Ведерникова, В.В. Рябова, С.В. Кошкин  
ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ БОРОДАВОК С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРА  
НА ПАРАХ МЕДИ «ЯХРОМА-МЕД»..... 3
- Е.А. Гирев, О.А. Орлов, В.В. Резяпкин  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА  
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ..... 5
- А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова, М.Ю. Попов, Е.А. Глушков  
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ..... 8
- В.П. Сухоруков, Н.В. Гоголев, В.Б. Южанин, В.М. Русинов  
ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ ..... 11

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

- О.В. Колчанова, В.И. Циркин  
ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ МИОЦИТСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ  
КРОВИ КРЫС ОТ ФАЗЫ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
НА ТЕСТ-ОБЪЕКТ АДРЕНАЛИНА ..... 18
- А.К. Мартусевич, О.Б. Жданова, О.И. Шубина  
КРИСТАЛЛОПРОТЕОМИКА В СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ..... 23
- А.В. Рослякова, П.Г. Чупраков  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ ОБНАРУЖЕНИЯ R-ЗУБЦА  
ЭЛЕКТРОКАРДИОСИГНАЛА ..... 29
- Е.А. Столбова  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЗАПИСИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ ..... 35

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- М.П. Разин, В.А. Скобелев, А.П. Глазырина, А.С. Ильина  
РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ЭНТЕРОКИСТЫ СРЕДОСТЕНИЯ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ ..... 39

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

- А.П. Спицин, Л.Ф. Оборин, В.Н. Никитин  
ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ЖЕВАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ  
НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ..... 41
- В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.В. Сапожникова, О.Л. Игнатова, В.Н. Шевнин  
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОПРАВКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ  
ЭНТАЛЬПИИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОРОГОВ ОСТРОГО ДЕЙСТВИЯ,  
СРЕДНЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ С ЦЕЛЬЮ ЕДИНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО  
НОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ..... 44

**ОБЗОРЫ**

А.В. Крысова, В.И. Циркин, А.А. Куншин

РОЛЬ АКВАПОРИНОВ В ТРАНСПОРТЕ ВОДЫ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..... 50

Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин

ЗАВИСИМОСТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
У ЖЕНЩИН ОТ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..... 58

**ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Л.Г. Сахарова, Е.А. Гвоздецкая

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВОСПИТАНИЯ КУЛЬТУРЫ МЕЖКОНФЕССИОНАЛЬНЫХ  
ОТНОШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ ..... 62

Б.С. Тетенькин

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ВАЖНЕЙШАЯ ФУНКЦИЯ  
ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ВУЗА ..... 66

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА**

«ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК» ..... 70

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.5-006.52:615.849.19

И.С. Ведерникова, В.В. Рябова, С.В. Кошкин

## ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ БОРОДАВОК С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРА НА ПАРАХ МЕДИ «ЯХРОМА-МЕД»

I.S. Vedernikova, V.V. Ryabova, S.V. Koshkin

## LASER TREATMENT OF VIRAL WARTS WITH LASER ON «YAKHROMA-MED» COPPER STEAM

*Кировская государственная  
медицинская академия*

Разработка современных методик лечения бородавок – актуальная проблема на сегодняшний день в связи с их повсеместной распространенностью, дискомфортом для пациента и возможностью возникновения осложнений. Лазерная деструкция является одним из наиболее популярных и эффективных методов лечения, к преимуществам которого относят безопасность и удобство в работе, сниженный риск побочных эффектов, быструю реабилитацию пациентов.

В данной работе оценивалась эффективность применения лазера на парах меди «Яхрома-Мед». Согласно полученным результатам данная методика может быть рекомендована пациентам с вирусными бородавками.

**Ключевые слова:** вирусные бородавки, папилломавирус (HPV), лазерная деструкция, лазер на парах меди «Яхрома-Мед».

Development of up-to-date treatment methods of viral warts is currently very important. The warts are commonly spread, they cause discomfort to the patients and can cause a number of complications. Laser destruction is one of the most popular and effective methods of treatment. Its advantages are safety and convenience, low risk of side effects and patients' prompt recovery. The current study evaluated efficacy of laser treatment on «Yakhroma-Med» copper steam. According to the findings the method above may be recommended to the patients with viral warts.

**Key words:** viral warts, HPV, laser destruction, laser treatment on «Yakhroma-Med» copper steam.

### Введение

В последнее время специалисты уделяют большое внимание вопросам лечения папилломавирусной инфекции человека. Это связано с неуклонным ростом ее распространенности, доказанным участием в развитии новообразований и полиорганностью вызываемой патологии [1]. Возбудителями инфекции являются папилломавирусы (HPV) – небольшие лишенные оболочки вирусы с двухцепочечной ДНК, которые имеют примерно 8000 основных пар нуклеотидов. Известно более 200 типов HPV, которые приводят к разным клиническим проявлениям в зависимости от локализации и иммунного статуса пациента. Имеются некоторые типы HPV, которые являются онкогенными и могут вызывать злокачественную трансформацию клеток [4]. Бородавки являются

отдельно расположенными мелкими опухолевидными доброкачественными образованиями кожи [7]. Выделяют: *Verruca vulgaris* (вульгарные бородавки), которые вызываются 2, 4, 7, 27, 29 типами HPV; *Verruca plana* (плоские бородавки), вызываются 3, 10, 28 и 41 типами HPV; *Verruca plantaris* (подошвенные бородавки), вызываются 1, 2 и 4 типами HPV [2]. Эти типы HPV обычно не считаются патогенными, однако у пациентов с иммунодефицитом, чаще всего с трансплантатами почек, повышена частота рака кожи, связанного с «безобидными» HPV [3]. Вирус проникает в кожу через мацерированные участки кожи, клетками-мишенями являются базальные кератиноциты, в которых после инфицирования происходит усиленная пролиферация с гиперкератозом.

В настоящее время не существует терапии, полностью удовлетворяющей и врача, и пациента. Все имеющиеся методики (прижигание кислотой, кюретаж, криотерапия, электрохирургия, хирургическая экцизия) эффективны в лечении «эпидермальных разрастаний», но не обеспечивают эрадикацию вируса. ДНК вируса не имеет ферментов, которые могли бы служить мишенями для уже имеющихся противовирусных препаратов, используемых в настоящее время против герпесвирусов, поэтому специфического противовирусного лечения HPV не существует. Кроме того, результаты лечения не всегда соответствуют ожиданиям пациента в связи с вероятностью осложнений (кровотечение, появление пузырей и рубцов, нарушение пигментации).

Лазерная деструкция является одной из наиболее популярных и эффективных методик, оптимально сочетающих хирургические эффекты с минимальным термическим повреждением нормальной кожи при достаточно глубоком проникновении излучения в ткани. Лазер или оптический квантовый генератор – это техническое устройство, продуцирующее электромагнитное излучение в виде направленного сфокусированного высококогерентного монохроматического пучка. Лазерное излучение по своим свойствам отличается от других видов электромагнитного излучения. Когда лазерный луч ударяет в ткань, излучение поглощается, проходит сквозь ткань, отражается и рассеивается. Соотношение этих взаимодействий определяется длиной волны лазерного излучения и оптическими характеристиками целевой ткани [1]. Поглощение лазерной энергии оказывает на ткани заметное воздействие. Эффект может быть результатом фотохимического, фототермического, фотомеханического или фотоэлектрического взаимодействия в зависимости от длины волны лазера, удельной мощности и времени воздействия лазерного луча на ткань. Во время использования лазера следует руководствоваться основным правилом: чем больше поглощается энергии на единицу поверхности, тем больше производимый эффект. Эффективность лазерной процедуры определяется параметрами лазера, размером поверхности, подвергающейся воздействию, и скоростью передвижения манипулы по обрабатываемой ткани. К преимуществам ла-



зерных технологий относят безопасность и удобство в работе, сниженный риск побочных эффектов, быструю реабилитацию пациентов [10].

По типу активной среды лазеры делятся:

- твердотельные (рубиновый, неодимовый);
- газовые (гелий – неоновый, углекислый);
- полупроводниковые (диодные);
- жидкостные (на неорганических и органических красителях);
- лазеры на парах металлов (меди, золота).

По типу излучения существуют ультрафиолетовые, видимые и инфракрасные лазеры. При этом и полупроводниковые лазеры, и лазеры на парах металлов могут быть как низкоинтенсивными (для терапии), так и высокоинтенсивными (для хирургии). Лазерное излучение подразделяется на низкоинтенсивное (НИЛИ) и высокоинтенсивное (ВИЛИ). НИЛИ используется для терапии кожных заболеваний через следующие основные эффекты (противовоспалительный, антиоксидантный, обезболивающий и иммуномодулирующий). ВИЛИ в основном применяется для лазерной деструкции новообразований [1].

При проведении терапии следует учитывать *абсолютные противопоказания*:

- существующая или имеющаяся в анамнезе меланома;
- существующий плоскоклеточный рак кожи;
- диспластический невус, злокачественное lentigo, болезнь Боуэна;
- индивидуальная непереносимость лазерного излучения.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 92 пациента с бородавками, из них: 35 с обыкновенными бородавками (группа 1); 42 с подошвенными (группа 2); 15 с плоскими (в т.ч. на красной кайме губ) (группа 3). Возраст пациентов варьировал от 18 до 66 лет, длительность заболевания от 1 месяца до 4 лет. Для удаления вирусных образований кожи применяли лазерный аппарат на парах меди (модель «Яхрома-Мед» Физического института им. П.Н. Лебедева, регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03743 от 19 декабря 2008 г.). Аппарат «Яхрома-Мед» генерирует излучение одновременно на двух длинах волн – 511 нм и 578 нм (зеленый и желтый свет), с помощью фильтров можно выделить любую из них.

Оснащение:

- лазерное перо, формирующее на коже пациента световое пятно постоянного диаметра 0,6 мм;
- диафрагма для плавной регулировки средней мощности излучения;
- электромеханический затвор, открывающий лазерный луч на заданный промежуток времени, выбираемый врачом;
- ножная педаль для управления затвором.

Имеется возможность работы как в режиме единичного импульса, так и в режиме последовательности импульсов [6].

Процедуры проводили амбулаторно, в меди-

цинском центре, имеющем специализированную лицензию. Перед деструкцией выполняли инфильтрационную анестезию 2% раствором ультракаина. При наличии выраженного гиперкератоза (подошвы) избытки кожи удаляли медицинским скальпелем. Деструкцию осуществляли бесконтактным способом в непрерывном режиме работы аппарата, сканирующими движениями световода (длина волны 578 нм – желтая, мощность 1,2 Вт). Время воздействия зависело от размеров образования и составляло от 30 сек. до 2 минут. Лечение подошвенных бородавок проводили на смешанной длине волны (511 нм + 578 нм); мощность – 3,2 Вт; непрерывный режим. По окончании процедуры разрушенные ткани удаляли марлевым тампоном, смоченным спиртом, что позволяло провести ревизию основания удаляемого элемента и удостовериться в его полной деструкции. При ее отсутствии проводили повторное облучение до полного удаления патологической ткани. После лазерной деструкции остается повреждение кожи по типу термического ожога второй–третьей степени с местной иммунодепрессией [9], поэтому всем пациентам рекомендовали избегать инсоляции, контакта с водой и травматизации кожи. Для ускорения эпителизации использовался гель «Эгаллохит», в состав которого входит эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). Известно, что EGCG обладает способностью подавлять активность циклооксигеназы второго типа, простагландинов и синтез провоспалительных цитокинов, поэтому является эффективным противовоспалительным средством. Учитывая, что папилломавирусные заболевания склонны к хроническому рецидивирующему течению, протекают на фоне вторичной иммунной недостаточности с угнетением клеточного иммунитета, снижения неспецифической защиты [5], пациентам для профилактики рецидивов рекомендовали иммуномодуляторы (генферон, лавомакс).

### Результаты и их обсуждение

Результаты лечения оценивали по радикальности удаления, срокам эпителизации, частоте появления побочных эффектов.

*В первой группе:* через 15 минут после лазерного воздействия отмечалась выраженная гиперемия у всех пациентов; через 24 часа – гиперемия сохранялась у 3 человек (8,5%), все 35 человек отметили нарастание отека. Через 72 часа после деструкции – отек сохранялся у 5 человек (14,3%), у 100% пациентов появились серозные корочки. Окончательный результат оценили через 14 суток: у всех пациентов наступила полная эпителизация, у 2 (5,7%) сохранялась незначительная гиперемия.

*Во второй группе:* через 15 минут – выраженная гиперемия у всех пациентов; через 24 часа – отек и мокнутие у 100%. Через 72 часа – отек и мокнутие сохранялись у 7 человек (16,6%). На 5-е сутки обработанный участок покрылся серозной корочкой у всех пациентов. Через 14 суток – сухая корка, воспалительные изменения отсутствуют в 100%. Окончательный результат во второй группе оценили через 30 суток: у всех пациентов наступила полная эпите-

лизация, у 4 (9,5%) в месте воздействия образовался рубец.

В третьей группе: через 15 минут после лазерного воздействия выраженная гиперемия у всех пациентов; через 24 часа – нарастание отека у 100%, гиперемия сохранялась у 1 пациента (6,7%). Через 72 часа после деструкции у 15 человек в очаге наблюдали серозную корочку. Окончательный результат оценили через 14 суток: у всех пациентов – полная эпителизация.

Эффект от терапии вирусных образований оценивали через 6 месяцев. Обработка лазером «Яхрома-Мед» позволила радикально удалить новообразования у 84 пациентов (91%). Отдаленные побочные эффекты (рубец, пигментация): в первой группе не выявлены; во второй группе наблюдали рубцевание у 4 человек (9,5%), что составило 4,3% от общего количества пациентов. При удалении подошвенных бородавок вероятность рубцевания связана с глубиной дефекта и, возможно, несоблюдением рекомендаций врача. В третьей группе у 1 пациента (6,7%) отмечена поствоспалительная гиперпигментация, что от общего количества составило 1%.

### Заключение

Таким образом, наше наблюдение показало высокую эффективность лазера на парах меди «Яхрома-Мед». Преимуществами данного метода является минимальный риск образования рубцов и травмирования окружающих тканей. Процедура непродолжительна по времени, бескровна, легко выполняема в амбулаторных условиях. Учитывая хорошую переносимость процедуры и отсутствие возрастных противопоказаний, лазерная деструкция является приоритетной для лечения бородавок.

### Список литературы

1. Соловьев А.М., Ольховская К.Б. МГМСУ, Москва. Применение лазера в дерматологии и косметологии. Лечащий врач. 2005. № 6. С. 73–78.
2. Кей Шу-Мей Кейн, Александр Дж. Стратигос и др. Детская дерматология. Москва: Бином. 2011. 442–447.
3. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 84–89.
4. Евстигнева Н.П. ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии». Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2006. № 1. С. 52–55.
5. Рябова В.В., Чернышова И.С., Кошкин С.В., Черных Т.В. ГБОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава. Эффективность препарата «Эгаллохит» после лазерохирургического воздействия на кожу. IV Всероссийская междисциплинарная конференция «Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и ИППП». Казань. 2001. С. 375–377.
6. Селективная фотодеструкция ряда новообразований и дефектов кожи и слизистых оболочек лазерным медицинским аппаратом на парах меди «Яхрома-мед». Медицинская технология. Москва. 2011.
7. Пальцев М.А., Потеев Н.Н. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М.: Медицина, 2004. С. 384–387.
8. ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий»

г. Москва: Применение высокоинтенсивного диодного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм в лечении доброкачественных новообразований кожи. Медицинская технология № ФС-2006/253-У от 15 августа 2006 г. Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 2. С. 35–38.

9. Штиршайдер Ю.Ю., Волнухин В.А. Клиническая эффективность применения диодного лазера в лечении доброкачественных новообразований кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 6. С. 98–103.

10. Омоложение лица. Современные нехирургические методы под ред. Д. Дж. Голдберга. М.: Практическая медицина. 2011. 194 с., илл.

### Сведения об авторах

1. Ведерникова Ирина Сергеевна – ассистент кафедры дерматовенерологии Кировской ГМА.
2. Рябова Вера Владимировна – ассистент кафедры дерматовенерологии Кировской ГМА.
3. Кошкин Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии Кировской ГМА.

УДК 616.351-006.6-089:616-72

Е.А. Гирев, О.А. Орлов, В.В. Резяпкин

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

E.A. Girev, O.A. Orlov, V.V. Rezyapkin

## INSTRUMENTAL METHOD OF OPERATIVE APPROACH IMPROVEMENT IN RECTAL CANCER SURGICAL TREATMENT

Пермский краевой онкологический диспансер  
Пермская государственная медицинская  
академия имени академика Е.А. Вагнера

В Пермском краевом онкологическом диспансере у 25 больных при хирургическом лечении рака прямой кишки применен новый инструментальный метод улучшения операционного доступа. Е.А. Гиревым, В.В. Ферাপонтовым предложено использование нового ранорасширителя, (патент на изобретение № 2363401 от 10.08.2009 г.), который является дальнейшим техническим развитием широко известного и принятого в хирургической практике ранорасширителя М.З. Сигала. В конструкции нового ранорасширителя обращали особое внимание на идентичность и взаимозаменяемость деталей с предыдущими поколениями ранорасширителей. Такой подход позволяет сохранить техническую преемственность, легко модернизировать существующий ранорасширитель М.З. Сигала с минимальными затратами при максимальном улучшении качества операционного доступа во время хирургической операции.

**Ключевые слова:** ранорасширитель, операционный доступ, рак, прямая кишка.

A new improved instrumental operative approach method in surgical treatment of rectal cancer was used in Perm Regional Oncologic Dispensary in 25 patients. E.A. Girev and V.V. Ferapontov offered the usage of a new

retractor (patent № 2363401 from 10.08.2009) which is a further technical development of the widely known and used in practice surgical retractor invented by M.Z. Segal. In the design of the new retractor, attention was given to the identity and interchangeability of parts with previous models of retractors. This approach allows us to maintain the technical continuity and to upgrade an existing retractor of M.Z. Segal with minimum cost and maximum improvement in quality of operative approach during the surgery.

**Key words:** retractor, operative approach, cancer, rectum.

### Введение

По данным большинства авторов, хирургическое вмешательство в настоящее время остается основным методом в лечении колоректального рака. [1, 2, 14].

Развитие хирургии рака прямой кишки (тенденция к расширению показаний к применению сфинктеросохраняющих операций, внедрение в лечебную практику новых видов сшивающих аппаратов [2, 12], трудности формирования низких ректоректальных и колоректальных и даже колоанальных анастомозов, пересмотр дистального уровня резекции от видимого края опухоли с 5 до 2 см [7, 11, 13, 15]) стимулирует совершенствование инструментальных методов для создания операционного доступа к оперируемым органам, в частности, органам малого таза [9, 5].

Принцип аппаратной коррекции, сформулированный М.З. Сигалом, продолжает быть актуальным [9]. Он заключается в том, что фиксация разобщенных отводящих механизмов происходит за пределами операционной раны – к планке операционного стола.

Известен опыт использования дополнительных зеркал и других технических приспособлений к ранорасширителю М.З. Сигала [9] (патент на изобретение № 2147840 от 27.04.2000 г. Авторы: Е.А. Гирев, В.В. Ферапонтов) (РГФ 1) [3]. Применение дополнительных зеркал приводит к отведению не только края операционной раны передней брюшной стенки, но и внутренних органов (петель тонкого, толстого кишечника, мочевого пузыря, матка с придатками). Длительная эксплуатация дополнительных зеркал в Пермском онкологическом диспансере подтверждает их эффективность.

### Материалы и методы исследования

С целью решения этой проблемы Е.А. Гиревым, В.В. Ферапонтовым предложено использование нового ранорасширителя (патент на изобретение № 2363401 от 10.08.2009 г.) (РГФ 2) [4], который является дальнейшим техническим развитием широкоизвестного и принятого в хирургической практике ранорасширителя М.З. Сигала. В конструкции нового ранорасширителя обращали особое внимание на идентичность и взаимозаменяемость деталей с предыдущими поколениями ранорасширителей. Такой подход позволяет сохранить техническую преемственность, легко модернизировать существующий ранорасширитель М.З. Сигала с минимальными затратами при максимальном улучшении каче-

ства операционного доступа во время хирургической операции.

Предлагаемый ранорасширитель (рис. 2) состоит из кронштейна, закрепленного к боковой планке операционного стола зажимным винтом, который надежно фиксирует стойку 1. Стойка 1 имеет две продольные лыски для предотвращения её проворачивания вокруг своей оси. Верхний конец стойки имеет форму шестигранника, на который установлена шарнирная опора 3 с пазами. В шарнирную опору 3 установлен винт 4 с крючками 6, 7 и с приводным штурвалом 5. На шестигранник стойки установлена дополнительная консоль 2 с шарнирной опорой 8 и фиксатором положения 11. Шарнирная опора 8 выполнена заодно с карданом, через который пропущен винт 9, с размещенным на нем приводным штурвалом 10. На конце винта 9 имеется шаровой цанговый шарнир 12 с фиксатором положения 13 и устройством быстрой замены крючков 14. Для замены крючок 15 имеет открытый паз со стопорным отверстием.

При проведении операции на органах нижнего этажа брюшной полости к планке операционного стола слева и справа от пациента при помощи зажимного винта устанавливается стойку 1. На стойку 1 устанавливается дополнительную консоль 2, которая фиксируется в наиболее удобном положении при помощи шестигранного сечения стойки. Положение шарнирной опоры 8 фиксируется фиксатором положения 11. Через кардан шарнирной опоры 8 пропускается винт 9, на другой конец которого крепится устройство быстрой замены крючков 14 с фиксатором положения 13. Для создания лучшего качества доступа в глубину операционной раны по ходу оперативного вмешательства меняется угол положения крючка 15 во всех плоскостях при помощи зажимной цанги относительно шарового шарнира 12 и фиксатора положения 13. Регулировка по глубине крючка 15 решается его сменой. Для замены крючка 15 хирург нажатием на устройство замены 14 вынимает крючок 15 и меняет его на крючок необходимой глубины, фиксируя стопорным отверстием в устройстве замены 14. При необходимости стойку 1 устанавливают с противоположной стороны операционного стола и пациента.

**Цель исследования:** Провести сравнительный анализ результатов использования у 25 больных ранорасширителя Е.А. Гирева, В.В. Ферапонтова (РГФ 1) (рис. 1) и ранорасширителя Е.А. Гирева, В.В. Ферапонтова (РГФ 2) (рис. 2).

Пациенты делились на подгруппы: основную и сравнения. Метрические показатели «окна» операционной раны определялись дважды у одних и тех же оперируемых больных. После лапаротомии и последовательной установки и завершения формирования операционного доступа при помощи ранорасширителей РГФ 1 в основной и РГФ 2 в исследуемой подгруппах больных измерялась длина (ДОР), ширина (ШОР), глубина операционной раны (ГОР). С целью объективной оценки качества операционного



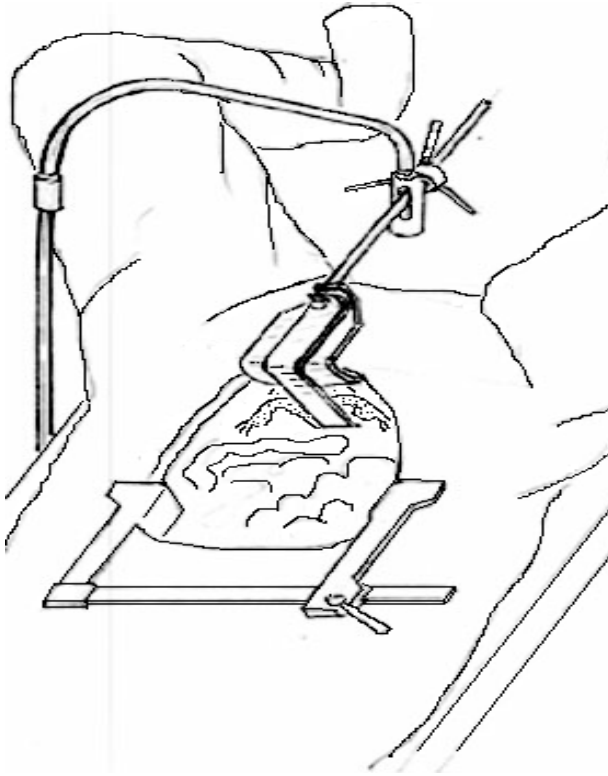


Рис. 1. Сформированный операционный доступ при помощи ранорасширителя РГФ 1 при операции по поводу рака прямой кишки

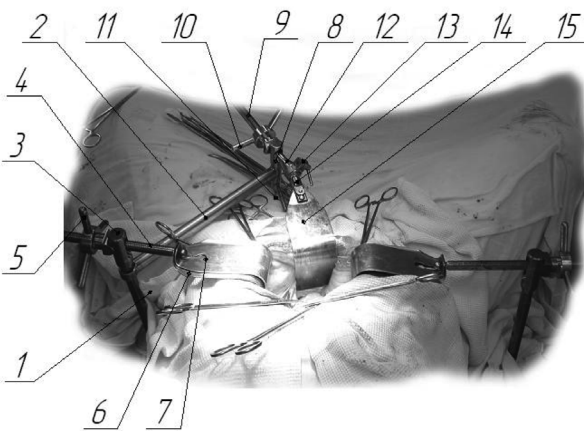


Рис. 2. Сформированный операционный доступ при помощи ранорасширителя РГФ 2 при операции по поводу рака прямой кишки

доступа с помощью различных типов ранорасширителей использовали показатель (L), предложенный М.З. Сигалом (1988), глубину операционной раны, угол операционного действия (УОД) и угол наклона оси операционного действия (УНООД), предложенный А.Ю. Созон-Ярошевичем (1954). Показа-

тель L использовали как ориентир для объективной оценки качества операционного доступа, созданного при помощи различных видов ранорасширителей. В частности, при измерении в основной подгруппе пациентов глубины операционной раны контролировался показатель L относительно точки, расположенной на 10 мм выше переходной складки малого таза по передней стенке прямой кишки, чтобы он был равен 0. Ориентировались на показатель L и во время измерений глубины операционной раны у пациентов. В основной подгруппе операционная рана брюшной стенки в латеральных направлениях отводилась штатным зеркалом шириной 82 мм с дополнительным зеркалом (рис. 2). В подгруппе сравнения – реечным ранорасширителем (рис. 1). В нижнем углу операционной раны ставилось зеркало шириной 60 мм. Ширина зеркал была одинаковой в основной (РГФ 1) и подгруппе сравнения (РГФ 2). Длина операционной раны измерялась стерильной металлической линейкой по средней линии, вдоль лапаротомного разреза. Ширина – перпендикулярно средней линии и в середине длины операционной раны. Глубина раны измерялась в точке по средней линии в нижнем крае лапаротомной раны при передней резекции прямой кишки (при контроле величины L=0). УНООД определяли относительно направления оси операционного действия (ООД), которая являлась биссектрисой угла операционного действия (УОД), вершина которого находилась в тех же точках, что и при измерении показателя L. Те же измерения проводились у пациентов после завершения формирования операционного доступа при установке РГФ 2.

### Результаты и их обсуждение

Авторы статьи располагают опытом применения нового ранорасширителя на базе хирургического отделения Пермского краевого онкологического диспансера с 2007 года при 25 операциях по поводу рака прямой кишки.

При использовании РГФ 2 в основной группе несколько уменьшалась глубина операционной раны (см. таблицу). В основной группе увеличивался УОД ( $p < 0,05$ ) и УНООД относительно такового в группе сравнения, что, соответственно, вело к улучшению качества операционного доступа и облегчало действия хирурга.

УНООД при использовании РГФ1 в предыдущих исследованиях (Гирев Е.А., 2006 г.) [6] аналогичен результатам, полученным в группе сравнения.  $58,76 \pm 0,69$  против  $56,31 \pm 0,25$ . В основной группе УНООД больше, чем при аналогичном предыдущем исследовании инструментальных методик улучшения операционного доступа.

Таблица

Метрические показатели «окна» операционной раны

Группы наблюдения	ДОР	ШОР	ГОР	УОД	УНООД
Основная группа	112,64±2,0	143,58±3,53	66,80±4,02	91,38±2,63	60,96±0,41
Группа сравнения	127±4,10	120,11±3,64	71,41±2,49 $p=0,5$	80,66±2,29 $p=0,02$	56,31±0,25 $p=0,2$

**Выводы:** Применение предложенного ранорасширителя позволяет улучшить хирургический доступ, повысить его качество.

#### Список литературы

1. *Абелевич А.И.* Выбор способа операций при раке прямой кишки. / А.И. Абелевич, В.А. Овчинников, Г.А. Серопян // Хирургия. 2004, № 4, С. 30–32.
2. *Барсуков Ю.А.* Выбор метода лечения больных раком прямой кишки. / Ю.А. Барсуков, В.И. Кныш, С.И. Ткачев, А.В. Николаев, М.Ш. Ахметов и др. // Вестник Московского онкологического общества. 2003. № 2 (495). С. 2–3.
3. Пат. 2147840. Российская Федерация. МПК А 61 В 17/02. Ранорасширитель / Е.А. Гирёв, В.В. Феррапонтов; Заявитель и патентообладатель Гирев Е.А. – заявл. 16.06.97; опубл. 20.08.02 // Бюл. 2000. № 12. 4 с.
4. Пат. 2363401. Российская Федерация. МПК А 61 В 17/02. Ранорасширитель / Е.А. Гирев, В.В. Феррапонтов, О.А. Орлов; Заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава – № 2008104256; заявл. 4.02.2008; опубл. 10.08.2009 // Бюл. № 22. 6 с.
5. *Гирёв Е.А., Феррапонтов В.В., Черняев М.Л. и др.* Технические приспособления к ранорасширителю Сигала при операциях на органах брюшной полости. // Хирургия. 2002. № 4. С. 26–28.
6. *Гирёв Е.А.* Инструментальные методы улучшения операционного доступа при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2006. С. 10–16.
7. *Капуллер Л.Л.* Применение клиринга удаленного препарата для оценки заинтересованности в опухолевом процессе лимфатической системы при раке нижеампулярного отдела прямой кишки. / Л.Л. Капуллер, Г.А. Франк, П.В. Царьков и др. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань. 2000. С. 225–227.
8. Пат. 302111 СССР. МПК А 61 В 17/02. Расширитель-подъемник реберных дуг. / М.З. Сигал, А.И. Лисин – № 1414043/31 – 16; заявл. 12.03.1970; опубл. 28.04.1971 // Бюл. 1971. 2 с.
9. *Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Н.* Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. // Казань: Татарское книжное издательство, 1991. 360 с.
10. *Созон-Ярошевич А.Ю.* Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. // Ленинград.: МЕДГИЗ. Ленинградское отделение, 1954. С. 9–29.
11. *Шевченко И.Т.* Элементы вариационной статистики для медицины. / И.Т. Шевченко – Киев: Здоровье, 1970. 107 с.
12. *Яицкий Н.А.* Функциональные результаты хирургического лечения рака прямой кишки и качество жизни оперированных больных. / Н.А. Яицкий, И.А. Нечай, В.Л. Петришин, СПб., 2001. 40 с.
13. *Яицкий Н.А.* Современные проблемы лечения рака прямой кишки. Часть I. / Н.А. Яицкий, И.А. Нечай // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002. Т. 161, № 1. С. 115–120.
14. *Яицкий Н.А.* Качество жизни пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции. / Н.А. Яицкий, С.В. Васильев, З.Д. Чания, В.К. Ковалев, А.С. Васильев // Практическая онкология: избранные лекции под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко, СПб. 2004. С. 196–206.
15. *Янушкевич В.Ю.* Сфинктеросохраняющие операции при раке прямой кишки. / В.Ю. Янушкевич, С.В. Янушкевич // Актуальные проблемы колопроктологии. Иркутск. 1999. С. 170–171.

#### Сведения об авторах

1. **Гирев Евгений Альбертович** – к.м.н., зав. операционным блоком Пермского краевого онкологического диспансера, рабочий телефон 8(342)229-99-24, e-mail: girev@bk.ru.

2. **Орлов Олег Алексеевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, рабочий тел. 8(342)221-74-59.

3. **Резякин Владислав Васильевич** – к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, рабочий телефон 8(342)283-44-85.

УДК 616.345:616.351-006.6-073-085:615.28

А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова,  
М.Ю. Попов, Е.А. Глушков

### ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

A.G. Kislichko, M.S. Ramazanova,  
M.Y. Popov, E.A. Glushkov

### TARGET THERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

*Кировская государственная  
медицинская академия*

Применение таргетной терапии в современной онкологии является важным достижением науки на этапе преодоления опухолевой резистентности, она не только позволяет достичь хороших результатов, но стимулирует поиск нового, еще более эффективного лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза.

The use of target therapy in modern oncology is an important achievement in science at the stage of overcoming tumor resistance, it not only allows you to achieve good results, but also stimulates the search for new and more effective drug.

**Keywords:** colorectal cancer, chemotherapy, anti-angiogenic agents.

#### Введение

В России в 2010 году было выявлено 32978 больных раком ободочной кишки, 25568 больных раком прямой кишки [1]. Рак толстой кишки занимает третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин и женщин.

В Российской Федерации на 2010 год заболеваемость (на 100000 населения) раком ободочной кишки составила: у мужчин 15,80, у женщин 12,66 случая [1]. Морфологическая верификация составляет 75,9%. Выявляемость на профосмотрах – 2,2%. Одногодичная летальность – 38,6%. Частота выявления рака ободочной кишки на поздних стадиях остается высокой и составляет для III стадии 37,2%, для IV – 30,5%, тогда как для I–II стадии – 27,0%. Больные с неустановленной стадией – 5,3%.

Для рака прямой кишки на 2010 год заболеваемость составила: у мужчин 14,55, у женщин – 8,88 случая на 100 тысяч человек населения [1]. Морфологическая верификация достигает 86,4%. На профосмотрах выявлено 8,3% случаев колоректального рака. Одногодичная летальность составила 33,5%. Распределение по стадиям: I–II – 36,6%; III – 32,7%; IV – 26,7%; не установлена – 3,9%. С разной частотой рак прямой кишки поражает различные её отделы: среднеампулярный – 23–33%; нижеампулярный – 21–29%; вышеампулярный – 22–25%; ректосигмоидный – 7–9%; поражение всей ампулы – 5–9%; анальный отдел – 1–6%.

Статистика по Кировской области представлена в табл. 1 [1].

Проблема заболевания колоректальным раком на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии. По данным ВОЗ 2010 года, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев колоректального рака. Примерно у 25% больных уже при первичном диагнозе обнаруживаются отдаленные метастазы.

### Терминология

*Опухолевый ангиогенез* – регулируемый процесс формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие сосуды. Непременным условием развития сосудистой сети является постоянная активная экспрессия факторов роста опухоли, достигшей размеров 1–2 мм. Ключевым фактором опухолевого ангиогенеза является фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который связывается с рецепторами клеток эндотелия стенки кровеносных сосудов, в результате чего запускается каскад внутриклеточных реакций, стимулирующий пролиферацию эндотелиоцитов сосуда.

*Таргетная* (от англ. «target» – цель) терапия – точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки [2]. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях [3].

*Ингибиторы ангиогенеза* – таргетные противоопухолевые препараты, представляющие из себя гуманизированные моноклональные антитела к VEGF. Принцип действия ингибиторов ангиогенеза заключается в инактивации VEGF путём его связывания с антителами, в результате происходит гибель незре-

лых беспорядочно расположенных капиллярных сетей и повышается эффективность цитостатических препаратов. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб [3].

Наибольшую известность среди антиангиогенных препаратов получил *бевацизумаб* – гуманизированное моноклональное антитело, способное связывать фактор роста эндотелия. Бевацизумаб демонстрирует клинический эффект преимущественно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Единственным заболеванием, при котором данное антитело применяется в качестве монотерапии, является глиобластома [2]. Длительное время полужизни антител позволяет применять его раз в две недели (5 мг/кг). Тромбозы, артериальная гипертензия, перфорации полых органов, протеинурия и ухудшение заживления ран являются специфической токсичностью бевацизумаба. Поэтому во избежание осложнений настоятельно рекомендуется выдерживать интервал в 6 недель между последним введением препарата и плановым хирургическим вмешательством [3].

Ведущие схемы лечения метастатического колоректального рака:

- XELOX (капецитабин, оксалиплатин);
- FOLFOX (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин);
- FOLFIRI (5-ФУ, лейковорин, иринотекан);
- IFL (иринотекан, лейковорин, болусно 5-фторурацил).

### Цели и задачи исследования

1. Оценить выживаемость больных метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию XELOX и XELOX в сочетании с бевацизумабом.
2. Оценить токсический профиль химиотерапии XELOX и XELOX в сочетании с бевацизумабом.

### Материалы и методы

Исследование проведено кафедрой онкологии Кировской ГМА на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с 2008-го по 2010 год.

Было обследовано 66 пациентов с колоректальным раком: 56 мужчин и 10 женщин, средний возраст которых составлял 56,8 лет. У всех больных при гистологической верификации определялась аденокарцинома различной степени дифференцировки с различными по локализации метастазами (печень, легкие, лимфатические узлы, яичники, надпочечники).

Таблица

Абсолютное число первично-выявленных случаев колоректального рака, заболеваемость и смертность

N	2000 г.		2010 г.	
	Прямая	Ободочная	Прямая	Ободочная
Первично-выявленные	256	223	285	329
Заболеваемость	17,50	15,98	20,49	23,36
Смертность	14,40	11,81	14,67	14,95



чечники). ECOG Performance Status (общее состояние больного) оценивался как 0–2. Всех пациентов разделили на 2 группы. Первая группа (21 человек (31,8%)) получала схему XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в течение 14 дней) и бевацизумаб 5 мг/кг каждые 3 недели, вторая группа (45 человек (68,2%)) получала схему XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в течение 14 дней). Количество курсов химиотерапии варьировало от 4 до 9. Для оценки эффективности проводимой терапии каждые 9–12 недель лечения использовались рентгенологические методы обследования (рентгенография, компьютерная томография (КТ) и сонография).

### Результаты и их обсуждение

У всех пациентов проводилась оценка выживаемости и нежелательных явлений. Одногодичная выживаемость в первой группе, получавшей XELOX и бевацизумаб, составила 80,9% (17), во второй группе, получившей только схему XELOX – 71,1% (32) ( $t=0,5$ ). Нежелательные явления 1–2 степени в первой группе наблюдались у 71,4% (15), во второй – у 48,9% (22). В свою очередь, диарея как побочный эффект 3-й степени зарегистрирована у 4,7% (1), получавших XELOX и бевацизумаб.

*Клинический пример.* Пациент, 62 года, 30 ноября 2008 года поступил в хирургическое отделение больницы скорой медицинской помощи с явлениями острой кишечной непроходимости. При ревизии органов брюшной полости выявлены опухоль сигмовидной кишки и метастазы в печень. Выставлен диагноз: рак сигмовидной кишки Т3N1M1, метастазы в печень. 30 ноября выполнена операция в объеме резекции сигмовидной кишки с выведением одноствольной колостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Плановое гистологическое исследование показало умеренно дифференцированную аденокарциному с инвазией мышечного слоя. Проведено 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX продолжительностью 21 день (начало первого цикла через 32 дня после хирургического лечения) и бевацизумабом 7,5 мг/кг продолжи-

тельностью 21 день (всего 9 инфузий). 26 марта 2009 года выполнена операция – закрытие одноствольной колостомы, краевая резекция правой доли печени и имплантация артериального порта. Больному назначена химиотерапия по схеме FOLFOX в комбинации с бевацизумабом 5 мг/кг, с интрапортальным введением оксалиплатина (инфузия проводилась каждые 2 недели). Пациент получил 8 циклов FOLFOX, 18 инфузий бевацизумаба. Для динамического контрольного мониторинга проводилось КТ органов грудной и брюшной полостей. В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика – полная резорбция очагов в печени на фоне терапии FOLFOX+бевацизумаб 5 мг/кг каждые 14 дней. Нежелательных явлений отмечено не было. Контрольное стандартное обследование, дополненное КТ органов брюшной полости, выявило положительную динамику (см. рис.).

В декабре 2010 года пациент стал отмечать слабость и одышку. При рентгенографии органов грудной клетки 14 декабря 2010 года были обнаружены метастазы в легкие, в печени метастазы не обнаружены. Схема FOLFOX была отменена 1 октября 2009 года. Бевацизумаб был отменен в декабре 2009 года (в течение 2 месяцев больной получал бевацизумаб в монотерапии). 1 февраля 2011 года пациент умер. Причина смерти – прогрессирование основного заболевания. Безрецидивный промежуток составил 19 месяцев. Продолжительность жизни пациента – 26 месяцев.

### Выводы

1. Использование бевацизумаба и схемы XELOX при лечении метастатического колоректального рака позволяет увеличить одногодичную выживаемость на 9,8% по сравнению с применением только схемы XELOX. Значение критерия достоверности ( $t=0,5$ ), возможно, указывает на необходимость увеличения числа наблюдений.

2. Нежелательные явления у больных, получавших лечение бевацизумабом и XELOX, выше, чем у больных, получавших терапию только XELOX, на 22,5%.

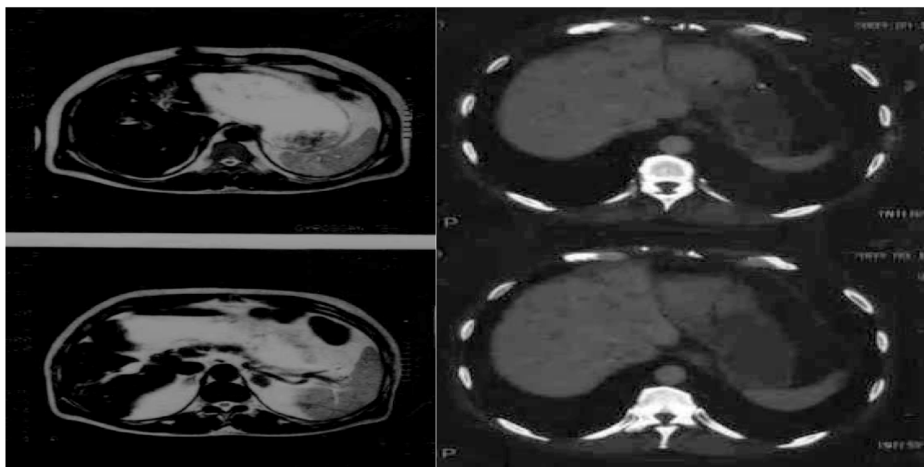


Рис. Полная резорбция метастазов в печени, КТ до лечения и через 5 циклов химиотерапии

Применение таргетной терапии в современной онкологии является важным достижением науки на этапе преодоления опухолевой резистентности, она не только позволяет достичь хороших результатов, но стимулирует поиск нового, еще более эффективного лекарственного препарата.

#### Список литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М., 2012. 260 с.
2. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Том 11, № 3. С. 123–130.
3. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы // Практическая онкология. 2010. Том 11, № 3. С. 143–150.

#### Сведения об авторах

1. Кисличко Анатолий Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии Кировской ГМА.
2. Рамазанова Мадина Султановна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии Кировской ГМА, e-mail: ramazanovam@inbox.ru.
3. Попов Михаил Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии Кировской ГМА.
4. Глушков Евгений Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета, 602-я группа, e-mail: ujinwork@mail.ru.

УДК 617-089:615.366,16-035

В.П. Сухоруков<sup>1</sup>, Н.В. Гоголев<sup>2</sup>,  
В.Б. Южанин<sup>2</sup>, В.М. Русинов<sup>1</sup>

### ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

V.P. Sukhorukov<sup>1</sup>, N.V. Gogolev<sup>2</sup>,  
V.B. Yuzhanin<sup>2</sup>, V.M. Rusinov<sup>1</sup>

### TRANSFUSIOLOGICAL PROVISION OF HEPAR RESECTIONS AT THE CURRENT STAGE OF DEVELOPMENT OF SURGICAL HEPATOLOGY

<sup>1</sup>Кировская государственная  
медицинская академия

<sup>2</sup>Кировская областная  
клиническая больница

В период разработки узловых вопросов хирургии печени и применения традиционных гепатохирургических технологий обширные резекции печени отличались высокой травматичностью и большими операционными кровопотерями, которые требовали массивных быстро выполняемых компенсирующих донорских гемотрансфузий и

нередко массивных реинфузий аутокрови, изливающейся в операционную рану. Такие гемотрансфузии создавали угрозу синдрома гомологичной крови и других осложнений. Гиперволемическая гемодилюция в этих условиях повышала резистентность организма к тяжелой операционной травме, предотвращала синдром гомологичной крови и другие осложнения. В этот период времени положительное действие гиперволемической гемодилюции при резекциях печени превалировало над ее отрицательными эффектами.

В настоящее время, когда решены основные задачи техники выполнения резекций печени и внедрены высокоэффективные гепатохирургические технологии, обширные резекции печени в специализированных клиниках утратили высокую травматичность и большие операционные кровопотери с массивными компенсирующими донорскими гемотрансфузиями. Проведение интраоперационной гиперволемической гемодилюции оказалось не обоснованным. Ее отрицательные эффекты стали превалировать над положительным действием. Установлена рациональность поддержания интраоперационно-нормоволемии с центральным венозным давлением в период диссекции печени в нижнем диапазоне нормы. Отмечено, что трансфузии свежзамороженной плазмы, упреждающие наиболее кровоточивый этап резекции печени, повышают эффективность нормоволемической гемодилюции. Положительное действие упреждающих кровопотерю трансфузий свежзамороженной плазмы потенцируется при их сочетании с трансфузией интраоперационно резервированной аутокрови.

**Ключевые слова:** резекция печени, гемодилюция, гиперволемика, нормоволемия, центральное венозное давление, свежзамороженная плазма, аутогемотрансфузия.

During the development of key aspects of liver surgery and the use of traditional surgical technologies, extensive liver resections were highly traumatic and cause severe operative blood loss that required quick massive compensatory donor blood transfusions and not rarely reinfusions of autoblood into an operative wound.

These transfusions created a threat of homological blood syndrome and other complications. Under those conditions, hypervolemic hemodilution increased the resistance of the organism to a severe operative trauma and prevented homological blood syndrome and other complications. During that period, positive effects of hypervolemic hemodilution in hepatic resections dominated over its negative effects.

Currently, the most important problems of liver resection techniques have been solved. Highly effective hepatosurgical technologies have been introduced. Extensive hepatic resections at specialized clinics have improved high traumatic incidence and severe operative blood loss with massive compensatory donor blood transfusions.

Intraoperative hypervolemic hemodilution does not appear to be well grounded. Its negative effects began to dominate over its positive effects. Rationality of intraoperatively normovolemia support in case of central venous pressure during liver dissection in lower values of norm diapasons was determined. It was noted that fresh frozen plasma transfusions prevented a hemorrhagic stage of liver resection and improved effectiveness of normovolemic hemodilution. Positive effects of frozen plasma transfusions that prevent blood loss are improved in combination with transfusion of intra-operatively reserved autoblood.

**Key words:** liver resections, hemodilution, normovolemia, central venous pressure, fresh frozen plasma, autohemotransfusion.

Резекция печени (РП) является единственным радикальным методом лечения при очаговых поражениях печени (первичный и метастатический рак, гепатоаденома, альвеококк и др.).

РП в период начальной (вторая половина XX века) активной разработки техники операций отличались высоким операционно-анестезиологическим риском (ОАР) – риском развития различных осложнений и летального исхода. Особенно высоким ОАР был при обширных резекциях печени (ОРП), при которых удаляется 3 сегмента печени и более.

Успешное решение основных задач техники выполнения операций на печени привело к значительному снижению их ОАР. Снижает ОАР резекций печени и применение различных хирургических усовершенствований (разделение паренхимы печени с помощью ультразвуковых ножниц и деструктора-аспиратора, аргоноплазменной и биполярной электрической коагуляции), обеспечение операций патогенетически обоснованной общей анестезиологической защитой, важнейшим компонентом которой является трансфузиологическое обеспечение (ТО). Большое значение в снижении ОАР резекций печени имеет использование новых высокоэффективных методов диагностики характера и локализации очага поражения печени (УЗИ, РКТ, МРТ, ангиографические исследования), позволяющих составить прецизионный план операции.

Накопление опыта РП, его анализ и обобщение неизменно актуальны.

**Цель исследования:** установить адекватное ТО резекций печени при эффективном применении современных достижений хирургической гепатологии и оптимизировать схему его проведения.

#### Задачи исследования

1. Изучить в сравнительном плане особенности ОРП, выполненных с применением традиционных хирургических технологий и с эффективным применением в полном объеме современных гепатохирургических методов и умений.

2. Обосновать на основе изменений особенностей РП, произошедших в результате эффективного применения современных усовершенствований гепатохирургических технологий, необходимую патогенетически адекватную эволюцию принципа их интраоперационного ТО.

Провести сравнительное исследование эффективности трех вариантов интраоперационного ТО, отвечающих современному характеру РП.

Первый (I) вариант: традиционное (обычное) ТО, предусматривающее коррекцию интраоперационных потерь жидкости и утраты крови своевременным переливанием изотонического раствора натрия хлорида и инфузола ГЭК 200/05 6% (соотношение солевых кристаллоидных и коллоидных растворов ориентировочно 3:1), эритроцитной массы и СЗП. Перманентно по ходу операции поддерживалась нормоволемия с показателем гематокрита порядка 33–35% и компенсированным состоянием системы гемостаза.

Второй (II) вариант: ТО, отличающееся от первого варианта переливанием в период вводной анестезии и начального этапа операции СЗП (14–16 мл/кг), что упреждало операционную кровопотерю.

Третий (III) вариант: нормоволемическое ТО, особенностью которого являлось резервирование перед операцией после стабилизации анестезии аутокрови в объеме 450–900 мл. Резервируемая аутокровь компенсировалась по нормативам приказа МЗ РФ № 363. Компенсация частично проводилась переливаниями СЗП (8–10 мл/кг). Аутокровь реинфузирвалась больному на заключительном этапе компенсации операционной кровопотери.

#### Материалы и методы

Объектом исследования явились 233 больных с очаговыми поражениями печени. Всем больным проведены ОРП или РП меньшего объема, но сопоставимые по величинам ОАР с ОРП. Среди пациентов: 120 больных оперировано в основной массе к 1988 году (время применения традиционных гепатохирургических технологий), 71 больной оперирован в 2001–2004 годах (время внедрения современных гепатохирургических технологий) и 42 больных оперировано в 2009–2010 годах (время полного освоения современных гепатохирургических технологий).

Из 71 больного, который участвовал в сравнительном исследовании эффективности трех различных вариантов ТО, адекватного современному характеру РП, 25 вошло в I группу, 30 – во II группу и 16 – в III группу.

Основой выбора ТО резекций печени на этапах традиционных и современных гепатохирургических технологий являлась его адекватность возникающим задачам.

Все группы больных формировались случайным подбором. Перед операцией сравниваемые группы больных статистически были идентичны по критериям возраста, пола, характера очагового поражения печени, интегрального объективного состояния здоровья по системе ASA. Имели одинаково высокие величины ОАР, определяемого методами В.П. Сухорукова и С.Р. Караголян [21, 3].

На время операции обеспечивался доступ в периферические и центральные вены, число которых определялось необходимостью в конкретной ситуации.

При проведении сравнительного исследования эффективности трех различных вариантов ТО, адекватного современному характеру РП, все операции выполнялись в условиях однотипной поликомпонентной тотальной внутривенной анестезии. После операций осуществлялось традиционное обезболивание наркотическими анальгетиками и НПВП.

О волевых параметрах циркулирующей крови судили в условиях адекватной операционной анестезии на основании комплексной оценки АД сред. (норма 85–90 мм рт. ст.), ЧСС, ЦВД (6–12 см вод. ст.), интенсивности диуреза (норма 0,6–1,2 мл/кг/мин.), симптома белого пятна (норма 1–2 сек.), температурного градиента между температурой на



коже тыла первого межпальцевого промежутка и под языком в ротовой полости (норма 3–4°C). Особое внимание уделялось величинам ЦВД и интенсивности диуреза: при нормоволемии эти параметры были в границах нормы, при гиповолемии – ниже нормы, при гиперволемии – ЦВД на верхней границе нормы или несколько выше ее, не стимулированный диурез – выше нормы.

Во время операций не допускалось снижения показателей гемоглобина и гематокрита крови ниже соответственно 90–110 г/л и 30–35%. При снижении этих показателей их уровень восстанавливали и поддерживали переливанием эритроцитсодержащих сред. В группе больных с интраоперационной аутогемотрансфузией вначале переливали резервированную аутокровь (первой порцию аутокрови, заготовленную последней), а затем при необходимости – донорскую эритроцитную массу. На каждые 4 дозы (порядка 1000 мл) трансфузии донорской эритроцитной массы переливали 1 дозу СЗП (200–250 мл). Трансфузии СЗП проводили и при появлении признаков гипокоагуляции.

Не перелитую во время основного этапа РП аутокровь реинфузировали больным либо в конце операции, либо в ближайшее время после нее.

При сравнительном исследовании рассматриваемых трех вариантов ТО резекций печени во всех случаях проводилась антибиотикопрофилактика [16], профилактика стресс-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта [5] и тромбоэмболических осложнений [14].

Оценку эффективности сравниваемых вариантов ИТО РП проводили на основе интегральных клинических показателей.

При сравнении групп использовались критерии непараметрической статистики.

### Результаты исследования

Резекции печени (особенно ОРП) при использовании традиционных гепатохирургических технологий отличались наиболее высокой травматичностью.

По данным исследования [21], при 120 РП, выполненных по традиционным технологиям в основном к 1988 году, операционное время в среднем превышало 6 часов и достигало иногда 15–17 часов. Прием Прингля (временное сдавление печеночно-двенадцатиперстной связки с окклюзией афферентных кровеносных сосудов печени) применялся при 60% всех операций, при этом в 37% случаев неоднократно. Среднее время проведения приема составляло 25 минут при общепризнанной безопасной длительности 10–15 минут. Особенно большой суммарная длительность проведения приема Прингля была при трех операциях, достигая 90, 93 и 99 минут. Объем интраоперационной трансфузии донорской эритроцитной массы в среднем был равен 4 л, составляя при отдельных операциях 11–15 л и более. При 20 операциях, осложнившихся профузным кровотечением, были проведены реинфузии аутокрови, изливающейся в операционную рану, в объеме от 1 до 7,5 л.

Летальность после операций в группе больных с наиболее высоким ОАР и обычным ИТО достигала 30% и более. Об аналогичных результатах ОРП, выполняемых по традиционным технологиям, сообщалось во многих публикациях [6, 8, 25, 29, 11, 28, 7, 2, 34, 37, 36].

Характер РП коренным образом изменился при использовании в полном объеме современных гепатохирургических технологий.

По данным настоящего исследования, при 42 ОРП, выполненных хирургами В.М. Русиновым и В.А. Бахтиным в 2009–2010 годах с полным объемом применения новых гепатохирургических технологий, операционное время в среднем составляло 3,4 часа (при 22 операциях, что составило 52%, – менее 3 часов). Прием Прингля применен при 1 операции (окклюзия на 12 минут). Объем интраоперационной трансфузии донорской эритроцитной массы был равен 166 (0–1270) мл. При 68% операций эритроцитная масса не переливалась. После операции умер 1 больной (острая печеночная недостаточность на 6-й день после правосторонней гемигепатэктомии, выполненной у больного циррозом-раком печени по поводу спонтанного разрыва опухолевого узла с массивным острым внутрибрюшным кровотечением).

Как метод повышения безопасности РП, выполнявшихся по традиционным технологиям, было применено ТО операций в режиме гиперволемической гемодилюции. К этому побуждал ряд публикаций [23, 24, 26, 27], в которых отмечалось, что гиперволемическая гемодилюция формирует при кровотечениях эффективный интерстициальный подпор кровообращению, обладает высоким детоксикационным действием, повышает резистентность организма к тяжелой операционной травме. Эти эффекты гиперволемической гемодилюции, как показало проведенное исследование, оказались особенно ценными при ОРП, сопровождавшихся массивными (порядка 50% ОЦК) и сверхмассивными (более 50% ОЦК) острыми операционными кровопотерями, частыми длительными проведениями приема Прингля, большими объемами донорских гемотрансфузий и реинфузий аутокрови из операционной раны.

Схема проведения гиперволемической гемодилюции состояла в плеторическом (в объеме 50% расчетного ОЦК и более) переливании на начальном этапе операции кристаллоидных изотонических солевых и коллоидных растворов в ориентировочном соотношении 3–4: 1, чем обеспечивалась интенсификация диуреза с превышением не менее чем в 2 раза средней нормальной интенсивности, равной 1 мл/кг/час, и величина ЦВД на уровне 10–12 см вод. ст., что соответствовало верхнему диапазону нормы. По ходу операции титрующими переливаниями кристаллоидов и коллоидов в указанном выше соотношении компенсировались операционные утраты крови, поддерживались форсированная интенсивность диуреза и величина ЦВД в верхнем диапазоне нормы. Одновременно трансфузиями донорской эритроцитной массы (при многих операциях – в комплексе с реинфузиями крови, изливающейся в опера-

ционную рану) не допускалось снижение гематокрита ниже 30% и гемоглобина – 90–100 г/л.

В ситуации неукротимых массивных кровотечениях инфузионно-трансфузионную компенсацию потери крови проводили форсированно одновременно в несколько вен (например, в 2 периферические и в 4 центральные вены). Подчас для сохранения АД внутривенно непрерывно вводились большие дозы адреналина и дофамина. При массивных и сверхмассивных операционных кровопотерях для повышения устойчивости организма к тяжелой кровопотере, операционной травме и интенсивной инфузионно-трансфузионной нагрузке внутривенно вводились (в том числе и внутривенно) большие дозы глюкокортикоидов (гидрокортизона, преднизолона и др.). В ряде случаев через ветви воротной вены быстро капельно переливались гипероксигенированные инфузионно-трансфузионные среды.

Установлено, что гиперводемическая гемодилюция по указанной схеме при ОРП на прежнем этапе состояния их технологии стабилизировала гемодинамику, предотвращала синдром гомологичной крови и ДВС-синдром, интенсифицировала диурез, обеспечивала при реинфузиях больших объемов аутокрови из операционной раны быстрое выведение с разведенной мочой из циркулирующей крови свободного гемоглобина, предотвращала острое повреждение почек и легких, имела выраженный детоксикационный эффект, значительно уменьшила число послеоперационных осложнений и снизила послеоперационную летальность [21].

Положительные эффекты гиперводемической гемодилюции в условиях высоко травматичных ОРП на прежнем этапе их проведения существенно превалировали над отрицательными эффектами плеторического кроверазведения (повышение ЦВД с сопутствующим увеличением кровенаполнения печени и ее кровотока при резекции, отек кишечника, опасность коагулопатии разведения, сложность проведения и др.).

Высокая эффективность гиперводемической гемодилюции при травматичных РП с массивными кровопотерями отмечена и во многих других исследованиях [1, 2, 12, 15].

В настоящее время при эффективном использовании в полном объеме современных гепатохирургических технологий характер РП (в том числе и ОРП), как выше было показано, утратил особенности, обособившие их ТО в режиме гиперводемической гемодилюции.

Отрицательные эффекты гиперводемической гемодилюции при РП стали превышать ее положительное действие [31, 32, 33].

Опыт клиники показал, что в условиях эффективного применения современных гепатохирургических технологий рационально ТО основного этапа РП (этап выделения очага поражения и диссекции паренхимы печени) в режиме сохранения границ колебаний нормоволемии. При этом главными критериями ТО должны быть: среднее АД на уровне 80 мм рт. ст. (не допускается его снижение до опасно низкого уровня – менее 60–70 мм рт. ст.), гематокрит на

уровне в среднем 33–35% (не допускается его снижение ниже 30%), нормальная интенсивность диуреза (порядка 1 мл/кг/час), ЦВД в диапазоне нижних колебаний нормы (5–7 см вод. ст.).

По нашим наблюдениям, сниженное ЦВД во время основного этапа операции уменьшает кровенаполнение печени и операционные потери крови.

Однако даже небольшое гиподинамическое состояние кровообращения, особенно при сочетании с гемодилюцией, снижает системный и печеночный транспорт кислорода, имеет и другие неблагоприятные эффекты. Поэтому после завершения основного этапа РП и обеспечения надежного хирургического гемостаза считали необходимым активизацию гемодинамики в первую очередь средствами ТО. В частности, среднее АД повышали до уровня нормы (85–95 мм рт. ст.), ЦВД – до верхнего диапазона нормы (10–12 см вод. ст.), интенсифицировали диурез (до 2 мл/кг/ч. и более). Гематокрит поддерживали на уровне 35–40%, гемоглобин – 110–120 г/л. Достаточно высокая концентрация циркулирующих эритроцитов, по нашим данным, обеспечивает устойчивость гемодинамики и благоприятное состояние транспорта кислорода. При необходимости применяли кардиотоники (дофамин и др.).

При высокой травматичности выполняемой РП в ИТО операций включали инфузии антифибринолитиков (растворы эписилон-аминокапроновой и транексамовой кислот).

Необходимо подчеркнуть, что при использовании традиционных гепатохирургических технологий, при отсутствии у хирурга опыта современной хирургии печени, вынужденного, например, в экстренной ситуации выполнять РП, гиперводемическая гемодилюция сохраняет свое значение высокоэффективного метода ТО операций.

При сравнительном исследовании эффективности указанных в задачах настоящей статьи трех вариантов интраоперационного ТО, основанного на принципе нормоволемической гемодилюции, были получены данные, которые представлены ниже в виде средних арифметических и пределов колебаний – М (М1–М2). Статистически достоверные различия с первым вариантом ИТО обозначены одной звездочкой (\*), статистически достоверные различия третьего варианта ИТО с первым и вторым вариантами ИТО обозначены двумя звездочками (\*\*).

Средняя продолжительность операций составила в I группе 4,95 (1,7–11) часа, во II – 3,70 (1,3–10) часа\*, в III – 3,54 (1,1–5,2) часа\*.

Общий объем ИТО был равен в I группе 4293 (2400–9300) мл, во II 4007 (2600–12300) мл, в III – 3224 (1850–4300) мл\*.

Объем необходимых интраоперационных трансфузий донорской эритроцитарной массы: в I группе 762,4 (270–2560) мл, во II – 239,6 (0–1900) мл\*, в III – 31,9 (0–510) мл\*\*.

Объем интраоперационных инфузий гемодинамических кровезаменителей: в I группе 458 (400–1500) мл, во II – 486 (0–1000) мл, в III – 387 (0–1000) мл.

Частота применения маневра Принглия: в I группе 68%, во II – 30%\*, в III – 6%\*\*.

Объем необходимых послеоперационных трансфузий донорской эритроцитарной массы: в I группе 267 (0–1050) мл, во II – 177 (0–840) мл\*, в III – 30,6 (0–490) мл\*\*.

Общий объем послеоперационных потерь крови по дренажам: в I группе 885,6 (160–2230) мл, во II – 532,5 (20–3050) мл\*, в III – 348,4 (105–700) мл\*\*.

Возникновение осложнений в послеоперационном периоде: в I группе 52%, во II – 17%\*, в III – 12%\*.

Время пребывания в ОРИТ и в стационаре после операции существенно не отличалось (разница статистически не достоверна).

В первые недели после ОРП летальность отсутствовала при всех вариантах ИТО операций. Однако в последующем умерло 5 больных: 3 от печеночной недостаточности, 1 от перитонита на фоне несостоятельности гепатикоюноанастомоза, 1 от массивной ТЭЛА. Статистически значимых различий послеоперационной летальности в сравниваемых группах оперированных больных не выявлено.

### Обсуждение

Данные проведенного исследования показали, что при эффективном применении современных гепатохирургических технологий РП в значительной мере утратили ранее присущую им высокую травматичность, большую длительность, массивные операционные кровопотери, необходимость больших объемов компенсирующих донорских гемотрансфузий. Не стало проблемы предотвращения и лечения синдрома гомологичной крови, ДВС-синдрома, цитратной и калиевой интоксикации, повреждения почек и легких и других тяжелых осложнений.

Установлено, что неблагоприятные изменения гомеостаза при РП, выполняемых с применением прежних традиционных гепатохирургических технологий, эффективно предотвращаются и нивелируются гиперволемической гемодилуцией. При этом положительные эффекты гиперволемической гемодилуции в целом значительно преобладают над ее отрицательными моментами (риск гемодилуционного ослабления гемостаза, ЦВД на верхней границе нормы, что увеличивает кровенаполнение печени и операционную кровоточивость печеночной паренхимы и др.).

На новом этапе развития проблемы РП при условии эффективной реализации возможностей современных гепатохирургических технологий отрицательные моменты гиперволемической гемодилуции стали превалировать над ее положительными эффектами. Применение ТО операций в режиме гиперволемической гемодилуции стало необоснованным. Как было сказано выше, ОРП утратили чрезмерную травматичность и длительность, большие операционные кровопотери с массивными компенсирующими донорскими гемотрансфузиями, угрожающими синдромом гомологичной крови и другими осложнениями, стали редкими. Исчезла необходимость в массивных реинфузиях крови. Прием Прингля стал применяться нечасто и в основном не

в силу необходимости, а традиционно профилактически.

Данные исследования доказывают, что при РП с полным и эффективным применением современных гепатохирургических технологий целесообразно малообъемное гемодилуционное в границах нормоволемии ТО резекций печени. При этом в наиболее кровоточивый период РП (выделение очага поражения, диссекция паренхимы печени) ЦВД важно поддерживать на уровне не выше нижней границы нормы (5–6 см вод. ст.), что существенно уменьшает объем операционной кровопотери, а после обеспечения гарантированного эффективного гемостаза – в диапазоне верхних значений нормы (10–12 см вод. ст.), что активизирует гемодинамику и стимулирует диурез. Показатель гематокрита в конце операции обеспечивается на уровне порядка 35%, что способствует как высокому транспорту кровью кислорода, так и стабильности гемодинамики.

При контроле ЦВД как фактора, отражающего состояние волеми, учитывается, что его величина при РП определяется многими воздействиями (режим ИВЛ, сдавление печени, тракции и вывихивания печени в рану, изменения положения тела оперируемого, влияние расширения раны и др.). Поэтому величину ЦВД при РП следует оценивать с учетом всех привходящих влияний.

Принципиально, обосновывая принцип малообъемного нормоволемического ТО резекций печени при эффективном применении современных гепатохирургических технологий, необходимо соблюдать и другой принцип: при каждой РП интраоперационное ТО должно быть индивидуализированным и направленным на достижение конкретных целей, определяющихся особенностями патологии и характера операции. В частности, при РП, протекающих с высокой травматичностью, большой кровопотерей и массивными донорскими гемотрансфузиями и на новом этапе развития хирургии печени целесообразна интраоперационная контролируемая (АД, ЦВД, диурез, гематокрит и др.) гиперволемическая гемодилуция. Гиперволемическое ТО сохраняет свое значение при отсутствии у хирурга опыта современной хирургии печени, вынужденного, например, в экстренной ситуации выполнять по традиционным технологиям РП при травме печени.

Не подлежит сомнению тезис Ю.И. Патютко [13], что при бесспорно высокой эффективности современных хирургических технологий оперирования на печени для успешного выполнения большинства операций необходимы в первую очередь два «инструмента»: голова и руки хирурга. Имеющий десятилетиями собственный опыт позволяет утверждать большую практическую значимость квалифицированного анестезиологического и трансфузиологического обеспечения РП.

Схемы построения интраоперационной нормоволемической гемодилуции могут быть различными. В настоящем исследовании установлен положительный эффект применения ранних трансфузий СЗП, применяемых до этапа диссекции паренхи-



мы печени (снижение продолжительности операций, уменьшение необходимого объема интра- и послеоперационных трансфузий донорской эритроцитной массы и др.). Несомненно, благоприятное действие ранних трансфузий СЗП обусловлено особенностями этого компонента крови. СЗП содержит все естественные белки, углеводы, липиды, гормоны, ферменты, микроэлементы и все иные регуляторы обменных процессов. Большую ценность придает наличие в СЗП всех факторов и регуляторов плазменной системы гемостаза. Вполне очевидно, что ранние трансфузии СЗП при РП связаны прежде всего с повышением гемостатического потенциала крови, компенсацией того или иного дефицита факторов системы гемостаза, возникающего при поражениях печени, с предотвращением возникновения и прогрессирования ДВС-синдрома.

Несмотря на плеторический режим ранних переливаний СЗП, гиповолемии не возникало. Данные динамического измерения величин АД сред, ЦВД, пульса, диуреза свидетельствовали о нормоволемии. Возможно, что это связано с исходной гиповолемией, с низким волемическим эффектом СЗП и с повышенной у больных порозностью капилляров.

Трансфузиям обычной донорской СЗП присущи основные опасности всех донорских гемотрансфузий (гемотрансмиссивная инфекция, посттрансфузионное повреждение легких, аллоиммунизация, антигенная нагрузка на иммунную систему и др.). По констатации А.И. Воробьева [4], «плазма вредна, опасна, но заменить ее сегодня нечем». В настоящее время положение в большинстве ситуаций существенно не изменилось. В проведенном исследовании опасности трансфузий донорской СЗП снижались применением лейкофильтрации и использованием сольвент-детергентной СЗП [35], что свидетельствует о необходимости их более широкого внедрения в практику.

Благоприятные эффекты ранних, упреждающих кровопотерю трансфузий СЗП потенцировались их сочетанием с интраоперационными аутогемотрансфузиями. Полагаем, что это усиление благоприятного действия ранних трансфузий СЗП связано с положительными эффектами [30] переливаний при операционных кровопотерях свежезаготовленной аутокрови.

Несомненно, что при резекциях печени большое значение имеет гипоксический генез ее повреждения. Это обосновывает, по данным исследований В.П. Сухорукова и А.В. Булдакова [18, 19, 20], применение при РП инфузионных препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным действием (реамберин, цитофлавин).

Анализ показывает, что нормоволемическое гемодилузионное ТО резекций печени на современном этапе развития гепатохирургических технологий, упреждающие трансфузии СЗП и их сочетание с интраоперационными аутогемотрансфузиями имеет не только высокую терапевтическую эффективность, но и очевидный положительный фармакоэкономический эффект.

## Выводы

1. Эффективное применение новых прогрессивных гепатохирургических технологий (среди которых на первом плане умение хирурга ориентироваться в тканях печени с очаговым поражением и оперировать на печени) обеспечило снижение операционно-анестезиологического риска резекций печени и явилось фундаментом эволюции трансфузиологического обеспечения резекций печени от режима гипероволемической гемодилузии к режиму нормоволемической гемодилузии.

2. При эффективном применении современных гепатохирургических технологий поддержание нормоволемии с ЦВД в нижнем диапазоне нормы на этапе выделения очага поражения и диссекции паренхимы печени с ЦВД в верхнем диапазоне нормы на завершающем этапе операции – вектор трансфузиологического обеспечения резекций печени.

3. При проведении нормоволемического интраоперационного трансфузиологического обеспечения резекций печени ранние, упреждающие кровотечные трансфузии СЗП снижают объем операционной утраты крови, уменьшают потребность в компенсирующих донорских гемотрансфузиях, улучшают течение послеоперационного периода.

4. Эффективность упреждающих переливаний СЗП при резекциях печени возрастает при их сочетании с нормоволемическими трансфузиями аутокрови, резервированной в начале операции.

5. При каждой резекции печени интраоперационное трансфузиологическое обеспечение должно быть индивидуализировано и целенаправленно.

## Список литературы

1. Авдеев С.В. Анестезиологическое обеспечение при операциях резекции печени. Дисс. доктора мед. наук. Москва. 2003. 206 с., илл.
2. Виноградов В.Л. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии при расширенных резекциях печени, сопровождающихся массивной кровопотерей / В.Л. Виноградов, Н.В. Озерова, В.В. Лихванцев, В.Н. Смирнова // Новые технологии в хирургической гепатологии. Киров: Кировская областная типография, 1995. С. 102–103.
3. Вишневецкий В.А. Операции на печени. Руководство для хирургов / В.А. Вишневецкий, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао, Р.З. Икрамов. М.: «Миклош», 2003. 158 с., илл.
4. Воробьев А.И. Современные подходы к лечению острой кровопотери // Бескровная хирургия на пороге XXI века. Материалы международной научно-практической конференции (17–18 марта 1999 г. / Под ред. зав. Кафедрой госпитальной хирургии РУДН профессора Ю.В. Таричко. Москва. 2000. С. 17–27, на стр. 27.
5. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: методические рекомендации / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, О.А. Мамонтова [и др.]; под ред. акад. РАН и РАМН В.С. Савельева. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2009. 28 с.
6. Гудимов Б.С. Пути снижения летальности (вследствие шока и повреждения сосудов) при операциях на печени: Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск, 1955. 45 с.
7. Дедерер Ю.М. Некоторые вопросы региональной патологии печени / Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, С.М. Шихман. Барнаул: Алтайское кн. изд-во, 1984. 152 с., илл.

8. *Ищенко И.Н.* Операции на желчных путях и печени. Киев: Здоров'я, 1966. 473 с., илл.
9. *Караголян С.Р.* Прогнозирование риска хирургического лечения объемных образований печени // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 1991. № 2. С. 55–62.
10. *Лихванцев В.В.* Анестезиологическое обеспечение операций на печени / В.В. Лихванцев, В.И. Смирнова, В.А. Вишневский и др. // Анналы хирургической гепатологии, 1998. Т. 3. № 1. С. 117–126.
11. *Макаренко Т.П.* Некоторые особенности оперативной техники и обезболивания при резекциях печени / Т.П. Макаренко, Н.Н. Расстригин, В.Д. Малышев // Хирургия. 1969. № 8. С. 83–88.
12. *Озерова Н.В.* Анестезиологическое обеспечение больших резекций печени: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 1997. 26 с.
13. *Патютко Ю.И.* Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005. 312 с., илл.
14. Приказ МЗ РФ от 09.06.2003 г. № 233 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах».
15. *Смирнова В.И.* Анестезия и инфузионно-трансфузионная терапия при обширных сочетанных и комбинированных полостных хирургических вмешательствах // Хирургия. 1993. № 3. С. 83–87.
16. *Сухоруков В.П.* Антибиотикопрофилактика в хирургии (профилактика инфекции в области хирургического вмешательства): Пособие для врачей. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2006. 40 с.
17. *Сухоруков В.П.* Методы профилактики синдрома гомологичной крови (СГК) при резекциях печени // Трансфузионная терапия – организационные и клинические аспекты: Сб. научн. трудов Лен. НИИГПК, Л., 1985. С. 148–152.
18. *Сухоруков В.П.* Патент на изобретение RU 2269348 С. 1. Способ защиты ишемизированной печени / В.П. Сухоруков, А.В. Булдаков.
19. *Сухоруков В.П.* Проксимальные внутривенные инфузии реамберина при временной окклюзии печеночно-двенадцатиперстной связки / В.П. Сухоруков, А.В. Булдаков // Нижегородский медицинский журнал. Здравоохранение ПФО. 2005. № 1. С. 126–129.
20. *Сухоруков В.П.* Реамберин – экспериментальное обоснование применения в хирургической гепатологии / В.П. Сухоруков, А.В. Булдаков // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2004. № 4. С. 148–151.
21. *Сухоруков В.П.* Трансфузиологическое обеспечение больших и предельно больших резекций печени. Дисс. доктора мед. наук. Киров, 1990. 451 с., илл.
22. *Сухоруков В.П.* Экспериментально-клиническая разработка инфузий реамберина в хирургической гепатологии // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Киров, КНИИГПК. 2005. С. 225–229.
23. *Терехов Н.Т.* Гемосорбционно-трансфузионная терапия у больных разлитым перитонитом / Н.Т. Терехов, А.В. Стариков, В.В. Бычков и др. // Вестн. хирургии им. Грекова. 1981. № 10. – С. 62–64.
24. *Терехов Н.Т.* Переливание крови и кровезаместителей. Киев: Здоров'я, 1979. 163 с.
25. *Тунг Т.Т.* Хирургия печени. М.: Медицина, 1967. 240 с., илл.
26. *Уманский М.А.* Перспективы применения метода гемодилюции в общей хирургии // Пробл. гематол. и переливания крови. 1977. № 8. – С. 24–29.
27. *Уманский М.А.* Синдром эндогенной интоксикации / М.А. Уманский, Л.Б. Пинчук, В.Г. Пинчук. Киев: Наукова думка, 1979. 202 с.
28. *Фэгэрэшану И.* Хирургия печени и внутрипеченочных желчных путей / И. Фэгэрэшану, К. Ионеску-Бужур, Д. Аломон, Е. Албу. Бухарест: Изд-во Академии СССР, 1976. 557 с., илл.
29. *Шапкин В.С.* Резекция печени. М.: Медицина, 1967. 300 с., илл.
30. *Шевченко Ю.Л.* Руководство по общей и клинической трансфузиологии / Ю.Л. Шевченко, В.Н. Шаболин, М.Ф. Заривчацкий, Е.А. Селиванов. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. 608 с., илл.
31. *Chappell D., Matthias J., Hofmann K., Conzen P., Rehm M.* A rational approach to perioperative fluid management. // Anesthesiology. 2008. Vol. 109. P. 773–780.
32. *Holte K., Sharrock N.E., Kehlet H.* Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. // BJA, April 2002. Vol. 89. P. 622–632.
33. *Lentshener C., Ozier Y.* Anaesthesia for elective liver resections: some points should be revisited. // European journal of anaesthesiology, 2002. Vol. 19. P. 780–788.
34. *Pichlmaier H., Grundmann R., Grunst J.* Technik und Ergebnisse bei Leberresektion // Langenbecks Arch.Chir. 1975. Vol. 340. P. 35–48.
35. *Solheim D.G., Granov D.A., Juravlev V.A., Krawczuk M., Kubiskin V.A., Patutko U.J., Raab R.* Universal fresh-frozen plasma (UNIPLAS) an exploratory study in adult patients undergoing elective liver resection // «The International Journal of Transfusion Medicine». Vox Sanguinis. July 2005. Vol. 89, issue 1. P. 1–19.
36. *Starzl Tr.E., Koep L.J., Weil R. et al.* Excisional treatment of cavernous hemangioma of liver // Ann. Surg. 1980. Vol. 192, № 1. P. 25–27.
37. *Williamson B.W., Blumgart L.H., McKeller N.J.* Mangement of tumors of the liver // Amer.J. Surg. 1980. Vol. 140. № 2. P. 210–215.

#### Сведения об авторах

1. **Сухоруков Владимир Павлович** – доктор мед. наук; профессор кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии. ИПО КГМА ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития. 610027, г. Киров, ул. Пролетарская, 43; e-mail: isotscha@yandex.ru.
2. **Гоголев Никита Владимирович** – анестезиолог-реаниматолог 1 АРО КОГБУЗ Кировская областная клиническая больница. Телефон отделения 67-91-64; e-mail: nik\_gog@rambler.ru.
3. **Южанин Владимир Борисович** – анестезиолог-реаниматолог 1 АРО КОГБУЗ Кировская областная клиническая больница. Телефон отделения 67-91-64.
4. **Русинов Владимир Михайлович** – доцент канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии. ИПО КГМА ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития. Телефон кафедры 67-66-65; e-mail: kirovliver@mail.ru.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 612.73+612.118+612.621.5+612.627

О.В. Колчанова<sup>1</sup>, В.И. Циркин<sup>2</sup>

## ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ МИОЦИТСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ОТ ФАЗЫ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ТЕСТ-ОБЪЕКТ АДРЕНАЛИНА

O.V. Kolchanova<sup>1</sup>, V.I. Tsirkin<sup>2</sup>

## DEPENDENCE OF MYOCYTSTIMULATORY ACTIVITY OF RAT BLOOD SERUM MANIFESTATION ON ESTROUS CYCLE PHASE AND PRELIMINARY ADRENALINE INTERVENTION ON TEST-OBJECT

<sup>1</sup>Вятский государственный гуманитарный университет, г. Киров

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Цель работы состояла в изучении роли половых гормонов в регуляции продукции эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ) и эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ) и в совершенствовании биологического способа определения этих факторов. Исследовали способность сыворотки крови небеременных крыс, полученной в проэструс или метаэструс, изменять сократительную активность продольных полос округа матки небеременных крыс. Установили, что выраженность ЭАСМ-активности сыворотки крови зависит от фазы цикла – в проэструсе выше, чем в метаэструсе (это трактуется как следствие повышения продукции ЭИСМ под влиянием прогестерона). Она также зависит от состояния тест-объекта – предварительное кратковременное воздействие на него адреналином повышает проявление этой активности, что следует учитывать при определении содержания ЭАСМ и ЭИСМ в биологических жидкостях.

**Ключевые слова:** гладкие мышцы матки, половые гормоны, эстральный цикл, миоцитстимулирующая и миоцитингибирующая активность сыворотки крови.

The purpose of the following work was to study the role of sex hormones in myocyte contractility endogenous activator production regulation (EAMC) and endogenous inhibitor of myocyte contractility (EIMC) and to improve the biological method of determining these factors. The ability of blood serum in proestrous or metaestrous to change contractive activity of longitudinal stripsofuterus horn of non-pregnant rats was investigated. It was established that intensityof EAMC-activity of blood serum depends on a cycle phase – in proestrous it is higher than in metaestrous (it might be the result of increasing EIMC production influenced by progesterone). It also depends on the test-object condition – preliminary short-term adrenaline influenceraises manifestation of this activity. It is necessary to

consider in determining EAMC and EIMCcontentin biological fluids.

**Key words:** smooth muscle of uterus, sex hormones, estrouscycle, myocytstimulatory and myocytinhibitory activity of blood serum.

### Введение

Ранее в опытах с продольными полосками рога матки крыс при изучении адреномодулирующей активности сыворотки крови человека было установлено, что наряду с адреносенсибилизирующей и адреноблокирующей активностью она проявляет миоцитстимулирующую активность, т.е. увеличивает частоту и амплитуду фазных сокращений, а в ряде случаев также повышает базальный тонус тест-объекта [8–10]. Это объяснялось наличием в сыворотке крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). В отдельных опытах сыворотка проявляет миоцитингибирующую активность, т.е. снижает частоту и амплитуду фазных сокращений тест-объекта [8–10]. Это трактовалось как проявление эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ). Эта же закономерность была выявлена в отношении сыворотки крови крыс при исследовании ее адреномодулирующей активности [3, 4]. Однако до сих пор миоцитативные свойства сыворотки крови человека и животных не изучались на тест-объекте, который исходно не подвергался бы воздействию адреналина. В рамках исследования роли половых гормонов в регуляции продукции ЭАСМ и ЭИСМ и в связи с необходимостью усовершенствования биологического способа их идентификации в данной работе была поставлена цель – в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс изучить влияние предварительного воздействия адреналина на проявление ЭАСМ- и ЭИСМ-активности сыворотки крови крыс, полученной в фазах проэструса и метаэструса. Выбор этих двух фаз связан с тем, что максимальный подъем эстрогенов у небеременных крыс наблюдается в фазе проэструса, а прогестерона – в фазе метаэструса [6, 12].

### Материалы и методы

В качестве тест-объекта для идентификации ЭАСМ и ЭИСМ использовали продольные полоски (n=161) рога матки небеременных крыс (n=40), взятых в опыт в фазе метаэструса или диэструса, обладающих устойчивой спонтанной фазной сократительной активностью (СА). Кровь (4–5 мл) забирала у наркотизированных эфиром крыс, находящихся в фазе проэструса или в фазе метаэструса, путем пункции сердца. Во всех случаях фазу цикла определяли по картине влагалищного мазка [2]. Сыворотку получали путем центрифугирования крови при 1000 об./мин. в течение 20 минут. Исследовали 4 ее разведения (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000). Регистрацию СА полосок проводили на «Миоцитографе» по методике



Циркина В.И. и соавт. [7] при 38°C и скорости перфузии, равной 0,7 мл/мин.

Для определения зависимости миоцитстимулирующей активности от предварительного (10-минутного) воздействия на тест-объект адреналина было проведено две серии опытов (А и Б). Серия А включала 4 этапа. На 1-м этапе полоску перфузировали стандартным раствором Кребса. На 2-м этапе в раствор Кребса добавляли адреналин (доводя его концентрацию до  $10^{-13}$ , реже  $10^{-12}$ – $10^{-10}$  г/мл), при этом фазная спонтанная СА снижалась примерно на 50% от исходного уровня. На 3-м этапе полоску отмывали от адреналина стандартным раствором Кребса. На 4-м этапе проводили перфузию тест-объекта раствором Кребса, содержащим исследуемое разведение сыворотки крови, и тем самым оценивали ее способность изменять СА миоцитов матки. Серия Б отличалась от серии А тем, что в ней отсутствовал второй этап, т.е. не было предварительного воздействия адреналина.

В работе использовали раствор Кребса (рН 7,4), содержащий (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl<sub>2</sub> – 2,52; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,6; NaHCO<sub>3</sub> – 4,7; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> – 11. Используемый адреналин произведен на Московском эндокринном заводе.

Результаты опытов подвергнуты статистической обработке. Они представлены в тексте в виде средней и ее ошибки (M±m). Различия считали статистически значимыми при p<0,05 по критерию Уилкоксона (в тексте обозначено символом «\*») и по критерию Краскала-Уоллиса [1].

### Результаты исследования

При изложении результатов исследования вначале приводятся данные, отражающие влияние предварительного тестирования полоски адреналином на проявление способности сыворотки крови изменять СА миоцитов матки, т.е. сравниваются результаты серии А и серии Б для каждой из фаз цикла. Затем проводится анализ этой способности в зависимости от фазы эстрального цикла.

*1. Зависимость проявления миоцитстимулирующей активности от предварительного воздействия адреналина.*

*1.1. Фаза проэструса.* В опытах серии А при исследовании сыворотки крови крыс, находящихся в фазе проэструса, установлено (рис. 1, панель А), что на 1-м этапе полоски обладали спонтанной фазной СА. При этом суммарная СА составила 150,3±11,4 мН/10 мин. На 2-м этапе, т.е. при перфузии полоски раствором Кребса, содержащим адреналин, суммарная СА статистически значимо снижалась до 71,2±6,5 мН/10 мин. или до 49,9±3,9%\* от исходного уровня, наблюдаемого на 1-м этапе.

На 3-м этапе (при удалении из среды адреналина) суммарная СА восстанавливалась, но не полностью – до 120,7±11,7 мН или до 84,1±5,7% от исходного уровня, наблюдаемого на 1-м этапе опытов (p<0,05, по критерию Уилкоксона). На 4-м этапе, т.е. при действии на тест-объект раствора Кребса, содержащего 50-кратное разведение сыворотки крови, полученной в фазу проэструса, возросла частота и амплитуда фазных сокращений и в целом ста-

тистически значимо повышалась суммарная СА (до 202,6±39,6%\* от уровня, наблюдаемого на 3-м этапе опытов (рис. 1, панель А, рис. 2, проэструс – серые столбцы).

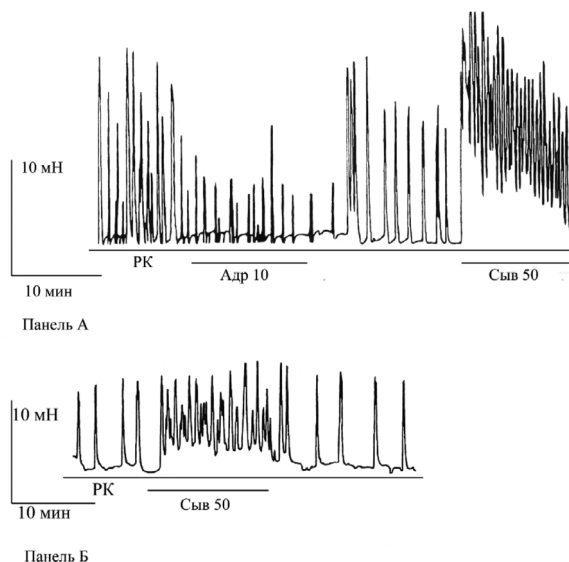


Рис. 1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременных крыс, демонстрирующие зависимость силы миоцитстимулирующего эффекта 50-кратного разведения (Сыв 50) сыворотки крови крыс, находящихся в фазе проэструса, от наличия предварительного воздействия на тест-объект адреналина в концентрации  $10^{-10}$  г/мл (Адр 10) – панель А и при его отсутствии – панель Б. РК – раствор Кребса. Калибровка 10 мН, 10 минут

Одновременно это разведение вызывало статистически значимое повышение базального тонуса – до 23,7±7,4%\* от средней амплитуды фазных сокращений, наблюдаемых на 3-м этапе опытов (рис. 1, панель А; рис. 3, проэструс – серые столбцы). Сыворотка крови в разведениях 1:100 и 1:1000 не оказывала значимого влияния на суммарную СА тест-объекта (она составила соответственно 142,6±19,2 и 100,6±15,1%), но в то же время статистически значимо повышала тонус полосок (соответственно до 13,0±7,4%\* и 5,4±2,5%\* от средней амплитуды фазных сокращений, наблюдаемых на 3-м этапе). В разведении 1:500 сыворотка крови статистически значимо повышала и суммарную СА (до 168,7±31,4%\*).

Судя по критерию Краскала-Уоллиса, степень изменения суммарной СА и тонуса в этих опытах зависела от кратности разведения: для суммарной СА – сила ЭАСМ-активности 50-кратного разведения сыворотки была значимо выше, чем 1000-кратного, для базального тонуса – 50-кратное разведение сыворотки оказывало более выраженный миоцитстимулирующий эффект, чем 500- и 1000-кратные (p<0,05).

Таким образом, в опытах серии А установлено, что сыворотка крови крыс, находящихся в фазе проэструса, проявляет миоцитстимулирующую активность, судя по повышению суммарной СА (в разведениях 1:50 и 1:500) и базального тонуса (в разведениях 1:50, 1:100 и 1:1000), причем выраженность этой активности падает по мере увеличения кратности ее разведения.

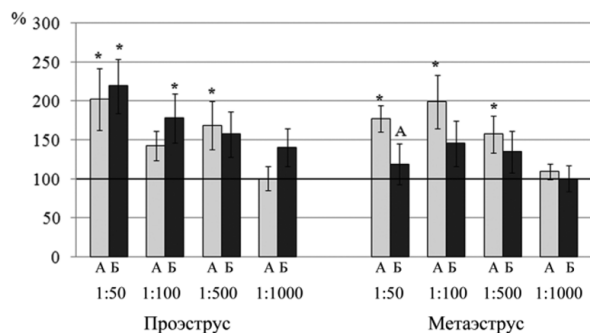


Рис. 2. Суммарная сократительная активность (СА) полосок рога матки небеременных крыс (в % к исходному уровню) при действии на них сыворотки крови крыс, находящихся в фазах проэструса и метаэструса, в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000 в серии А (первые столбцы) и серии Б (вторые столбцы). Символ «\*» означает, что различие с исходным уровнем статистически значимо по критерию Уилкоксона ( $p < 0,05$ ); А – соответственно различие с серией А и с проэструсом статистически значимо по критерию Краскела-Уоллиса ( $p < 0,05$ )

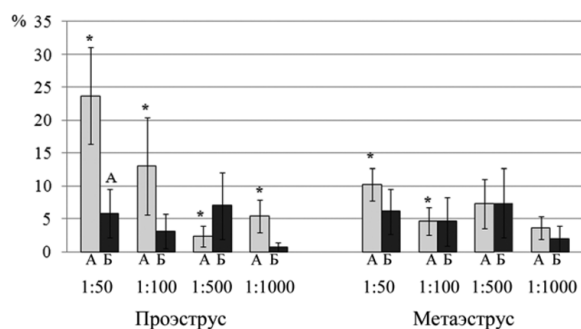


Рис. 3. Повышение базального тонуса продольных полосок рога матки небеременных крыс (% к средней амплитуде фоновых фазных сокращений) при действии на них сыворотки крови крыс, находящихся в фазах проэструса и метаэструса, в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000 в сериях А (первые столбцы) и Б (вторые столбцы). Символ «\*» означает, что повышение базального тонуса статистически значимо по критерию Уилкоксона ( $p < 0,05$ ); А – различие с серией А статистически значимо по критерию Краскела-Уоллиса ( $p < 0,05$ )

В опытах серии Б, т.е. на полосках, которые не тестировались адреналином, при исследовании сыворотки крови крыс, находящихся в фазе проэструса, показано, что на 1-м этапе экспериментов суммарная СА продольных полосок рога матки небеременных статистически значимо не отличалась от СА на 3-м этапе в опытах серии А, т.е. после удаления адреналина ( $94,4 \pm 11,8$  и  $120,7 \pm 11,7$  мН/10 соответственно;  $p > 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса). Это позволяет сравнивать эффекты сыворотки крови, наблюдаемые в сериях А и Б. Установлено (рис. 1, панель Б, рис. 2, проэструс – черные столбцы), что в опытах серии Б сыворотка крови крыс, находящихся в фазе проэструса, статистически значимо повышала суммарную СА тест-объекта в разведениях 1:50 и 1:100 (соответственно до  $219,2 \pm 34,3\%*$  и  $177,9 \pm 31,1\%*$  от уровня, наблюдаемого на 1-м этапе опытов) и не изменяла ее в разведении 1:500 и 1:1000

(соответственно  $157,4 \pm 29,6\%$  и  $140,6 \pm 24,6\%$ ). Судя по критерию Краскела-Уоллиса, эффект 50-кратного разведения был статистически значимо выше, чем эффект 1000-кратного разведения. Это означает, что по мере разведения сыворотки снижается и сила ее ЭАСМ-активности. В то же время в опытах серии Б эта сыворотка ни в одном из разведений (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000) не вызвала статистически значимого повышения базального тонуса полосок (он составил соответственно  $5,8 \pm 3,7\%$ ,  $3,1 \pm 2,6\%$ ,  $7,0 \pm 5,1$  и  $0,7 \pm 0,7\%$ ). Таким образом, в опытах серии Б установлено, что сыворотка крови крыс, находящихся в фазе проэструса, проявляет миоцитстимулирующую активность, повышая суммарную фазную активность тест-объекта (в разведениях 1:50 и 1:100), не меняя при этом базальный тонус. При сравнении миоцитстимулирующей активности сыворотки крови в сериях А и Б установлено, что различия между ними регистрируются только по проявлению тонотропного эффекта: в серии Б этот эффект не наблюдался. К тому же сила тонотропного эффекта сыворотки крови в разведении 1:50 в серии А была статистически значимо выше, чем в серии Б ( $p < 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса).

Все это означает, что предварительное воздействие на тест-объект адреналина не влияет на проявление хронотропного и инотропного эффектов сыворотки крови крыс, находящихся в фазе проэструса, но усиливает проявление ее тонотропного эффекта.

1.2. Фаза метаэструса. При исследовании сыворотки крови, полученной в фазу метаэструса, в опытах серии А установлено, что на 2-м этапе экспериментов адреналин снижает амплитуду и частоту фазных сокращений продольных полосок рога матки. Это проявлялось в статистически значимом снижении суммарной СА (с  $153,5 \pm 11,7$  мН/10 мин. до  $87,5 \pm 10,1$  мН/10 мин., или до  $57,2 \pm 4,4\%*$  от уровня, наблюдаемого на 1-м этапе опытов). После удаления адреналина из среды происходило частичное восстановление суммарной СА (до  $130,4 \pm 10,8$  мН/10 минут или до  $89,1 \pm 5,0\%*$  от уровня, наблюдаемого на 1-м этапе опытов). Таким образом, характер фазной СА на 1-м, 2-м и 3-м этапах эксперимента здесь был таким же, как и в опытах, в которых исследовалась сыворотка крови крыс, находящихся в фазе проэструса (это позволяет в опытах серии А оценить зависимость миоцитстимулирующей активности сыворотки крови от фазы цикла). При перфузии полоски раствором Кребса, содержащим 50-, 100- или 500-кратные разведения сыворотки крови крыс, находящихся в метаэструсе, статистически значимо возрастала суммарная СА тест-объекта (соответственно до  $177,0 \pm 17,0\%*$ ,  $198,9 \pm 34,3\%*$  и  $157,3 \pm 23,8\%*$  от уровня, наблюдаемого на 3-м этапе опытов). Изменение суммарной СА в присутствии разведения 1:1000, равное  $109,6 \pm 9,6\%$ , было статически незначимым. Одновременно сыворотка в разведениях 1:50 и 1:100 повышала и базальный тонус (соответственно до  $10,2 \pm 2,5\%*$  и  $4,6 \pm 2,1\%*$  от средней амплитуды фазных сокращений, наблюдаемых на 3-м этапе). Изменение тонуса в присутствии разведения 1:500, составляющее  $3,6 \pm 1,7$  было статически

незначимо. По критерию Краскела-Уоллиса, имеются статистически значимые различия между силой ЭАСМ-активности 50- и 1000-кратных разведений, оказываемой на суммарную СА и базальный тонус тест-объекта. Таким образом, в опытах серии А установлено, что сыворотка крови крыс, находящихся в фазе метаэструса, проявляет миоцитстимулирующую активность, судя по повышению суммарной СА (в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500) и базального тонуса (в разведениях 1:50, 1:100, 1:1000). При этом выраженность этой активности снижается по мере разведения сыворотки крови.

В опытах серии Б при исследовании сыворотки крови крыс, находящихся в фазе метаэструса, исходная суммарная СА полосок матки составляла  $173,2 \pm 27,0$  мН/10 минут, т. е. она была близка к суммарной СА на 3-м этапе в серии А, которая составляла  $130,4 \pm 10,8\%$  ( $p > 0,05$ , по критерию Краскела-Уоллиса). Это позволяло сравнивать результаты обеих серий между собой. Установлено (рис. 2, 3: метаэструс – темные столбцы), что при воздействии сыворотки крови крыс, находящихся в фазе метаэструса, ни одно из исследованных разведений (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000) сыворотки крови статистически значимо не повышало суммарную СА (она составила соответственно  $118,8 \pm 26,0\%$ ,  $145,3 \pm 29,0\%$ ,  $135,0 \pm 26,6\%$  и  $100,7 \pm 16,3\%$  от уровня, наблюдаемого на 1-м этапе опытов) и не оказывало влияние на базальный тонус (он составил соответственно  $6,1 \pm 3,4\%$ ,  $4,6 \pm 3,7\%$ ,  $7,4 \pm 5,3\%$  и  $2,0 \pm 2,0\%$  от средней амплитуды фазных сокращений, наблюдаемых на 1-м этапе опытов). Это существенно отличает результаты серии А и Б между собой как по суммарной СА полосок, так и по уровню базального тонуса. О том, что сыворотка крови в серии Б в меньшей степени проявляет миоцитстимулирующую активность, чем в серии А, свидетельствует и тот факт, что суммарная СА в присутствии 50-кратного разведения сыворотки крови в серии Б была статистически ниже, чем в серии А ( $118,8 \pm 26,0\%$  против  $177,0 \pm 17,0\%$ ;  $p < 0,05$ , по критерию Краскела-Уоллиса).

Все эти данные указывают на то, что предварительное тестирование полосок адреналином повышает проявление положительных хроно-, ино- и тонотропных эффектов сыворотки крови крыс, находящихся в фазе метаэструса.

**2. Зависимость проявления миоцитстимулирующей активности сыворотки крови от фазы цикла.** Представленные выше результаты исследования позволили оценить и влияние фазы эстрального цикла крысы на проявление миоцитстимулирующей активности сыворотки крови.

При анализе результатов исследования, полученных в опытах в серии А, нам не удалось выявить наличие зависимости миоцитстимулирующей активности от фазы цикла – изменение суммарной СА и базального тонуса под влиянием 50-, 100-, 500- и 1000-кратных разведений сыворотки крови крыс, находящихся в фазе метаэструса, было таким же, как при исследовании сыворотки крови крыс, находящихся в фазе проэструса (все различия между ними были статистически незначимы по критерию Краскела-Уоллиса,  $p > 0,05$ ).

При анализе результатов исследования, полученных в серии Б, мы выявили существенные различия между проявлением миоцитстимулирующей активности сыворотки крови в зависимости от фазы цикла. В частности, оказалось, что сыворотка крови, взятая в фазе проэструса, проявляла миоцитстимулирующую активность. Это выражалось в статистически значимом повышении суммарной СА под влиянием разведений 1:50 и 1:100, которое, однако, не сопровождалось ростом базального тонуса. В то же время сыворотка, полученная в фазе метаэструса, не проявляла миоцитстимулирующей активности, так как изменение суммарной СА и базального тонуса во всех случаях были статистически незначимы. Более того, выявлено, что суммарная СА при действии 50-кратного разведения сыворотки крови, полученной в проэструсе, была статистически значимо выше, чем у такого же разведения сыворотки крови, полученной в метаэструсе ( $219,2 \pm 34,3\%$  против  $118,8 \pm 26,0\%$ ;  $p < 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса). Таким образом, в опытах серии Б, в отличие от опытов серии А, проявление ЭАСМ-активности сыворотки крови крыс зависело от фазы эстрального цикла. Это означает, что предварительное воздействие адреналина на тест-объект нивелирует, т. е. «маскирует» различия в проявлении стимулирующих свойств сыворотки крови, характерные для разных фаз цикла крысы.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований подтверждают данные, полученные нами ранее [3, 4], о том, что сыворотка крови крысы, подобно сыворотке крови человека, обладает способностью повышать частоту генерации фазных сокращений миометрия крысы и их амплитуду, а также базальный тонус, т. е. проявлять миоцитстимулирующую активность. Выраженность этой активности снижается по мере разведения сыворотки крови. Как и другие авторы [8–10], полагаем, что эта активность обусловлена наличием в сыворотке крови ЭАСМ. Очевидно, что этот фактор имеется не только у человека, но и у животных.

Наши исследования впервые показывают, что предварительное тестирование адреналином продольных полосок рога матки небеременных крыс, используемых в качестве тест-объекта, повышает вероятность обнаружения ЭАСМ в сыворотке крови крыс, особенно это характерно для сыворотки, полученной в фазе метаэструса. Этот феномен можно объяснить тем, что сыворотка крови помимо ЭАСМ содержит также эндогенный блокатор бета-адренорецепторов (ЭББАР). Ранее наличие такого фактора было обнаружено в крови человека [5, 6]. Очевидно, что этот фактор в наших экспериментах уменьшал остаточные проявления ингибирующего действия адреналина, которые могли еще наблюдаться в течение 10–20 минут после удаления его из среды. В целом полученные данные указывают на то, что для изучения миоцитстимулирующей или миоцитингибирующей активности сыворотки крови крыс, других животных и человека более корректно



в качестве тест-объекта использовать интактные полоски рога матки крысы, т.е. не подвергнутые воздействию адреналина или других веществ.

Нами также впервые выявлено, что миоцитстимулирующая активность сыворотки крови зависит от фазы эстрального цикла. В частности, установлено, что эта активность сыворотки крови у крыс, находящихся в фазе метаэструса, ниже, чем у крыс, находящихся в фазе проэструса. Это различие выявляется и на полосках рога матки, предварительно обработанных адреналином (т.е. в опытах серии А), и на интактных полосках (опыты серии Б). Примечательно, что в серии Б эти различия выражены в большей степени, чем в серии А.

При объяснении этого факта мы исходили из данных литературы [6, 12], согласно которым пик уровня эстрогенов в крови крысы наблюдается в проэструсе, а прогестерона – в метаэструсе. Мы полагаем, что у крыс в фазе метаэструса под влиянием высоких концентраций прогестерона повышается синтез эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ). Именно этот фактор противодействует проявлению миоцитстимулирующей активности, обусловленной наличием в крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). Иначе говоря, при воздействии на тест-объект сыворотки крови, полученной у крыс в фазе метаэструса, фоновая фазная СА не меняется по той причине, что эффекты ЭАСМ и ЭИСМ в этом случае уравновешены.

Учитывая полученные ранее данные о способности сыворотки крови самцов крыс проявлять миоцитстимулирующую активность в опытах с полосками миометрия крысы [4], полагаем, что продукция ЭАСМ скорее всего не регулируется половыми гормонами, в то время как продукция ЭИСМ регулируется ими, и, в частности, повышается под влиянием прогестерона.

Ранее в опытах с продольными полосками рога матки крысы было показано, что у беременных женщин способность сыворотки крови проявлять миоцитстимулирующую активность намного ниже, чем у небеременных женщин [8, 10]. В аналогичных опытах нами также было показано, что сыворотка крови беременных крыс в меньшей степени проявляет миоцитстимулирующую активность, чем небеременных [4]. Эти данные подтверждают предположение о том, что прогестерон является фактором, повышающим продукцию ЭИСМ у крыс, и, вероятно, у женщин. С этих позиций полагаем, что у женщин и у самок животных при беременности, когда уровень прогестерона возрастает, повышается продукция ЭИСМ, что наряду с другими причинами может приводить к торможению сократительной деятельности матки (СДМ).

Теория прогестеронового блока Csapo A. [11] предполагала, что прогестерон блокирует спонтанную фазную СА миометрия беременных женщин и тем самым способствует вынашиванию плода. В последующем было постулировано [6], что тормозное влияние прогестерона на сократительную деятельность матки (СДМ) обусловлено повышением синтеза бета<sub>2</sub>-адренорецепторов миометрия под его влиянием.

Это послужило основой для формулирования гипотезы о роли бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ) в торможении СДМ при беременности [6]. Результаты наших исследований показывают, что возможен еще один механизм торможения СДМ при беременности, состоящий в том, что прогестерон повышает продукцию ЭИСМ, это снижает спонтанную фазную СА и тем самым способствует торможению СДМ.

### Заключение

1. Сыворотка крови небеременных крыс в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и даже 1:1000 способна повышать спонтанную фазную сократительную активность тест-объекта, в качестве которого используются продольные полоски рога матки этих же животных.

2. Выраженность миоцитстимулирующей активности сыворотки крови крыс, объясняемая наличием в ней эндогенного активатора сократимости миоцитов, или ЭАСМ, зависит от фазы цикла (в проэструсе она выше, чем в метаэструсе) и от состояния тест-объекта (предварительное кратковременное воздействие на него адреналином повышает проявление этой активности).

3. Постулируется, что продукция эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ), содержащегося в сыворотке крови, в отличие от продукции ЭАСМ, зависит от уровня половых гормонов, в том числе возрастает под влиянием прогестерона.

### Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Кириенко Я.Д. Практикум по эндокринологии. М., 1969. 256 с.
3. Колчанова О.В. Бета-адреномодулирующая активность сыворотки крови крысы в зависимости от фазы эстрального цикла и наличия беременности // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике. Сыктывкар, 2011. С. 92–95.
4. Колчанова О.В., Циркин В.И. Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови крыс в зависимости от пола и этапа репродуктивного процесса // Физиология кровообращения: Сборник тезисов V Всероссийской школы-конференции. М., 2012. С. 80.
5. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.
6. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
7. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Братухина С.В., Морозова М.А., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Туманова Т.В., Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Доклады РАН. 1997. Т. 352. № 1. С. 124–126.
8. Циркин В.И., Хлыбова С.В., Сизова Е.Н. Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови и ее изменения при беременности и в родах // Вятский медицинский вестник. 2007. № 2–3. С. 48–56.
9. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Хлыбова С.В., Демина Н.Л. Содержание в сыворотке крови эндогенных модуляторов адренореактивности и эндогенного активатора сократимости миоцитов как отражение их участия

в регуляции артериального давления // Вестник Санкт-Петербургского университета, серия 3 (Биология). 2008. Выпуск 2. С. 69–82.

10. Циркин В.И., Демина Н.Л., Сизова Е.Н., Хлыбова С.В., Куншин А.А., Пенкина Ю.А., Кашин Р.Ю. Эндогенный активатор сократимости миоцитов и артериальная гипертензия // Вятский медицинский вестник. 2008. № 1. С. 55–66.

11. Csapo A. Progesreone «block» // Am. J. Anat. 1956. V. 98. № 1–2. P. 273–291.

12. Freeman M.E. The ovarian cycle of the rat // In: E. Knobil & J. Nail (eds.) Physiology of reproduct. New York.: Raven Press Ltd., 1988. P. 1893–1928.

#### Сведения об авторах

1. **Колчанова Ольга Владимировна** – очный аспирант кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета (специальность 03.03.01 – физиология). 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, 26; e-mail: o.kolchanova@mail.ru.

2. **Циркин Виктор Иванович** – д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, профессор кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета. 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, 26. Телефон: (8332) 673-683 (лаборатория); e-mail: tsirkin@list.ru.

УДК 577.1-612.015.347

А.К. Мартусевич, О.Б. Жданова, О.И. Шубина

### КРИСТАЛЛОПРОТЕОМИКА В СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

A.K. Martusevich, O.B. Zhdanova, O.I. Shubina

### CRYSTALLOPROTEOMICS IN MODERN BIOLOGY AND MEDICINE

*Кировская государственная  
медицинская академия*

*Нижегородский научно-исследовательский  
институт травматологии и ортопедии*

В статье с синтетических позиций рассмотрены достижения последних десятилетий в принципиально новой для биомедицинских дисциплин области – протеомике. Показана взаимосвязь новых синтетических биологических наук – геномики, протеомики и биоинформатики. Раскрыты понятия «биоинформатика белков», «функциональная протеомика» и «протеомный анализ». Показана потенциальная роль методов исследования кристаллогенных свойств различных биогенных объектов в обосновании методологии кристаллопротеомики.

**Ключевые слова:** протеомика, кристаллопротеомика, биокристалломика, методы исследования.

In this article the achievements of last decades in a totally new field of science – proteomics – were synthetically analyzed. Interaction between genomics, proteomics and bioinformatics as new synthetic biosciences are shown. Terms «protein bioinformatics», «functional proteomics» and «proteomic analysis» are revealed. Potential role of investigation methods of different biological objects crystallogenic properties in crystalloproteomics methodology basis is presented.

**Key words:** proteomics, crystalloproteomics, biocrystalloomics, investigation methods.

*Изучая создание рук человека – белковый кристалл, мы познаем устройство и способ функционирования белков, из которых в течение двух миллиардов лет было построено все живое на Земле.*

Ю.А. Владимиров, 2003

Вторая половина прошлого столетия стала эпохой бурного развития аналитических методов биохимии, молекулярной биологии и вычислительной техники. Выдающиеся успехи, достигнутые в данных областях, привели к возможности расшифровки последовательностей оснований нуклеиновых кислот и к записи полного генома живого организма. Впервые полный геном был расшифрован в 1980 г. у бактериофага phi X-174, затем у первой бактерии – *Haemophilus influenzae*. С завершением XX в. была закончена обширная работа по изучению полного генома человека (примерно 3 млрд. оснований нуклеиновых кислот). Уже расшифрованы геномы нескольких десятков видов живых организмов. В этот период возникли две новые биологические науки: в 1987 г. впервые в печати использован термин «геномика», а в 1993 г. – «биоинформатика».

У каждого биологического вида часть генома представлена участками, кодирующими аминокислотные последовательности белков. Например, у человека количество подобных участков составляет 100 000 (по некоторым оценкам, 300 000, а с учетом химических модификаций – несколько млн.). Многочисленными исследователями показано, что полная корреляция между наборами мРНК и белков отсутствует. Кроме того, многие белки, синтезированные на рибосомах в соответствии с нуклеотидной последовательностью, после синтеза подвергаются модификации и могут существовать в организме в двух формах (модифицированной и немодифицированной), которые могут существенно отличаться по свойствам и функциональной активности. Значимо, что белки могут обладать множественными вариантами пространственной конфигурации, которые затруднительно определить по линейным последовательностям нуклеотидов и аминокислот. Поэтому прямое выделение и определение структур всех функционирующих белков актуально (современный уровень изученности – около 10% белков человека). В связи с этим в дополнение к геномике появился термин «протеомика», объектом исследования которой является протеом (от англ. PROTEins – белки и genOMe – геном). В печати упоминание о протеоме впервые появилось в 1995 г.

Следует добавить, что большую роль в жизнедеятельности организмов играют многочисленные короткие фрагменты белковых предшественников, получившие название олигопептидов, или просто пептидов. Их наличие обуславливает вариабельность в оценке количества белково-пептидных компонентов у представителей одного вида. Поэтому наряду с терминами «протеом» и «протеомика» в настоящее время уже употребляются такие термины, как «пептидом» и «пептидомика», представляющие

собой часть протеома и протеомики. В целом современное состояние молекулярной биологии позволяет составить следующую схему взаимосвязи новых биомедицинских наук (рис. 1).

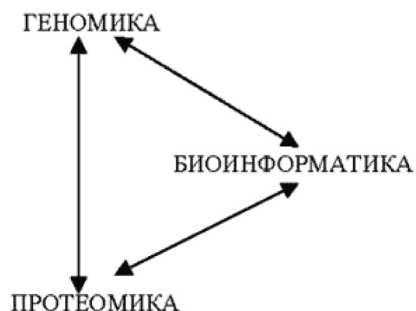


Рис. 1. Взаимосвязь трех новых биологических наук

В настоящее время рассматриваемые науки могут быть определены следующим образом:

*Геномика* – наука, занимающаяся изучением структуры и функций генов (геном – совокупность всех генов организма).

*Биоинформатика* – наука, занимающаяся изучением биологической информации с помощью математических, статистических и компьютерных методов.

*Протеомика* – направление молекулярной биологии, занимающееся сравнительным изучением клеточных протеомов.

*Протеомом* называют сумму всех белков, которые могут быть экспрессированы геномом данной клетки в определенный момент времени.

*Основной задачей протеомики* является предсказание и исследование функциональной роли отдельных белков путем экспериментального сопоставления их качественного и количественного составов в разных клетках. В случае бактерий – в клетках филогенетически близких видов.

В задачу протеомики входит установление связи между структурой белка и его функциями. Протеомика включает в себя структурную протеомику, функциональную протеомику и прикладную протеомику.

В протеомике проводится определение структуры не одного, а сразу множества белков, и к настоящему времени для этого разработан специальный цикл процедур и создан арсенал приборов (рис. 2).



Рис. 2. Инструменты протеомики

На рис. 2 приведена схема лабораторного цикла от приготовления образца до определения его структуры. После выделения и очистки с помощью двумерного электрофореза проводится разделение белков. Это разделение идет по двум направлениям: в одном разделяются молекулы белка, имеющие разную массу, в другом – различный суммарный электрический заряд. В результате этой тончайшей процедуры на специальном носителе одинаковые молекулы группируются, образуя макроскопические пятна, причем в каждом пятне содержатся только одинаковые молекулы. Число пятен, т. е. число разных белков или пептидов, может составлять многие тысячи, и для их исследования используются автоматические устройства для обработки и анализа. Затем проводится отбор пятен и введение содержащихся в них веществ в масс-спектрометр, с помощью которого и определяется первичная структура каждого белка.

Таким образом, задача структурной протеомики сводится к выделению, очистке, определению первичной, вторичной и третичной структур всех белков живого организма, а ее основными средствами являются двумерный электрофорез, масс-спектрометрия и биоинформатика.

### Биоинформатика белков

Существование огромного количества различных белков привело к необходимости создания информационных баз (банков) данных, содержащих все известные сведения. В общих базах содержатся сведения о всех известных белках живых организмов, т.е. о глобальном протеоме всего живого. Установлено, что наибольшее число белков содержит по несколько сотен аминокислотных остатков. К ним относятся ферменты и другие достаточно мобильные молекулы. Среди более крупных белков много таких, которые выполняют опорную или защитную функции, скрепляя биологические структуры и придавая им прочность.

В глобальном протеоме особое место занимают небольшие очень подвижные молекулы, содержащие не более 50 аминокислотных остатков и обладающие специфическим спектром функциональной активности. Они называются олигопептидами, или просто пептидами. На сегодняшний день расшифрована структура почти 6000 олигопептидов, выделенных из представителей всех царств живого.

Таким образом, задачами биоинформатики являются накопление информации о физико-химических и биологических свойствах белков, анализ этой информации, каталогизация и подготовка информационной базы и вычислительных средств для выявления механизмов их функционирования.

### Функциональная протеомика

Наличие в организме того или иного белка дает основание предполагать, что он обладает (или обладал) определенной функцией, а весь протеом служит для того, чтобы осуществлялась полноценная жизнедеятельность всего организма. Функциональная протеомика занимается определением функциональных



свойств протеома, и решаемые ею задачи существенно сложнее, чем, например, определение белково-пептидных структур.



Рис. 3. От молекулярной к супрамолекулярной химии (схема Ж.-М. Лена)  
(из [www.chem.msu.ru/rus/lab/phys/crychem/welcome.ru](http://www.chem.msu.ru/rus/lab/phys/crychem/welcome.ru))

Очевидно, что функционирование протеома осуществляется в многокомпонентной среде, в которой присутствует множество молекул других химических классов – сахаров, липидов, простагландинов, различных ионов и многих других, включая молекулы воды. Не исключено, что через некоторое время появятся такие термины, как «сахаром», «липидом» и им подобные. Белковые молекулы взаимодействуют с окружающими их другими или такими же, как и они, структурами, что в конечном итоге приводит к возникновению функциональных реакций сначала на молекулярном уровне, а затем и на макроскопическом. Уже известно множество таких процессов, в том числе с участием белков. Среди них взаимодействие фермента с субстратом, антигена с антителом, пептидов с рецепторами, токсинов с ионными каналами и т.д. (рецепторы и ионные каналы также являются белковыми образованиями). Для выявления механизмов этих процессов проводятся как экспериментальные исследования индивидуальных участников взаимодействия, так и системные исследования средствами биоинформатики. С химических позиций данные процессы затрагивают область особого направления – супрамолекулярной химии (рис. 3), трактуемой как «химия за пределами молекулы», изучающая структуру и функции ассоциаций двух или более химических частиц, удерживаемых вместе межмолекулярными силами» (Лауреат Нобелевской премии Ж.-М. Лен, 1989). Данная отрасль химии является синтетической дисциплиной,

интегрально рассматривающей молекулярные процессы с позиций всех значимых в этом аспекте наук химико-биологического профиля.



Рис. 4. Истоки супрамолекулярной химии (И.Е. Лубниной)  
(из [www.chem.msu.ru/rus/lab/phys/crychem/welcome.ru](http://www.chem.msu.ru/rus/lab/phys/crychem/welcome.ru))

### Практическая протеомика

Главной задачей протеомики является выявление механизмов взаимодействия огромного числа белков и пептидов в одном организме. Актуальность данного вопроса заключается в том, что имеет место тесная связь между трансформациями белкового состава биосубстратов организма и его функциональным состоянием. Поэтому протеомные исследования способны создать базис для разработки новых лекарственных средств и методов лечения, основанных на систематизации и уточнении механизмов развития патологических процессов и путей их устранения на молекулярном уровне. Первое практическое применение протеомных исследований состоялось задолго до появления самого термина «протеомика», еще в начале XX в., когда была обнаружена роль инсулина в развитии сахарного диабета.

В настоящее время протеомика вместе с геномикой и биоинформатикой ориентированы на создание новых лекарственных препаратов, в которых молекулярными мишенями будут служить конкретные белки. Изыскание новых мишеней для действия лекарств решается с помощью биоинформатики, причем объектом анализа является геном. После анализа генома необходимо получить доказательства того, что данный белок интенсивно экспрессируется и находится в клетке в рабочем состоянии. Последнюю задачу решает протеомика, что позволяет выявить молекулярную мишень для вновь создаваемого лекарственного средства.

### Роль кристаллографических методов в протеомном анализе

При изучении пространственной структуры белков существует два принципиальных подхода:

исследование в растворе и в кристаллическом состоянии. Основным методом, дающий непосредственную информацию о пространственном расположении атомов в молекуле белка, – рентгеноструктурный анализ. Он применим только для хорошо кристаллизующихся белков. При этом наряду с кристаллом нативного белка необходимо получать производные, содержащие тяжелые атомы, которые были бы изоморфными исходному белку, т.е. давали бы подобные кристаллические структуры. Тяжелый атом вводится в молекулу белка при «вымачивании» кристалла в соответствующем растворе или в процессе кристаллизации. Иногда используют химическую модификацию белков, например *n*-хлормеркурийбензоатом по SH-группам.

Интерпретация карт электронной плотности молекулы значительно облегчается при знании аминокислотной последовательности. Однако далеко не каждый белок удается получить в кристаллическом состоянии. Необходимое условие кристаллизации – сохранение нативной конформации, которая часто реализуется лишь в условиях, приближенных к физиологическим. В частности, белки, входящие в состав нуклеопротеидных комплексов (рибосома, вирусы), хорошо кристаллизуются только в составе таких комплексов. С помощью обычного рентгеновского излучения проводить анализ таких гигантских образований сложно. В этих случаях используют синхротронное рентгеновское излучение, интенсивность которого может быть на два порядка выше. Вследствие этого резко сокращается время эксперимента по регистрации дифракционных отражений, а также снижается количество исследуемого вещества. Ряд мембранных белков кристаллизуется в условиях нативного липидного окружения с образованием т. наз. «двухмерных» кристаллов, представляющих из себя регулярно упакованные молекулы белка в бислойной липидной мембране. При изучении двухмерных кристаллов используют электронную микроскопию и электронографию.

Во многих случаях хорошие результаты получают, применяя нейтронографию. Нейтроны, имея низкую энергию, в отличие от рентгеновских лучей не разрушают кристаллы белка, в результате чего можно получить полный набор дифракционных данных от одного кристалла. С использованием этого метода удается локализовать в структуре белка отдельные атомы водорода, а также расположение молекул кристаллизационной воды.

Конформация белка в кристалле может лишь незначительно отличаться от конформации в растворе. Поэтому наряду с исследованием кристаллов необходимо проведение изучения белка в его природной среде. Существует совокупность методов исследования пространственной структуры белков в растворе. Наиболее часто используются оптические методы (УФ-, ИК- и Раман-спектроскопия, круговой дихроизм, флуоресценция), ЯМР и ЭПР. Ни одним из этих методов в отдельности невозможно определить конформацию белка, но их комбинация в ряде случаев дает информацию, сравнимую по ценности с рентгеноструктурным анализом.

Белковая кристаллография стала возможной, после того как биохимики научились выделять достаточно большие количества чистого белка и выращивать качественные кристаллы. Эта процедура требует тщательности и времени, а успех во многом зависит от таланта и находчивости экспериментатора. Тем не менее к настоящему времени получены кристаллы нескольких тысяч различных белков.

Первую рентгенограмму кристаллов пепсина получили в 1934 г. английские ученые Джон Бернал и Дороти Хочкин. Наличие четкой дифракционной картины (системы рентгеновских пятен, или рефлексов) показало, что все молекулы белка имеют одинаковую упорядоченную структуру. В рентгеноструктурном анализе параллельный пучок рентгеновских лучей направляется на кристалл, где рассеивается атомами. В результате строго периодического расположения рассеивающих центров возникает дифракция лучей и появляются рефлексы. Их интенсивность служит исходным материалом, по которому восстанавливается конфигурация рассеивающего ансамбля. Однако расшифровать строение белка на основании дифракционной картины представлялось невозможным до тех пор, пока было установлено, как определять фазы рассеянных рентгеновских лучей (М. Перутц с сотр., 1954). Это стало возможным при использовании рентгенограмм производных кристаллов, содержащих атомы тяжелых металлов в месте их связывания белковыми молекулами. С помощью такого метода изоморфного замещения Дж. Кендрию с сотр. в 1958 г. получили пространственную конфигурацию миоглобина с разрешением 6А, а еще через два года – с разрешением 2А. Одновременно М. Перутц с сотр. установили строение гемоглобина с разрешением 5,5А.

В нашей стране изучение структуры белков методами рентгеновской кристаллографии и электронной микроскопии было начато Б.К. Вайнштейном с сотрудниками в 1959–1960 гг. в лаборатории структуры белка, созданной в Институте кристаллографии АН СССР. В 1975–1978 гг. расшифровали структуру растительного аналога гемоглобина, леггемоглобина, сначала с разрешением 5А, а затем 2,8А. К настоящему времени в этой лаборатории определена структура 46 белков, причем для 8-ми с атомным разрешением, т.е. близким к одному ангстрем (рис. 5).

С учетом вышесказанного, явление кристаллизации играет значимую роль в осуществлении протеомного анализа, а, следовательно, требует более тщательного изучения, в том числе с привлечением подходов биокристалломики.

*Биокристалломика* – биологическая наука, изучающая общие закономерности кристаллизации в биологических системах с позиций молекулярной биологии и медицины.

*Биокристалл* – твердое структурное образование биологических молекул, имеющее определенное упорядоченное строение.

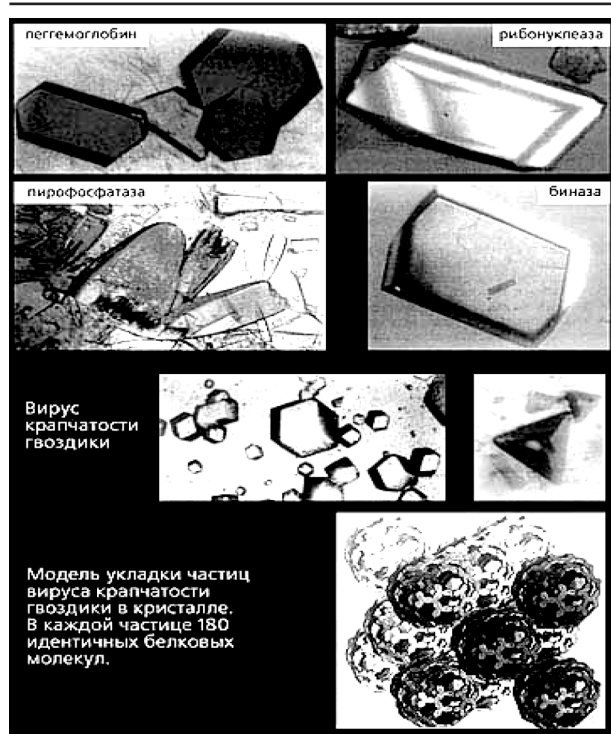


Рис. 5. Кристаллы некоторых ферментов (слева) и вирусов, полученные в Институте кристаллографии РАН

### Методы биокристаллометрических исследований

За последние тридцать пять лет были сформированы многочисленные методические подходы к проведению медицинской кристаллографии, однако необходимо отметить, что большинство из них имеют своей сущностью лишь модификацию условий проведения дегидратационного процесса, тогда как возможно выделить только три принципиально различных варианта:

А) свободная кристаллизация, когда высушиваемый подвергается непосредственно анализируемый биосубстрат;

Б) инициированный кристаллогенез, когда изучается результат дегидратации системы «биосубстрат – базисное кристаллообразующее вещество» (на основании исследования структурогенеза последнего);

В) парциальная кристаллизация (метод модельных композитов, субстратная конгрегация) – совокупность способов воссоздания отдельных составляющих кристаллометрической картины определенного субстрата.

К настоящему времени предложены следующие кристаллометрические методы исследования биосубстратов:

1) *Классическая кристаллометрия* (Каликштейн Д.Б., Мороз Л.А., Квитко Н.Н. с соавт., 1990; Савина Л.В., 1992, 1999; Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., 2001; Алексеева О.П., Воробьев А.В., 2003) – один из наиболее распространенных вариантов выполнения дегидратационного теста, сущностью которого, как уже указывалось, является непосредственная кристаллизация биоматериала. Подготовка препаратов может проводиться как при комнатных условиях, так и в термостате (37–40°C).

2) *Тезиграфия* (Нефедова Н.Б., Цывенкова Л.А., 1985; Мороз Л.А., Каликштейн Д.Б., 1986; Гугутишвили Ц.Г., Симонишвили Л.М., 1990; Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., 2004) также относится к преобладающим и наиболее общим способам выполнения кристаллометрического теста и представляет собой дополнительное введение в высушиваемую биосреду различных химических веществ с целью инициации процессов кристаллизации. Для этого используют широкий спектр кристаллообразователей (NaCl, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> и другие).

В лабораториях, использующих данный кристаллометрический метод, его реализация осуществляется путем применения классической тезиграфии, т. е. рассмотрения результата дегидратации системы, состоящей из биоматериала и базисного вещества как самостоятельного образца. Имеются единичные сообщения, посвященные использованию контрольного образца базисного вещества (Тарусинов Г.А., 1994), однако его применение по непонятным причинам резко ограничено (Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., 2003; Мартусевич А.К., 2004). В связи с этим нами предлагается выделять три варианта выполнения тезиграфического теста:

а) *классическая тезиграфия* – подразумевает рассмотрение дегидратации смеси биоматериала и базисного кристаллообразующего вещества как самостоятельного образца; требует сличения полученного результата с заранее имеющимися картинками («фотографический» подход);

б) *сравнительная тезиграфия* – включает применение дополнительного контрольного образца чистого базисного вещества в целях нивелирования внешних условий кристаллизации; дает возможность указывать на степень и характер инициации кристаллогенеза базисного соединения;

в) *дифференциальная тезиграфия* – основана на сравнительном анализе инициации одним и тем же биосубстратом кристаллообразования различных по составу и свойствам базисных веществ.

3) *Профильная дегидратация* (Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., 1999). Подразумевает нанесение биологических жидкостей на предметное стекло, предварительно обработанное раствором лецитина определенной концентрации. С помощью лецитина представляется возможным, по мнению авторов, изменить сродство кристаллов к фиксирующей поверхности.

4) *Вакуумная кристаллометрия* (Савина Л.В., 1999) предусматривает приготовление (высушивание) препаратов в условиях вакуума. Этим достигается изолированность дегидратируемого образца от внешней среды, создается относительно закрытая система, в которой осуществляются удаление жидкой части биосреды и процесс биокристаллизации.

5) *Кристаллизация биологических жидкостей в закрытой ячейке* (Антропова И.П., Габинский Я.Л., 1997); обеспечивается изоляция формирующегося образца от внешней среды аналогично вакуумной кристаллометрии, однако технически данный способ более удобен для практического применения, так как не требует создания условий вакуума, а лишь



использования закрытого объема, в котором возможно непосредственное проведение микроскопии. Авторами модификации применялось предварительное центрифугирование биоматериала.

6) *Поясная кристаллоскопия* – метод кристаллографического исследования биоматериала, основанный на изучении поясов кристаллизации и отдельных кристаллических образований (Колединцев М.Н., 1999; Колединцев М.Н., Нечаев Д.Ф., Майчук Н.В., 2002; Колединцев М.Н., Майчук Н.В., 2002). Физико-химическим базисом способа является гетерогенность компонентного состава биологических жидкостей в зависимости от молекулярных масс веществ, являющихся элементами данной биосреды, а, следовательно, их различной способности к передвижению по текстуре фации в динамике дегидратации образца и формирования фации. Это приводит к образованию одного или (в большинстве случаев) нескольких поясов кристаллизации, регистрация которых и позволяет судить о широте спектра молекулярных масс компонентов анализируемого материала (Колединцев М.Н., Нечаев Д.Ф., Майчук Н.В., 2002).

7) *Метод клиновидной дегидратации* (Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., 2001–2005) – способ высушивания капли биосубстрата, размещенной на прозрачной плоскости. Капля имеет форму клина на поперечном разрезе, что создает условия неравномерной скорости дегидратации в радиальном направлении. С позиций авторов, это вызывает осморетическое перемещение растворенных веществ в объеме дегидратируемой капли в соответствии с физико-химическими параметрами и формирование четких, строго индивидуализированных структур, соответствующих состоянию организма, из которого была получена исследуемая жидкость.

8) *Поляризационная микроскопия* (Рапис Е.Г., 1976; Антропова И.П., Габинский Я.Л., 1997; Савина Л.В., Павлищук С.А., Самсыгин В.Ю. с соавт., 2003) – способ оценки результатов свободного или инициированного кристаллообразования биологической жидкости в поляризованном свете, позволяющий выявить некоторые дополнительные особенности как фации в целом, так и отдельных ее структурных элементов, а также охарактеризовать ее текстуру. Представляет собой универсальную модификацию подхода к визуализации результатов кристаллогенеза и может быть использован как дополнение к любому из кристаллографических методов исследования биосред.

9) *Метод «модельных композитов»* (Савина Л.В., 2003) основан на кристаллизации отдельных компонентов биологических жидкостей и имеет своей целью уточнение химической структуры кристаллов, образующихся при высушивании нативных биологических субстратов.

10) *Субстратная конгрегация* (Г.Г. Коротько, 2000) – вспомогательный кристаллографический метод, позволяющий моделировать кристаллообразование отдельных компонентов, являющихся составляющими биологических субстратов (липидов, белков, полисахаридов).

11) *Жидкокристаллическая термография* (Буйко А.С., Цыкало А.Л., Терентьева Л.С. с соавт., 1977; Шкромиды М.И., Поспишин Ю.А., 1977) – перспективная методика кристаллографических исследований, принципиальным моментом которой является использование холестерических жидкокристаллических (температурный интервал плавления 33,5–38,2°C или 36,8–41,2°C) покрытий изучаемых поверхностей системами с холестерилпеларголеатом, холестерилолеатом и т. д. В качестве «подложки» при этом используется кожа, на которую наносится состав. Интерпретация преобразования состояния жидких кристаллов оценивается при помощи специализированного спектрофотометра.

12) *Метод энергоинформационного переноса с биологических жидкостей на носитель* (Воробьев А.В., Воробьева В.А., Нештакова Н.Л. с соавт., 2002) заключается в переносе информации с биосред на «чистые горошины молочного сахара», затем на предметном стекле производится их соединение с 0,1 мл базисного вещества (5% водного раствора медного купороса). Приготовление микропрепаратов выполняется в темном помещении в течение 24 ч. Оценка осуществляется путем качественного анализа получаемых образцов кристаллизатов.

13) *Хромокристаллоскопия (ХКС)* основана на введении в высушиваемую систему красителя, обладающего следующими свойствами: способность к окрашиванию (или связыванию) одного или нескольких компонентов биосреды; доступность веществ; низкая стоимость используемых реагентов; способность к дифференциальной окраске различных составляющих биосубстрата (при применении системы красителей). Предлагаются следующие методы проведения ХКС:

а) *фоновая ХКС* – способ выполнения ХКС, основанный на предварительном нанесении и высушивании красителя на подложке с последующим наложением дегидратирующегося биосубстрата;

б) *системная ХКС* – способ выполнения ХКС, базирующийся на создании на подложке жидкой системы «биосреда – краситель» с последующей совместной ее дегидратацией;

в) *постдегидратационная ХКС* – способ выполнения ХКС, когда краситель (система красителей) наносится на уже высушенный образец биосубстрата.

14) *Тезиокристаллоскопия* (Мартусевич А.К. с соавт., 2001–2007). Включает совместное применение указанных выше двух методик (классическая кристаллоскопия и сравнительная тезиграфия). Оценка производится по обоим методам. В данном случае достигается большая точность оценки физико-химических свойств биоматериала. Возможна ускоренная модифицированная сушка микропрепаратов.

Таким образом, биокристалломика способна пополнить методический аппарат клинической протеомики, молекулярной биологии и медицины.

## Список литературы

1. Агаларов С.Ч., Елисейкина И.А. Выделение и кристаллизация рибосомного белка TS9 // Биополимеры и клетка. 1989. Т. 5. № 3. С. 77–79.
2. Арчаков А.И. Что за геномикой? – Протеомика // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46. № 4. С. 335–343.
3. Барнаков А.Н., Абдулаев Н.Г., Кузин А.П. с соавт. Кристаллизация родопсина сетчатки быка // Тр. междунар. конф. по ретинальсодержащим белкам. М., 1989. С. 291–295.
4. Баскова И.П., Завалова Л.Л., Кострюкова Е.С. с соавт. Использование методов протеомного анализа для характеристики белков секрета слюнных желез медицинской пиявки различной сезонности // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 2. С. 270–278.
5. Васильева Ю.М., Рузанов М., Зелинская Н.В. с соавт. Клонирование гена HFQ E. coli, выделение и кристаллизация белка HFQ – бактериального регулятора экспрессии генов // Биохимия. 2002. Т. 67. С. 1566–1571.
6. Владимиров Ю.А. Зачем нужна белковая кристаллография // Природа. 2003. № 11.
7. Гительман А.К., Харитоненков И.Г., Синяков М.С. с соавт. Выделение и кристаллизация нейраминидазы вируса гриппа В штамма В/Ленинград/179/86 // Вопросы вирусологии. 1989. Т. 34. № 5. С. 606–608.
8. Зоркий П.М. Структурные аспекты современной химии // Координационная химия. 1995. Т. 21. № 4. С. 281–289.
9. Зоркий П.М., Соколов Е.В., Маленков Г.Г. с соавт. Компьютерное моделирование больших кластеров и квазипериодических моделей бензола, имитирующих структуру жидкой фазы // Журнал физической химии. 2000. Т. 74. № 11. С. 1951–1956.
10. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К. Биотехнология кристаллогенеза жидкостей организма (экспериментальная кристаллография) // Вятский медицинский вестник. 2005. № 3–4. С. 44–51.
11. Кочкина В.М. Кристаллизация свободной аспаратамино-трансферазы из цитозоля сердца кур // Биохимия. 1991. Т. 56. № 8. С. 1488–1494.
12. Мартусевич А.К. Кристаллогенез сложных поликомпонентных биологических систем: подходы к описанию и интерпретации // Мат. V Междунар. минералогического семинара. Сыктывкар. 2006. С. 263–264.
13. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 3. С. 358–360.
14. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 6. С. 21–24.
15. Мелик-Адамян В.Р., Арутюнян Э.Г., Поляков К.М. Пространственная структура белков // Природа. 1997. № 7. С. 61–69.
16. Михайлов А.М., Кочетов Г.А., Филиппов М.Ю. с соавт. Кристаллизация трех множественных форм транскетолазы из пекарских дрожжей // Биохимия. 1993. Т. 58. № 11. С. 1820–1829.
17. Моргунова Е.Ю., Дементьев А.А., Шляпников С.В. с соавт. Разделение изоформ и кристаллизация эндонуклеазы *Serratia marcescens* // Биоорганическая химия. 1990. Т. 16. № 12. С. 1678–1682.
18. Попов А.Н., Куранова И.П., Арутюнян Э.Г. с соавт. Кристаллическая структура комплекса феррилеггемоглобина желтого люпина с изохинолином при разрешении 1,8А // Биоорганическая химия. 1991. Т. 17. № 12. С. 1605–1612.
19. Скрябин К.Г., Рубцов П.М., Вайнштейн Б.К. с соавт. Кристаллизация и предварительное рентгеноструктурное исследование соматотропина человека, синтезиру-

емого в бактериях методом генетической инженерии // Сб. ст. «Гормон роста человека». М., 1988. С. 14–17.

20. Широков В.А., Гарбер М.Б. Кристаллизация рибосом и перспективы структурных исследований // Успехи биол. химии. 1991. Т. 32. С. 50–62.
21. Franklin J. Bioinformatics changing the face of information // Ann. NY Acad. Sci. 1993. Vol. 700. P. 145–152.
22. Garber M., Gongadze G., Meshcheryakov V. et al. Crystallization of RNA/protein complexes // Acta Crystallogr. 2002. D. 58. P. 1664–1669.
23. Levashov A.V., Ugolnikova A.V., Ivanov M.V., Klyachko N.L. Formation of homo- and heterooligomeric supramolecular structures by D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase in reversed micelles of Aerosol OT in octane // Biochem. Mol. Biol. Int. 1997. Vol. 42. P. 527–534.
24. Martusevich A.K., Safarova R.I. Crystallogenes of the biological fluids as a demonstration of the non-muscle motility // International symposium «Biological motility: basic research and practice». Pushchino. 2006. P. 87–88.
25. Nevskaya N., Tishchenko S., Paveliev M. et al. Structure of ribosomal protein L1 from *Methanococcus thermolithotrophicus*. Functionally important structural invariants on L1 surface // Acta Crystallogr. 2002. D. 58. P. 1023–1029.

## Сведения об авторах

1. **Мартусевич Андрей Кимович** – к.м.н., проф. РАЕ, с.н.с. отделения экспериментальной медицины ФГБУ «ННИИТО» Минздравсоцразвития России; адрес для корреспонденции: 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18; e-mail: [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru).

2. **Жданова Ольга Борисовна** – д.б.н., доц., зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; адрес для корреспонденции: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112.

3. **Шубина Оксана Ивановна** – студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России.

УДК 612.172.4

А.В. Рослякова<sup>1</sup>, П.Г. Чупраков<sup>2</sup>

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ ОБНАРУЖЕНИЯ R-ЗУБЦА ЭЛЕКТРОКАРДИОСИГНАЛА

А.В. Roslyakova<sup>1</sup>, P.G. Chuprakov<sup>2</sup>

### COMPARATIVE ANALYSIS OF R-WAVE DETECTION ALGORITHMS IN ELECTROCARDIOSIGNAL

<sup>1</sup>Вятский государственный университет<sup>2</sup>Кировская государственная  
медицинская академия

Пять ранее предложенных и изданных алгоритмов обнаружения R-зубца электрокардиосигнала были реализованы программно для сравнения соответствующих показателей производительности. Оценка практической применимости методов дана на основе результатов обработ-

ки реальных ЭКГ-сигналов. Результаты исследования могут быть использованы для выбора наиболее эффективного метода уменьшения шумов и артефактов при анализе ЭКГ, а также для дальнейшего сравнения с вновь разработанными методами.

**Ключевые слова:** электрокардиограмма, обнаружение, QRS-комплекс, R-зубец.

Five previously offered and published algorithms for detecting R-wave in electrocardiosignal have been implemented to compare performance of relevant indicators. The evaluation of methods applying was given. It is based on the results of real ECG signals. The results can be used to choose the most efficient method to reduce noise and artifacts in the analysis of the ECG. They can be also useful for further comparison with the newly developed methods.

**Key words:** ECG, detection, QRS-complex, R-wave.

Форма и амплитуда комплекса QRS как наиболее значимые параметры электрокардиограммы (ЭКГ) являются предметом исследования при любой диагностике и анализе биений сердца. Надежный алгоритм распознавания QRS-комплексов находит множество применений. Растет популярность компьютерной интерпретации ЭКГ в 12 отведениях. При лечении коронарной болезни сердца широко используют ЭКГ-мониторы. Устройство холтеровского сканирования, включающее в себя QRS-детектор, позволяет анализировать записи ЭКГ в реальном времени гораздо быстрее. В настоящее время разрабатываются мониторы для амбулаторных больных, которые анализируют ЭКГ в режиме реального времени. При возникновении аритмии такой монитор может быть запрограммирован на мгновенную запись интервала аномальной ЭКГ для последующей передачи на станцию, где врач может его интерпретировать. Такое устройство требует очень точной локализации пиков. Таким образом, точный QRS-детектор является важной составляющей многих инструментов обработки и анализа ЭКГ.

В течение нескольких десятилетий изучались способы обнаружения комплекса QRS и R-зубца в ЭКГ-сигналах. Большинство самых ранних алгоритмов основано на сигналах, полученных из производных сигнала кардиограммы. Поскольку они не используют никакие дополнительные правила для сокращения обнаружения ложных участков, эти методы характеризуются низкой вычислительной сложностью и относительно плохими результатами обнаружения для проблемных сигналов (например, содержащих дрейф изолинии, шум и искажение сигнала, а также изменения в морфологии QRS).

Современные цифровые фильтры, которые используются в качестве пиковых датчиков для кардиограммы, обеспечивают лучшие результаты обнаружения для зашумленных сигналов. Много стандартных методов обработки сигнала применяют к QRS и обнаружению R-зубца: такие, как методы линейного и нелинейного фильтрования, вейвлет-преобразования, искусственные нейронные сети, генетические алгоритмы. Эти алгоритмы намного более сложные по сравнению с методами, основанными на производной, и показывают лучшие результаты обнаружения.

В статье [3] все известные алгоритмы разделены на следующие основные классы:

- нейронные сети;
- волновое преобразование;
- частотно-временные алгоритмы.

Автор статьи утверждает, что все они обладают избирательностью более 95% и мало отличаются по результатам тестирования. При этом преимущество нейронных сетей проявляется в задачах классификации комплексов, а волновое преобразование обладает большей устойчивостью к шумам. В то же время они требуют разных вычислительных мощностей. После оценки вычислительных ресурсов, необходимых для каждого класса алгоритмов, было установлено, что для реализации алгоритмов первых двух классов требуется применять мощные процессоры с высоким энергопотреблением. Таким образом, автор приходит к следующему заключению: частотно-временные алгоритмы требуют для своей реализации значительно меньшей вычислительной мощности при аналогичных возможностях выделения QRS-комплекса.

Цель настоящего исследования состоит в сравнении показателей чувствительности и специфичности пяти наиболее распространенных методов обнаружения QRS-комплекса. Результаты исследования могут быть использованы для выбора метода предварительной обработки входного сигнала ЭКГ-монитора, который позволит сделать результаты анализа более достоверными. Процесс разработки инструментов анализа ЭКГ обычно содержит следующие этапы:

- Оценка алгоритма обнаружения комплекса QRS на основе идеального ЭКГ-сигнала.
- Оценка алгоритма обнаружения комплекса QRS на основе реальных записей ЭКГ.
- Программная или аппаратная реализация алгоритма со встроенной возможностью самотестирования.
- Включение реализации алгоритма в общий программный или аппаратный комплекс средств анализа ЭКГ.

Данное исследование охватывает первые два этапа. На третьем этапе результаты могут быть получены в виде последовательности временных интервалов между соседними R-зубцами. Последующая обработка полученных данных при помощи математических методов лежит в основе анализа variability сердечного ритма.

## Методы

Клиффорд в работе [4] приводит сравнение показателей чувствительности большинства известных в то время алгоритмов обнаружения QRS-комплекса. Для сравнения были выбраны следующие девять алгоритмов. Алгоритмы, основанные на анализе значений амплитуды и первой производной:

- Метод Морие-Махудо, основанный на пороговом обнаружении пиков в ограниченном окне, определяемом производными.
- Схема Фрадена и Ньюмана, похожая на пре-



дыдущий метод, но с дополнительной модификацией сигнала.

– Алгоритм Густафсона, основанный на последовательной пороговой обработке производных.

Алгоритмы, использующие только первую производную:

– Алгоритм Менрада, осуществляющий локализацию QRS-комплекса в ходе пороговой обработки производной по времени в пределах определенных окон.

– Метод Ходингера, схожий с методом Менрада, но использующий несколько последовательных производных.

Алгоритмы, основанные на первой и второй производных:

– Метод Бальда, использующий пороговую схему для первой и второй производных в рамках окна.

– Алгоритм Альстрома и Томпкинса, кроме соответствующей пороговой схемы включающий дополнительное сглаживание сигнала.

Алгоритмы, основанные на цифровых фильтрах:

– Метод Энглеза и Целенберга, в котором сигнал пропускают через фильтр низких частот для определения областей пересечения различных пороговых функций.

– Метод Окада, использующий для сглаживания три различных фильтра скользящего среднего, фильтр низких частот и возведение в квадрат с последующим наложением пороговой функции.

В ходе исследований алгоритм Энглеза и Целенберга показал наилучшие результаты на различных зашумленных сигналах, частично благодаря применению режекторного фильтра. Применение того же фильтра в любом другом алгоритме позволяет добиться столь же высоких результатов. Алгоритмы, основанные на значениях амплитуды и производных, наиболее устойчивы к шуму. Применение фильтра высоких частот снижает их чувствительность к колебаниям основной линии. Все особенности данных алгоритмов объединяет алгоритм Хамилтона и Томпкинса.

Исследование, подобное настоящему, было проведено Жековой [5]. В указанной работе для сравнения были выбраны:

– метод, основанный на измерении интервалов между пересечениями сигналом порогового значения (Такор, 1990);

– метод, использующий функцию автокорреляции (Чен, 1987);

– фильтр тональной частоты (Куо и Диллман, 1978), моделируемый в ходе сложения ЭКГ-сигнала с его копией, сдвинутой на половину периода;

– метод анализа спектра сигнала (Барро, 1989);

– метод измерения сложности (Занг, 1999).

Лучшие значения показателей чувствительности и специфичности были получены для алгоритма, основанного на использовании пороговой функции, и для фильтра тональной частоты.

В настоящей работе предлагается рассмотреть классические методы, использующие аппроксимацию производных сигнала, широко распространен-

ный алгоритм Пана-Томпкинса, а также новый метод, предложенный Кёлером и др. [6], который подобен методу Такора, и корреляционный алгоритм [2], схожий с алгоритмом Чена.

Ниже приведены краткие описания пяти сравниваемых методов и их программной реализации.

#### 1. Алгоритмы, основанные на производной.

Для QRS-комплекса характерна наибольшая крутизна наклона сигнала (скорость изменения напряжения) в сердечном цикле. Поскольку скорость изменения задаётся оператором производной, то операция  $d/dt$  является наиболее логичной отправной точкой в попытке разработать алгоритм для обнаружения QRS-комплекса.

Рангайян утверждает, что оператор производной усиливает QRS-комплекс, хотя результирующая волна не имеет никакого сходства с типичным QRS-комплексом. Относительно медленные зубцы Р и Т подавляются оператором производной, в то время как наиболее высокие значения выходного сигнала наблюдаются на участке, соответствующем QRS-комплексу. Однако, учитывая шумовой характер сигнала, получаемого на выходе операторов, основанных на производной, очевидно, что перед тем, как будет выполняться последующая обработка, потребуется существенное сглаживание [2].

Основанный на производной алгоритм выделения QRS-комплекса был предложен Бальдом, а позже был исследован и оценен Альстромом и Томпкинсом. Алгоритм работает следующим образом. Аппроксимируется сглаженная трёхточечная первая производная  $y_0(n)$  от данного сигнала  $x(n)$ :

$$y_0(n) = |x(n) - x(n-2)|.$$

Вторая производная аппроксимируется следующим образом:

$$y_1(n) = |x(n) - 2x(n-2) + x(n-4)|.$$

Эти два результата взвешиваются и комбинируются, что дает

$$y_2(n) = 1,3y_0(n) + 1,1y_1(n).$$

Результирующий сигнал  $y_2(n)$  сканируется с использованием порога. Во всех случаях, когда этот порог пересекается с сигналом, последующие восемь отсчётов также проверяются с использованием того же самого порога. Если, по меньшей мере, шесть из восьми точек проходят тест с использованием порога, данный сегмент, состоящий из восьми отсчётов, считается частью QRS-комплекса. В результате этой процедуры получается импульс, имеющий ширину, пропорциональную ширине QRS-комплекса; однако этот метод весьма чувствителен к шуму.

Мерфи и Рангараж предложили алгоритм обнаружения QRS-комплекса, основанный на взвешенном и возведенном в квадрат операторе первой производной и на фильтре скользящего среднего. В этом случае основанный на производной оператор определяется следующим образом:

$$g_1(n) = \sum_{i=1}^N |x(n-i+1) - x(n-i)|^2 (N-i+1),$$

где  $x(n)$  – сигнал ЭКГ,  $N$  – ширина окна, в пределах которого разность первого порядка вычисляется, возводится в квадрат и взвешивается с использованием коэффициента  $(N - i + 1)$ . Взвешивающий коэффициент обеспечивает сглаживающий эффект.

### 2. Алгоритм Пана-Томпкинса.

Пан и Томпкинс предложили алгоритм обнаружения QRS-комплексов, рассчитанный на работу в реальном времени и основанный на анализе наклона, амплитуды и ширины QRS-комплексов. Этот алгоритм состоит из следующей последовательности фильтров и методов: фильтр нижних частот, фильтр верхних частот, оператор производной, возведение в квадрат, интегрирование, адаптивная пороговая процедура и процедура поиска.

Рекурсивный фильтр нижних частот, использованный в алгоритме, имеет целые коэффициенты для снижения его вычислительной сложности. Выходной сигнал  $y(n)$  связан с входным сигналом  $x(n)$  разностным уравнением

$$y(n) = 2y(n-1) - y(n-2) + \frac{1}{32}[x(n) - 2x(n-6) + x(n-12)].$$

При частоте дискретизации 200 Гц этот фильтр вносит задержку, составляющую 5 отсчётов или 25 мс.

Фильтр верхних частот, используемый в данном алгоритме, реализован как всепропускающий фильтр минус фильтр нижних частот. Выходной сигнал  $p(n)$  фильтра верхних частот задаётся разностным уравнением

$$p(n) = p(n-1) - \frac{1}{32}x(n) + x(n-16) - x(n-17) + \frac{1}{32}x(n-32).$$

Фильтр верхних частот вносит задержку 80 мс. Операция дифференцирования, использованная Паном-Томпкинсом, задаётся следующим образом:

$$y(n) = \frac{1}{8}[2x(n) + x(n-1) - x(n-3) - 2x(n-4)].$$

Эта процедура взятия производной подавляет низкочастотные компоненты зубцов Р и Т и имеет высокий коэффициент усиления для высокочастотных компонентов, появляющихся из-за крутых склонов QRS-комплекса.

Операция возведения в квадрат делает результат положительным и усиливает большие разности, возникающие из-за QRS-комплексов; маленькие разности, возникающие на Р-и Т-зубцах, при этом подавляются. Высокочастотные компоненты в сигнале, связанные с QRS-комплексом, ещё более усиливаются.

Выходной сигнал операции, основанной на производной, демонстрирует многочисленные пики в пределах длительности отдельного QRS-комплекса. Алгоритм Пана-Томпкинса выполняет сглаживание выходного сигнала предыдущих операций с использованием интегрирующего фильтра типа скользящего окна, задаваемого уравнением

$$y(n) = \frac{1}{N}[x(n-(N-1)) + x(n-(N-2)) + \dots + x(n)].$$

Выбор ширины окна  $N$  должен выполняться с использованием следующих соображений: при выборе слишком большой ширины выходные сигналы, связанные с QRS-комплексом и Т-зубцом будут сливаться, в то время как слишком маленькая ширина приведёт к нескольким пикам для единственного QRS-комплекса. Для частоты дискретизации  $f_s = 200$  Гц в [2] была выбрана величина  $N = 30$ .

Приведенный алгоритм стал основой множества других схожих алгоритмов. Одна из модификаций – алгоритм Хамильтона-Томпкинса – рассмотрена в работе [4].

### 3. Метод, основанный на подсчете числа пересечений нуля.

В статье [6] предложен новый метод для обнаружения комплексов QRS в электрокардиографических сигналах, который основан на функции, полученной при подсчете числа пересечений нуля на ЭКГ-сегмент. Он обеспечивает высокую степень производительности обнаружения даже в случаях очень зашумленных электрокардиографических сигналов. Кроме того, из-за простоты обнаружения и подсчета нулевых пересечений он обеспечивает в вычислительном отношении эффективное решение проблемы обнаружения QRS.

Из-за спектральных характеристик компонентов ЭКГ следует отфильтровать ЭКГ-сигнал, чтобы уменьшить среднее значение Р-и Т-волн, и шум высоких частот. Поскольку фильтруемый сигнал будет использоваться для временной локализации R-волны, используют полосовой фильтр с линейной фазовой характеристикой. Иначе точная локализация R-волны была бы невозможна.

Алгоритм состоит из трех этапов: извлечения сигнала, обнаружения событий и временной локализации R-волны.

Извлечение сигнала состоит из применения полосового фильтра, нелинейного преобразования, амплитудной оценки и добавления высокочастотной последовательности, поиска пересечений нуля и счетчика пересечений.

Отфильтрованный сигнал колеблется вокруг нуля, при этом в области комплекса QRS он имеет высокую амплитуду, а в остальных интервалах его амплитуда низка. Добавление высокочастотной последовательности к отфильтрованному сигналу позволяет получить сигнал, у которого много нулевых пересечений вне QRS-сегментов и только небольшое количество нулевых пересечений в области комплек-

са QRS. Последовательность высокой частоты может быть вычислена как

$$b(n) = (-1)^n K(n),$$

где  $K(n)$  – амплитуда, изменяющаяся со временем. Улучшение сигнала достигается нелинейным преобразованием сигнала

$$y(n) = \text{sign}(x_f(n)) x_f^2(n),$$

где  $x_f(n)$  – отфильтрованный сигнал и  $y(n)$  – нелинейно преобразованный сигнал. Сигнал  $y(n)$  будет использоваться для определения временного расположения R-волны.

Амплитудная оценка и добавление высокочастотной последовательности: из-за приложения полосового фильтра к сигналу  $y(n)$  высокочастотные колебания ослаблены. Следовательно, необходимо добавить высокочастотную последовательность к сигналу:

$$z(n) = y(n) + b(n),$$

чтобы увеличить число нулевых пересечений вне QRS-сегментов.

В реализации [6]  $K(n)$  определяется так:

$$K(n) = \lambda_K K(n-1) + (1 - \lambda_K) |y(n)| c,$$

где  $\lambda_K \in (0; 1)$  – фактор упущения, и параметр  $c$  обозначает постоянное усиление, например,  $c = 4$ .

Обнаружение и подсчет пересечений нуля:

$$d(n) = \left[ \frac{\text{sign}[z(n)] - \text{sign}[z(n-1)]}{2} \right].$$

Число нулевых пересечений на сегмент:

$$D(n) = \sum_{i=0}^{N-1} d(n-i).$$

Обнаружение событий выполняется с использованием адаптивного порога  $\Theta$ :

$$\Theta(n) = \lambda_\Theta \Theta(n-1) + (1 - \lambda_\Theta) D(n),$$

где  $\lambda_\Theta \in (0; 1)$ , представляет фактор упущения. Для обнаружения события порог  $\Theta(n)$  сравнивают с сигналом  $D(n)$ . Как только  $D(n)$  меньше – событие обнаружено.

Временная локализация события обеспечивается границы для поискового интервала, используемого для временной локализации R-волны. В сигнале  $y(n)$  выполняется объединенный поиск максимума/минимума. Если величина минимума намного больше, чем величина максимума, временное расположение минимума берут в качестве времени R-волны. Иначе расположение R-волны определяет максимальная позиция. Для установления фактической позиции R-волны должна быть учтена групповая задержка полосового фильтра.

#### 4. Корреляционный алгоритм.

На первом этапе работы алгоритма находятся значения функции взаимной корреляции  $R(t)$ , функции сравнения  $B(t+\tau)$  и отрезков исходной функции  $A(t)$  той же длительности, что и функция сравнения:

$$R(t) = \frac{1}{T} \sum_{\tau=0}^{T-1} B(t+\tau) \cdot A(\tau).$$

Положение функции сравнения  $B(t)$ , которая выбрана для получения значений функции взаимной корреляции, постепенно смещается от начала исследуемого отрезка ЭКГ к его концу. Таким образом, появляется возможность построить взаимнокорреляционную функцию на всем протяжении кардиосигнала. Однако результаты вычисления  $R(t)$  зависят от значений исходных данных и не могут быть адекватно интерпретированы. По этой причине на следующем этапе функция взаимной корреляции масштабируется для приведения к диапазону значений  $[-1, 1]$ :

$$p(t) = \frac{R(t)}{\frac{1}{N} \sqrt{\sum_{\tau=0}^{T-1} A^2(\tau) \cdot \sum_{\tau=0}^{T-1} B^2(t+\tau)}}.$$

Полученную функцию уже можно использовать для принятия решения о том, найдена точка, на которую настроен алгоритм, или нет. Решение принимается по превышению коэффициентом корреляции (КК) определенного порога  $A1$ , выбираемого чаще всего эмпирическим путем. Этот выбор определяет чувствительность алгоритма.

Как показано в [2], этот алгоритм имеет более высокую, по сравнению с амплитудным пороговым детектором, устойчивость к помехам и изменчивости кардиосигнала и может с легкостью детектировать R-зубцы даже при его весьма сильном искажении шумами, поскольку не опирается на абсолютные значения исходного сигнала при принятии решения о положении искомой точки синхронизации.

Недостатком данного алгоритма является большой объем вычислений, необходимых для его реализации, что приводит к увеличению времени анализа ЭКГ большой длительности. Кроме того, на конечный результат влияет выбор той или иной функции сравнения, поскольку она определяет конечный вид функции КК. В [2] в качестве функции сравнения предлагается использовать отрезок исходного сигнала, содержащий один QRS-комплекс. Такой подход, несомненно, даст максимально близкие к единице значения КК в районе QRS-комплекса. Однако у этого подхода есть и свои минусы. Каждый раз перед началом анализа новой ЭКГ необходимо выделять область сигнала, принимаемую за эталонную. По этой причине результаты одного вычисления КК могут не совпадать с результатами другого вследствие того, что функции сравнения были неидентичны. Кроме того, полученная функция КК в этом случае будет несколько сдвигаться относительно исходного сигнала в зависимости от характеристик функции сравнения, что требует введения компенсационного сдвига.

Для устранения неопределенности и неоднозначности решений в некоторых работах предлагается в качестве функции сравнения вместо отрезка исходного сигнала использовать фиксированную функцию, например, функции вида:



$$B(t) = \frac{\sin X(t)}{X(t)},$$

где  $X(t)$  масштабирующая функция.

### Программная реализация

Выбранные алгоритмы были запрограммированы на языке C++ в среде разработки MS Visual Studio 2008. Реализованы основные черты каждого алгоритма, описанные его авторами. В данном разделе приведены некоторые особенности заключительного этапа выделения R-зубца электрокардиосигнала.

Сглаживание результатов, полученных частотно-временными алгоритмами, выполняется с использованием фильтра скользящего среднего по M точкам:

$$g(n) = \frac{1}{M} \sum_{j=0}^{M-1} y(n-j).$$

Поиск пика в обработанном сигнале  $g(n)$  может быть выполнен с помощью простого алгоритма поиска пиков следующим образом.

Сканирование фрагмента сигнала  $g(n)$ , на котором ожидается наличие пика, и определение максимальной величины  $g_{max}$ . Максимальное значение  $g(n)$  на всем протяжении анализируемого участка может быть также принято равным  $g_{max}$ .

Определение порога как некоторой доли от максимума, например,  $Th=0,5 g_{max}$ .

Для всех  $g(n) > Th$  выбираются те отсчеты, для которых соответствующие величины  $g(n)$  больше, чем определенное заданное число M предыдущих или последующих отсчетов  $g(n)$ .

Для того чтобы отбраковать пики, вызванные артефактами, могут использоваться дополнительные условия, такие, например, как минимальный интервал между двумя соседними пиками.

Пороговая процедура в алгоритме Пана-Томпкинса адаптируется к изменениям в сигнале ЭКГ путем вычисления скользящих оценок пиков, связанных с сигналом и шумом. Считается, что пик обнаружен каждый раз, когда выходной сигнал изменяет свое направление в пределах заданного интервала. В [2] для представления процедуры введены следующие обозначения:  $SPKI$  – уровень пика, который на этапе обучения алгоритма был интерпретирован как пик, соответствующий QRS,  $NPKI$  – уровень пика, связанного с событиями, не являющимися QRS-комплексами (шум, ЭМГ и т.д.). Величины  $THRESHOLD1$  и  $THRESHOLD2$  – это два значения порогов, которые используются для отнесения обнаруженных пиков к одной из двух категорий: сигналу (QRS-комплекс) или шуму. Каждый новый обнаруженный пик относится либо к категории «пик сигнала», либо к категории «пик шума». Если пик превышает  $THRESHOLD1$  во время первого шага анализа, он классифицируется как пик QRS-комплекса (сигнала). После того как обнаружен каждый пик, уровни пиков и порогов обновляются и классифицируются следующим образом:

$$\begin{aligned} SPKI &= 0,125PEAKI + 0,875SPKI, \\ &\text{если PEAKI – пик сигнала;} \\ NPKI &= 0,125PEAKI + 0,875NPKI, \\ &\text{если PEAKI – пик шума;} \\ THRESHOLD1 &= NPKI + 0,25(SPKI - NPKI); \\ THRESHOLD2 &= 0,5THRESHOLD1. \end{aligned}$$

### Тестирование и результаты

Для тестирования разработанной программы был смоделирован нормальный ЭКГ-сигнал на основе метода, предложенного в работе [1]. Сигнал является идеальным и служит для проверки правильности реализации алгоритмов. Анализ применимости соответствующих методов следует проводить на реальных показаниях ЭКГ.

При наличии действительных исходных данных производительность можно оценить, вычисляя два параметра – чувствительность и специфичность результата, которые измеряются следующим образом:

$$\frac{TP}{TP+FN}, \frac{TP}{TP+FP},$$

где TP является числом истинных положительных обнаружений, FN – число ложных отрицаний и FP – число ложных обнаружений.

В настоящем исследовании тестирование проводилось на следующих четырех наборах входных данных: I – идеальный ЭКГ-сигнал, смоделированный экспонентами, II–IV – реальный ЭКГ-сигнал, полученный в трех различных отведениях. Значения параметров оценки, полученные в результате тестирования, занесены в таблицу.

Таблица

Результаты тестирования

Использованный алгоритм	Входные данные	TP	FN	FP	Чувствительность, %	Специфичность, %
Алгоритм, основанный на производной	I	10	0	0	100,00	100,00
	II	13	0	0	100,00	100,00
	III	34	0	1	100,00	97,14
	IV	11	0	0	100,00	100,00
Алгоритм, основанный на взвешенной производной	I	10	0	0	100,00	100,00
	II	13	0	0	100,00	100,00
	III	34	0	0	100,00	100,00
	IV	11	0	0	100,00	100,00
Алгоритм Пана-Томпкинса	I	10	0	0	100,00	100,00
	II	13	0	1	100,00	92,86
	III	31	3	0	91,18	100,00
	IV	11	0	0	100,00	100,00
Алгоритм, основанный на подсчете числа пересечений нуля	I	10	0	0	100,00	100,00
	II	13	0	0	100,00	100,00
	III	32	2	0	94,12	100,00
	IV	11	0	0	100,00	100,00
Корреляционный алгоритм	I	10	0	0	100,00	100,00
	II	12	1	0	92,31	100,00
	III	34	0	6	100,00	85,00
	IV	11	0	0	100,00	100,00

### Заключение

В данной работе были описаны ключевые моменты реализации пяти алгоритмов обнаружения

QRS-комплекса. Для каждого метода произведено тестирование. Сравнительный анализ методов показал, что частотно-временные алгоритмы, основанные на аппроксимации производных сигнала, а также алгоритм Пана-Томпкинса позволяют получить стабильно высокие показатели чувствительности и специфичности. Кроме того, при аналогичных возможностях выделения участка ЭКГ эти методы требуют для своей реализации значительно меньшей вычислительной мощности. Сокращение вычислительных затрат позволит использовать выбранный метод при анализе сигналов в реальном времени.

### Список литературы

1. *Абрамов М.В.* Аппроксимации экспонентами временного кардиологического ряда на основе ЭКГ // Вестник кибернетики. 2010. № 9. С. 85–91.
2. *Рангайян Р.М.* Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход. М.: ФИЗМАТЛИТ. 2007. 440 с.
3. *Фадин В.С.* Алгоритмы выделения QRS-комплекса в ЭКГ // iLab. 2010. [Электронный ресурс]. URL: <http://ilab.xmedtest.net/?q=node/126> (Дата обращения: 03.12.2011).
4. *Clifford G.D.* Signal processing methods for heart rate variability analysis. PhD Thesis. Michaelmas Term. 2002. 244 p.
5. *Jekova I.* Comparison of five algorithms for the detection of ventricular fibrillation from the surface ECG // Physiological Measurement. 2000. Vol. 21. P. 429–439.
6. *Kohler B.-U., Henning C., Orglmeister R.* QRS detection using zero crossing counts // Progress in biomedical research. 2003. Vol. 8(3). P. 138–145.

### Сведения об авторах

1. **Рослякова Александра Владимировна** – студентка 5-го курса факультета прикладной математики и телекоммуникации ВятГУ, e-mail: [SashaRoslyakova@gmail.com](mailto:SashaRoslyakova@gmail.com).
2. **Чупраков Павел Григорьевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физики и медицинской информатики ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: [chuprakov@yandex.ru](mailto:chuprakov@yandex.ru).

УДК 616.8 – 009.24

Е.А. Столбова

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЗАПИСИ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

Е.А. Stolbova

## THE USE OF PROLONGED ELECTROENCEPHALOGRAPHY RECORDS IN DIAGNOSIS OF PAROXISMAL DYSTONIA

*Кировская государственная  
медицинская академия*

Дифференциальная диагностика эпилептических и эпилептиформных пароксизмов важна для подбора противосудорожной терапии. Пролонгированная запись ЭЭГ позволяет зафиксировать биоэлектрическую актив-

ность головного мозга во время приступа пароксизмальной дискинезии.

**Ключевые слова:** пролонгированная запись ЭЭГ, дифференциальная диагностика, эпилепсия, пароксизмальная дискинезия, эпилептические феномены, электромиографическая кривая.

Differential diagnosis of epileptic and epileptoid seizures is important for the selection of antiepileptic therapy. Prolonged EEG recording allows to document bioelectric brain activity during paroxysmal dyskinesia attack.

**Key words:** prolonged EEG recording, differential diagnosis, epilepsy, paroxysmal dyskinesia, epileptic phenomena, electromyographic curve.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и нуждается в точной диагностике, что связано со значительными медико-социальными ограничениями, возникающими у больных. А.Б. Гехт отмечает, что стигматизация значительно ухудшает качество жизни таких пациентов и наряду с непредсказуемостью приступов и запретом на вождение автомобиля наиболее тяжело переносится больными [6]. Кроме того, необоснованный прием противоэпилептических препаратов (ПЭП) связан с возникновением большого количества побочных эффектов. Все это требует во всех случаях церебральных пароксизмов (ЦП) четкого их патогенетического разграничения.

Информативным инструментальным методом дифференциальной диагностики ЦП и их проявлений является электроэнцефалография (ЭЭГ), наиболее объективно доказывающая природу ЦП. Рутинная запись, длящаяся 20–30 минут, дает низкий уровень диагностической информации у испытуемых – порядка 24,5% [2]. Поэтому в настоящее время более широко используют т.н. *пролонгированную регистрацию ЭЭГ*, длящуюся до нескольких часов и даже суток.

Амбулаторный продолжительный (по типу холтеровского) мониторинг ЭЭГ предполагает регистрацию ЭЭГ и ряда других физиологических показателей в естественных для пациента условиях как в больничной палате, так и на дому во время активного бодрствования или сна с помощью специальных портативных носимых приборов с автономным питанием [5]. Такая запись позволяет не только выявить отдельные эпилептические пароксизмы, но и записать биоэлектрические потенциалы головного мозга в момент приступа, что особенно важно в диагностически сложных случаях.

Представляем собственное наблюдение подобного случая дифференциации эпилепсии с другими заболеваниями.

*Наблюдение.* Больная О., 48 лет, жительница города Кирова, поступила в стационар с жалобами на периодически возникающие приступы поворота головы влево, отведения правой руки в сторону и назад, сгибания правой руки в локтевом суставе и пронации предплечья. Перед приступом возникают ощущения подергивания в правой части головы. При этом сознание больная не теряет. Длительность приступа до 30 секунд, частота – до 3 раз в день. После

приступа состояние удовлетворительное, дискомфортная больная не испытывает, продолжает прежнюю деятельность. Возникновение приступа больная четко ни с чем не связывает.

Впервые приступы появились в 40 лет через полгода после перенесенного тяжелого гриппа. Больная обратилась за медицинской помощью, была направлена к эпилептологу в психоневрологический диспансер, где наблюдалась в течение 8 лет с диагнозом «Последствия нейроинфекции, небольшая открытая гидроцефалия, симптоматическая эпилепсия с частыми простыми парциальными адверсивными припадками». Назначена противосудорожная терапия карбамазепином, после чего частота приступов немного уменьшилась. Больная отмечает, что бывают «хорошие» дни, когда приступов нет, и «плохие», когда в день бывает несколько приступов. За время болезни были попытки перейти на более современные и эффективные противосудорожные препараты (ламиктал), но эффекта не было, отмечалось ухудшение самочувствия. По данным рутинной ЭЭГ, проводимой 2 раза в год в течение 8 лет, эпилептическая и пароксизмальная активность выявлена не была, приступ зарегистрировать также не удавалось.

Больная имеет высшее образование, работает техническим специалистом в университете, от коллег свою болезнь скрывает. Интеллектуально сохранна, память и внимание в пределах возрастной нормы. Больная замужем, имеет двоих детей. Наследственность не отягощена. Операций, травм, гемотрансфузий не было. Соматических болезней нет.

В неврологическом статусе: зрачки и глазные щели D=S, установочный нистагм, функция V и VII черепных нервов в норме, слух и зрение в норме, язык по средней линии, тонус и сила мышц достаточные, сухожильные рефлексы D=S оживлены, координаторные пробы выполняет нечетко, в позе Ромберга пошатывается, чувствительность туловища не нарушена.

МРТ головного мозга: умеренная открытая гидроцефалия, небольшая киста в правой височной области.

Ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи: гипоперфузия по левой задней мозговой артерии.

Рутинная ЭЭГ: альфа-ритм сохранен, доминирует в затылочных областях, временами асимметричный с преобладанием в правом полушарии, слабomodulированный, нерегулярный, с эпизодами спонтанной десинхронизации, частотой 9 в секунду, амплитудой до 50 мкВ. Ориентировочная реакция на световые стимулы четкая, реакции усвоения ритма не выявлено, во время гипервентиляции ЭЭГ без существенных изменений. Эпилептической и пароксизмальной активности не выявлено.

Было проведено холтеровское мониторирование ЭЭГ с помощью компьютерного энцефалографа Энцефалан-ЭЭГР-19/26 с технологией беспроводной записи (Таганрог, РФ). Запись выполнялась в течение 13 часов, включая ночной сон. В результате в отведениях от правой височной области было за-

фиксировано пароксизмальное появление графоэлементов (Зенков, 2004), которые при сужении полосы фильтра с 70 до 30 Гц можно отнести к ритмическим разрядам, по рисунку напоминающим *электромиографическую кривую*, с постепенно урежающейся частотой электрических потенциалов, длительностью 8 секунд (см. рис.).

Хронологически вышеописанные изменения на ЭЭГ соответствовали клиническому приступу, при котором происходил поворот головы влево, отведение правого плеча, сгибание руки в локтевом суставе, пронация предплечья. Больная сознание не теряла. После приступа состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее, спутанности сознания, вялости нет. Кроме этого, дважды во время записи были зафиксированы подобные изменения на ЭЭГ, в то время как больная отмечала появление «дергающих сокращений в правой части головы как предвестников судорог». Классических *эпилептических феноменов* в виде «пик-медленная волна», «острая-медленная волна», высоко-амплитудных разрядов тета- и дельта-волн обнаружено не было.

Проводилась дифференциальная диагностика между эпилепсией с парциальными адверсивными припадками и пароксизмальными дискинезиями (ПД). У больной отсутствовали характерные для эпилепсии явления, как-то вторичная генерализация судорог, частичная амнезия припадков, головные боли, вялость, сонливость после приступа. Это позволило отвергнуть эпилептический генез приступа. Не характерно также позднее начало эпилепсии и отсутствие значимой реакции на прием ПЭП. В пользу эпилепсии могла бы свидетельствовать лишь специфическая эпилептическая активность на ЭЭГ во время приступа, которая в нашем исследовании отсутствовала.

Диагноз «*пароксизмальная дискинезия*» устанавливается на основании характерной клинической картины пароксизма. По данным литературы [7], подобный приступ чаще всего начинается с отведения плеча, сгибания руки в локтевом суставе, пронации предплечья, разгибания кисти, сгибания или разгибания пальцев, разгибания ноги в коленном и голеностопном суставах и наружной ротации стопы, что схоже с нашим клиническим наблюдением. О неэпилептической природе пароксизма также свидетельствуют спонтанные при ЭЭГ-мониторировании краткосрочные ритмические разряды острых волн частотой 26 Гц, длиной 8 секунд, напоминающие ЭМГ сокращения мышц.

Таким образом, диагноз у больной изменен на «*пароксизмальную дискинезию*».

### Обсуждение

Пароксизмальные дискинезии (ПД) – гетерогенная группа относительно редких синдромов, которые проявляются повторяющимися приступами произвольных движений и патологических поз, протекающими без нарушений сознания. Гиперкинез при ПД чаще всего имеет дистонический харак-



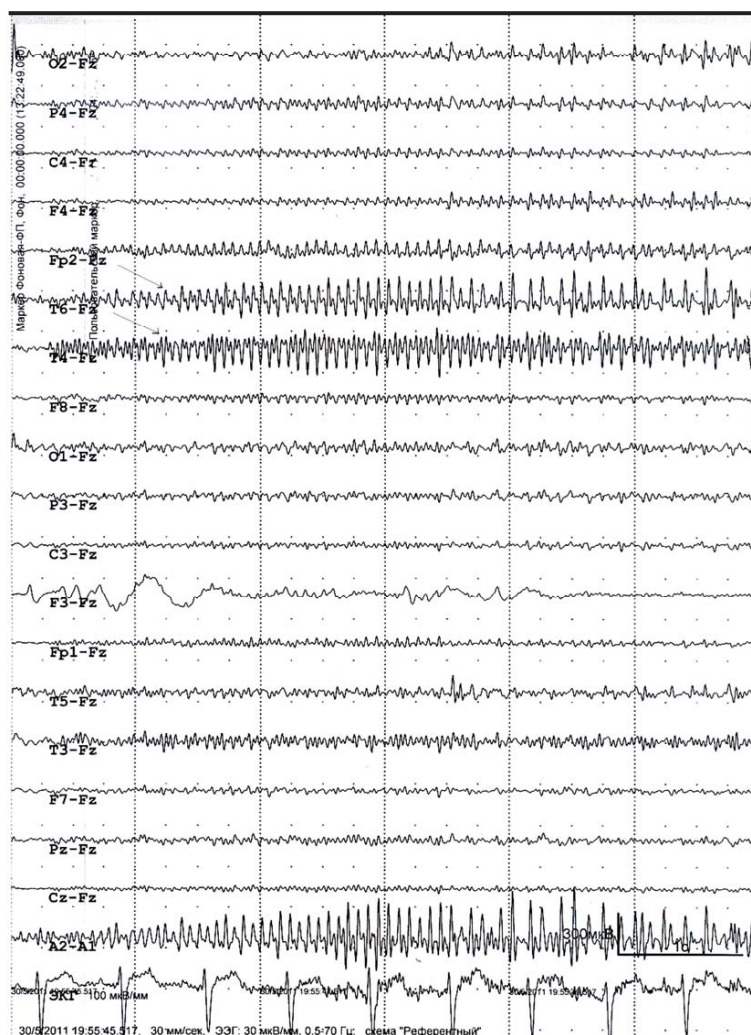


Рис. Запись ЭЭГ. Больная О., 48 лет. Кадр записи в состоянии «свободного поведения». В отведении Т6-Фz и Т4-Фz возник спонтанный разряд острых волн нарастающей и убывающей амплитуды частотой 26 Гц (показано стрелкой)

тер либо представляет собой комбинацию дистонии с хореей (хореоатетозом), баллизмом или миоклонией и реже носит преимущественно хореоформный характер. Возможны и чисто тонические мышечные спазмы без перемещения вовлеченного сегмента тела в пространстве. Продолжительность приступа варьирует от нескольких секунд до нескольких суток [1].

ПД связывают с дисфункцией базальных ганглиев, но их патогенез остается неясным. Определенную роль может играть дисфункция дофаминергических систем – в ее пользу свидетельствует эффективность леводопы у части больных.

Немногочисленные патоморфологические исследования у больных с идиопатической кинезиогенной ПД не выявили каких-либо специфических изменений. Лишь в одном случае обнаружена легкая асимметрия черной субстанции, а в другом – накопление меланина в макрофагах и снижение численности нейронов в голубом пятне (Bakdash T., Goetz C.G., 1999).

Необычные причудливые проявления ПД неоднократно описывались в литературе под разными названиями, начиная с конца XIX века – «подкорковая

эпилепсия», «периодическая дистония», «припадки, индуцируемые движением» и др. Одно из первых описаний принадлежит английскому неврологу Н. Gowers (1886), наблюдавшему у 2 больных кратковременные насильственные движения, которые возникали в начале ходьбы после длительного сидения и рассматривались им как проявление особой формы эпилепсии. В 1913 году 2 семейных случая аналогичного гиперкинеза были описаны немецким неврологом О. Rulf. Публикация автора послужила закреплением обозначения приступов, как «интенционная судорога Рюльфа». Со временем стало ясно, что ПД существенно отличаются как от эпилепсии, так и от других экстрапирамидных синдромов. В 1967 г. А. Kertesz, проанализировав 10 собственных наблюдений и 31 случай, описанный в литературе, разделил приступы на кинезиогенные и некинезиогенные, заложив основу для современной классификации.

Приступы кинезиогенной пароксизмальной дискинезии (КПД), как правило, возникают при внезапном, порывистом, неловком движении, особенно после длительного пребывания в состоянии покоя. Гиперкинез нередко возникает в тот момент,

когда больной вскакивает из-за стола, начинает бежать, ударяет ногой по мячу, спотыкается, прыгает, ускоряет шаг или оборачивается на неожиданный зов. Между моментом воздействия пускового фактора и началом пароксизма проходит 1–2 секунды. Но Bakdash T., Goetz C.G. (1999) утверждают, что иногда приступ возникает лишь при намерении начать движение, ожидании его начала, наблюдении движения, что характерно и для нашей больной. Большинство приступов продолжаются от 5 секунд до 3 минут (в среднем 10–30 секунд). Длительные приступы, продолжающиеся более 5 минут, наблюдаются исключительно редко (Fahn S., 1994; Bakdash T., Goetz C.G., 1999). У части больных приступ КПД начинается с кратковременной ауры, продолжающейся всего несколько секунд, в виде локального ощущения покалывания, ползания мурашек, жжения, онемения, прохождения электрического тока, мышечного напряжения или сведения в тех регионах тела, которые будут вовлечены в гиперкинез. В нашем случае это дергающие ощущения в правой части головы. Аура непосредственно смыкается с гиперкинезом, но может возникать и изолированно от него (Fahn S., 1994). У большинства больных приступы повторяются практически ежедневно, но их частота может варьировать от одного раза до сотни раз в день. В нашем случае также отмечалось наличие «хороших» и «плохих» дней, что характерно для КПД (Bakdash T., Goetz C.G., 1999).

Хотя заболевание несомненно является органическим, психологическое состояние больного существенным образом влияет на его проявления. На фоне стрессовой ситуации, при волнении, связанном как с положительными, так и отрицательными эмоциями, повышенном напряжении, тревоге, раздражении частота приступов существенно увеличивается. Отрицательным образом влияют также спешка, усталость после физической нагрузки, гипервентиляция, менструация и овуляция, повышение температуры тела и воздействие холода. В то же время после отдыха и сна, иногда даже кратковременного, приступы урежаются [7]. Число приступов часто снижается на фоне алкогольного опьянения, но на следующий день, как правило, следует их рикошетное учащение и усиление (Sethi K.D., 1998).

Со временем больной может научиться сознательным усилием предупреждать или прерывать приступ, например, застыв и прекратив движение либо двигаясь в медленном темпе или придерживая руку, с которой начинается гиперкинез. Иногда «помогает» «отвлекающее» энергичное движение (сжав другую руку в кулак, сцепив зубы или крепко упершись в пол ногами) [4].

У многих больных с КПД отмечается эмоциональная неуравновешенность, склонность к тревожно-депрессивным расстройствам, однако интеллект у больных неизменно остается сохранным (Сухачева О.В., 2000).

В заключение мы приходим к выводу, что у обследованной больной имеется «кинезиогенная форма пароксизмальной дискинезии».

### Заключение

Редкость синдромов «пароксизмальной дистонии», кратковременность приступов и тонический характер судорог могут напоминать эпилепсию с простыми парциальными приступами. Кроме того, описаны рефлекторные формы эпилепсии у больных с провокацией приступов определенным видом двигательной активности [Карлов В.А.]. Вышеописанное свидетельствует, что только клиническое описание припадков не всегда достаточно для уточнения патогенетических механизмов, лежащих в их основе. Существенный вклад в дифференциальную диагностику эпилепсии вносит холтеровское телеметрическое ЭЭГ-мониторирование, которое позволяет с гораздо большей вероятностью сравнивать текущие биопотенциалы головного мозга и клиническую картину церебральных пароксизмов и таким образом подтвердить или опровергнуть их эпилептогенный нейрональный генез, обосновать неэпилептический вариант приступов. Уточнение диагноза позволит использовать терапию выбора.

### Список литературы

1. Аверьянов Ю.Н., Мельничук П.В., Нечкина Н.П. Кинезиогенная пароксизмальная дискинезия: идиопатический вариант и случай, обусловленный гипопаратиреоидизмом // Журн. невропатол. и психиатр. 1987. № 6. С. 835–840.
2. Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии. Пособие для врачей / Авакян Г.Н. [и др.]. Москва. 2006. С. 5–6.
3. Голубев В.Л., Сухачева О.В., Воробьева О.В. Периодическая дистония // Журн. невропатол. и психиатр. 1996. № 3. С. 20–24.
4. Екушева Е.В., Артемьев Д.В. Пароксизмальная кинезиогенная дистония // Невролог. журн. 1999. № 2. С. 30–35.
5. Опыт использования амбулаторного мониторинга ЭЭГ в клинической практике. [Электронный ресурс] – Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е. URL: <http://www.medicom-mtd.com/html/Pub/eeg-amb.pdf>. (дата обращения 10.12.2011).
6. Шнайдер Н.А. Материалы конференции / Proceedings of the Conference / I научно-практическая конференция «Клиническая эпилептология» (Белек, Турция, 20–21 января 2007 года) / Международный неврологический журнал. 6 (16) 2007.
7. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М., 1998. 128 с.

### Сведения об авторах

Столбова Елизавета Алексеевна – клиника ГБОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава. Врач-невролог. 610033, Кировская область, г. Киров, ул. Ломоносова, 37. E-mail: [Lizzi\\_Stolbova@mail.ru](mailto:Lizzi_Stolbova@mail.ru).

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.27-003.4-06-053.3-07-08-089

М.П. Разин, В.А. Скобелев,  
А.П. Глазырина, А.С. Ильина

### РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ЭНТЕРОКИСТЫ СРЕДОСТЕНИЯ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

M.P. Razin, V.A. Skobelev, A.P. Glazyrina, A.S. Ilyina

### A RARE ENTEROCISTIC COMPLICATION OF MEDIASTINUM IN INFANCY

*Кировская государственная  
медицинская академия*

Авторами представлен клинический случай редкого осложнения энтерокисты средостения у ребенка грудного возраста, проведен анализ диагностических ошибок, допущенных врачами на различных уровнях оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** осложнения энтерокист, анализ диагностических ошибок, средостение.

The authors present a clinical case of a rare enterocyst complication of mediastinum in infants, analysis of diagnostic errors made by doctors at various levels of management of the disorder.

**Key words:** enterocyst, diagnostic errors analysis, mediastinum.

#### Введение

Опухоли и опухолевидные образования средостения у детей встречаются не так часто, они составляют около 3% всех объемных образований детской практики. Подавляющее их большинство (за исключением злокачественных лимфом) имеет дизонтогенетическое происхождение. Из них наиболее часто у детей, пожалуй, встречаются энтерокисты средостения (один из вариантов удвоения кишечной трубки). Энтерогенные кисты средостения обычно интимно прилежат к пищеводу и имеют одинаковый с ним тип кровоснабжения. От аорты или межреберных артерий к ним отходит большое количество мелких артериальных ветвей (что необходимо помнить при оперативном удалении кист). Кисты небольших размеров обычно клинически себя ничем не проявляют, при значительных размерах они могут являться причиной дисфагических расстройств. Возможно и осложненное течение энтерокист у детей, иногда они нагнаиваются или в их просвете возникает кровотечение из-за изъязвления слизистой. Причиной таких язв служат эктопированные очаги слизистой желудка в слизистую энтерогенной кисты, которые выделяют агрессивный желудочный сок, который и «переваривает» окружающую пищеводную слизистую. Мы предлагаем вашему вниманию собственное клиническое наблюдение злокачественного, нетипичного течения энтерокисты средостения у

ребенка грудного возраста, примеров которому в мировой литературе мы не нашли.

Больной И., история болезни № 1970, родился 03.06.2008 г., поступил в детскую хирургическую клинику Кировской ГМА 13.03.09 г. с предварительным диагнозом «Правосторонняя абсцедирующая пневмония, дыхательная недостаточность II степени. Анемия III степени, гипотрофия III степени».

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, роды физиологические в 40 недель, родился с весом 3390 г. До 5 месяцев рос и развивался с отставанием в физическом развитии. В возрасте 5 месяцев появился кашель, лечился с диагнозом «ОРВИ, бронхит» на дому 2 недели, в мокроте отмечались прожилки крови. Поступал в соматическое отделение ДОКБ с клиникой двусторонней пневмонии в тяжелом состоянии, обусловленном нарастающей дыхательной недостаточностью 6.08.08 г. В динамике отмечалось волнообразное течение заболевания, обилие мокроты с примесью крови. Проводилась неоднократная бронхоскопия, фиброгастроскопия, но источник кровотечения тогда так и не был выявлен. Рентгенологически выявлялся очаг поражения в правом легком. Осматривался фтизиатром, делалась проба Манту, выполнялся посев содержимого бронхов – данных, подтверждающих диагноз туберкулез, не было выявлено. В связи с положительной динамикой заболевания был выписан домой. В сентябре 2008 г. дважды лечился в ЦРБ с диагнозом «пневмония». 5.03.09 на приеме выявлено снижение веса до 5500 г. Направлялся в детское отделение ЦРБ по поводу гипотрофии и анемии, но мать от госпитализации отказывалась (семья неблагополучная). 11.03.09 поступил в ЦРБ в тяжелом состоянии, отмечалась выраженная бледность кожных покровов, дыхание хрипящее, частота сердечных сокращений 128 уд./мин., частота дыхания 44 уд./мин. Нижний край печени – на 3 см ниже реберной дуги. В ОАК Нб – 61 г/л, Ег – 1,5 x 10<sup>12</sup>/л. Проводилась интенсивная терапия, гемотранфузия, ингаляции. Осмотрен на месте борт-реаниматологом детской областной клинической больницы и транспортирован в ДОКБ.

Объективно при поступлении 13.03.09 г.: состояние тяжелое. Вес при поступлении – 5212 г. Ребенок вялый, заторможенный. Кожные покровы чистые, бледные с сероватым колоритом. Отмечается частый влажный кашель с обильной мокротой и геморрагическими примесями. Подкожно-жировая клетчатка выражена слабо. Тургор тканей снижен. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 160 уд./мин. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД до 60 уд./мин. В легких жесткое дыхание, сухие хрипы с обеих сторон. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Печень + 3 см. Задержка стула. На рентгенограмме грудной клетки справа – выраженная инфильтрация (с абсцедированием?). Выполнено обследование: клинический минимум, биохимический анализ крови, рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости,



ЭХО-КС, ЭКГ, бронхоскопия, посев крови. В плане лечения: антибиотикотерапия (ванкомицин + аминогликозиды), инфузионная терапия, гемостатическое, гемозаместительное, симптоматическое лечение, ингаляции с беродуалом. Биохимический анализ крови от 13.03.09: DBIL 7,6 ммоль/л, TBIL – 13,4 ммоль/л, протромбиновый индекс – 100%, фибриноген – 8,0 г/л, глюкоза – 5,05 ммоль/л, глюкоза – 4,11 ммоль/л. Анализ крови на КОС от 13.03.09: Na+135,8 ммоль/л, K+3,17 ммоль/л, iCa 1,178 ммоль/л, Osm 271 мОсм/кг. Рентгенография грудной клетки от 16.03.09: интенсивное неомогенное образование в правом легком с четкими границами, овоидной формы, в центре образования полициклическая воздушная полость. Окружающая легочная ткань практически не изменена. Органы средостения расположены обычно. Заключение: Порок развития правого легкого? Новообразование? Лимфогранулематоз? ЭФГДС от 16.03.09: источник кровотечения не найден, выявлены гиперпластический бульбит, катаральный гастрит. ЭКГ от 16.03.09: синусовая тахикардия, ЧСС – 170 уд./мин., ЭОС-вертикально (+70), проводимость в норме.

На фоне проводимого лечения (с 16.03.09 на 17.03.09) развилось массивное легочное кровотечение с остановкой сердечной деятельности. Были проведены успешно реанимационные мероприятия. Сердечно-легочная деятельность была восстановлена. Консервативно кровотечение удалось остановить. 17.03.09 проведен консилиум, на котором высказано предположение о возможном наличии у ребенка опухоли правого легкого с распадом и кровотечением, показано оперативное лечение по жизненным показаниям. 18.03.09 г. ребенок был оперирован.

Через VI межреберье начата торакоскопия справа, которая не удалась из-за выраженного спаечного процесса. Конверсия. Торакотомия: в плевральной полости выраженный спаечный процесс. Пневмолиз. Выявлено образование длиной до 10 см, диаметром до 3 см в правом заднем средостении (кишечная форма удвоения кишечной трубки). В энтерокисте обнаружена пенетрирующая в нижнюю долю легкого язва, дефект в легком до 3 см в диаметре (ушит). В легком бронхиальные свищи и эрозивные сосуды. Энтерокиста, перекидываясь через позвоночный столб, «уходила» под левую ключицу. В грудной полости киста отделена от аорты, нижней полой вены, диафрагмы, удалена полностью, плевральная полость дренирована. При ревизии создано впечатление, что это большое опухолевидное образование частично располагается и в брюшной полости. Лапаротомия в правом подреберье. Выявлен незавершенный поворот кишечника: общая брыжейка кишечника, гиперфиксация двенадцатиперстной кишки. Двенадцатиперстная кишка мобилизована. Опухолевидных образований в брюшной полости не обнаружено, выполнена аппендэктомия. Брюшная полость ушита послойно наглухо, наложена асептическая повязка.

После операции состояние значительно улучшилось. Ребенок сначала находился в отделении реанимации, проводилась массивная интенсивная терапия: инфузионная, в т.ч. парентеральное питание, препараты гидроксиэтилкрахмала, переливание СЗП и эритроцитарной массы; антибактериальная (ванкомицин, селемицин, меронем, метрогил); посин-

дромная терапия. Швы сняты 28.03.09, раны зажили первичным натяжением. Общий анализ крови от 26.03.09: Hb – 108 г/л, Eг – 4,09 x 10<sup>12</sup>/л, Tг – 758 x 10<sup>9</sup>/л, Leu – 22,6 x 10<sup>9</sup>/л (п-4, с-50, э-2, м-5, л-39). Общий анализ мочи от 26.03.09 без патологии. Посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам от 19.03.09: стафилококк + гемолитический стрептококк; высокочувствительны к амикацину, ванкомицину, гентамицину, цефазолину, цефтриаксону. Анализ крови на КОС от 27.03.09: Na+ 130,3 ммоль/л, K+ 3,01 ммоль/л, iCa 0,414 ммоль/л, Osm 260,9 мОсм/кг. Рентгенография грудной клетки от 23.03.09: правое оперированное легкое расправлено. Латеральный правый диафрагмальный синус укорочен за счет плевро-костальных расширений. Свободный воздух в проекции органов средостения и кардиодиафрагмальном углу умеренно. В прикорневом отделе справа – сгущение легочного рисунка. Гистологическое заключение № 258–61: энтерокиста с отеком стромы и очаговыми кровоизлияниями и с серозно-фибринозным перипроцессом.

Заключительный диагноз. Основной: ВПР: энтерокиста заднего средостения справа с пенетрирующей язвой в нижнюю долю правого легкого с легочным кровотечением. Осложнение основного заболевания: аспирационная пневмония. Постгеморрагическая анемия. Гипотрофия III степени (дефицит 38%). Сопутствующий: незавершенный поворот кишечника (гиперфиксация ДПК, общая брыжейка).

Ребенок 30.03.2009 г. в удовлетворительном состоянии был выписан домой. Вес при выписке 5800 г. Питание удерживает, стул нормальный. При активном комплексном стационарном обследовании через 2 года после операции отклонений в физическом и нервно-психическом развитии у него не было выявлено.

### Заключение

У данного младенца мы столкнулись с таким осложнением течения энтерогенной кисты средостения, как изъязвление с пенетрацией в легкое и кровохарканьем с угрожающей жизни кровопотерей. Многочисленные ошибки в диагностике, допущенные на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапе специалистами педиатрического профиля, мы связываем с исключительной редкостью патологии и нетипичным течением заболевания у конкретного малыша.

### Сведения об авторах

1. **Разин Максим Петрович** – доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; 610050, г. Киров, ул. Менделеева, 16, ДОКБ, e-mail: mprazin@yandex.ru; тел.: (8332) 51-26-79, факс: (8332) 64-07-34.

2. **Скобелев Валентин Александрович** – кандидат мед. наук, заведующий хирургическим отделением Кировской областной детской клинической больницы; 610050, г. Киров, ул. Менделеева, 16; ДОКБ. Тел.: (8332) 25-57-22, факс: (8332) 25-18-33.

3. **Глазырина Анна Павловна** – студентка 5-го курса педиатрического факультета.

4. **Ильина Анна Сергеевна** – студентка 5-го курса педиатрического факультета.

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 531/534

А.П. Спицин<sup>1</sup>, Л.Ф. Оборин<sup>2</sup>, В.Н. Никитин<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ЖЕВАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

A.P. Spitsin<sup>1</sup>, L.F. Oborin<sup>2</sup>, V.N. Nikitin<sup>3</sup>

## THE INFLUENCE OF SINGLE MASTICATION OF CHEWING GUM ON VARIABILITY OF CARDIAC RHYTHM

<sup>1</sup>Кировская государственная  
медицинская академия, Киров

<sup>2</sup>Пермская государственная медицинская  
академия им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь

<sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский  
политехнический университет, Пермь

На здоровых добровольцах (студенты вуза) исследовали влияние однократного жевания жевательной резинки на показатели сердечного ритма. Установлены изменения как временных, так и, в особенности, спектральных показателей сердечного ритма после жевания. Выявлены особенности реагирования сердечного ритма в зависимости от типа доминирования отдела вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** жвачка, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система.

The effect of single mastication of chewing gum on the performance of cardiac rhythm was examined in healthy volunteers (university students). Changes of both temporal and, in particular, spectral indices of cardiac rhythm after chewing were detected. Characteristics of the heart rate response depending on the dominance type of vegetative nervous system were revealed.

**Key words:** chewing gum, variability of cardiac rhythm, vegetative nervous system.

### Введение

В настоящее время везде можно встретить жующих людей. Жуют в транспорте, жуют на занятиях и лекциях, жуют дома, на работе, за рулём автомобиля. Депутаты не вынимают жвачку изо рта во время телевизионных ток-шоу, и даже американский президент не боится оказаться жующим на экране. Так ли полезна жевательная резинка, как нам это представляют в рекламе? Стоматологи относятся к жевательной резинке неоднозначно [1, 2, 3, 17]. С одной стороны, этот продукт стал обязательным атрибутом современной жизни, особенно если мы говорим о молодом поколении. Жевательные резинки действительно дезодорируют и освежают полость рта, но этот эффект сохраняется ненадолго – в среднем на 10–15 минут в зависимости от содержания в продукте ментола и других освежающих компонентов.

Достоверные научные данные о положительном влиянии жевательной резинки на зубы существуют только для малочисленного ассортимента жвачек с фторидами.

Давно известно, что процесс жевания (например, жевательной резинки) снимает стресс, стимулирует мышление и улучшает память, но относительно механизма такого влияния существовали лишь предположения [15]. Несколько лет назад изучение связи между жеванием и памятью проводилось на лабораторных мышах, которым удаляли зубы. Группа ученых под руководством доктора Озонуки (из Японии) выявила, что в результате этого память у мышей существенно ухудшается [16].

На X Международном конгрессе по поведенческой терапии в Токио была представлена научная работа австралийского ученого «Изучение последствий жевания жевательной резинки на настроение во время психологического стресса». Это исследование поддержали и в Англии. Совместная работа University of Northumbria и the Cognitive Research Unit in England доказала, что жевательный процесс, вне зависимости от вкуса и запаха жевательной резинки, улучшает краткосрочную и долгосрочную память человека на 35 процентов [14]. Ключом к лучшему контролю работы мозга являются повторяющиеся жевательные движения. Ученые придерживаются двух теорий этой закономерности:

– в первом случае они опираются на то, что постоянное жевание ускоряет сердечный ритм, тем самым увеличивая подачу кислорода в мозг;

– вторая теория основана на том, что процесс жевания запускает природный химический реактив – инсулин, который стимулирует часть мозга, отвечающую за память [14].

Можно предположить, что люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, чаще сталкиваются со стоматологическими проблемами. Таковы данные финских ученых [18]. Исследователи из University of Helsinki и Kuopio University Hospital сравнили данные стоматологических карточек у 256 человек с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 250 человек без таковых (в качестве контрольной группы). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями есть предрасположенность к выпадению всех зубов: у 35% страдающих от сердечно-сосудистой патологии и у 15% пациентов из группы контроля зубы отсутствовали как таковые [18]. Даже если свои зубы еще оставались, то у пациентов в группе с сердечно-сосудистыми заболеваниями их было гораздо меньше [20].

Уже давно учеными была замечена связь между заболеваниями десен и некоторыми типами повреждений сердца [18]. Но теперь появилась и первая публикация, указывающая на связь между потерей зубов и субклиническими формами сердечно-сосудистых заболеваний, – это утверждает доктор Voise Desvarieux, ведущий автор иссле-

дования, опубликованного в Интернете на страницах электронной версии Journal of the American Heart Association [3]. Desvarieux проводил длительное исследование на пациентах 55 лет и старше, проживавших на Манхэттене, в анамнезе имеющих заболевания сердца и инсульта. Первичные исследования указывали на связь между потерей зубов и бессимптомным течением атеросклероза каротидных артерий шеи [11].

Под влиянием неправильного (например, одностороннего) жевания может происходить функциональная биомеханическая перезагрузка височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) при различных заболеваниях и повреждениях зубочелюстной системы врожденного и приобретенного происхождения.

В результате перезагрузки ВНЧС происходит опосредованная и отраженная ирритация и экстравазальная компрессия расположенной рядом очень важной рефлексогенной синокаротидной зоны (СКЗ), имеющей в своем составе богатую симпатическую и парасимпатическую иннервацию, связанную с сегментарными и надсегментарными отделами вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, может весьма существенно снижать качество и продолжительность жизни людей [5, 6, 7]. Это обстоятельство должно привлечь внимание организаторов и руководителей медицинской и социальной службы.

Механизм влияния жевательной резинки на вегетативную нервную систему опосредованно через повреждение СКЗ у людей может быть продемонстрирован иллюстрациями из стендового доклада, представленного на Всероссийском конгрессе стоматологов (Пермь, 2011), и проведением стресс-теста [8] у кардиологических больных.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния жевания жевательной резинки на вариабельность сердечного ритма.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 27 добровольцев 16–23-летнего возраста. Использовали жевательную резинку «Orbit». Длительность жевания составляла 5 минут. Производили регистрацию кардиоинтервалограмм (КИГ) во втором стандартном отведении электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-спектр» (ООО «Нейрософт», Иваново, 2001). Длительность регистрации кардиоинтервалограммы составляла 300 с. (не менее 512 интервалов RR). Ритмограмму регистрировали в исходном состоянии и сразу после завершения жевания жвачки. В дальнейшем рассчитывали временные стандартизированные характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.); среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс); стандартное отклонение разности последовательных RR-интервалов (RMSSD, мс); частота последовательных RR-интервалов с разностью более 50 мс (pNN50, %); амплитуда моды (АМо, %); индекс на-

пряжения (SI, усл. ед.); показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР, баллы). Условные обозначения показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) представлены в соответствии с международными стандартами оценки ВСР и используемыми ориентировочными нормативами [4]. Далее на основе проведения спектрального анализа ВСР рассчитывали и анализировали частотные параметры: общую мощность спектра (TP), мощности в высокочастотном (HF, 0,16–0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,05–0,15 Гц) и очень низкочастотном (VLF, < 0,05 Гц) диапазонах. Кроме того, вычисляли коэффициент LF/HF, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали при помощи пакета программ «STATISTICA 6». Осуществляли определение средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова ( $n > 30$ ). Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя независимыми группами использовали непарный t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

#### Результаты исследования

Исследование временных и спектральных показателей сердечного ритма до и после жевания жвачки «Аэроволны» показало следующее. После жевания жвачки выявлено умеренное уменьшение средней длительности интервалов с  $750 \pm 43$  мс до  $734,4 \pm 15,0$  мс. На снижение активности гуморального канала регуляции указывало уменьшение АМо (с  $40,4 \pm 4,4\%$  до  $35,2 \pm 1,28\%$ ). В то же время наблюдается смещение вегетативного баланса в сторону усиления симпатических влияний. На усиление симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции ритма сердца указывало увеличение значения вегетативного показателя ритма (с  $4,1 \pm 0,34$  усл. ед. до  $4,6 \pm 0,29$  усл. ед.).

На снижение напряженности указывает достоверное увеличение общей мощности спектра (с  $3329,1 \pm 607,9$  мс<sup>2</sup> до  $4088 \pm 687,5$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,034$ ). Как известно, общая мощность (TP) спектра отражает суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм [4]. Чем выше общая мощность спектра, тем более выражены адаптационные возможности организма [12, 19]. На усиление симпатических влияний в регуляции ритма сердца также указывает увеличение мощности спектра в LF-диапазоне (с  $509,5 \pm 114,11$  мс<sup>2</sup> до  $983 \pm 67,92$  мс<sup>2</sup>;  $p = 0,059$ ). Достоверно увеличивается доля LF-волн (с  $14,9 \pm 1,7\%$  до  $23,3 \pm 0,57\%$ ;  $p = 0,001$ ), а доля HF снижается (с  $77,4 \pm 4,13\%$  до  $71,01 \pm 0,56\%$ ;  $p = 0,02$ ). В настоящее время считается установленным, что HF-компонента спектра CP (0,15–0,4 Гц) связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль CP, тогда как LF-составляющая характери-



зует состояние симпатического отдела ВНС [13], и, в частности, системы регуляции сосудистого тонуса (активность вазомоторного центра). Кроме того, некоторыми авторами показано, что увеличение мощности LF-компоненты СР свидетельствует об улучшении барорефлекторной регуляции гемодинамики [12, 19]. На возрастание надсегментарных влияний в регуляции ритма сердца указывает и достоверное увеличение индекса централизации (с  $0,33 \pm 0,09$  усл. ед. до  $0,41 \pm 0,011$  усл. ед.;  $p=0,021$ ), свидетельствующее об усилении гуморально-метаболической активности. Кроме того, под влиянием УД отмечалась тенденция ( $p>0,05$ ) к изменению коэффициента симпатовагусного взаимодействия LF/HF. Отношение LF/HF смещается в сторону усиления парасимпатического отдела (с  $0,83 \pm 0,22$  до  $0,8 \pm 0,06$ ;  $p=0,036$ ). Известно, что динамика данного показателя свидетельствует об изменении баланса симпатического и парасимпатического компонента ВНС [4]. На изменение симпатовагусного баланса при жевании жевательной резинки также указывают изменения LF и HF, выраженные в нормализованных единицах. LF увеличивается с  $38,67 \pm 5,00$  до  $50,36 \pm 3,06$ ;  $p=0,067$  и HF уменьшается с  $578,57 \pm 5,87$  до  $47,56 \pm 3,04$ ;  $p=0,054$ .

Таким образом, под влиянием жевания жевательной резинки происходит изменение временных и спектральных показателей сердечного ритма, свидетельствующих об оптимизации состояния организма испытуемых.

*Изменение ВСП при жевании жевательной резинки в зависимости от доминирования отдела ВНС.*

При доминировании симпатического отдела ВНС (RRNN в исходном состоянии меньше 700,0 мс) после пяти минут жевания жвачки выявлено уменьшение длительности RRNN. На усиление симпатических влияний указывает уменьшение величины RMSSD с  $71,14 \pm 4,7$  мс до  $63,6 \pm 11,21$  мс. На усиление центральных влияний в регуляции ритма сердца указывает увеличение индекса напряжения (с 77,7 усл. ед. до  $103,2 \pm 40,8$  усл. ед.). Характерно достоверное увеличение доли LF в спектре сердечного ритма (с  $531,5 \pm 136$  мс<sup>2</sup> до  $944,4 \pm 281$  мс<sup>2</sup>;  $p=0,028$ ). VLF и HF изменяются недостоверно. При нормотоническом типе регуляции (RRNN в исходном состоянии в пределах 700,0–900,0 мс) достоверных изменений, невременных, несектральных показателей сердечного ритма не выявлено.

Таким образом, выявлены индивидуально-типологические различия ВСП волонтеров при жевании жевательной резинки при разном типе вегетативной регуляции этих испытуемых.

### Заключение

1. Полученные данные выявляют характерные закономерности изменения сердечного ритма в ответ на жевание жвачки, связанные с активацией симпатического отдела ВНС и усилением нейрогуморальных (надсегментарных) центров регуляции.

2. Выявлены различия ВСП при разном типе вегетативной регуляции при жевании жевательной ре-

зинки. При симпатическом типе регуляции наблюдается усиление симпатических и центральных влияний на сердечный ритм, а при нормотоническом варианте регуляции достоверных изменений в структуре сердечного ритма не происходит.

### Список литературы

1. Кадырова Е.В., Оборин Л.Ф., Сагитова Т.Г. Вариабельность сердечного ритма при жевании // Материалы международной научно-практической конференции «Роль физиологии в современном естествознании». Чита, 2007. С. 31–32.
2. Логатская Е.В. Изменения кровоснабжения жевательных мышц после использования жевательной резинки в различных режимах // Труды IX Стоматологической Ассоциации России. М., 2004. С. 373–375.
3. Логинова Н.К. Функциональная диагностика гипофункции жевательного аппарата и способы гнатодинамометрирования // Труды IX Стоматологической Ассоциации России. М., 2004. С. 351–353.
4. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. – Иванов: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.
5. Няшин Ю.И., Еловицова А.Н., Коркодинов Я.А., Никитин В.Н., Тотьмянина А.В. Взаимодействие зубочелюстной системы с другими системами человеческого организма в рамках концепции виртуального физиологического человека // Российский журнал биомеханики. 2011. Т. 15, № 3 (53). С. 8–26.
6. Оборин Л.Ф., Няшин Ю.И., Никитин В.Н., Райков А.В. О механизме влияния биомеханических стоматологических факторов на качество и продолжительность жизни людей // Российский журнал биомеханики. 2010. Т. 14, № 4 (50). С. 70–86.
7. Оборин Л.Ф., Спицин А.П., Новожилова Т.П., Миллер Т.Д. О механизме влияния функции жевания на церебральную и системную гемодинамику // Материалы VII симпозиума РНЦХ РАМН в кн. «Ультразвуковая, лучевая и функциональная диагностика». М., 2002. С. 348–353.
8. Оборин Л.Ф., Чудинов К.Ю., Михайловская Л.В. Стресс-тест повреждения рефлексогенной синокаротидной зоны // Материалы Всероссийского конгресса «Стоматология большого Урала. Профилактика стоматологических заболеваний». Пермь, 2009. С. 34–35.
9. Campbell H.A., Taylor E.W., Egginton S. Does respiratory sinus arrhythmia occur in fishes? // Biol Lett. 2005. Vol. 1. № 4. P. 484–487.
10. Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T., Boden-Albala B., Jacobs D.R.J., Papapanou P.N., Sacco R.L. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 2120–2125.
11. Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T., Boden-Albala B., Jacobs D.R., Sacco R.L., Papapanou P.N. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 576–582.
12. Heart rate variability. Standatds of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
13. Hess W.R. Diencephalon, autonomic and extrapyramidal functions. New York: Grune and Stratton, 1954.
14. <http://bit.ly/dlJVnK> (Дата обращения: 25.01.2012).
15. <http://consulting-stom.at.ua/index/0-25> (Дата обращения: 25.01.2012).
16. <http://dentalworld.ru/articles/44546/> (Дата обращения: 25.01.2012).
17. <http://www.dentalmechanic.ru/prophylaxis/chewing-gum> (Дата обращения: 25.01.2012).
18. Joshipura K.J., Hung H-C., Rimm E.B., Willett W.C., Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 47–52.

19. Richter D.W., Spyer K.M. Central regulation of autonomic functions / Cardiorespiratory control. New York: Oxford Univ. Press, 1990. P. 189–207.

20. Schillinger Th., Kluger W., Exner M., Mlekusch W., Sabeti S., Amighi J., Wagner O., Minar E., Schillinger M. Dental and periodontal status and risk of progression of carotid atherosclerosis: the inflammation and carotid artery risk for atherosclerosis study dental substudy // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 2271–2276.

#### Сведения об авторах

1. Спицин Анатолий Павлович – кафедра патофизиологии Кировской государственной медицинской академии. Россия, 610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112, e-mail: spitsinf@kirovvgma.ru.

2. Оборин Леонид Федорович – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера. Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, e-mail: oborinlf@mail.ru.

3. Никитин Владислав Николаевич – ассистент кафедры теоретической механики Пермского национального исследовательского политехнического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский пр., 29, e-mail: nikitinvladislav86@gmail.com.

УДК 613.63

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.В. Сапожникова,  
О.Л. Игнатова, В.Н. Шевнин

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОПРАВК ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭНТАЛЬПИИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОРОГОВ ОСТРОГО ДЕЙСТВИЯ, СРЕДНЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ С ЦЕЛЬЮ ЕДИНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

V.F. Trushkov, K.A. Perminov, V.V. Sapozhnikova,  
O.L. Ignatova, V.N. Shevnin

### IMPLICATION OF TOXICOLOGICAL CORRECTION METHOD FOR THE EVALUATION OF INTERCOMMUNICATION OF THE ENTHALPY OF CHEMICAL COMPOUNDS AND THRESHOLDS OF ACUTE ACTION OF MEDIUM- LETHAL TOXICITY WITH THE PURPOSE TO UNIFY HYGIENIC RATE OF CHEMICAL SUBSTANCES

*Кировская государственная  
медицинская академия*

При выполнении исследований определена связь термодинамических свойств и параметров токсичности химических веществ. Полученные данные использованы

для оценки токсичности и гигиенического нормирования химических соединений. Установлена связь энтальпии и токсичности химических соединений. При выполнении исследований проводилось ортогональное планирование эксперимента. Представлено уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм. Представлены перспективы определения токсичности и методология единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

**Ключевые слова:** производство, излучение, воздействие, токсичность, опасность, норма.

In carrying out investigations the connection between thermodynamic properties and parameters of chemical substances toxicity was determined. Obtained data was used to evaluate toxicity and hygienic rate of chemical compounds. It was found that there is a connection between enthalpy and toxicity of chemical compounds. During the following research, orthogonal planning of the experiment was carried out. Equation of united hygienic rate in combined, complex, conjunct influence on the organism is presented. Prospects of determination of toxicity and methodology of united hygienic rate setting in combined, complex, conjunct influence on the organism are presented.

**Key words:** production, irradiation, influence, toxicity, danger, rate.

#### Введение

Решение вопросов промышленной экологии представляет значительную актуальность в плане установления токсичности и гигиенического регламентирования химических соединений. В настоящее время немногочисленными исследованиями отмечена зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, типа и кратности химической связи. Представлен расчетный способ установления предельно допустимых концентраций органических веществ в воздухе рабочей зоны [2]. Изложены методические подходы определения некоторых параметров токсикометрии расчетным путем [3]. Излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды [4, 5]. Проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов [6]. Имеется ряд работ, характеризующих экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [7, 10]. В настоящей работе на основе анализа результатов среднесмертельных доз ( $LD_{50}$ ), среднесмертельных концентраций ( $LC_{50}$ ), порогов острого действия ( $Li_{mac}$ ) и сопоставления их с данными энтальпии делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью веществ и их термодинамическими характеристиками. При этом данные токсикологических исследований на животных, пороги острого действия, показатели термодинамических свойств веществ, материалы исследований у работающих в условиях производства положены в основу единого гигиенического нормирования химических соединений при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм [9].

Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи энтальпии и токсичности химических соединений для последующего гигиенического нормирования.

### Материалы и методы исследования

С целью единого гигиенического нормирования проведены многочисленные серии токсикологических исследований на лабораторных животных разнообразных химических веществ, их парных сочетаний (A+B) в остром, подостром экспериментах ингаляционно, перкутанно в условиях дополнительного влияния физического фактора – ультрафиолетового излучения, проведен учет биологического эффекта при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

При постановке экспериментальных исследований и оценке полученных результатов в проводимой работе наряду с использованием метода ортогонального планирования факторного эксперимента вводились дробные реплики, насыщенные факторные планы, учитывались материалы планирования эксперимента на диаграммах «состав-свойство» [1, 8]; использовались метод Гаусса, а также методики его усовершенствования – импульсный, полиномиальный методы [11, 12].

В ходе проводимых исследований для оценки взаимосвязи токсичности и термодинамических свойств определялись и учитывались физико-химические свойства веществ. С учетом энтальпии ( $\Delta H$ ) исходных химических соединений осуществлялось введение поправок на удлинение углеводородной цепи, замещение простых связей двойными или тройными и т.п.

#### Ход расчета:

1. Выбирается основное вещество, из которого путем минимального количества замещений можно получить искомое соединение.

2. Последовательным введением групп  $-CH_3$  строится углеродный скелет, учитывая, что введение заместителей возможно только взамен групп  $-CH_3$ . На каждую введенную или замещенную группу  $-CH_3$  вводят поправки, соответствующие табличной величине (коэффициентам  $a, b, c$  уравнения  $C_p = a+bt+ct^2$ ;  $\Delta H^0$ ) основного вещества.

3. При введении поправок учитывают:

*первичное замещение*, то есть введение одной группы  $-CH_3$  вместо атома водорода у данного атома углерода основного вещества;

*вторичное замещение* – введение второй или последующих групп  $-CH_3$  у одного и того же атома углерода.

При проведении расчетов необходимо учитывать типовые числа (т.е. с каким количеством углеродных групп соединен атом) для атома углерода, где происходит замещение (A) и для соседнего атома (B). Если соседних атомов несколько, то берется максимальное значение.

Группа	$CH_3$	$-CH_2$	$-CH$	$-C$	В ароматическом или нафталиновом кольце
Типовое число	1	2	3	4	5

В случае эфиров, для соседнего атома  $B=0$ .

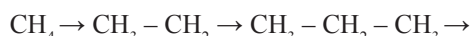
4. После построения углеродного скелета замещают связи и вводят поправки.

5. Замещают группы  $-CH_3$  другими группами и вводят поправки.

*Пример: вычислить  $\Delta H$  для бутанола*

$$A = 1 \quad A = 1$$

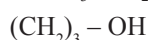
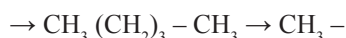
$$B = 1 \quad B = 2$$



первичное

замещение

$$\Delta H = -17,9 \quad \Delta H = -2,2 \quad \Delta H = -4,5 \quad \Delta H = -5,2$$



$$\Delta H = -5,2 \quad \Delta H = -32,7$$

$$\Delta H^{расч.} = \Delta H^0 + \sum \Delta H = -17,9 - 2,2 - 4,5 - 5,2 -$$

$$-5,2 - 32,7 = -67,70; \Delta H^{эксп.} = -67,89$$

Высокая сходимость данных определена для многих других соединений: ацетон, метиламин, этилбензол, стирол и др.

В величины соответствующих свойств вводят поправки на удлинение углеводородной цепи, замещение простых связей двойными или тройными и т.п.

В проводимой работе для использования взаимосвязи токсичности веществ и термодинамических свойств (энтальпии) использовался метод токсикологических поправок, включающий строгую последовательность: определение исходных веществ в гомологических рядах соединений; введение поправок на замещение атомов водорода группами  $-CH_3$  с учетом типовых чисел атомов углерода; введение поправок на двойные и тройные связи; введение поправок на группы-заместители.

Величины соответствующих поправок были определены на основе анализа данных по среднесмертельным дозам соответствующих химических соединений с последующим учетом среднесмертельной токсичности, порогов острого действия с величиной термодинамической поправки.

### Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследований определены данные энтальпии с учетом среднесмертельных доз исходных химических веществ. Результаты представлены в таблице 1.

Определены токсикологические поправки для оценки взаимосвязи энтальпии и биологической активности химических соединений (таблицы 2, 3, 4, 5).



Таблица 1

## Свойства исходных веществ в гомологических рядах

Вещество	$\Delta H_{\text{МОЛЬ}}^{\text{ккал}}$	$\Delta \text{ЛД}_{50}, \text{ г/кг}$
Метан	-17,9	0,80*
Бензол	19,8	5,60
Нафталин	36,3	0,490
Метиламин	-6,7	0,10
Диметиламин	-6,6	0,316
Триметиламин	-10,9	0,500
Диметиловый эфир	-46,0	2,76
Формаид	-49,5	3,10

\* – экстраполированное значение.

Таблица 2

Поправки на первичное замещение водорода группами  $-\text{CH}_3$ 

Основное соединение	$\Delta H_{\text{МОЛЬ}}^{\text{ккал}}$	$\Delta \text{ЛД}_{50}, \text{ г/кг}$
Метан	-2,2	+0,1 <sup>х</sup>
Бензол и нафталин: Первое замещение	-4,5	+1,4
Второе: орто мета пара	-6,3 -6,5 -8,0	0 -0,16 +0,26
Третье:	0	-0,053
Метиламин	-5,7	+1,70
Диметиламин	-6,3	+0,17
Триметиламин	-4,1	0
Формаид	-9,0	+0,50

х – экстраполированное значение (А).

Таблица 3

Поправки на вторичное замещение водорода группами  $-\text{CH}_3$ 

Типовые числа		$\Delta H_{\text{МОЛЬ}}^{\text{ккал}}$	$\Delta \text{ЛД}_{50}, \text{ г/кг}$
А	В		
1	1	-4,5	+1,7
	2	-5,2	+1,1
	3	-5,5	-2,0
	4	-5,0	+1,4
	5	-6,1	-3,5
2	1	-6,6	-1,34
	2	-6,8	-1,26
	3	-6,8	-1,26
	4	-5,1	-2,5
	5	-5,8	-2,1
3	1	-8,1	+2,26
	2	-8,0	+2,26
	3	-6,9	+1,10
	4	-5,7	0,03
	5	-9,2	1,8
Замена водорода в простых и сложных эфирах		7,0	+2,26
Замена водорода в кислоте с образованием сложного эфира		9,5	+2,7

Таблица 4

## Поправки на замещение простых связей сложными

Тип связи и типовые числа атомов А – В	$\Delta H_{\text{МОЛЬ}}^{\text{ккал}}$	$\Delta \text{ЛД}_{50}, \text{ г/кг}$
1=1	32,8	+1,18
1=2	30,0	-1,34
1=3	28,2	-0,90
2=2	28,0	-0,225
2=3	26,7	+0,20
3=3	25,5	+0,07
Поправка на сопряженные двойные связи	-3,8	0
1=1	74,4	+1,67
1=2	69,1	-2,15
2=2	65,1	+0,39
Поправка на двойную связь, смежную с ароматическим кольцом	-5,1	-1,65
Поправка на изомерию: 2=2 цис 2=2 транс	28,4 27,5	0 0

Таблица 5

Поправки на группы, замещающие  $-\text{CH}_3$ 

Группа	$\Delta H_{\text{МОЛЬ}}^{\text{ккал}}$	$\Delta \text{ЛД}_{50}, \text{ г/кг}$
– Вч в ароматических первый у данного атома углерода дальнейший в алифатических	10,0 10,0 10,0	-5,2 -0,55 -0,12
– CN	39,0	-2,50
– COOH в ароматических алифатических	-87,0 -87,0	-2,9 -1,23
– $\text{C}_6\text{H}_5$	32,3	-4,8
– Сг для первого у данного атома Последующих	0 4,5	в аром. +0,10 в жирн. +1,0 +2,4
– Р	-35,0	+0,10
– Иод	24,8	-0,73
– $\text{NH}_2$ в ароматических в жирных	12,3 12,3	+0,35 -0,80
– $\text{NO}_2$ в ароматических 1-й и 2-е (пара, мета) и также в жирных орто-положение последующие «о» (альдегид) «о» (кетон)	1,2 1,2 1,2 -12,9 -13,2	-6,02 -5,4 -0,09 +0,33 +0,03
– OH в жирных 1-й в ароматических 2-й мета, пара положение 2-й орто положение	-32,7 -32,7 -32,7 -47,7	-0,4 -6,57 +0,30 -0,34

На основе анализа 108 веществ определены:

*зависимость № 1 – особо ядовитые вещества:*

описывает свойства веществ, в которых в качестве концевых групп содержатся группы  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $C\ell$  (одна или несколько), амины жирного ряда с небольшим числом углеродных атомов. Кроме того, описываются свойства веществ, в которых гидроксильная группа присоединена непосредственно к радикалу – углеводородному, фенильному и др. Высокая токсичность этих соединений определяется высоким полярным эффектом;

*зависимость № 2 – сильноядовитые вещества:* описывает свойства амидов, кетонов, спиртов, нафталин-производных, а также сложных эфиров, аминов и эфиров с большими радикалами и веществ, у которых кислотная, альдегидная, органическая полярная (акриловая или иная подобная) группа присоединена непосредственно к метильному, фенильному или иному подобному радикалу. Полярный эффект в этой группе выражен слабее;

*зависимость № 3 – среднеядовитые вещества:* описывает свойства бензола, толуола, альдегидов, кислот с большими радикалами, производных этиленгликоля, метакриловой кислоты и др. Здесь влияние полярного эффекта еще слабее, – в основном, за счет больших радикалов;

*зависимость № 4 – малоядовитые вещества:* описывает свойства диоксидов, высших спиртов, фреонов, а также производных – себаценовой и других тяжелых органических кислот. В этих веществах полярный эффект почти незаметен из-за больших радикалов и слабости (или отсутствия) электроотрицательных групп. В этот же ряд попадают галогенопроизводные кислот – в них конкурируют заместители, и электронная плотность оттягивается в противоположных направлениях, что значительно снижает токсичность соединений.

Ниже приводим имеющуюся связь и численные значения коэффициентов параболических формул.

*Взаимосвязь среднесмертельной токсичности и данных энthalпии при поступлении веществ пероральным путем.*

$LD_{50} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$ , где  $LD_{50}$  – среднесмертельная доза в г/кг.

*Значение коэффициентов a, b, c при определении  $LD_{50}$*

Зависимости	a	b	c
1	$6,8683 \cdot 10^{-5}$	$4,4738 \cdot 10^{-3}$	$4,8705 \cdot 10^{-1}$
2	$2,0990 \cdot 10^{-4}$	$2,5188 \cdot 10^{-2}$	1,7432
3	$2,9783 \cdot 10^{-4}$	$3,5364 \cdot 10^{-2}$	4,7830
4	$7,3880 \cdot 10^{-5}$	$-3,5335 \cdot 10^{-3}$	8,7014

*Взаимосвязь среднесмертельной токсичности и данных энthalпии при поступлении веществ ингаляционным путем.*

$LK_{50} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$ , где  $LK_{50}$  – среднесмертельная концентрация в мг/л. Учитываются зависимости № 1, 2, 3. Зависимость № 4 (малоядовитые вещества) при ингаляционном воздействии не выявлена в силу малой токсичности соединений.

*Значение коэффициентов a, b, c при определении  $LK_{50}$*

Зависимости	a	b	c
1	$1,7652 \cdot 10^{-3}$	$2,0971 \cdot 10^{-2}$	0,1021
2	$6,8509 \cdot 10^{-3}$	$-6,3052 \cdot 10^{-1}$	12,3121
3	$1,0732 \cdot 10^{-3}$	$2,4060 \cdot 10^{-1}$	59,8154

Установлены взаимосвязь порога острого действия ( $Lim_{ac}$ ) и данных энthalпии, определены коэффициенты a, b, c для каждой из четырех зависимостей:

$$Lim_{ac} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$$

*Значение коэффициентов a, b, c при определении  $Lim_{ac}$*

Зависимости	a	b	c
1	$3,1148 \cdot 10^{-5}$	$7,6563 \cdot 10^{-4}$	$8,7814 \cdot 10^{-3}$
2	$2,0123 \cdot 10^{-5}$	$3,0035 \cdot 10^{-3}$	$1,2750 \cdot 10^{-1}$
3	$1,4117 \cdot 10^{-5}$	$3,0327 \cdot 10^{-3}$	1,0344
4	$1,3130 \cdot 10^{-5}$	$8,5323 \cdot 10^{-4}$	2,7216

Определены взаимосвязь и соответствующие коэффициенты a, b, c уравнения математического анализа установления предельно-допустимых концентраций веществ в воздухе рабочей зоны:

$$ПДК_{p.z.} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$$

*Значение коэффициентов a, b, c при определении  $ПДК_{p.z.}$*

Зависимости	a	b	c
1	$8,4775 \cdot 10^{-6}$	$-2,734 \cdot 10^{-3}$	0,2499
2	$2,2171 \cdot 10^{-4}$	$1,6650 \cdot 10^{-2}$	1,3001
3	$1,04 \cdot 10^{-4}$	$8,3743 \cdot 10^{-3}$	10,7934
4	$1,03 \cdot 10^{-5}$	$-2,984 \cdot 10^{-4}$	16,7052

Следует отметить значительное соответствие экспериментально обоснованных уровней токсичности, гигиенических нормативов химических соединений и определенных расчетным путем.

Использование зависимостей для прогнозирования токсичности и гигиенического нормирования изолированных веществ:

*Пример расчета № 1*

Анализируемое соединение – толуол. Зависимость № 3 (среднеядовитые вещества)  $\Delta H = +15,30$  ккал/моль.

1. По зависимости  $\Delta H \div LD_{50}$ :

$$LD_{50} = 2,9783 \cdot 10^{-4} \cdot (H)^2 + 3,5364 \cdot 10^{-2} \cdot (H) + 4,7830 = 5,393 \text{ г/кг}$$

(Для сравнения:  $LD_{50}^{экспер} = 5,0 \div 7,0$  – по экспериментальным данным проводимых ранее исследований).

2. По зависимости  $\Delta H \div LK_{50}$ :

$$LK_{50} = 1,0732 \cdot 10^{-3} \cdot (H)^2 + 2,4060 \cdot 10^{-1} \cdot (H) + 59,8154 = 63,147 \text{ мг/л}$$

(Для сравнения экспериментальная величина: 68 мг/л).

3. По зависимости  $\Delta H \div Lim_{ac}^{ингал}$ :

$$Lim_{ac}^{ингал} = 1,4117 \cdot 10^{-5} \cdot (H)^2 + 3,0327 \cdot 10^{-3} \cdot (H) + 1,0344 = 1,084 \text{ мг/л}$$

(Для сравнения экспериментально:

$$Lim_{ac}^{ингал} = 1,00 \div 5,00).$$

4. По значению  $\text{Lim}_{ac}^{\text{ингал}}$  определена величина порога острого действия при перкутанном воздействии:

$$\text{Lim}_{ac}^{\text{перкут}} = 2,4525 \cdot \text{Lim}_{ac}^{\text{ингал}} + 2,2563 = 4,9148 \text{ мг/см}^2$$

(Для сравнения, экспериментальная величина равняется 5,00 мг/м<sup>3</sup>).

По зависимости  $\Delta H \div \text{ПДК}_{p.3}$ :

$$\text{ПДК}_{p.3} = 1,04 \cdot 10^{-4} \cdot (H)^2 + 8,3743 \cdot 10^{-3} \cdot (H) + 10,7934 = 11,3 \text{ мг/м}^3$$

(Для сравнения – расчетные данные по другим физико-химическим свойствам находятся в пределах 10,8 и 50,0 мг/м<sup>3</sup>). Необходимо отметить, что толуол обладает не столько общетоксическим, сколько наркотическим действием.

*Пример расчета № 2*

N,N-диэтиламин моно-N-бутиловый эфир фталевой кислоты (ДЭБФК). Относится к группе № 3 – среднеядовитые вещества.

$$\Delta H = -131,9 \text{ ккал/моль}; t_{\text{пл.}} = 10,2^{\circ}\text{C}; t_{\text{кип.}} = 286^{\circ}\text{C}; M = 277$$

По номографической формуле зависимости № 3 с учетом данных энтальпии определяется ориентировочно-безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны.

$$\text{ОБУВ} = 1,04 \cdot 10^{-4} \cdot (-131,9)^2 + 8,3743 \cdot 10^{-3} \cdot (-131,9) + 10,7934 = 11,49 \text{ мг/м}^3$$

Для сравнения, ОБУВ, установленный экспериментальным путем для данного вещества, составляет 11,5 мг/м<sup>3</sup>. Ошибка результатов при применении разработанного метода минимальна (0,08%). Метод обеспечивает высокую сходимость расчетных и экспериментальных данных для сложных веществ с разветвленной структурой, большой молекулярной массой и может быть применен для определения  $\text{ПДК}_{p.3}$ .

*Пример расчета № 3*

Фенол. Относится к группе № 1 – особо ядовитые вещества.

$$\Delta H = -17,4 \quad t_{\text{пл.}} = 41^{\circ} \quad t_{\text{кип.}} = 182^{\circ} \quad M = 94$$

По номографической формуле с учетом данных энтальпии:

$$\text{ОБУВ} = 8,4775 \cdot 10^{-6} \cdot (-17,4)^2 - 2,734 \cdot 10^{-3} \cdot (-17,4) + 0,2499 = 0,301 \text{ мг/м}^3$$

По ранее принятым формулам математического анализа:

$$\text{ПДК}_{p.3}(t_{\text{кип.}}) = 0,567 \text{ мг/м}^3,$$

$$\text{ПДК}_{p.3}(t_{\text{пл.}}) = 1,910 \text{ мг/м}^3.$$

Для сравнения нормативные данные  $\text{ПДК}_{p.3}$  – 0,3 мг/м<sup>3</sup>. Как видно, расхождение данных при использовании разработанного способа отсутствует. При применении ранее принятых формул расчета отличие результатов превышает 6,3 раза (в ходе расчетов необходимо введение дополнительных поправок).

Метод определения гигиенических нормативов веществ в воздухе рабочей зоны на основе энтальпии обеспечивает высокое соответствие расчетных данных и результатов, полученных при экспериментальных исследованиях, позволяет более точно определять токсичность и допустимые уровни химических соединений.

В ходе выполнения исследований по единому гигиеническому нормированию химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм с учетом порогов острого действия, термодинамических свойств проведено изучение системы действующих факторов: триэтиленгликольдиметакрилата (ТГМ-3), диметакрилат-бис-этиленгликольфталата (МГФ-1) ингаляционно и перкутанно в сочетании с УФ-излучением в условиях производства. Ставится задача: определить допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны ( $C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал}}$ ). Определение по лимитирующему показателю: «активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови». Оба вещества относятся к третьей группе. Действует УФ-излучение. Коэффициенты импульсного полинома для веществ третьей группы:

$$a_{\text{ингал.}} = 9,6 \quad a_{\text{перкутан.}} = 8,1.$$

$$\text{Для УФ-излучения } a_{\text{УФ}} = 6,9.$$

Определяется поправочная функция для активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови. Уравнение полинома приобретает вид:

$$4,99 = 9,6x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан}} + 9,6x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан}} + 6,9x_{\text{УФ}} - 934,23(\Sigma x)^2 + 219,63(\Sigma x).$$

$$\text{где } \Sigma x = x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал}} + x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан}} + x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал}} + x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан}}.$$

$$4,99 = 9,6 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + 9,6 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} + 6,9 \frac{d_{\text{УФО}}}{\text{Lim}_{ac, \text{УФО}}} - 934,23 \left( \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right)^2 + 219,63 \left( \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{ac, \text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right).$$



Вводя в уравнение все известные величины по данным острых опытов:

$$\begin{aligned} \lim_{ас.МГФ-1}^{перкутан} &= 7,60 \text{ мг/см}^2; & \lim_{ас.МГФ-1}^{ингал} &= 2,18 \text{ мг/л}; \\ \lim_{ас.ПГМ-3}^{перкутан} &= 6,25 \text{ мг/см}^2; & \lim_{ас.ПГМ-3}^{ингал} &= 1,31 \text{ мг/л}; \\ \lim_{ас.}^{УФО} &= 6,48 \text{ Вт/м}^2, \end{aligned}$$

с учетом фактических уровней действующих производственных факторов:

$$\begin{aligned} C_{ПГМ-3}^{ингал} &= 2,91 \text{ мг/м}^3; & C_{ПГМ-3}^{перкутан} &= 0,012 \text{ мг/см}^2; \\ C_{МГФ-1}^{перкутан} &= 0,015 \text{ мг/см}^2; & d_{УФО} &= 0,009 \text{ Вт/м}^2, \end{aligned}$$

проводится определение допустимой концентрации ( $C_{МГФ-1}^{ингал}$ ) в воздухе рабочей зоны путем решения уравнения математического анализа на уровне 11,22 мг/м<sup>3</sup>. Эта концентрация близка к недействующему уровню, определяемому опытным путем (4,83 мг/м<sup>3</sup>), она является закономерно более низкой, чем при изолированном воздействии (26,5 мг/м<sup>3</sup>).

Учитывая, что в ходе проводимых исследований коэффициенты импульсных полиномов по большинству физиологических показателей были определены более низкими для системы веществ, обладающих только общетоксическим действием в сочетании с физическим фактором, и принимая во внимание основной лимитирующий критерий – активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови, для которой значения полиномиальных коэффициентов были наиболее близкими, рекомендовано осуществлять определение допустимых уровней новых химических веществ в бинарных смесях и физических факторов в условиях производства по уравнению единого гигиенического нормирования:

$$\begin{aligned} &9,6x_{вещ.А}^{ингал} + 8,1x_{вещ.А}^{перкутан} + 9,6x_{вещ.Б}^{ингал} + 8,1x_{вещ.Б}^{перкутан} + \\ &+ 6,9x_{физич.возд-я} - 934,23(\sum x^{ингал} + \sum x^{перкутан})^2 + \\ &+ 219,63(\sum x^{ингал} + \sum x^{перкутан}) = 4,99 \end{aligned}$$

### Выводы

1. Установлена взаимосвязь показателей токсичности веществ, среднесмертельных доз, концентраций, порогов острого действия и данных термодинамических свойств – энтальпии химических соединений.

2. Данные энтальпии химических веществ использованы для определения среднесмертельной токсичности, пороговые уровни острого воздействия химических соединений и физических факторов применены на основе импульсного полиномиального метода для единого гигиенического нормирования действующих факторов производственной среды при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

### Список литературы

1. Адлер Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Маркова Е.В., Грановский Ю.В. // М.: «Наука», 1971. 82 с.
2. Голубев А.А. Расчетный способ установления ориентировочных ПДК органических веществ в воздухе рабочих помещений / Люблина Е.И. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1962. № 4. С. 26–32.
3. Заева Г.Н. Расчетное определение некоторых параметров токсикометрии. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений // Материалы III Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены и токсикологии в связи с химизацией народного хозяйства. Киев. 1965. С. 96–103.
4. Кротов Ю.А. Применение расчетных методов для установления ориентировочных максимально разовых ПДК атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. 1971. № 12. С. 8–12.
5. Кротов Ю.А. Использование среднесмертельных концентраций вредных веществ для ориентировочного нормирования атмосферных загрязнений // Здравоохранение Туркменистана. 1972. № 4. С. 45–46.
6. Люблина Е.И. О связях физико-химических свойств углеводородов с их токсичностью // Гигиена и санитария. 1969. № 7. С. 20–25.
7. Перминов К.А. Экспрессное определение гигиенических нормативов по данным энтальпии химических соединений // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 138–140.
8. Пулькин С.П. Вычислительная математика / Никольская М.Н., Дьячков Л.С. // М.: «Просвещение», 1980. 126 с.
9. Трушков В.Ф. Материалы исследований и уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Ежегодник медицинских инноваций, Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 179–182.
10. Трушкова В.В. Материалы по экспрессному определению токсичности химических веществ на основе их термодинамических свойств // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 183–185.
11. Эберт К. Компьютеры. Применение в химии / Эдерер Х. // М.: «Мир», 1978. 175–178 с.
12. Scheffe H. The Simplex-Centroid Design for experiments with mixtures. / I.Roy. Stat. Soc.–Ser.B. 1963. 25. № 2. 235 p.

### Сведения об авторах

1. Трушков Виктор Федорович – заведующий кафедрой гигиены, д.м.н., профессор ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: trushkov@kirovgma.ru, тел.: (8332) 37-48-70 (ответственный за переписку).
2. Перминов Константин Аркадиевич – старший преподаватель кафедры гигиены ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: perminov@kirovgma.ru.
3. Сапожникова Вера Викторовна – клинический интерн ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России.
4. Игнатова Оксана Леонидовна – аспирант кафедры гигиены ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России.
5. Шевнин Владимир Николаевич – директор оздоровительного центра NEWAYS.

УДК 612.014.462.1

А.В. Крысова<sup>1</sup>, В.И. Циркин<sup>2</sup>, А.А. Куншин<sup>1</sup>

## РОЛЬ АКВАПОРИНОВ В ТРАНСПОРТЕ ВОДЫ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.V. Krysova<sup>1</sup>, V.I. Tsirkin<sup>2</sup>, A.A. Kunshin<sup>1</sup>

## ROLE OF AQUAPORINS IN TRANSPORT OF WATER THROUGH BIOLOGICAL MEMBRANES (REVIEW)

<sup>1</sup>Вятский государственный  
гуманитарный университет<sup>2</sup>Казанский государственный  
медицинский университет

В обзоре дается представление об аквапоринах – т.е. о белках, участвующих в трансмембранном транспорте воды (их классификация, органная локализация, строение, механизм переноса воды, соли ртути и другие ингибиторы аквапорин, влияние БАВ на экспрессию и транслокацию аквапорин и роль в развитии заболеваний).

**Ключевые слова:** аквапорины, вода, ртуть, эритроциты.

The following review is devoted to aquaporins or proteins involved in transmembrane water transportation (classification, organ localization, structure, mechanism for the transport of water, salts of mercury and other inhibitors of aquaporins, the effect of biologically active substances on the expression and translocation of aquaporins and its role in disease development).

**Key words:** aquaporins, water, mercury, erythrocytes.

### Введение

Аквапорины (AQP), или мембранные водные каналы, были открыты Питером Огрэем (Peter Agre) в 90-х годах в опытах с овцитами шпорцевой лягушки *Xenopus*, в связи с чем в 2003 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии [5, 8]. В настоящее время появилось большое число работ, касающихся строения, локализации и функции аквапорин.

### Классификация аквапорин

Они обнаружены во всех клетках внутренних органов, крови и мозга и по своему строению и функциям разделяются на 13 групп, обозначаемых как *AQP0*, *AQP1*, ..., *AQP12* [5, 29, 34, 65, 73, 77, 86]. Каждая клетка имеет свой набор аквапорин, который определяется эволюцией органа и его функцией, но в целом аквапорины предназначены для трансмембранного транспорта воды по осмотическому градиенту [5, 16, 29, 34, 61, 65, 73, 77, 86]. Таким образом, проницаемость для воды зависит напрямую от

числа аквапорин в мембране [86]. Часть аквапорин помимо воды транспортируют глицерол, в связи с чем они получили название акваглицеропорин [5, 51, 63, 65, 74]. Отдельные аквапорин помимо воды могут транспортировать аммиак [7] и другие мелкие молекулы [5].

### Локализация аквапорин

Набор аквапорин в различных клетках неодинаков. Первоначально в нашем обзоре мы рассмотрим данные о локализации каждого из аквапорин в отдельности, а потом попытаемся рассмотреть их локализацию в зависимости от органа или от системы.

*Аквапорин-0*, или *AQP0*, или белок *MIP 26*, находится в хрусталике и является единственным известным аквапорин, который участвует в формировании соединений мембран в условиях *in vivo* [31, 25, 28].

*Аквапорин-1*, или *AQP1*, или белок *28 кДа*, или белок *CHIP28*, находится в эритроцитах и проксимальных канальцах почек [61, 81], а также в эндотелии микрососудов легких [69] и дыхательных путей [57], в эндотелии кровеносных сосудов [32, 79], в эндотелии лимфатических сосудов [5], в эндотелиоцитах желчного пузыря [32], в междольковых протоках поджелудочной железы [22] и в ацинозных клетках поджелудочной железы [14], в клетках брюшины [48], в хориоидальных сплетениях головного мозга [32], в различных участках глаза [32], в кортневом органе и в преддверии улитки [64].

*Аквапорин-2*, или *AQP2*, находится в собирательных трубках почки [23], в эпителии выносящих артериол [70], кортневом органе [70].

*Аквапорин-3*, или *AQP3*, или акваглицеропорин, пропускающий воду и глицерин, выявлен в эритроцитах [87], в почечной лоханке [54] и других структурах почки [81], а также в эпителии мочевого пузыря, уретры, полости рта, пищевода, желудка, тонкой кишки, толстого кишечника, полости носа [54], эпителии трахеи и легких [57], в эпендиме головного мозга [52], в разных тканях глаза [30], в кортневом органе [35].

*Аквапорин-4* (*AQP4*) обнаружен в собирательных трубках почек [69], в эпителии верхних дыхательных путей [57, 69], в нейронах гипоталамуса [69], в эпендиме желудочков и водопровода мозга [69], в астроцитах головного мозга [60, 87], в стволовых клетках ЦНС [47], в цилиарном теле [31], в клетках Мюллера [30], в сарколемме скелетных быстрых мышечных волокон [44, 77], в париетальных клетках желудка [5], в перехватах Ранье [88] и в кортневом органе [5]. Высказаны положения о том, что *AQP4* в нейронах гипоталамуса, синтезирующих вазопрессин, выполняет функцию осморцептора [69], а в глазном яблоке – функцию регулятора внутриглазного давления [31]. По мнению Papadopoulos M., Verkman A. [60], находящийся в астроглии, особенно в гематоэнцефалическом барьере и гема-

тоспинномозговом барьере, *AQP4* регулирует мозговой водный баланс, миграцию астроцитов и передачу нервного сигнала; при снижении содержания *AQP4* уменьшается вход воды в мозг, что снижает мозговой отек, вызванный действием цитотоксических агентов (водная интоксикация, фокальная ишемия, менингиты).

*Аквапорин-5 (AQP5)* обнаружен в слюнных железах [57], альвеолярном эпителии [57, 69], в железах желудка и двенадцатиперстной кишки [55], роговице глаза [30].

*Аквапорин-6 (AQP6)* обнаружен в собирательных трубках почки [82].

*Аквапорин-7 (AQP7)*, или акваглицеропорин, находится в проксимальном канальце почек [40], в кортиевом органе [35], в сперматозоидах [3] и в адипоцитах [46].

*Аквапорин-8 (AQP8)* находится в проксимальном канальце почек [21], слюнных железах, в эпителии тонкого кишечника, в миоэпителиальных клетках дыхательных путей, в семявыносящем протоке [21], в поджелудочной железе [3], в стволовых клетках ЦНС [47].

*Аквапорин-9 (AQP9)*, или акваглицеропорин, находится в гепатоцитах печени и клетках Лейдига яичка, астроцитах головного мозга [88], в лейкоцитах [72], в кортиевом органе [35], в бокаловидных клетках пищеварительного тракта [59] и в плаценте [53].

*Аквапорин-10 (AQP10)*, или акваглицеропорин, находится в эпителии тонкого кишечника [56].

*Аквапорин-11 (AQP11)*, или акваглицеропорин, находится в клетках Пуркинье головного мозга, проксимальном канальце почек, печени и яичках [26, 36].

*Аквапорин-12 (AQP12)* обнаружен в клетках поджелудочной железы [39].

Очевидно, что в дальнейших исследованиях будет дано более детальное описание локализации всех видов аквапоринов.

*Органная особенность локализации аквапоринов.* Обобщение данных литературы позволяет говорить об органной особенности экспрессии соответствующих видов аквапоринов.

В почках выявлено 5 видов аквапоринов (*AQP1*, *AQP2*, *AQP3*, *AQP4* и *AQP6*) [23, 54, 61, 69, 81, 82]. Сообщается [3, 4], что аквапорин-1 (*AQP1*) экспрессируется в апикальной и базолатеральной мембране клеток проксимального канальца нефрона и нисходящей тонкой части петли Генле, формируя каналы с высокой проницаемостью для воды. У плода экспрессия *AQP1* происходит со второго триместра беременности, но полной экспрессии этот водный канал достигает после рождения. Это позволяет почке концентрировать мочу. *AQP2* главных клеток собирательных трубок транслируется в апикальную мембрану под влиянием вазопрессина. За счет этого аквапорина увеличивается реабсорбция воды из просвета трубок в межклеточное пространство, т.е. возрастает реабсорбция воды. *AQP3* и *AQP4* расположены в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок, они способствуют пере-

ходу воды в интерстиций. *AQP6* содержится во внутриклеточных везикулах клеток проксимального канальца и во вставочных клетках собирательных трубок. Таким образом, разнообразие аквапоринов в почке обусловлено тем, что каждый участок нефрона выполняет специфическую функцию.

В головном мозге определяются *AQP1* [32], *AQP3* [52], *AQP4* [60, 88], *AQP9* [88], *AQP11* [26].

В органах зрения экспрессируется несколько форм аквапоринов *AQP0* [25, 31], *AQP1* [32], *AQP4* [31] и *AQP5* [30].

Во внутреннем ухе обнаружены мРНК шести аквапоринов – *AQP1* [64], *AQP2* [70], *AQP3* [35], *AQP4* [5], *AQP7* [35] и *AQP9* [35].

В пищеварительной системе выделены *AQP1* [14], *AQP3* [54], *AQP4* [5], *AQP5* [55], *AQP8* [21], *AQP9* [59], *AQP10* [56], *AQP11* [26], *AQP12* [39].

В органах дыхания находятся *AQP1* [69], *AQP3* [57], *AQP4* [57], *AQP5* [69] и *AQP8* [21].

В скелетных мышцах находятся 4 аквапорина – *AQP1* [5], *AQP3* [5], *AQP4* [44, 77], *AQP7* [5].

В эритроцитах находятся *AQP1* [61, 86], *AQP3* [13, 14, 63, 81, 87]. Показано, что в эритроцитах человека *AQP1* находится вне связи с *AQP3* (акваглицеропорин) [14]. *AQP3* служит преимущественно для транспорта глицерола, а не для транспорта воды [81]. В каждом эритроците находится до 120–160 тыс. молекул *AQP1* [18].

Первоначально считалось, что аквапорин-1 или белок 28 кДа, тесно связанный со скелетом мембраны, в частности, со спектрином, является белком, напоминающим резус-фактор. Однако наличие *AQP1* в эритроцитах животных, т.е. не имеющих резус-фактора, позволило говорить о том, что *AQP1* является самостоятельным белком [68]. По сравнению с взрослыми людьми, у плодов во втором и третьем триместре эритроциты человека содержат меньше *AQP1* ( $0,72 \pm 0,12$  и  $0,94 \pm 0,22$  против  $1,18 \pm 0,11$ ), и поэтому у них ниже осмотическая проницаемость для воды  $-0,029$  и  $0,026$  против  $0,037$  см/с [9]. По мнению ряда авторов [3, 4], *AQP1*, уровень которого в эритроцитах возрастает после рождения одновременно с формированием способности почки концентрировать мочу, способствует регидратации эритроцитов, обезвоженных в гипертонической среде капилляров мозговой части почки.

В репродуктивной системе женщины выделены шесть видов аквапоринов, в том числе *AQP1* [24, 51, 67], *AQP3* [51], *AQP4* [51], *AQP5* [51], *AQP8* [51, 67, 78] и *AQP9* [51, 53, 67].

По данным Gannon B. et al. [24], *AQP1* находится в миоцитах матки, фаллопиевых труб и влагалища. В фаллопиевых трубах *AQP1* преимущественно выявляется во внутреннем продольном слое и наружном циркулярном, но он отсутствует в наружном продольном слое миосалпинкса. Не исключено, что *AQP1* в трубах играет важную роль в транспорте яйцеклетки за счет изменения диаметра трубы. Wang S. et al. [78] выявили *AQP8* в плаценте и в плодных оболочках (амнионе и хорионе). Они считают, что *AQP8* играет важную роль в регуляции объема око-



лоплодной жидкости. Shengbiao W. et al. [67] выявили *AQP1*, *AQP8* и *AQP9* в эпителии амниона человека и показали в условиях *in vitro*, что в регуляции экспрессии этих аквапоринов принимает участие цАМФ. Liu H. et al. [51] выявили наличие в плаценте и плодных оболочках человека шести видов аквапоринов – *AQP1*, *AQP3*, *AQP4*, *AQP5*, *AQP8*, *AQP9*. По их мнению, наличие аквапоринов важно для поддержания функций плаценты, развития плода, функции плодных мембран и образования околоплодных вод. Marino G. et al. [53] выявили в плаценте *AQP9*, в частности, в синцитиотрофобласте и в цитоплазме. Полагают, что он способствует нормальному функционированию плаценты. Авторы показали, что в норме человеческий хорионический гонадотропин (ХГ) повышает экспрессию *AQP9*. Quick A., Cirpola M. [62] отметили, что *AQP4* причастен к формированию отека мозга при эклампсии.

Таким образом, у женщин в миоцитах матки выявлен *AQP1* [24], в фаллопиевых трубах – *AQP1* [24], во влагалище – *AQP1* [24], в плаценте – *AQP1* [51], *AQP3* [51], *AQP4* [51], *AQP5* [51], *AQP8* [51, 78], *AQP9* [51, 53], а в плодных оболочках, т.е. в амнионе и хорионе, – *AQP1* [51, 67], *AQP3* [51], *AQP4* [51], *AQP5* [51], *AQP8* [51, 67, 78] и *AQP9* [51, 67].

В репродуктивной системе самок крыс выявлены аквапорины *AQP1* и *AQP5* [49, 50], а у мышей – аквапорины *AQP3*, *AQP4*, *AQP5* и *AQP8* [10]. Так, Lindsay L. et al. [50] выявили *AQP1* в миометрии крысы. Его содержание возрастает в начале ранней беременности, т.е. с 1-го по 6-й день от момента зачатия. Lindsay L. et al. [49] выявили *AQP5* в апикальной мембране клеток эндометрия. Авторы нашли, что прогестерон, в том числе совместно с эстрогенами, повышает экспрессию этого аквапорина. Anderson J. et al. [10] показали, что эпителий шейки матки мышей содержит четыре типа аквапоринов – *AQP3*, *AQP4*, *AQP5* и *AQP8*. С помощью гистохимического метода показано, что *AQP3* преимущественно экспрессируется в базальных клетках эпителия шейки, в то время как *AQP4*, *AQP5* и *AQP8* преимущественно экспрессируются в апикальных клеточных слоях эпителия шейки матки. Экспрессия всех четырех видов аквапоринов зависела от этапа репродуктивного процесса. В частности, *AQP3* вне беременности и в середине беременности имеет слабую экспрессию, но перед родами (на 19-й день беременности) и в 1-й день после родов его экспрессия существенно возросла. Экспрессия *AQP4* была низкой на протяжении всей беременности, но перед родами она возросла. Экспрессия *AQP5* и *AQP8* существенно повышалась на 12–15-й день беременности, но почти полностью снижалась до уровня, характерного для небеременных, накануне родов (19-й день) и сохранялась низкой в 1-й день после родов. При искусственной индукции родов липопротеинами (LPS) изменения в экспрессии *AQP4*, *AQP5* и *AQP8* были такими же, как при спонтанной индукции родов. По мнению авторов, *AQP3*, *AQP4*, *AQP5* и *AQP8* регулируют водный баланс в шейке матки мышей во время беременности и родов.

## Строение аквапоринов и механизм переноса воды

Основные особенности структуры аквапоринов были определены при использовании таких методов, как мутагенез, маркировка антигенной детерминанты, спектроскопический метод, метод электронной микроскопии, метод заморозки-скола [5].

Согласно данным литературы [5, 43, 74, 86], для всех аквапоринов, независимо от их видов, характерно относительно единое строение и одинаковый способ размещения в бислоидной фосфолипидной мембране. Все они являются белками, образующими гомотетрамеры. Их мономеры представлены шестью полипептидными цепочками, или внутримембранными альфа-спиральными доменами, состоящими примерно из 270 аминокислот. Они 6 раз пронизывают плазматическую мембрану, образуя три внеклеточных (А, С и Е) и две внутриклеточных (В и D) петли, при этом NH<sub>2</sub>- и С-концевые фрагменты содержатся в цитоплазме. Цитоплазматическая петля В представлена NPA-мотивом, т.е. аланин-пролин-аспарагином (в остатках 76, 77 и 78), а внеклеточная петля Е представлена таким же NPA-мотивом (аланин-пролин-аспарагин в остатках 192–194). Эти две петли играют ключевую роль в образовании водного канала, так как они способны погружаться в толщу мембраны. Благодаря этому каждый мономер образует 1 водную пору, через которую вода способна перемещаться в обоих направлениях. Иначе говоря, 1 аквапорин, или тетрамер, способен образовывать 4 водных канала.

Судя по более детальному изучению аквапорина-1, транспорт воды происходит за счет специального канала внутри аквапорина. Этот канал образуется за счет сближения двух петель – петли В и петли Е, т.е. содержащих консервативные NPA-мотивы. Эти петли окружаются трансмембранными доменами и тем самым формируют водную пору [5, 34, 43, 74]. Это представление Jung J. et al. [43] предложили называть моделью «песочных часов». Важность наличия в белке двух петель (В и Е) подчеркивают данные о том, что консервативные замены некоторой массы в или около NPA-мотивов в петле В или петле Е в аквапорине-1 уменьшают его способность транспортировать воду.

Механизм переноса воды включает ориентирующий эффект аспарагина 76 и аспарагина 192. При участии водородных связей остатки этих аминокислот обеспечивают оптимальную структурную организацию молекул воды в узком пространстве тоннеля. В результате молекулы воды выстраиваются в ряд, заполняя весь тоннель, в виде линейной последовательности [5]. Согласно данным Hirano Y. et al. [34], важную роль в этом процессе играет кислород, находящийся в аминокислотных остатках вблизи канала, в норме атомы кислорода выравнены в одну линию и направлены к поверхности канала водяной поры, что и обеспечивает прохождение воды. Если такое расположение кислорода нарушается, что, например, происходит при воздействии ртути, то канал не способен пропускать воду.

Ikeda M. et al. [36] показали, что у мутантных клеток, у которых в AQP11 видоизменен мотив NPC, осмотическая водная проходимость была ниже, чем у немутантных клеток. Таким образом, даже изменение мотива NPC может существенно отразиться на транспорте воды.

### Влияние ртути на аквапорины

Важной особенностью строения аквапоринов является то, что около второго мотива NPA (т.е. около петли E) находится цистеин 189, который чувствителен к ртути. При наличии в среде ртути между цистеином и ртутью образуется меркаптидная ковалентная связь, благодаря чему петля E не способна образовывать водную пору. Иначе говоря, ртуть подавляет осмотическую водную проходимость [5, 43]. Способность препаратов ртути, в том числе HgCl<sub>2</sub>, блокировать функцию AQP1 в настоящее время является общепризнанным фактом [12, 20, 34, 61, 66, 71, 85]. Согласно данным Preston G. et al. [61], AQP1 блокируется субмиллимолярными концентрациями двухвалентной ртути HgCl<sub>2</sub>. По их мнению, это обусловлено не только взаимодействием ртути с цистеином 189, но и с цистеином в других остатках аминокислот, в частности в положениях 87, 102 и 152, которые также чувствительны к ртути. Детальное исследование Hirano Y. et al. [34], проведенное в отношении AQP1 быка, показало, что способность ртути ингибировать перенос воды обусловлена тем, что при взаимодействии ртути с цистеином 191 (аналог цистеина 189 у человека) меняется положение кислорода в остатках трех аминокислот (у аквапорина быка – это глицин 190, цистеин 191 и глицин 192), в результате чего вода перестает проходить через пору, так как изменяется положение кислорода в поре. По данным Yukutake Y. et al. [85], блокада ртутью цистеина 178, расположенного в петле D в AQP4, нарушает проницаемость воды с участием этого аквапорина.

Показано, что помимо ртути проницаемость аквапоринов могут блокировать ионы Cu<sup>2+</sup> [71, 87], ионы Zn<sup>2+</sup> [71, 84], тетраэтиламмония хлорид [12, 19]. По данным Zelenina M. et al. [87], блокирующий эффект меди в отношении AQP3 обусловлен тем, что ионы меди связываются с тремя внеклеточными остатками триптофана (128), серина (152) и гистидина (241). По данным Tritto S. et al. [71], блокирующий эффект Hg<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup> проявлялся по отношению AQP8, но не в отношении AQP7, который был нечувствителен и к другим металлам. Согласно данным Yukutake Y. et al. [84], ионы Zn<sup>2+</sup> быстро и обратимо уменьшают водную проницаемость AQP4. В то же время показано, что ионы Ni<sup>2+</sup>, Li<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>, а также флоризин и амилорид не влияют на функцию AQP7 и AQP8 [71].

Данные о способности ртути, меди и цинка угнетать транспорт воды позволили объяснить клиническую картину отравления солями ртути, меди [71, 87] и цинка [71, 84].

### Влияние БАВ на транспорт воды, осуществляемый с участием аквапоринов

Было высказано предположение о том, что эффекты многих БАВ обусловлены их способностью

изменять функцию аквапоринов, в частности за счет их транслокации из цитозоля в мембрану или наоборот или за счет влияния на экспрессию этих белков [74]. Это предположение было подтверждено в отношении адреналина [37, 38, 45, 58, 82]; ацетилхолина [37, 38], антидиуретического гормона, или вазопрессина [3, 4, 11, 17, 58], прогестерона [49], хорионического гонадотропина [53], глутамата [27]. Рассмотрим данные литературы более подробно.

*Адреналин.* Ishikawa Y. et al. [38] показали, что инкубация ткани околушной железы крысы с 10 мкМ адреналина или фенилэфрина уже через несколько секунд (максимальный эффект отмечен через 1 минуту) вызывает перенос AQP5 из цитозоля в апикальную мембрану клеток. Фентоламин (но не пропранолол) блокировал этот эффект адреналина. Это означает, что способность адреналина усиливать транслокацию AQP5 в апикальную мембрану обусловлена активацией альфа-АР. Авторы предположили, что при активации альфа-рецепторов повышается образование инозитолтрифосфата и одновременно активируются риадиноновые рецепторы, что повышает вход ионов Ca<sup>2+</sup> из наружной среды в клетку и их поступление из эндоплазматического ретикулума. В целом это и приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>. Таким образом, инициатором транслокации AQP5 в апикальную мембрану является рост внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>. Inoue N. et al. [37] показали, что адреналин, как и ацетилхолин, повышает экспрессию AQP5 в клетках околушной железы у крыс, а также транслокацию этого аквапорина в апикальную мембрану клеток, и это повышает способность клеток железы секретировать слюну. Эффект адреналина не зависел от возраста животного. Yasui H. et al. [82] в опытах с клетками культуры Сасо-2 показали, что адреналин в течение 60 минут вызывал транслокацию AQP3 из цитоплазмы в мембрану клетки. Этот эффект адреналина подавлялся ингибиторами фосфолипазы С и протеинкиназы С и усиливался форболовым эфиром. В то же время ингибиторы аденилатциклазы и протеинкиназы А, а также активаторы протеинкиназы А не влияли на эффекты адреналина. Авторы считают, что транслокация AQP3 под влиянием адреналина происходит за счет активации протеинкиназы С, в основе чего лежит фосфорилирование треонина 514 этого белка. Klein J. et al. [45] в опытах на крысах выявили, что подобно трехдневному введению ангиотензина II, введение крысам норадrenalина в течение 7 дней снижает осмолярность мочи, содержание в эпителии почек AQP2 и Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>-контранспортер. Авторы предположили, что такой эффект норадrenalина обусловлен его способностью повышать синтез ряда белков, включая AQP2. Ogushi Y. et al. [58] в опытах с кожей Дальневосточной квакши, клетки которой экспрессируют два вида аквапоринов (AQP-h2 и AQP-h3), показали, что агонист бета-адренорецепторов изопротеренол (подобно аргинин-вазотонину) вызывал транслокацию этих аквапоринов в апикальную мембрану и тем самым повышал проницаемость кожи для воды. Оба эффекта изопротеренола (как и в части опытов

в отношении этих эффектов у аргинин-вазотоцина) блокировались пропранололом. Это означает, что транслокация аквапоринов вызывается активацией бета-адренорецепторов. Авторы полагают, что эффект аргинин-вазотоцина реализуется в части клеток за счет активации вазопрессиновых рецепторов, а в части клеток – за счет повышения продукции катехоламинов.

Отметим, что катехоламины, вероятно, способны изменять активность не только аквапоринов, но и других белков. Так, Vlachos D. et al. [76] показали, что катехоламины повышают активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы мембран эритроцитов.

**Ацетилхолин.** Ishikawa Y. et al. [38] отметили, что ацетилхолин вызывает транслокацию *AQP5* из цитоплазмы в апикальную мембрану клеток околушной железы и это связано с активацией М3-холинорецепторов, в результате чего возрастает внутриклеточная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Inoue N. et al. [37] показали, что ацетилхолин, как и адреналин, повышает экспрессию *AQP5* в клетках околушной железы у крыс и его транслокацию в апикальную мембрану клеток, что повышает способность клеток железы секретировать слюну. Эффект ацетилхолина с возрастом снижался, что, по мнению авторов, связано с уменьшением синтеза NO.

**Вазопрессин.** Cristia E. et al. [17] указывают, что введение вазопрессина повышает экспрессию *AQP2* в слизистой дистальных отделов кишечника крысы. Belkacemi L. et al. [11] в опытах с плацентой человека показали, что аргинин-вазопрессин существенно увеличивает экспрессию мРНК *AQP1* через 10 часов в цитотрофобласте экстравиллезного пространства, взятого в первом триместре. Авторы полагают, что способность вазопрессина повышать экспрессию *AQP1* связана с ростом внутриклеточной концентрации цАМФ, так как аналоги цАМФ, а также форсколин как активатор аденилатциклазы также повышали экспрессию мРНК *AQP1* спустя 2 часа после введения, а ингибитор аденилатциклазы (9-тетрагидро-2'-фурил) блокировал эффект вазопрессина. Авторы заключают, что в трофобласт-подобных клетках происходит повышение экспрессии гена *AQP1* под влиянием аргинин-вазопрессина и агонистов цАМФ. Ogushi Y. et al. [58] в опытах с кожей Дальневосточной квакши, клетки которой экспрессируют два вида аквапоринов (*AQP-h2* и *AQP-h3*), показали, что аргинин-вазотоцин (подобно изопротеренолу) вызывает транслокацию этих аквапоринов в апикальную мембрану и тем самым повышает проницаемость кожи для воды. Авторы полагают, что эффект аргинин-вазотоцина реализуется в части клеток за счет активации вазопрессиновых рецепторов, а в части клеток – за счет повышения продукции катехоламинов, которые при активации бета-адренорецепторов повышают транслокацию этих аквапоринов.

**Хорионический гонадотропин.** Marino G. et al. [53] указывают на способность человеческого хорионического гонадотропина (ХГ) в условиях *in vitro* повышать экспрессию аквапорина *AQP9* в синцитио-

трофобласте и в цитоплазме, что способствует нормальному функционированию плаценты.

**Прогестерон.** Lindsay L. et al. [49] в опытах с мышами выявили *AQP5* в апикальной мембране клеток эндометрия, а прогестерон, в том числе совместно с эстрогенами, повышает экспрессию этого аквапорина.

**Глутамат.** Gunnarson E. et al. [27] сообщают о способности глутамата усиливать проницаемость воды у астроцитов крысы, что, по мнению авторов, связано со взаимодействием глутамата с серином 111 *AQP4*. Авторы полагают, что глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы, высвобождает ионы  $\text{Ca}$ , в результате чего активируется кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II и NO-синтетаза. В итоге все это повышает способность *AQP4* транспортировать воду и тем самым вызывать отек ткани мозга. Подобная цепь событий происходит при церебральной ишемии, что сопровождается развитием ишемического и постишемического отека мозга.

В завершении этой части обзора отметим, что вопрос о роли БАВ в экспрессии и транслокации аквапоринов требует дальнейшего исследования, результаты которого могут позволить получить новые лекарственные препараты, направленные на регуляцию транспорта воды в организме. По мнению Papadopoulos M., Verkman A. [60], основанному на результатах опытов с мышами, нокаутные по *AQP4*, весьма перспективно применение модуляторов *AQP4* (ингибиторы и активаторы синтеза, т.е. экспрессии) при борьбе с шоком, травмами, опухолями, инфекциями мозга, гидроцефалии, эпилепсии, так как в основе этих патологий лежат процессы, связанные с гипергидратацией или дегидратацией клеток мозга. В частности, ингибиторы *AQP4* будут полезны для снижения цитотоксического отека мозга, а тем самым для снижения порогов приступов, а также для уменьшения глиального шрама. С другой стороны, вещества, повышающие экспрессию *AQP4*, могут быть потенциальными лекарственными средствами в редукции вазогенного отека мозга.

### Роль аквапоринов в развитии заболеваний

Ряд исследователей полагает, что аквапорины причастны к развитию опухолевого процесса [42, 65, 75], инфаркта миокарда [79], отека мозга [60, 62], в том числе при эклампсии [62], а также ожирения [33] и других метаболических нарушений [46].

Так, Verkman A. et al. [75] отмечают, что аквапорины экспрессируются в опухолевых клетках и в опухолевых сосудах, способствуя опухолевому росту и метастазированию раковых клеток. Доказательство этому было получено ими в опытах на мышях, нокаутных по *AQP3*. Такие мыши оказались устойчивыми к опухолевому процессу в коже, так как в этом случае был снижен глицириновый метаболизм, необходимый для роста опухолевых клеток и для ресинтеза АТФ. По мнению этих авторов, применение ингибиторов аквапоринов – это новый путь



антиопухолевой терапии. Jiang Y. [42] выявил взаимосвязь *AQP1* с миграцией клеток рака толстой кишки HT20. Shi Z. et al. [65] показали, что определенные подтипы семейства *AQP* играют роль в формировании рака молочной железы у женщин, так как содержание *AQP1* и *AQP5* в мембранах клеток молочной железы было выше при раке груди, чем в нормальных тканях молочных желез, а содержание *AQP4*, наоборот, было снижено. Warth A. et al. [79] сообщают, что в кардиомиоцитах при инфаркте повышается экспрессия *AQP4* (судя по росту мРНК). Ее выраженность тем больше, чем обширнее инфаркт. Экспрессия этого аквапорина приводит к отеку. Quick A., Cipolla M. [62] отметили, что *AQP4* причастен к формированию отека мозга при эклампсии. По данным Papadopoulos M., Verkman A. [60], отсутствие способности у мышей синтезировать *AQP4*, например, путем нокаута гена этого вида аквапоринов, приводит к тому, что в эксперименте не формируется отек мозга. Hibuse T. et al. [33] показали, что у мышей с нокаутом по *AQP7* в половозрелом возрасте развивается ожирение. Kondo H. et al. [46] установили, что у людей с генетическим дефицитом *AQP7* при физических нагрузках уровень глицерина в плазме крови не возрастает, так как перенос глицерина из адипоцитов в кровь происходит с участием этого вида аквапоринов.

Таким образом, изучение вопроса о причастности аквапоринов в патогенезе различных заболеваний является весьма перспективным.

#### Лекарственные вещества, направленно влияющие на состояние аквапоринов

По мнению ряда авторов, создание лекарственных средств, изменяющих экспрессию аквапоринов или их транслокацию, может рассматриваться как новое направление в фармакологии [5, 8, 60, 75].

Так, Papadopoulos M., Verkman A. [60], отмечая причастность *AQP4* к развитию отека мозга, полагают, что ингибиторы *AQP4* будут полезны для снижения цитотоксического отека мозга, они будут способны снизить пороги приступов, будут способствовать уменьшению глиального шрама. В то же время авторы полагают, что вещества, повышающие экспрессию *AQP4*, могут быть потенциальными лекарственными средствами в редукции вазогенного отека мозга. Таким образом, по мнению авторов, используя модуляторы *AQP4* (ингибиторы и активаторы синтеза, т.е. экспрессии), можно будет предложить новые терапевтические варианты для борьбы с шоком, травмами, опухолями, инфекциями мозга, гидроцефалии и эпилепсии. По мнению Verkman A. et al. [75], применение ингибиторов аквапоринов – это новый путь антиопухолевой терапии.

По мнению Титовца Э.П. [5], наиболее перспективным является поиск ингибиторов и активаторов аквапоринов среди низкомолекулярных веществ. Автор полагает, что искусственные модуляторы аквапоринов найдут широкое применение при профилактике отека головного мозга и легких, при регуляции внутриглазного давления, при лечении опухолевых процессов и болезней сердца.

#### Заключение

В целом обзор данной литературы указывает на актуальность дальнейшего изучения проблемы аквапоринов. С этой точки зрения интерес может представить предложенный нами способ оценки осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ), основанный на определении числа негемолизированных эритроцитов при их 30-, 45-, 60-, 90- и 120-секундной экспозиции в дистиллированной воде [1, 6]. Этим методом было показано, что под влиянием 0,05 мМ HgCl<sub>2</sub> существенно возростала ОРЭ, что подтверждает данные литературы [12, 20, 34, 61, 66, 71, 85] о способности солей ртути блокировать функцию аквапоринов. Этим же методом нам удалось подтвердить, что адреналин за счет активации альфа- и бета-адренорецепторов повышает ОРЭ, а за счет активации бета-АР, наоборот, снижает ее [2]. Тем самым мы подтвердили данные литературы о способности адреналина влиять на переход аквапоринов из цитозоля в мембрану эритроцита и наоборот [37, 41, 45, 58, 83].

#### Список литературы

1. Крысова А.В., Кунишин А.Л., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Тарлавина М.Г., Норина С.П. Изменение осмотической резистентности эритроцитов женщин при беременности и родах // Медицинский альманах. 2010. № 4. С. 108–112.
2. Крысова А.В., Кунишин А.А., Циркин В.И. Роль альфа- и бета-адренорецепторов в реализации способности адреналина изменять осмотическую резистентность эритроцитов небеременных женщин // Вятский мед. вест. 2011. № 3–4. С. 8–13.
3. Наточин Ю.В., Ткачук В.А. Современный курс классической физиологии. – М.: «Гэотар-Медиа», 2009. 384 с.
4. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: Учебник. М.: «Гэотар-Медиа». 2005. 388 с.
5. Титовец Э.П. Аквапорины человека и животных: фундаментальные и клинические аспекты. Минск: Белорус. наука, 2007. 239 с.
6. Циркин В.И., Крысова А.В., Кунишин А.А. Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов // Патент на изобретение № 2419792 от 27.05.2011. Описание изобретения к патенту Российской Федерации. Опубликовано 27.05.2011. Бюлл. № 15. 9 с.
7. Agemark M., Kowal J., Kukulski W., Nordén K., Gustavsson N., Johanson U., Engel A., Kjellbom P. Reconstitution of water channel function and 2D-crystallization of human aquaporin 8 // Biochim Biophys Acta. 2012. Vol. 1818. № 3. P. 839–850.
8. Agre P. Nobel Lecture. Aquaporin water channels // Biosci Rep. 2004. Vol. 24. № 3. P. 127–163.
9. Agre P., Smith B.L., Baumgarten R., Preston G.M., Pressman E., Wilson P., Illum N., Anstee D.J., Lande M.B., Zeidel M.L. Human red cell Aquaporin CHIP. II. Expression during normal fetal development and in a novel form of congenital dyserythropoietic anemia // J. Clin. Invest. 1994. Vol. 94. № 3. P. 1050–1058.
10. Anderson J., Brown N., Mahendroo M.S., Reese J. Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening // Endocrinology. 2006. Vol. 147. № 1. P. 130–140.
11. Belkacemi L., Beall M.H., Magee T.R., Pourtemo-

- ur M., Ross M.G. AQP1 gene expression is upregulated by arginine vasopressin and cyclic AMP agonists in trophoblast cells // *Life Sci.* 2008. Vol. 82. № 25–26. P. 1272–1280.
12. Brooks H., Regan J., Yool A. Inhibition of aquaporin-1 water permeability by tetraethylammonium: involvement of the loop E pore region // *Mol. Pharmacol.* 2000. Vol. 57. № 5. P. 1021–1026.
13. Chen L.M., Zhao J., Musa-Aziz R., Pelletier M.F., Drummond I.A., Boron W.F. Cloning and characterization of a zebrafish homologue of human AQP1: a bifunctional water and gas channel // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010. Vol. 299. № 5. P. 1163–1174.
14. Cho S.J., Sattar A.K., Jeong E.H., Satchi M., Cho J.A., Dash S., Mayes M.S., Stromer M.H., Jena B.P. Aquaporin 1 regulates GTP-induced rapid gating of water in secretory vesicles // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002. Vol. 99. № 7. P. 4720–4724.
15. Cho M.R., Knowles D.W., Smith B.L., Moulds J.J., Agre P., Mohandas N., Golan D.E. Membrane dynamics of the water transport protein aquaporin-1 in intact human red cells // *Biophys. J.* 1999. Vol. 76. № 2. P. 1136–1144.
16. Crane J., Verkman A. Long-range nonanomalous diffusion of quantum dot-labeled aquaporin-1 water channels in the cell plasma membrane // *Biophys J.* 2008. Vol. 94. № 2. P. 702–713.
17. Cristia E., Amat C., Naftalin R.J., Moretó M. Role of vasopressin in rat distal colon function. // *J. Physiol.* 2007. Vol. 578. Pt. 2. P. 413–424.
18. Denker B.M., Smith B.L., Kuhajda F.P., Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263. № 30. P. 15634–15642.
19. Detmers F.J., de Groot B.L., Müller E.M., Hinton A., Konings I.B., Sze M., Flitsch S.L., Grubmüller H., Deen P.M. Quaternary ammonium compounds as water channel blockers. Specificity, potency, and site of action // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 20. P. 14207–14214.
20. Effros R.M., Darin C., Jacobs E.R., Rogers R.A., Krenz G., Schneeberger E.E. Water transport and the distribution of aquaporin-1 in pulmonary air spaces // *J Appl Physiol.* 1997. Vol. 83. № 3. P. 1002–1016.
21. Elkjaer M.L., Nejsum L.N., Gresz V., Kwon T.H., Jensen U.B., Frøkiaer J., Nielsen S. Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001. Vol. 281, № 6. P. F1047–1057.
22. Furuya S., Naruse S., Ko S.B., Ishiguro H., Yoshikawa T., Hayakawa T. Distribution of aquaporin 1 in the rat pancreatic duct system examined with light- and electron-microscopic immunohistochemistry // *Cell Tissue Res.* 2002. Vol. 308. № 1. P. 75–86.
23. Fushimi K., Sasaki S., Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel // *J Biol Chem.* 1997. Vol. 272. № 23. P. 14800–14804.
24. Gannon B.J., Warnes G.M., Carati C.J., Verco C.J. Aquaporin-1 expression in visceral smooth muscle cells of female rat reproductive tract // *J Smooth Muscle Res.* 2000. Vol. 36. № 5. P. 155–167.
25. Gonen T., Sliz P., Kistler J., Cheng Y., Walz T. Aquaporin-0 membrane junctions reveal the structure of a closed water pore // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6988. P. 193–197.
26. Gorelick D.A., Praetorius J., Tsunenari T., Nielsen S., Agre P. Aquaporin-11: a channel protein lacking apparent transport function expressed in brain // *BMC Biochem.* 2006. Vol. 7. P. 7–14.
27. Gunnarson E., Zelenina M., Axehult G., Song Y., Bondar A., Krieger P., Brismar H., Zelenin S., Aperia A. Identification of a molecular target for glutamate regulation of astrocyte water permeability // *Glia.* 2008. Vol. 56, № 6. P. 587–596.
28. Gutierrez D.B., Garland D., Schey K.L. Spatial analysis of human lens aquaporin-0 post-translational modifications by MALDI mass spectrometry tissue profiling // *Exp Eye Res.* 2011. Vol. 96. № 6. P. 912–920.
29. Harris H.W. Jr., Zeidel M. Water Channels // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1993. Vol. 2, № 5. P. 699–707.
30. Hamann S., Zeuthen T., La Cour M., Nagelhus E.A., Ottersen O.P., Agre P., Nielsen S. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1–5 in human and rat eye // *Am J Physiol.* 1998. Vol. 274, № 5. P. C1332–1345.
31. Han Z., Wax M., Patil R. Regulation of aquaporin-4 water channels by phorbol ester-dependent protein phosphorylation. // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 11. P. 6001–6004.
32. Hasegawa H., Lian S., Finkbeiner W., Verkman A. Extrarenal tissue distribution of CHIP28 water channels by in situ hybridization and antibody staining // *Am J Physiol.* 1994. Vol. 266. P. 893–903.
33. Hibuse T., Maeda N., Funahashi T., Yamamoto K., Nagasawa A., Mizunoya W., Kishida K., Inoue K., Kuriyama H., Nakamura T., Fushiki T., Kihara S., Shimomura I. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. Vol. 102. № 31. P. 10993–10998.
34. Hirano Y., Okimoto N., Kadohira I., Suematsu M., Yasuoka K., Yasui M. Molecular mechanisms of how mercury inhibits water permeation through aquaporin-1: understanding by molecular dynamics simulation // *Biophys J.* 2010. Vol. 98. № 8. P. 1512–1519.
35. Huang D., Chen P., Chen S., Nagura M., Lim D., Lin X. Expression patterns of aquaporins in the inner ear: evidence for concerted actions of multiple types of aquaporins to facilitate water transport in the cochlea // *Hear Res.* 2002. Vol. 165. № 1–2. P. 85–95.
36. Ikeda M., Andoo A., Shimono M., Takamatsu N., Taki A., Muta K., Matsushita W., Uechi T., Matsuzaki T., Kenmochi N., Takata K., Sasaki S., Ito K., Ishibashi K. The NPC motif of aquaporin-11, unlike the NPA motif of known aquaporins, is essential for full expression of molecular function // *J Biol Chem.* 2011. Vol. 286. № 5. P. 3342–3350.
37. Inoue N., Iida H., Yuan Z., Ishikawa Y., Ishida H. Age-related decreases in the response of aquaporin-5 to acetylcholine in rat parotid glands // *J. Dent. Res.* 2003. Vol. 82, № 6. P. 476–480.
38. Ishikawa Y., Eguchi T., Skowronski M.T., Ishida H. Acetylcholine acts on M3 muscarinic receptors and induces the translocation of aquaporin 5 water channel via cytosolic Ca<sup>2+</sup> elevation in rat parotid glands // *Biochem Biophys Res Commun.* 1998. Vol. 245. № 3. P. 835–840.
39. Itoh T., Rai T., Kuwahara M., Ko S.B., Uchida S., Sasaki S., Ishibashi K. Identification of a novel aquaporin, AQP12, expressed in pancreatic acinar cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. Vol. 330. № 3. P. 832–838.
40. Ishibashi K., Imai M., Sasaki S. Cellular localization of aquaporin 7 in the rat kidney // *Exp Nephrol.* 2000. Vol. 8, № 4–5. P. 252–257.
41. Ishikawa Y., Skowronski M., Inoue N., Ishida H. alpha(1)-adrenoceptor-induced trafficking of aquaporin-5 to the apical plasma membrane of rat parotid cells // *Biochem. Biophys Res. Commun.* 1999. Vol. 265, № 1. P. 94–100.
42. Jiang Y. Aquaporin-1 activity of plasma membrane affects HT20 colon cancer cell migration // *IUBMB Life.* 2009. Vol. 61. № 10. P. 1001–1009.
43. Jung J., Preston G., Smith B., Guggino W., Agre P.

- Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 20. P. 14648–14654.
44. Kaakinen M., Salmela P., Zelenin S., Metsikkö K. Distribution of aquaporin 4 on sarcolemma of fast-twitch skeletal myofibres. // *Cell Tissue Res.* 2007. Vol. 329. № 3. P. 529–539.
45. Klein J.D., Murrell B.P., Tucker S., Kim Y.H., Sands J.M. Urea transporter UT-A1 and aquaporin-2 proteins decrease in response to angiotensin II or norepinephrine-induced acute hypertension // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 291. № 5. P. 952–959.
46. Kondo H., Shimomura I., Kishida K., Kuriyama H., Makino Y., Nishizawa H., Matsuda M., Maeda N., Nagaretani H., Kihara S., Kurachi Y., Nakamura T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Human aquaporin adipose (AQPap) gene. Genomic structure, promoter analysis and functional mutation // *Eur J Biochem.* 2002. Vol. 269. № 7. P. 1814–1826.
47. La Porta C.A., Gena P., Gritti A., Fascio U., Svelto M., Calamita G. Adult murine CNS stem cells express aquaporin channels // *Biol Cell.* 2006. Vol. 98, № 2. P. 89–94.
48. Lai K.N., Li F.K., Lan H.Y., Tang S., Tsang A.W., Chan D.T., Leung J.C. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro // *J Am Soc Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 5. P. 1036–1045.
49. Lindsay L.A., Murphy C.R. Redistribution of aquaporins 1 and 5 in the rat uterus is dependent on progesterone: a study with light and electron microscopy // *Reproduction.* 2006. Vol. 131. № 2. P. 369–378.
50. Lindsay L.A., Murphy C.R. Aquaporin-1 increases in the rat myometrium during early pregnancy // *J. Mol. Histol.* 2004. Vol. 35. № 1. P. 75–79.
51. Liu H., Zheng Z., Wintour E.M. Aquaporins and fetal fluid balance // *Placenta.* 2008. Vol. 29. № 10. P. 840–847.
52. Ma T., Frigeri A., Hasegawa H., Verkman A.S. Cloning of a water channel homolog expressed in brain meningeal cells and kidney collecting duct that functions as a stilbene-sensitive glycerol transporter // *J Biol Chem.* 1994. Vol. 269. № 34. P. 21845–21849.
53. Marino G., Castro-Parodi M., Dietrich V., Damiano A. High levels of human chorionic gonadotropin (hCG) correlate with increased aquaporin-9 (AQP9) expression in explants from human preeclamptic placenta // *Reprod Sci.* 2010. Vol. 17, № 5. P. 444–453.
54. Matsuzaki T., Suzuki T., Koyama H., Tanaka S., Takata K. Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss // *J Histochem Cytochem.* 1999. Vol. 47. № 10. P. 1275–1286.
55. Matsuzaki T., Tajika Y., Suzuki T., Aoki T., Hagiwara H., Takata K. Immunolocalization of the water channel, aquaporin-5 (AQP5), in the rat digestive system // *Arch Histol Cytol.* 2003. Vol. 66. № 4. P. 307–315.
56. Morinaga T., Nakakoshi M., Hirao A., Imai M., Ishibashi K. Mouse aquaporin 10 gene (AQP10) is a pseudogene // *Biochem Biophys Res Commun.* 2002. Vol. 294. № 3. P. 630–634.
57. Nielsen S., King L.S., Christensen B.M., Agre P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat // *Am J Physiol.* 1997. Vol. 273. P. 1549–1561.
58. Ogushi Y., Kitagawa D., Hasegawa T., Suzuki M., Tanaka S. Correlation between aquaporin and water permeability in response to vasotocin, hydrin and {beta}-adrenergic effectors in the ventral pelvic skin of the tree frog *Hyla japonica* // *J Exp Biol.* 2010. Vol. 213. Pt. 2. P. 288–294.
59. Okada S., Misaka T., Matsumoto I., Watanabe H., Abe K. Aquaporin-9 is expressed in a mucus-secreting goblet cell subset in the small intestine // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 540. № 1–3. P. 157–162.
60. Papadopoulos M., Verkman A. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders // *Prog. Brain Res.* 2008. Vol. 170. P. 589–601.
61. Preston G., Jung J., Guggino W., Agre P. The mercury-sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, № 1. P. 17–20.
62. Quick A.M., Cipolla M.J. Pregnancy-induced up-regulation of aquaporin-4 protein in brain and its role in eclampsia // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 170–175.
63. Roudier N., Verbavatz J., Maurel C., Ripoché P., Tacnet F. Evidence for the presence of aquaporin-3 in human red blood cells // *J Biol Chem.* 1998. Vol. 273. № 14. P. 8407–8412.
64. Sawada S., Takeda T., Kitano H., Takeuchi S., Okada T., Ando M., Suzuki M., Kakigi A. Aquaporin-1 (AQP1) is expressed in the stria vascularis of rat cochlea // *Hear Res.* 2003. Vol. 181. № 1–2. P. 15–19.
65. Shi Z., Zhang T., Luo L., Zhao H., Cheng J., Xiang J., Zhao C. Aquaporins in human breast cancer: Identification and involvement in carcinogenesis of breast cancer // *J Surg Oncol.* 2011. Vol. 21. Epub ahead of print.
66. Shanahan C.M., Connolly D.L., Tyson K.L., Cary N.R., Osbourn J.K., Agre P., Weissberg P.L. Aquaporin-1 is expressed by vascular smooth muscle cells and mediates rapid water transport across vascular cell membranes // *J Vasc Res.* 1999. Vol. 36. № 5. P. 353–362.
67. Shengbiao Wang, Amidi F., Shengli Yin, Beall M., Ross M.G. Cyclic adenosine monophosphate regulation of aquaporin gene expression in human amnion epithelia // *Reprod. Sci.* 2007. Vol. 14. № 3. P. 234–240.
68. Smith B.L., Preston G.M., Spring F.A., Anstee D.J., Agre P. Human red cell aquaporin CHIP. I. Molecular characterization of ABH and Colton blood group antigens // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 3. P. 1043–1049.
69. Song Y., Jayaraman S., Yang B., Matthay M.A., Verkman A.S. Role of aquaporin water channels in airway fluid transport, humidification, and surface liquid hydration // *J. Gen. Physiol.* 2001. Vol. 117. № 6. P. 573–582.
70. Stevens A.L., Breton S., Gustafson C.E., Bouley R., Nelson R.D., Kohan D.E., Brown D. Aquaporin 2 is a vasopressin-independent, constitutive apical membrane protein in rat vas deferens // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000. Vol. 278. № 4. P. 791–802.
71. Tritto S., Gastaldi G., Zelenin S., Grazioli M., Orsenigo M., Ventura U., Laforenza U., Zelenina M. Osmotic water permeability of rat intestinal brush border membrane vesicles: involvement of aquaporin-7 and aquaporin-8 and effect of metal ions // *Biochem. Cell. Biol.* 2007. Vol. 85. № 6. P. 675–684.
72. Tsukaguchi H., Shayakul C., Berger U., Mackenzie B., Devidas S., Guggino W., van Hoek A., Hediger M.A. Molecular characterization of a broad selectivity neutral solute channel // *J Biol Chem.* 1998. Vol. 273. № 38. P. 24737–24743.
73. Verkman A.S. Aquaporins in clinical medicine. // *Annu Rev Med.* 2012. Vol. 18. № 63. P. 303–316.
74. Verkman A., Mitra A. Structure and function of aquaporin water channels // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000. Vol. 278. № 1. P. 13–28.
75. Verkman A.S., Hara-Chikuma M., Papadopoulos M.C. Aquaporins-new players in cancer biology // *J Mol Med.* 2008. Vol. 86. № 5. P. 523–529.
76. Vlachos D., Schulpis K., Parthimos T., Mesogitis S., Vlachos G., Antsaklis A., Tsakiris S. Maternal-neonatal erythrocyte membrane Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase and Mg<sup>2+</sup>-ATPase activities in relation to the mode of delivery // *Eur J Appl Physiol.* 2008. Vol. 103. № 5. P. 501–508.
77. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: a brief review with focus on AQP4 // *Biomed Biotechnol.* 2010. № 731569.



78. Wang S., Kallichanda N., Song W., Ramirez B.A., Ross M.G. Expression of aquaporin-8 in human placenta and chorioamniotic membranes: evidence of molecular mechanism for intramembranous amniotic fluid resorption // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 185. № 5. P. 1226–1231.

79. Warth A., Eckle T., Köhler D., Faigle M., Zug S., Klingel K., Eltzhig H.K., Wolburg H. Upregulation of the water channel aquaporin-4 as a potential cause of postischemic cell swelling in a murine model of myocardial infarction. // *Cardiology.* 2007. Vol. 107. № 4. P. 402–410.

80. Wilson A.J., Carati C.J., Gannon B.J., Haberberger R., Chataway T.K. Aquaporin-1 in blood vessels of rat circumventricular organs // *Cell Tissue Res.* 2010. Vol. 340. № 1. P. 159–168.

81. Yang B., Ma T., Verkman A. Erythrocyte water permeability and renal function in double knockout mice lacking aquaporin-1 and aquaporin-3 // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 1. P. 624–628.

82. Yasui M., Kwon T.H., Knepper M.A., Nielsen S., Agre P. Aquaporin-6: An intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999. Vol. 96. № 10. P. 5808–5813.

83. Yasui H., Kubota M., Iguchi K., Usui S., Kiho T., Hirano K. Membrane trafficking of aquaporin 3 induced by epinephrine // *Biochem Biophys Res Commun.* 2008. Vol. 373. № 4. P. 613–617.

84. Yukutake Y., Hirano Y., Suematsu M., Yasui M. Rapid and reversible inhibition of aquaporin-4 by zinc // *Biochemistry.* 2009. Vol. 48, № 51. P. 12059–12061.

85. Yukutake Y., Tsuji S., Hirano Y., Adachi T., Takahashi T., Fujihara K., Agre P., Yasui M., Suematsu M. Mercury chloride decreases the water permeability of aquaporin-4-reconstituted proteoliposomes // *Biol Cell.* 2008. Vol. 100. № 6. P. 355–363.

86. Zeidel M., Nielsen S., Smith B., Ambudkar S., Maunsbach A., Agre P. Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporin channel-forming integral protein in proteoliposomes // *Biochemistry.* 1994. Vol. 33. № 6. P. 1606–1615.

87. Zelenina M., Tritto S., Bondar A., Zelenin S., Aperia A. Copper inhibits the water and glycerol permeability of aquaporin-3 // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 50. P. 51939–51943.

88. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins // *Neurochem Int.* 2010 [Epub ahead of print].

#### Сведения об авторах

1. **Крысова Анна Владимировна** – очный аспирант кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета. 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, 26. Телефон – (833-2) – 67-36-83 (лаборатория); e-mail: tsirkin@list.ru.

2. **Циркин Виктор Иванович** – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, профессор кафедры биологии и научный руководитель НИЛ «Физиологии мышц и биологически активных веществ» Вятского государственного гуманитарного университета. Адрес почтовый: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Телефон – (833-2) – 67-36-83 (лаборатория); e-mail: tsirkin@list.ru.

3. **Куншин Алексей Александрович** – к.б.н., доцент ВСЭИ, внештатный научный сотрудник кафедры НИЛ «Физиологии мышц и биологически активных веществ» Вятского государственного гуманитарного университета, 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, 26. Телефон – (833-2) – 67-36-83 (лаборатория); e-mail: tsirkin@list.ru.

Г.Н. Ходырев<sup>1</sup>, В.И. Циркин<sup>1,2</sup>

## ЗАВИСИМОСТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖЕНЩИН ОТ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

G.N. Khodyrev<sup>1</sup>, V.I. Tsirkin<sup>1,2</sup>

## DEPENDENCE OF THE ELECTRICAL BRAIN ACTIVITY IN WOMEN OF MENSTRUAL CYCLE (REVIEW)

<sup>1</sup>Вятский государственный гуманитарный университет, г. Киров

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Обзор посвящен изучению фоновой электрической активности головного мозга небеременных женщин в состоянии бодрствования или сна, а также когнитивных вызванных потенциалов (ВП) с учетом фазы менструального цикла. Показано, что половые гормоны влияют на индекс, амплитуду, частоту и мощность основных ритмов ЭЭГ и на латентность и амплитуду компонентов ВП.

**Ключевые слова:** небеременные женщины, менструальный цикл, половые гормоны, электроэнцефалография, центральная нервная система.

The review is devoted to the study of the background electrical brain activity of non-pregnant women in the state of wakefulness or sleep, as well as cognitive evoked potentials (EP), taking into account the phase of the menstrual cycle. It is shown that sex hormones affect the index, amplitude, frequency and power of the main EEG rhythms and the latency and amplitude of EP components.

**Key words:** non-pregnant women, menstrual cycle, sex hormones, electroencephalography, central nervous system.

Анализ данных литературы указывает на малочисленность и неоднозначность данных литературы, касающихся зависимости электрической активности головного мозга небеременных женщин от фазы менструального цикла (МЦ). В нашем обзоре излагаются сведения о количественных характеристиках основных ритмов ЭЭГ (дельта-, тета-, альфа-, бета-, и бета<sub>2</sub>- ритмов) у женщин в состоянии бодрствования или в условиях ночного сна в зависимости от фазы МЦ, полученные с использованием спектрального, корреляционного и периодометрического анализа. Кроме того, приводятся данные о влиянии половых гормонов на амплитуду и латентность когнитивных вызванных потенциалов (ВП).

#### ЭЭГ и фазы цикла

Зависимость ЭЭГ от фазы цикла у женщин в состоянии бодрствования исследовали ряд авторов [1, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 17, 21, 25]. Часть из них не выявила изменений ЭЭГ на протяжении менструального цикла [7, 8]. В частности, Corsi-Cabrera M. et al. [7]

к такому выводу пришли, исследуя на протяжении всего цикла 9 женщин. Однако другие авторы выявили, что количественные показатели ЭЭГ изменяются на протяжении МЦ [1, 4, 5, 7, 13, 17, 21, 25]. Данные о характере этих изменений неоднозначны. Так, по мнению Leary P., Batho K. [21], в предменструальный период, т.е. в позднюю лютеиновую фазу цикла, возрастает частота и амплитуда альфа-ритма. По данным Becker D. et al. [5], в лютеиновую фазу цикла возрастает мощность альфа-ритма, но снижается мощность и частота тета-ритма. В последующем эти авторы уточнили, что снижение мощности тета- и бета-ритмов в лютеиновую фазу выражено слабо [4]. По данным Contreras C. et al. [7], в предменструальный период, т.е. в позднюю лютеиновую фазу, происходит снижение частоты всех ритмов ЭЭГ. Solís-Ortiz S. et al. [25], регистрируя ЭЭГ в отведениях F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 и O2 в менструальный период, в преовуляторный период и в предменструальный период, выявили изменение ЭЭГ. В частности, по их данным, абсолютная мощность всех ритмов (дельта-, тета- и альфа<sub>1</sub>-, бета<sub>1</sub>- и бета<sub>2</sub>-ритмов) достигала максимума в период менструации, т.е. в раннюю фолликулярную фазу цикла; в предменструальный период, т.е. в позднюю лютеиновую фазу относительная мощность альфа<sub>1</sub>-ритма снижалась, а мощность альфа<sub>2</sub>-ритма возрастала. По данным Kaneda Y. et al. [17], в лютеиновую фазу цикла возрастает мощность альфа-ритма и снижается мощность бета-ритма, а по данным Васильевой В.В. [1], в период овуляции снижается мощность альфа-ритма в центральных и средне-височных отведениях.

Таким образом, многие авторы [1, 4, 5, 13, 17, 21, 25] склоняются к тому, что на протяжении менструального цикла у здоровых женщин ЭЭГ меняется. В частности, в лютеиновую фазу цикла повышается мощность альфа-ритма [4, 5, 17], его частота [4, 21] и амплитуда [21], но снижается мощность и частота тета-ритма [5], а во время овуляции снижается мощность альфа-ритма [1]. Эти данные позволили Becker D. et al. [5] заключить, что изменения ЭЭГ на протяжении МЦ обусловлены влиянием половых гормонов на моноаминергическую систему головного мозга. При этом высказано предположение, что прогестерон повышает мощность альфа-ритма, а эстрогены снижают его [17]. Частично эту точку зрения подтверждают данные Deakin J., Exley K. [8] о том, что средняя частота альфа-ритма у женщин выше, чем у мужчин.

Solís-Ortiz S. et al. [24] отметили, что характер изменения фоновой электрической активности неокортекса при выполнении функциональных тестов зависит от фазы МЦ. Согласно этим авторам, эффективность выполнения теста, заключающегося в сортировке карточек, зависела от фазы цикла – он лучше выполнялся в раннюю лютеиновую фазу, т.е. в период максимального подъема уровня прогестерона, и хуже – в предменструальный период, т.е. в позднюю лютеиновую фазу, а во время менструации, т.е. в раннюю фолликулярную фазу вновь выполнялся успешно. При выполнении теста, изменения ЭЭГ, в частности, изменения мощности ритмов

также зависели от фазы цикла – в позднюю лютеиновую фазу происходило снижение мощности альфа<sub>1</sub>-, альфа<sub>2</sub>-, бета<sub>1</sub>- и бета<sub>2</sub>- ритмов, а в раннюю фолликулярную фазу, т.е. в период менструаций – снижалась лишь мощность альфа-ритма. Это также подтверждает гипотезу о влиянии половых гормонов на характер электрической активности мозга.

### Когерентность

Имеются единичные сведения о том, что на протяжении МЦ меняется характер выраженности межполушарных и внутриволновых связей [1, 2, 24]. Так, по данным Solís-Ortiz S. et al. [25], внутриволновая корреляция во фронтальных отведениях возрастала в период овуляции, а в затылочных отведениях она возрастала в позднюю лютеиновую фазу, т.е. в предменструальный период; в то же время межполушарная асимметрия не выявлялась на протяжении МЦ. Эти же авторы отметили, что в позднюю лютеиновую фазу, т.е. в предменструальный период электрическая активность во фронтальных отведениях была выше, чем в остальных отделах, а в раннюю фолликулярную фазу, т.е. во время менструации, локус активности перемещался в центральные и теменные отведения. По данным Васильевой В.В. [1], в раннюю фолликулярную фазу, т.е. во время менструации, судя по частоте альфа-ритма, увеличиваются когерентность между симметричными затылочными отведениями, а внутри каждого полушария – между теменными и затылочными отведениями. По данным Accortt E. et al. [2], у женщин с предменструальным синдромом электрическая активность префронтальной коры в левом полушарии была ниже, чем в правом полушарии, т.е. для таких женщин характерно появление в этот период асимметрии.

### Вызванные потенциалы и МЦ

Имеются работы, в которых изучалось влияние фаз МЦ на амплитуду и латентность отдельных компонентов вызванных когнитивных потенциалов [13, 14, 17, 19, 21]. Однако эти данные единичны и неоднозначны. Часть авторов считают, что на протяжении МЦ амплитуда и латентность ВП, оцениваемые по методике P300, не меняется [13, 14]. Так, по данным Ehlers C. et al. [13], длительность латентного периода P300-компонента слуховых вызванных потенциалов не зависела от фазы цикла. Однако по данным других авторов [17, 19, 21], фазы цикла влияют на количественные характеристики ВП. Так, Kluck N. et al. [19] установили, что за неделю до начала менструации, т.е. в позднюю лютеиновую фазу цикла, возрастает, хотя и незначительно, амплитуда компонента P300 вызванных зрительных потенциалов. По данным Kaneda Y. et al. [17], в лютеиновую фазу цикла латентный период вызванного зрительного потенциала был выше, чем в фолликулярную фазу цикла. Это объясняется авторами влиянием прогестерона. В то же время, по данным этих авторов, амплитуда P300 не зависела от фазы цикла. Krug R. et al. [20] выявили, что у женщин во время овуляции ампли-

туда позднего положительного компонента (550–600 мс) когнитивного зрительного вызванного потенциала на предъявления изображений сексуального характера выше, чем на изображения детей или обычных людей, а в раннюю фолликулярную фазу (период менструации) или в лютеиновую фазу различия в вызванных потенциалах на разные изображения отсутствуют.

### ЭЭГ спящих женщин и МЦ

Отдельные авторы исследовали влияние фаз менструального цикла на ЭЭГ спящих женщин, но при этом они получили неоднозначные результаты [10, 11, 16, 23]. В частности, Driver H. et al. [10] показали, что количественные характеристики медленных волн ЭЭГ (дельта- и тета-ритмов) не зависят от фазы цикла, а мощность волн в диапазоне от 14,25 Гц до 15,0 Гц, т.е. мощность веретен сна зависела от МЦ – она достигала максимума в лютеиновую фазу, т.е. в период повышения температуры ядра тела. Это расценивается авторами как проявление гомеостатического механизма регуляции сна. Однако позже Driver H., Baker F. [11] показали, что в лютеиновую фазу цикла повышается амплитуда медленных волн, что свидетельствует о большей выраженности второй стадии сна. Они также выявили, что в эту фазу возрастает «веретенная» активность. Все это, по мнению авторов, объясняет повышенную потребность во сне у женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла. По данным Rayg V. et al. [22], ЭЭГ спящих женщин зависит от фазы цикла. В частности, в лютеиновую фазу цикла у женщин менее выражена фаза быстрого, или парадоксального, сна; при этом эта фаза сна более короткая, но имеет более длительный латентный период. Однако, по данным Ito M. et al. [16], в лютеиновую фазу МЦ уменьшается продолжительность медленно-волнового сна. Таким образом, по-видимому, половые гормоны меняют электрическую активность неокортекса у женщин во время сна. Однако характер этих изменений требует уточнений.

### Заключение

Данные литературы, несмотря на их малочисленность и неоднозначность, указывают на то, что изменение уровня половых гормонов на протяжении менструального цикла у здоровых женщин отражается на электрической активности неокортекса. В частности, под влиянием прогестерона возрастает мощность, частота и амплитуда альфа-ритма, повышается амплитуда и латентность отдельных компонентов вызванных потенциалов, возрастает медленно-волновая активность во время сна и уменьшается длительность парадоксальной фазы сна.

Однако необходимо дальнейшее исследование этого вопроса, в том числе в отношении влияния половых гормонов на количественные характеристики всех основных ритмов ЭЭГ (дельта-, тета-, альфа-, бета<sub>1</sub>- и бета<sub>2</sub>- ритмов), в том числе на индекс ритма, его частоту, амплитуду и мощность, а также на амплитуду и латентность вызванных потенциалов.

### Список литературы

1. Васильева В.В. Спектральные и когерентные характеристики ЭЭГ у женщин в разные фазы менструального цикла // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научно-теоретический журнал. 2005. Т. 140. № 10. С. 374–376.
2. Accortt E., Allen J. Frontal EEG asymmetry and premenstrual dysphoric symptomatology // J. Abnorm. Psychol. 2006. Vol. 115. № 1. P. 179–184.
3. Accortt E., Stewart J., Coan J., Manber R., Allen J. Prefrontal brain asymmetry and pre-menstrual dysphoric disorder symptomatology // J Affect Disord. 2011. Vol. 128. № 1. P. 178–183.
4. Becker D., Creutzfeldt O., Schwibbe M., Wuttke W. Changes in physiological, EEG and psychological parameters in women during the spontaneous menstrual cycle and following oral contraceptives // Psychoneuroendocrinology. 1982. Vol. 7. № 1. P. 75–90.
5. Becker D., Creutzfeldt O., Schwibbe M., Wuttke W. Electrophysiological and psychological changes induced by steroid hormones in men and women // Acta. Psychiatr. Belg. 1980. Vol. 80. № 5. P. 674–697.
6. Contreras C., Marván M., Alcalá-Herrera V., Yeyha A. Relations between anxiety, psychophysiological variables and menstrual cycle in healthy women // Bol. Estud. Med. Biol. 1989. Vol. 37. № 1. P. 50–56.
7. Corsi-Cabrera M., Solus-Ortiz S., Guevarac M. Stability of EEG inter-and intrahemispheric correlation in women // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1997. Vol. 102. № 3. P. 248–255.
8. Deakin J., Exley K. Personality and male-female influences on the EEG alpha rhythm. Biol. Psychol. 1979. Vol. 8. № 4. P. 285–290.
9. Deboer T. Brain temperature dependent changes in the electroencephalogram power spectrum of humans and animals // J. Sleep Res. 1998. Vol. 7. № 4. P. 254–262.
10. Driver H., Dijk D., Werth E., Biedermann K., Borbély A. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. № 2. P. 728–735.
11. Driver H., Baker F. Menstrual factors in sleep // Sleep Med. Rev. 1998. Vol. 2. № 4. P. 213–229.
12. Dvorák K., Bocan P. The effect of hormonal contraceptives on the EEG // Cesk. Neurol. Neurochir. 1980. Vol. 43. № 1. P. 71–77.
13. Ehlers C., Phillips E., Parry B. Electrophysiological findings during the menstrual cycle in women with and without late luteal phase dysphoric disorder: relationship to risk for alcoholism? // Biol. Psychiatry. 1996. Vol. 39. № 8. P. 720–732.
14. Fleck K., Polich J. P300 and the menstrual cycle // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1988. Vol. 71. № 2. P. 157–160.
15. Holmes G., Donaldson J. Effect of sexual hormones on the electroencephalogram and seizures // J. Clin. Neurophysiol. 1987. Vol. 4. № 1. P. 1–22.
16. Ito M., Kohsaka M., Honma K., Fukuda N., Honma S., Katsuno Y., Kawai I., Honma H., Morita N., Miyamoto T. et al. Changes in biological rhythm and sleep structure during the menstrual cycle in healthy women [article in Japan] // Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1995. Vol. 97. № 3. P. 155–164.
17. Kaneda Y., Ikuta T., Nakayama H., Kagawa K., Furuta N. Visual evoked potential and electroencephalogram of healthy females during the menstrual cycle // J. Med. Invest. 1997. Vol. 44. № 1. P. 41–46.
18. Kaplan B., Whitsett S., Robinson J. Menstrual cycle phase is a potential confound in psychophysiology research // Psychophysiology. 1990. Vol. 27. № 4. P. 445–450.
19. Kluck N., O'Connor S., Hesselbrock V., Tasman A., Maier D., Bauer L. Variation in evoked potential



measures over the menstrual cycle: a pilot study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1992. Vol. 16. № 6. P. 901–911.

20. *Krug R., Plihal W., Fehm H., Born J.* Selective influence of the menstrual cycle on perception of stimuli with reproductive significance: an event-related potential study // *Psychophysiology*. 2000. Vol. 37. № 1. P. 111–122.

21. *Leary P., Batho K.* Changes in the electroencephalogram related to the menstrual cycle // *S. Afr. Med. J.* 1979. Vol. 55. № 17. 666 p.

22. *Parry B., Mendelson W., Duncan W., Sack D., Wehr T.* Longitudinal sleep EEG, temperature, and activity measurements across the menstrual cycle in patients with premenstrual depression and in age-matched controls // *Psychiatry Res.* 1989. Vol. 30. № 3. P. 285–303.

23. *Parry B., Mostofi N., LeVeau B., Nahum H., Golshan S., Laughlin G., Gillin J.* Sleep EEG studies during early and late partial sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects // *Psychiatry Res.* 1999. Vol. 85. № 2. P. 127–143.

24. *Solis-Ortiz S., Guevara M., Corsi-Cabrera M.*

Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. Vol. 29. № 8. P. 1047–1057.

25. *Solis-Ortiz S., Ramos J., Arce C., Guevara M., Corsi-Cabrera M.* EEG oscillations during menstrual cycle // *Int. J. Neurosci.* 1994. Vol. 76. № 3. P. 279–292.

#### Сведения об авторах

1. **Ходырев Григорий Николаевич** – аспирант естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета, 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 26, тел.: (8332) 37-09-97, [gph3@mail.ru](mailto:gph3@mail.ru).

2. **Циркин Виктор Иванович** – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Казанского медицинского университета и профессор кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета, 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 26, тел.: (8332)-37-47-67, [tsirkin@list.ru](mailto:tsirkin@list.ru).

# ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 008: 323.1: 37

Л.Г. Сахарова<sup>1</sup>, Е.А. Гвоздецкая<sup>2</sup>

## КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВОСПИТАНИЯ КУЛЬТУРЫ МЕЖКОНФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

L.G. Sakharova<sup>1</sup>, E.A. Gvozdetskaya<sup>2</sup>

## CONCEPTUAL FOUNDATIONS OF UPBRINGING THE CULTURE OF INTER-CONFESSIONAL RELATIONS IN STUDENTS OF HIGHER MEDICAL EDUCATION INSTITUTES

<sup>1</sup>*Кировская государственная  
медицинская академия*

<sup>2</sup>*Арзамасский медицинский колледж*

В статье раскрыты особенности содержания и воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов медицинского вуза как личностного и профессионального качества. Актуальность темы обусловлена требованиями к подготовке специалистов медицинской сферы, отраженными в Федеральных государственных образовательных стандартах высшего и профессионального образования третьего поколения и Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

**Ключевые слова:** культура межконфессиональных отношений. Компетенции, социально-гуманитарные дисциплины, воспитание.

The article reveals content and peculiarities of raising the culture of inter-confessional relations in students of higher educational medical institutes as personal and professional qualities. Relevance of the topic is determined by training requirements for specialists in medical sphere. They are reflected in the Federal state educational standards of higher and professional education of the third generation and in standards of Federal law «Public health care foundations in the Russian Federation».

**Key words:** culture of inter-confessional relations, key-skills, social sciences and the humanities, education.

### Введение

Актуальность проблемы воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов медицинского вуза обусловлена рядом новых требований к подготовке будущих специалистов медицинской сферы и современными особенностями социального заказа на воспитание личности.

Федеральные государственные образовательные стандарты высшего и профессионального образования третьего поколения по специальностям 060–103 «Педиатрия» и 060101 «Лечебное дело» к числу общекультурных компетенций относят «спо-

собность и готовность к сотрудничеству и разрешению конфликтов, к толерантности», «готовность осуществлять свою деятельность с соблюдением принятых в обществе моральных и правовых норм, соблюдать правила врачебной этики» [1].

Поликультурный состав пациентов предполагает наличие необходимости учитывать особенности поведения, определяемые в том числе и религиозной принадлежностью, а также стремление пациентов к выражению религиозной идентичности в условиях медицинских учреждений.

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определяет соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья, в том числе в религиозной сфере:

– «Государство обеспечивает гражданам охрану здоровья независимо от пола, расы, возраста, национальности, языка, наличия заболеваний, состояний, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям и других обстоятельств»;

– Приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи реализуется путем «оказания медицинской помощи пациенту с учетом его физического состояния и соблюдения по возможности культурных и религиозных традиций пациента» и др. [2].

Культура межконфессиональных отношений как личное и профессиональное качество предполагает наличие у студентов (будущих специалистов в медицинской сфере) знаний и представлений о различных религиозных культурах и умение бесконфликтного общения в поликонфессиональной среде. На современном этапе развития высшего профессионального образования данная проблема недостаточна разработана.

Актуальной педагогической задачей является разработка целостной концепции воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов медицинского вуза. В данной статье мы предлагаем основные концептуальные положения, определяющие целевой, содержательный и процессуальный компоненты воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов.

### Основное содержание концепции воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов

Концепция воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов опирается на национально-воспитательный идеал сформированности культуры межконфессиональных отношений у студентов, включает цель и задачи воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов, ценностные установки воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов в системе высшего образования, систему воспитательной работы высшего профессионального учебного заведения по воспитанию культуры межконфессиональных

отношений у студентов, особенности управления процессом воспитания культуры межконфессиональных отношений, взаимодействие высших профессиональных учебных заведений, религиозных организаций, учреждений дополнительного образования молодежи, институтов гражданского общества в воспитании культуры межконфессиональных отношений у студентов, примерные требования к условиям воспитания культуры межконфессиональных отношений и социализации у студентов.

Идеал воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов определяется социальным и государственным заказом.

Социальный заказ высшего профессионального образования устанавливается в следующей системе социальных и педагогических понятий и отношений между ними:

- нация – государственно-территориальная и политико-правовая общность, существующая на основе общих политических, историко-культурных и духовно-ценностных характеристик и общего самосознания. Такой общностью является многонациональный и многоконфессиональный народ Российской Федерации;

- формирование национальной и религиозной идентичности – формирование у личности представления о многонациональном и многоконфессиональном народе Российской Федерации как о гражданской нации и воспитание патриотизма;

- многообразие культур и народов – культурное многообразие, существующее в стране и мире в целом;

- межконфессиональный мир и согласие – единство в многообразии, признание и поддержка культур, традиций и самосознания всех представителей многонационального и многоконфессионального народа Российской Федерации, а также политика интеграции, предотвращения напряженности и разрешения конфликтов на этнической или религиозной основе. Межконфессиональный мир включает политику толерантности, т. е. признания и уважения культурных и других различий среди граждан страны и проживающих в ней граждан других стран;

- воспитание – педагогически организованный целенаправленный процесс развития обучающегося как личности, гражданина, освоения и принятия им ценностей, нравственных установок и моральных норм общества;

- национальный воспитательный идеал – высшая цель образования, нравственное (идеальное) представление о человеке, на воспитание, обучение и развитие которого направлены усилия основных субъектов национальной жизни: государства, семьи, школы, политических партий, религиозных объединений и общественных организаций;

- базовые национальные ценности – основные моральные ценности, приоритетные нравственные установки, существующие в культурных, семейных, социально-исторических, религиозных традициях многонационального народа Российской Федерации, передаваемые от поколения к поколению и обеспечивающие успешное развитие страны в современных условиях.

Воспитание культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи ориентировано на достижение определённого идеала, то есть образа человека, имеющего приоритетное значение для общества в конкретно-исторических социокультурных условиях.

Для сохранения целостности страны нужна общая система воспитания культуры межконфессиональных отношений в условиях образования, имеющего светский характер.

Современный национальный воспитательный идеал определяется исходя из необходимости сохранения преемственности по отношению к национальным воспитательным идеалам прошлых исторических эпох, согласно Конституции Российской Федерации, согласно Закону Российской Федерации «О высшем и послевузовском образовании».

Современный идеал воспитания культуры межконфессиональных отношений – это высоконравственный, творческий, компетентный гражданин России, осознающий ответственность за настоящее и будущее своей страны, укорененный в духовных и культурных традициях многоконфессионального народа Российской Федерации.

Данный идеал определяет цель и задачи воспитания культуры межконфессиональных отношений в рамках нашей концепции.

Важнейшей целью воспитания культуры межконфессиональных отношений у студентов и одной из приоритетных задач общества и государства является социально-педагогическая поддержка становления и развития высоконравственного, ответственного, творческого, инициативного, компетентного в области религии и межконфессиональных отношений гражданина России.

В сфере воспитания культуры межконфессиональных отношений воспитание студентов должно обеспечить:

- готовность и способность к развитию, нравственному самосовершенствованию, самооценке, пониманию смысла своей жизни, индивидуально ответственному поведению в сфере межконфессиональных отношений;

- готовность и способность к реализации творческого потенциала в духовной и предметно-продуктивной деятельности, социальной и профессиональной мобильности на основе моральных норм, непрерывного образования и универсальной духовно-нравственной установки «становиться лучше»;

- формирование морали как осознанной личностью необходимости определенного поведения в поликонфессиональной среде, основанного на принятых в обществе представлениях о добре и зле, должном и недопустимом;

- развитие совести как нравственного самосознания личности, способности формулировать собственные нравственные обязательства в сфере межконфессиональных отношений: осуществлять нравственный самоконтроль, требовать от себя выполнения моральных норм, давать нравственную самооценку своим и чужим поступкам;



- готовность и способность выразить и отстаивать свою общественную позицию, критически оценивать собственные намерения, мысли и поступки в сфере межконфессиональных отношений;

- способность к самостоятельным поступкам и действиям, совершаемым на основе морального выбора, принятию ответственности за их результаты, целеустремленность и настойчивость в достижении результата;

- осознание ценности других людей, ценности человеческой жизни, нетерпимость к действиям и влияниям, представляющим угрозу жизни, физическому и нравственному здоровью и духовной безопасности личности, умение им противодействовать.

В сфере общественных отношений воспитание культуры межконфессиональных отношений должно обеспечить:

- развитость чувства патриотизма и гражданской солидарности;

- понимание и поддержание таких нравственных устоев общества, значимых для поддержания мирных межконфессиональных отношений, как любовь, взаимопомощь, уважение к представителям иных религиозных культур, ответственность за другого человека [3].

В сфере государственных отношений воспитание культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи должно содействовать укреплению и совершенствованию демократического правового государства и укреплению национальной безопасности.

Обеспечение воспитания культуры межконфессиональных отношений является ключевой задачей современной государственной политики Российской Федерации.

Таким образом, воспитание культуры межконфессиональных отношений у студентов является первостепенной задачей современной системы высшего профессионального образования.

Содержание воспитания культуры межконфессиональных отношений определяется в соответствии с базовыми национальными ценностями и приобретает определенный характер и направление в зависимости от того, какие ценности общество разделяет, как организована их передача от поколения к поколению.

Носителями базовых национальных ценностей являются различные социальные, профессиональные и этноконфессиональные группы, составляющие многоконфессиональный и многонациональный народ Российской Федерации. Соответственно воспитание культуры межконфессиональных отношений гражданина России в рамках общего образования осуществляется в педагогически организованном процессе осознанного восприятия и принятия студентами ценностей культуры межконфессиональных отношений семьи, культурно-регионального сообщества; культуры своего народа, компонентом которой является система ценностей традиционных российских религий; российской гражданской нации; мирового сообщества.

Основным содержанием воспитания культуры

межконфессиональных отношений являются базовые национальные ценности, хранимые в социально-исторических, культурных, семейных традициях многоконфессионального и многонационального народа России, передаваемые от поколения к поколению и обеспечивающие успешное развитие страны в современных условиях.

Базовые национальные ценности производны от национальной жизни России во всей её исторической и культурной полноте, религиозном и этническом многообразии.

Базовыми национальными ценностями являются:

- патриотизм – любовь к России, к своему народу, к своей малой родине, служение Отечеству;

- социальная солидарность – свобода личная и национальная, доверие к людям, институтам государства и гражданского общества, справедливость, милосердие, честь, достоинство;

- гражданственность – служение Отечеству, правовое государство, гражданское общество, закон и правопорядок, поликультурный мир, свобода совести и вероисповедания;

- наука – ценность знания, стремление к истине, научная картина мира;

- традиционные российские религии – представления о вере, духовности, религиозной жизни человека, ценности религиозного мировоззрения, толерантности, формируемые на основе межконфессионального диалога и др. [4].

Базовые национальные ценности лежат в основе целостного пространства воспитания культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи.

Достижение гражданского согласия по базовым национальным ценностям позволит укрепить единство российского образовательного пространства, придать ему открытость, диалогичность, культурный и социальный динамизм.

*Основные принципы организации воспитания культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи.*

Организация социально открытого пространства духовно-нравственного развития и воспитания личности гражданина России, нравственного уклада жизни студенчества осуществляется на основе:

- нравственного примера педагога;
- социально-педагогического партнерства;
- индивидуально-личностного развития;
- интегративности программ духовно-нравственного воспитания;

- социальной востребованности воспитания.

В современных условиях без социально-педагогического партнерства субъекты образовательного процесса не способны обеспечить полноценное воспитание культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи.

Для решения этой общенациональной задачи необходимо выстраивать педагогически целесообразные партнерские отношения с другими субъектами социализации: семьей, общественными организациями и традиционными российскими религиозными объединениями, учреждениями дополни-

тельного образования, культуры и спорта, средствами массовой информации.

Организация социально-педагогического партнерства может осуществляться путем согласования социально-воспитательных программ высших профессиональных учебных заведений и иных субъектов социализации на основе национального воспитательного идеала и базовых национальных ценностей. Это возможно при условии, что субъекты воспитания и социализации заинтересованы в разработке и реализации таких программ.

Индивидуально-личностное развитие являлось безусловным приоритетом отечественной педагогики 90-х гг. XX в. и остается одной из важнейших задач современного высшего образования. В пространстве воспитания культуры межконфессиональных отношений оно приобретает полноту своей реализации.

Педагогическая поддержка самоопределения личности, развития ее способностей, таланта, передача ей системных научных знаний, умений, навыков и компетенций, необходимых для успешной социализации.

Воспитание культуры межконфессиональных отношений у студентов должно быть интегрировано в основные виды деятельности обучающихся: урочную, внеурочную, внешкольную и общественно полезную. Иными словами, необходима интегративность программ воспитания культуры межконфессиональных отношений.

Содержание воспитания концентрируется вокруг базовых национальных ценностей. В педагогическом плане каждая из них формулируется как вопрос, обращенный человеком к самому себе, как вопрос, поставленный педагогом перед студентами. Это воспитательная задача, на решение которой направлена учебно-воспитательная деятельность.

Каждая из базовых ценностей, педагогически определяемая как вопрос, превращается в воспитательную задачу. Для ее решения студенты вместе с педагогами, иными субъектами духовной, культурной, социальной жизни обращаются к содержанию:

- истории России, истории российских народов, своей семьи, рода;
- жизненного опыта своих родителей, предков;
- традиционных российских религий;
- произведений литературы и искусства, лучших образцов отечественной и мировой культуры;
- периодической литературы, СМИ, отражающих современную жизнь;
- фольклора народов России;
- общественно полезной и личностно значимой деятельности;
- учебных дисциплин;
- других источников информации и научного знания.

Базовые ценности не локализованы в содержании отдельной учебной дисциплины, формы или вида образовательной деятельности. Они пронизывают все учебное содержание, весь уклад студенческой жизни, всю многоплановую деятельность школьника как человека, личности, гражданина.

Система базовых национальных ценностей создает смысловую основу пространства воспитания культуры межконфессиональных отношений. В этом пространстве снимаются барьеры между отдельными учебными дисциплинами, между вузом и обществом, школой и жизнью.

### Выводы

Очевидной является необходимость социальной востребованности воспитания культуры межконфессиональных отношений у студенческой молодежи. Воспитание, чтобы быть эффективным, должно быть востребованным в жизни студента, других людей, общества. Социализация и своевременное социальное созревание студента происходят в процессе его добровольного и сильного включения в решение проблем сообщества. Полноценное воспитание культуры межконфессиональных отношений происходит, если воспитание не ограничивается информированием студентов о тех или иных ценностях, но открывает перед ним возможности для проявления культуры межконфессиональных отношений. Перспективным и актуальным вопросом является разработка целостных программ деятельности отдельных вузов по воспитанию культуры межконфессиональных отношений у студентов.

Программы воспитания культуры межконфессиональных отношений должны предусматривать добровольное и сильное включение студентов в решение реальных проблем межконфессиональных отношений вуза, села, района, города, области, республики, России.

### Список литературы

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего и профессионального образования по направлению подготовки 060103 Педиатрия (квалификация (степень) «специалист»). Утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010 г. № 1122. С. 5–6; Федеральный государственный образовательный стандарт высшего и профессионального образования по направлению подготовки 060101 Лечебное дело (квалификация (степень) «специалист»). Утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 8 ноября 2010. № 1118. С. 5–6.
2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». М., 2011. 10 с.
3. Данилюк А.Я., Кондаков А.М., Тихов В.А. Концепция духовно-нравственного развития и воспитания граждан Российской Федерации. М.: «Просвещение», 2009.
4. Основы поликультурного общения. Учебно-методическое пособие / Сост. Л.Г. Сахарова и др. Киров: «Лобань». 2011.

### Сведения об авторах

1. Сахарова Людмила Геннадьевна – кандидат исторических наук, доцент ГБОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России. Адрес: 610046, г. Киров, ул. Московская, д. 171, e-mail: vas701@rambler.ru.
2. Гвоздецкая Елена Анатольевна – преподаватель Арзамасского медицинского колледжа, соискатель. Адрес: Нижегородская область, г. Арзамас, ул. Комсомольский бульвар, д.7/3, e-mail: gea75@rambler.ru.

Б.С. Тетенькин

## КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ВАЖНЕЙШАЯ ФУНКЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ВУЗА

B.S. Tetenkin

## COUNSELING AS THE MOST IMPORTANT FUNCTION IN UNIVERSITY PSYCHOLOGICAL SERVICE

*Кировская государственная  
медицинская академия*

В содержании статьи автор показывает, что в психологическом консультировании даже при хорошем знании диагностических методов деятельность психолога не всегда эффективна. Поэтому он раскрывает необходимость соблюдения условий успешности реализации этой функции.

**Ключевые слова:** психологическое консультирование, ситуация взаимодействия, лидер-консультант, ведомый-консультант, профкомпетентность консультанта, аффект.

In the following article the author shows that in psychological counseling even with good knowledge of diagnostic methods, psychologist activity is not always effective. Therefore, it is necessary to maintain the conditions of successful realization of this function.

**Key words:** psychological counseling, the situation of interaction, leading consultant, consultant-driven, professional competence of a consultant, affect.

Ведущую роль следует отдать функции психологической службы вуза хотя бы потому, что она органически взаимосвязана со всеми другими функциями и обеспечивает их успех или неуспех.

Согласно Положению о службе практической психологии в системе Министерства образования Российской Федерации (Приказ № 636 от 22.10.1999 г.) определены цели и задачи, права и обязанности. Применительно к психологу-консультанту вуза это выглядит так.

### Цели и задачи службы психологического консультирования вуза

Целями службы психологического консультирования являются:

– содействие администрации и педагогическому коллективу в создании условий, обеспечивающих морально-психологический климат;

– содействие в приобретении студентами психологических знаний, умений и навыков, необходимых для получения профессии, развития карьеры, достижения успеха в жизни;

– оказание помощи студентам в определении своих возможностей, исходя из способностей, склонностей, интересов, состояния здоровья;

– содействие педагогическим работникам в обучении и воспитании студентов, а также в формиро-

вании у них ответственности и уверенности в себе, способности к активному социальному взаимодействию.

*Задачи службы психологического консультирования:*

– психологический анализ состояния морального климата коллектива (педагогического и студенческого), выявление основных проблем, определение причин их возникновения, путей и средств их разрешения;

– содействие педагогическому коллективу в гармонизации социально-психологического климата;

– психологическое обеспечение образовательных программ с целью адаптации их содержания и способов освоения;

– участие в комплексной психолого-педагогической экспертизе профессиональной деятельности преподавательского состава;

– содействие распространению и внедрению в практику образовательных учреждений достижений в области отечественной и зарубежной психологии;

– содействие в обеспечении деятельности преподавателей научно-методическими материалами и разработками в области психологии.

*В своей профессиональной деятельности психолог обязан:*

1. Руководствоваться правительственными и нормативными документами, настоящим Положением, приказами и инструкциями образовательного учреждения.

2. Рассматривать вопросы и принимать решения строго в границах своей профессиональной компетенции. Не брать на себя решение вопросов, не выполнимых с точки зрения современного состояния психологической науки и практики, а также находящихся в компетенции представителей других специальностей.

3. Знать новейшие достижения психологической науки в целом, применять современные научно обоснованные методы диагностической, развивающей, психокоррекционной и психопрофилактической работы. Постоянно повышать свою профессиональную квалификацию.

4. В решении всех вопросов исходить из интересов студента и преподавателя.

5. Выполнять рекомендации со стороны специалистов, руководящих им по профессиональной линии. Применительно к своей работе психолог обязан выполнять распоряжения администрации.

6. Оказывать необходимую и возможную помощь администрации, педагогическому коллективу в решении основных проблем при проведении педагогического процесса. В решении всех вопросов учитывать конкретные обстоятельства и руководствоваться принципом «не навреди», т.е. принимать решения и вести работу в формах, исключающих возможность нанесения вреда здоровью, чести, достоинству студентов и педагогов.

7. Хранить профессиональную тайну: не распространять сведения, полученные в результате диагностической и консультационной работы.

8. Работать в тесном контакте с администрацией и педагогическим коллективом.



9. Вести запись и регистрацию всех видов работ.

*Психолог имеет право:*

1. Самостоятельно формулировать конкретные задачи работы со студентами и педагогами, выбирать формы и методы этой работы, решать вопрос об очередности проведения различных видов работ, выделении приоритетных направлений работы в определенный период.

2. Требовать от администрации созданий условий, необходимых для выполнения профессиональных обязанностей.

3. Знакомиться с документацией.

4. Участвовать в разработке новых методов психодиагностики, психокоррекции и других видов работ, оценке их эффективности.

5. Проводить групповые и индивидуальные психодиагностические исследования.

6. Выступать с обобщением опыта своей работы.

7. Вести работу по пропаганде психолого-педагогических знаний путем лекций, бесед, выступлений.

8. Обращаться в центры профориентации и школы по вопросам, связанным с профессиональным самоопределением школьников, будущих студентов.

Важным элементом взаимоотношений психолог-пациент, педагог-студент, руководитель-подчиненный является форма межличностного обращения. Психологически более оправдана именная форма, когда лидер взаимодействия называет свое имя и отчество (если его не знает ведомый) и пользуется в обращении именем и отчеством ведомого. Безличность взаимодействий снижает близость и может даже вызвать отчужденность. Кроме того, в нашей культуре взаимное обращение по имени и отчеству позволяет сохранить необходимую дистанцию и поддерживает авторитет лидера отношений. Возможна безыменная форма взаимоотношений, когда консультируемый нуждается в исповеди, позволяющей раскрыть интимные переживания и быть уверенным в анонимности ее. Такое общение часто возникает при встрече незнакомых людей, когда вероятность их повторной встречи практически исключается.

Опираясь на изложенные выше официальные материалы, мы конкретизировали их выводы.

*Условия успешности консультирования в системе психологической службы вуза.*

1. Соответствия содержания консультации общему содержанию деятельности вуза.

2. Профкомпетентность консультирующего.

3. Соответствие установки консультируемого его индивидуально-психологическим проблемам.

4. Атмосфера взаимодействия между консультирующим и консультируемым.

5. Доброжелательный стиль их взаимоотношений.

6. Конфиденциальность содержания консультации.

7. Отсутствие отвлекающих факторов.

8. Аффект предстоящего действия.

9. Аффект завершенного действия.

10. Соответствие стиля общения консультирующего индивидуально-психологическим особенностям консультируемого и др.

Конечно, подобные условия необходимо соблюдать и с другими категориями испытуемых. Поэтому специфику направлений консультирования студентов мы выразим таблицей 1, а преподавателей – таблицей 2.

Несколько неожиданным для многих выглядит направление «Оптимизация послевузовской деятельности», но игнорировать его невозможно, так как многие студенты, уже будучи специалистами и даже имея свои семьи, в течение последующей жизни продолжают контакты с вузовскими психологами. При этом роль консультируемого постепенно переходит к консультирующему. Ход консультации и ее содержание хотя и заносится в специальный журнал, но только в общем виде, а материалы, не подлежащие для всеобщего обозрения, могут храниться в индивидуальных картах в специальном шкафу с рабочими материалами. Доступ к этим материалам имеет только консультирующий психолог.

Из отмеченного выше не вызывает сомнения необходимость организации отдельного кабинета для проведения консультаций.

На момент написания монографии такой кабинет из вузов Кировской области создан только в Кировской государственной медицинской академии, который соответственно оборудован и оснащен необходимыми материалами. Расписание проведения консультаций позволяет преподавателям и студентам не только заранее выбрать удобное для себя время для встречи с психологами-консультантами, но и выбрать наиболее доверяемого из них. Встречи по наиболее сложным проблемам, как правило, планируются заранее.

Анализ содержания журнала фиксирования консультаций показывает, что студентов более всего волнуют проблемы адаптированности-деадаптированности, а преподавателей – личностного консалтинга, т.е. оптимизации личностно-профессионального развития.

Психологу-консультанту важно помнить, что его роль – не транслировать свой собственный смысл клиенту, не тренировать его способности и навыки, а расширять его творческие возможности в плане самоуправления в проблемных жизненных ситуациях.

#### Список литературы

1. Ленгле А. Введение в экзистенциально-аналитическую теорию эмоций: прикосновение к ценностям // Вопросы психологии. 2004. № 4. С. 17–23.

2. Новохватко Е.Н. Экзистенциальная парадигма в психотерапии и психологическом консультировании // Труды СГА. 2011. № 7. С. 56–63.

3. Санникова Ю.П. Профессиональное психологическое консультирование в ситуации потери и поиска работы // Киров. ВСЭИ. 2007.

#### Сведения об авторе

**Тетенькин Борис Семенович** – действительный член профессиональной психотерапевтической лиги, к.м.н., профессор кафедры общественного здоровья Кировской ГМА.

Таблица 1

Основные направления консультирования студентов вуза

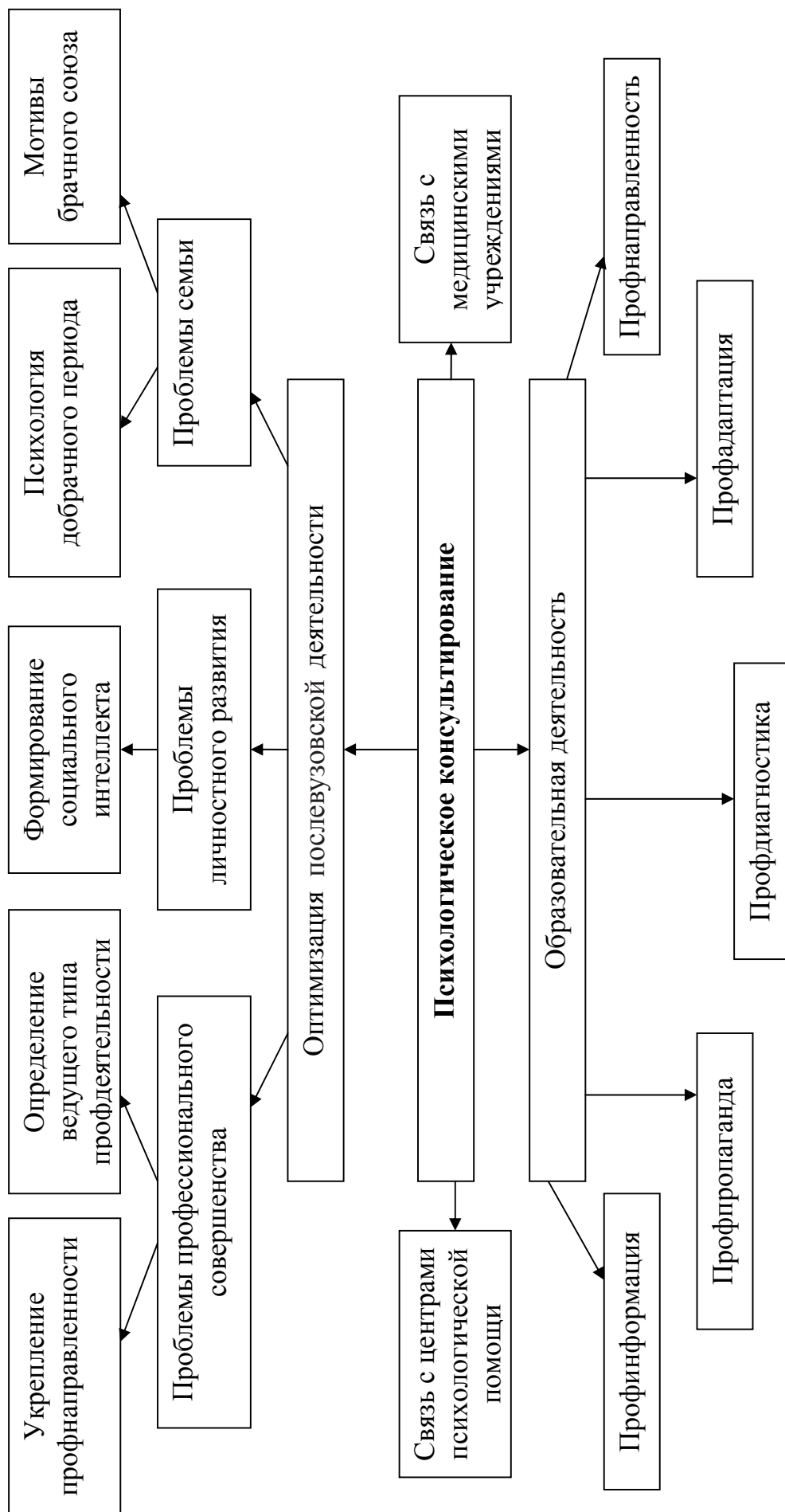
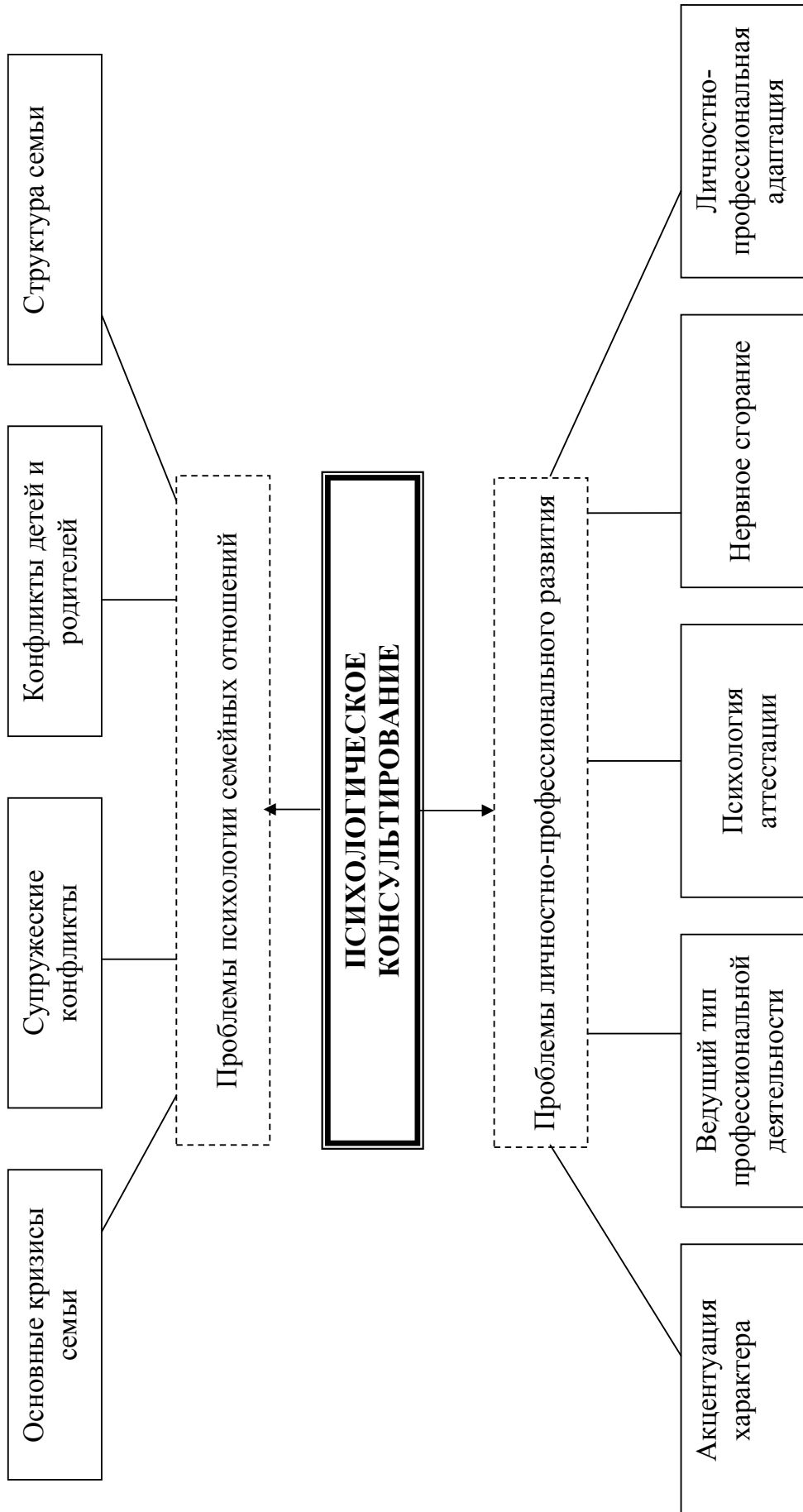


Таблица 2

Основные направления консультирования преподавателей





## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник» является ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Журнал издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций под № ПИ 77-12-440 от 19.04.2002 г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам высших медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность выхода журнала составляет четыре раза в год.

Журнал предназначен как для научно-медицинской общественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения.

«Вятский медицинский вестник» адресован не только профессионалам, но будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других вузов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Помимо этого журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, медицинской психологии, социологии, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения.

1. Редакция ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в «Вятский медицинский вестник», должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». Статьи, не отвечающие «Единым требованиям...», по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

3. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете или CD-диске с распечаткой на бумажном носителе в одном экземпляре, оформленной согласно пп. 2, 4 и 6–8.

4. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь направление, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа (с визой руководителя или уполномоченного лица с экспертным заключением о возможности опубликования). В случае, если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, необходима виза от научного руководителя или заведу-

ющего кафедрой. Всем авторам надлежит подписать экземпляр статьи, расшифровав Ф.И.О. Ставя свои подписи под статьей, авторы передают права на издание рукописи редакции журнала.

5. Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

6. Авторы просим придерживаться следующих правил:

а) рукопись печатайте через один интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор Microsoft Word 97, 2000 или XP шрифт Times New Roman размером 14, стиль «обычный», подзаголовки выделяйте жирным шрифтом, ключевые слова в тексте – курсивом;

б) заголовок статьи оформляйте следующим образом в строгом порядке:

– УДК (выравнивание к правому краю);

– инициалы и фамилии авторов (выравнивание по центру);

– название статьи (целиком заглавными буквами, без точек, выравнивание по центру);

– сокращенное название учреждения, где выполнялась работа (курсивом, выравнивание по центру) – пример: *Кировская государственная медицинская академия*;

в) текст статьи должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций до 15 страниц, оригинальных – до 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы;

г) список литературы оформляйте в соответствии с требованиями п. 8;

д) после списка литературы обязательно (на русском и английском языке) инициалы и фамилии авторов, полное название статьи, название организации, резюме статьи размером 150–200 знаков и ключевые слова;

е) на последней странице файла необходимо представить сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, почтовый адрес, номер телефона и e-mail);

ж) все разделы статьи тщательно выверите, на дискете или CD-диске запишите только конечную версию рукописи;

з) дайте файлу понятное название (по фамилии первого автора), укажите на наклейке дискеты или упаковке CD-диска название файла.

7. Библиографическое описание литературных источников в списке литературы приводится в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 – 2008 «Библиографическая ссылка». В тексте статьи цифровые ссылки на литературные источники даются в строгом соответствии со

списком литературы (в алфавитном порядке) и заключаются в квадратные скобки. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 60 источников. Выполнение перечисленных требований и следование приведенным ниже примерам оформления пристатейного списка исключит вмешательство редакции журнала в авторский оригинал и сократит срок опубликования рукописи.

Примеры библиографического описания источников в списке литературы:

а) Книга одного автора:

1. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. М.: Изд-во Дом МСП, 2001. 1120 с.

2. *Скулачев В.П.* Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.

б) Книга двух, трех авторов:

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.

2. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

в) Книга четырех и более авторов:

1. Основы научных исследований: Учебник для вузов / В.И. Крутов [и др.]. – М.: Высшая школа, 1989. 400 с.

2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. Челябинск, 2000. 167 с.

г) Статьи из книг, журналов, сборников:

1. *Лантева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. 2007. № 3. С. 28–32.

2. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н.* Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. Пущино, 2001. С. 19–20.

3. *Трифонов О.Ю., Хазанов В.А.* Регулятор энергетического обмена «Кардиошит» в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. С. 114–119.

д) Иностранные издания:

1. *Lin M.T., Beal M.F.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature. 2006. Vol. 443. P. 787–795.

2. *Pengelly A., Bone K.* The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Wallingford: Allen & Unwin, 2004. 184 p.

е) Диссертации, авторефераты:

1. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

ж) Ссылки на электронные ресурсы:

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/whr/2008/whr08\\_ru.pdf](http://www.who.int/whr/2008/whr08_ru.pdf) (Дата обращения: 15.05.2009).

2. *Иванова А.Е.* Проблемы смертности в регионах Центрального федерального округа // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. [Электрон-

ный ресурс]. № 2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/> (Дата обращения: 19.09.2009).

8. В качестве иллюстраций к статье принимаются черно-белые фотографии (в исключительных случаях цветные) в электронном виде (формат tiff или jpeg с разрешением до 600 dpi), включенные в файл статьи как целый внедренный объект. Графический материал в виде диаграмм и графиков должен быть подготовлен для черно-белой печати, серые и черные заливки следует заменить на косую, перекрестную или иную штриховку. Все буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими. Нумерация рисунков последовательная в соответствии с порядком упоминания в тексте. Крупные таблицы, графики и рисунки должны быть оформлены в виде приложения к основному тексту.

9. В конце рукописи должны присутствовать следующие пункты:

Ваша подпись и текст: Этой подписью я даю согласие на обработку редакцией журнала «Вятский медицинский вестник» своих персональных данных, то есть совершение, в том числе, следующих действий: обработку (включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, обезличивание, блокирование, уничтожение персональных данных), при этом общее описание вышеуказанных способов обработки данных приведено в ФЗ № 152 от 27.07.2006 г., а также на распространение персональных данных третьим лицам, использование персональных данных в случаях, установленных нормативными документами вышестоящих органов и законодательством.

Ваша подпись и текст: Этой подписью я даю свое согласие на внесение стилистических правок в моей рукописи редакцией журнала «Вятский медицинский вестник».

10. Журнал выдается бесплатно первым трем авторам, если таковые указаны.

Рукописи направляйте по адресу: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская государственная медицинская академия, редакция журнала «Вятский медицинский вестник», заведующему редакцией М.О. Колпашикову.

На страницах журнала допускается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.
1/1 210*280мм (А4)	2500
1/2	2000
1/4	1000
1/8	500
1/16	250
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см

Мнение редакции и авторов может не совпадать.

Формат 60x84<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл.п.л. 8,37. Тираж 200. Заказ 1819.  
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».  
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.  
[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)





*Рис. 1. Вульгарные бородавки, 5-й день после лазерной деструкции*



*Рис. 2. Вульгарные бородавки, 14-й день после лазерной деструкции*



*Рис. 3. Множественные подошвенные бородавки*