

GISAP:

MEDICAL SCIENCE, PHARMACOLOGY

International Academy of Science and Higher Education
London, United Kingdom
International Scientific Analytical Project



Expert board:

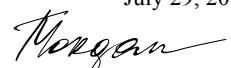
Shorena Vashadze (Georgia), Susanne Krause (Germany), Bakar Sudhir (India, USA), Marvat Khaibullin (Kazakhstan), Alexander Chiglintsev, Yelena Sharachova (Russia), George Cruikshank (UK), Yuriy Lakhtin, Alex Pavlov, Ekaterina Smetanina, Vasyl' Ruden' (Ukraine).

Dear readers!

Does the humanity have the real perspective to become free of troublesome sicknesses? We don't think so. At least on the current stage of social and scientific development it's hard to believe in it. Of course such conclusion isn't too promising, but that's the reality of our life. The one side the general system of life of the Earth's biosphere does not assume the possibility of harmless existence of organisms. It is connected with peculiarities of physical and gravitational interaction of material bodies, the certain influence on the Earth from the global external environment, and the fact that the significant part of the most dangerous diseases of biological organisms is in turn formed by specific forms of life. On the other side the extending demands of people, as well as their increased activity in consumption of material goods lead to changes in the environment and the biological balance violation. Such factors provoke mutations of the significant number of sicknesses and also weaken the resistance of people and other biological species to these sicknesses. Moreover, the indicated changes systematically form new and new problems to be solved by medicine and pharmaceuticals. These problems are based on actual misbalance between achievements of science and new circumstances and needs of the society in the field of healthcare.

Significance of the medicine for humanity has never been doubted. However the role of the modern medical science obviously covers not only the improvement of knowledge related to detection and treatment of sicknesses. Creation of effective methods of forecasting and prevention of development of new pathogenic factors must become one of the most important functions of medicine.

Thomas Morgan
Head of the IASHE International Projects Department
July 29, 2014

**GISAP: Medical Science, Pharmacology №4 Liberal* (July, 2014)**

Chief Editor – J.D., Prof., Acad. V.V. Pavlov

Copyright © 2014 IASHE

ISSN 2053-7751

ISSN 2054-0795 (Online)

Design: Yury Skoblikov, Helena Grigorieva, Alexander Stadnichenko

Published and printed by the International Academy of Science and Higher Education (IASHE)

1 Kings Avenue, London, N21 1PQ, United Kingdom

Phone: +442032899949, E-mail: office@gisap.eu, Web: <http://gisap.eu>

! No part of this magazine, including text, illustrations or any other elements may be used or reproduced in any way without the permission of the publisher or/and the author of the appropriate article.

Print journal circulation: 1000

** – Liberal – the issue belongs to the initial stage of the journal foundation, based on scientifically reasonable but quite liberal editorial policy of selection of materials. The next stage of development of the journal ("Professional") involves strict professional reviewing and admission of purely high-quality original scientific studies of authors from around the world".

CONTENTS

V. Moyseyenko, O. Bychkov, T. Nykula, N. Bychkova, Bogomolets National Medical University, Ukraine ANALYSIS OF INDICATORS OF LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION AND ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS 	3
L. Telepneva, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine PROTEINS OF HEMOGLOBIN AND SOURCES OF THE NUCLEOSOME CODE 	8
L. Telepneva, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine HEMOGLOBIN AND SOURCES OF THE GENETIC CODE 	13
L. Telepneva, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine HEMOGLOBIN AND THE PROTEIN SYNTHESIS RIBOZYME 	18
V. Ruden', Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky, Ukraine CHRISTIAN LENT – SPIRITUAL AND MORAL VALUE FOR PERSONAL HEALTH AND LIFE 	23
M. Knyazyeva, Kharkiv National University named after V.N. Karazin, Ukraine A. Prokopyuk, Kharkov Regional Clinical Oncology Center, Ukraine T. Pavlova, Public Organization «The New Thinking in Medicine», Ukraine THE WAY TO ASSESS THE EFFICIENCY OF THE NEO-ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER AT THE III-IV STAGES 	30
B. Bezkarovayniy, G. Solovyova, E. Seroshtan, I. Climenko, V.D. Toyoem Fonin, Lugansk State Medical University, Ukraine PECULIARITIES OF THE BREATHING PATTERN OF PREMATURE INFANTS WITH THE PERINATAL CEREBRAL PATHOLOGY 	34
T.V. Belous, L.S. Bolotova, E.A. Krutskih, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Center of Professional Pathology, Russia ACTUAL PROBLEMS OF MAINTAINING HEALTH OF THE WORKING POPULATION IN THE VORONEZH REGION 	38
N. Gryshchenko, M.I. Haybek, M.H. Mohamed, Lugansk State Medical University, Ukraine L. Bashkatova, E. Evdokimov, Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine DIAGNOSTIC APPROACHES AT SYMPTOMATIC ANEMIA OF CHILDREN 	40
I. Bugorkov, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Ukraine EXAMINATION OF COMPETITIVE ADVANTAGES OF DENTAL ORGANIZATIONS ON THE TARGET MARKET 	44
N. Lomteva, E. Kondratenko, Astrakhan State University, Russia EXAMINATION OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF THE NELUMBO NUCIFERA SEED EXTRACT 	48
S.N. Moskovskiy, V.P. Konev, I.L. Shestel, A.S. Korshunov, M.A. Hamov, Omsk State Medical Academy, Russia S.O. Markovskiy, MHI CCH №11, Department of maxillofacial surgery, Russia ATOMIC-FORCE MICROSCOPY AS THE ADDITIONAL METHOD OF EXAMINATION OF FIRM TISSUES 	52
A. Shuba, Voronezh State Technological Academy, Russia T. Kuchmenko, Voronezh State University of Engineering Technology, Russia I. Tyurkin, V. Bityukova, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Russia INCREASING THE RAPIDITY OF DIAGNOSTICS OF CERTAIN SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS WITH APPLICATION OF THE «ELECTRONIC NOSE» ON THE PIEZO SCALER 	56
T.V. Orlova, Kursk State Medical University, Russia EXAMINATION OF BIOAVAILABILITY OF SUPPOSITORIES OF PARACETAMOL AND NAPROXEN DEPENDING ON THE TYPE OF THE SUPPOSITORY BASE 	62
O. Belykh, L. Baldanova, Baikal State University of Economics and Law, Russia THE SEARCH FOR PERSPECTIVE MEDICINAL PLANTS OF THE KIND RANUNCULACEAEJUSS FOR BIOTECHNOLOGIES 	64

CONTENTS

Мойсеенко В.А., Бычков О.А., Никула Т.Д., Бычкова Н.Г., Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Украина АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ	3
Телепнева Л.Г., Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова, Украина БЕЛКИ ГЕМОГЛОБИНА И ИСТОКИ НУКЛЕОСОМНОГО КОДА	8
Телепнева Л.Г., Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова, Украина ГЕМОГЛОБИН И ИСТОКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА	13
Телепнева Л.Г., Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова, Украина ГЕМОГЛОБИН И РИБОЗИМ СИНТЕЗА БЕЛКА	18
Рудень В.В., Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина ХРИСТИАНСКИЙ ПОСТ – ДУХОВНО-МОРАЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ЗДОРОВЬЯ И ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА	23
Князева М.В., Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина Прокопюк А.В., Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина Павлова Т.Д., Общественная организация «Новое мышление в медицине», Украина СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ	30
Безкаравайный Б.А., Соловьева Г.А., Сероштан Е.Ю., Клименко И.А., Тоуоем Фонинг В.Д., Луганский государственный медицинский университет, Украина ОСОБЕННОСТИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	34
Белоус Т.В., Болотова Л.С., Круцких Е.А., Воронежская областная клиническая больница №1, Центр профессиональной патологии, Россия АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ	38
Грищенко Н.В., Хайбек М.И., Мохамед М.Х., Луганский государственный медицинский университет, Украина Башкатова Л.В., Евдокимова Е.Н., Областная детская клиническая больница, Украина ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ У ДЕТЕЙ	40
Бугорков И.В., Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина ИССЛЕДОВАНИЕ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ЦЕЛЕВОМ РЫНКЕ	44
Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И., Астраханский государственный университет, Россия ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛОТОСА ОРЕХОНОСНОГО (NELUMBO NUCIFERA)	48
Московский С.Н., Конев В.П., Шестель И.Л., Коршунов А.С., Хамов М.А., Омская государственная медицинская академия, Россия Марковский С.О., МУЗ ГКБ №11, отделение челюстно-лицевой хирургии, Россия АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД В ИССЛЕДОВАНИИ ПЛОТНЫХ ТКАНЕЙ	52
Шуба А.А., Воронежская государственная технологическая академия, Россия Кучменко Т.А., Воронежский государственный университет инженерных технологий, Россия Тюркин И., Битюкова В., Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Россия ПОВЫШЕНИЕ ЭКСПРЕССНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, С ПРИМЕНЕНИЕМ «ЭЛЕКТРОННОГО НОСА» НА ПЬЕЗОВЕСАХ	56
Орлова Т.В., Курский государственный медицинский университет, Россия ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ПАРАЦЕТАМОЛА И НАПРОКСЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА СУППОЗИТОРНОЙ ОСНОВЫ	62
Белых О.А., Балданова Л.П., Байкальский государственный университет экономики и права, Россия ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА RANUNCULACEAE JUSS. ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ	64

ANALYSIS OF INDICATORS OF LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION AND ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

V. Moyseyenko, Ph.D. of Medical sciences, Full Professor
O. Bychkov, Assistant Lecturer

T. Nykula, Ph.D. of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair
N. Bychkova, Ph.d. of Biological sciences, Full Professor
Bogomolets National Medical University, Ukraine

The work includes data on quality of life of patients with arterial hypertension and associated osteoarthritis. The authors present the technique of diagnostics of a pain syndrome and disorders of functional activity intended to improve the prognosis of the disease and to increase lifetime, taking into account the cardiovascular system risk factors.

Keywords: arterial hypertension, osteoarthritis, life quality, treatment.

Conference participants,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Мойсеенко В.А., д-р мед. наук, проф.

Бычков О.А., ассистент

Никула Т.Д., д-р мед. наук, проф.

Бычкова Н.Г., д-р мед. наук, проф.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Украина

Работа содержит данные о качестве жизни больных с артериальной гипертонией и остеоартритом; авторы представляют методику диагностики болевого синдрома и нарушений функциональной активности для улучшения прогноза заболевания, увеличению продолжительности жизни, с учетом факторов риска сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, качество жизни, лечение.

Участники конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Первое десятилетие XXI века провозглашено Международной Декадой костей и суставов «The Bone and Joint Decade 2000-2010», целью которой является улучшение качества жизни (КЖ) в плане сохранения здоровья у лиц с патологией костей и суставов во всем мире. Заболевания опорно-двигательного аппарата существенно ухудшают КЖ пациентов из-за наличия постоянной боли и нарушения функциональной активности. Снижение, а затем и потеря не только работоспособности, но и возможности выполнять обычные повседневные функции ставят сложные задачи перед самим больным, его семьей и обществом в целом [1-7].

КЖ – это интегральный показатель физического, психологического, экономического и социального функционирования больного, основанный на его субъективном восприятии. КЖ показывает степень комфорта человека как внутреннего, так и в рамках общества. В современной медицине широко применяется термин КЖ, связанные со здоровьем, который был впервые применен G: Kaplan и R. Bush (1982). Он отражает то, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания и при его лечении, а в некоторых случаях это понятие включает также экономические и духовные аспекты

жизни больного. Увеличение продолжительности жизни, с учетом факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, улучшение прогноза заболевания считается главной целью при лечении пациентов с хроническими заболеваниями, особенно при сочетании артериальной гипертензии и остеоартроза, а улучшение КЖ – дополнительной.

В качестве главных инструментов оценки КЖ используют общепринятые опросники, среди которых различают общие и специальные. Общие опросники определяют широкий спектр функций восприятия здоровья больными и могут использоваться в большом диапазоне областей медицины у пациентов с различными нозологическими формами. Положительная сторона общих опросников – отсутствие необходимости выбирать оцениваемые параметры. По сравнению со специальными опросниками они снижают риск пропустить неожиданные побочные эффекты лечения, кроме того, дают возможность сравнивать КЖ при различных заболеваниях. Ограничительным свойством этих опросников является то, что они не фокусируются на отдельных аспектах заболевания, которые могут быть важны для больных с конкретной нозологией. Этого недостатка лишены специфические опросники – для определенной группы заболеваний или

конкретной нозологии. Они являются более чувствительными и точными для выявления различий между пациентами с определенной нозологией и для определения изменения функционального состояния пациента в определенный промежуток времени. Кроме того, специфические опросники более понятны больным, они обычно короче, а надежность результатов при их использовании выше.

Большинство оригинальных методик оценки КЖ разработаны на английском языке в англоязычных странах. В настоящее время обязательным условием при проведении клинических исследований по оценке КЖ является наличие апробированной национальной версии. После процедуры культурной и языковой адаптации каждый опросник подвергается проверке его психометрических свойств, надежности, валидности и чувствительности. Изучая многоплановую картину субъективных переживаний больного, оценка КЖ позволяет выявлять индивидуальные особенности реакции пациента на свое заболевание и оценивать эффективность лечения у каждого конкретного больного.

В основу работы положены результаты клинических наблюдений за больными и данных лабораторного и иммунологического обследования, которые проводились на базе кафедры пропедевтики внутренней меди-

цины № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богоявленского в терапевтическом, ревматологическом, кардиологическом отделениях Киевской городской клинической больницы № 3. Всего обследовано 129 больных в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст – $58,4 \pm 0,9$ лет), из них 41 (31,78%) чоловек и 88 (68,22%) женщины, которые составили основную группу (табл. 2.1). В контрольную группу вошло 30 здоровых лиц, из них – 11 (36,67%) мужчин и 19 (63,33%) женщины, рандомизированных по возрасту и полу. В группу сравнения вошли 60 больных, из которых у 30 пациентов диагностировалась эссенциальная гипертензия (ЭГ) I стадии и у 30 – ЭГ II стадии. Среди них было 18 (30%) мужчин и 42 (70%) женщины, спивставляемых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Средний возраст обследованных из группы сравнения составил $59,1 \pm 1,3$ лет.

Оценка артрологического статуса.

В качестве критерии для изучения симптоматического эффекта нимесулида, согласно рекомендациям по проведению клинических исследований при остеоартрозе (OA) (OMERACT III, 1996), обязательным является оценка степени выраженности болевого синдрома и функциональных возможностей пациента в повседневной жизни. В настоящее время наиболее часто используют визуальную аналоговую шкалу (visual analog scale) (VAS), как наиболее чувствительную по сравнению с цифровыми и вербальными (описательными) шкалами. VAS представляет собой горизонтальную линию длиной 100 мм, отражающей спектр интенсивности боли, где 0 соответствует понятию «нет боли», 100 – «боль настолько сильна, насколько можно себе представить». В отличие от других шкал разметка VAS не проводится, пациент самостоятельно отмечает точку на данной линии, что соответствует уровню его боли. Соотношение данной точки с миллиметровой разметкой линейки дает цифровое выражение интенсивности боли. Согласно OMERACT V в клинические исследования включают па-

циентов, определяющие силу болевых ощущений по VAS более 25 мм (до 25 мм боль считается незначительным и не требует применения анальгетиков). В процессе лечения оценивают по VAS боль в покое, ночью, боль при движении, «стартовая» боль.

Для определения функциональных возможностей человека в повседневной жизни M. Lequene (1987) разработан для коленных и тазобедренных суставов альгофункциональный индекс, который получил название «Тест Лекена». Он представляет собой опросник для самостоятельного заполнения больным. Вопрос разделены на три группы: боль в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимальная дистанция ходьбы (1 вопрос), повседневная активность (4 вопроса). Оценки за каждый вопрос в баллах суммируются и выражают степень тяжести заболевания. Количество баллов в пределах 1-4 классифицируется как легкий OA, 5-7 баллов – умеренный OA; 8-10 – тяжелый OA; 11-13 – очень тяжелый OA, 14 и более – крайне тяжелое OA. Функциональный индекс тяжести Лекена рекомендован EULAR в качестве критерия эффективности при проведении клинических исследований у больных с OA.

Оценка качества жизни

Для оценки влияния лечения на психологическую сферу и на социальное функционирование пациента используют понятие «качество жизни». Оценка КЖ позволяет проводить комплекс лечебных мероприятий не только по нозологическим принципу – болезнь, но и по целостному – здоровье и индивидуальному – больной. КЖ оценивали через опрос пациентов с помощью специфического для ревматологических больных опросника HAQ и генерического SF-36. Опросник оценки здоровья – HAQ (Health Assessment Questionnaire) был разработан на основе шкалы Активности в повседневной жизни и функционального индекса Lee в многоцелевой артрологичному Центре при Стэнфордском университете J.F Fries с соавт. HAQ – первый «инструмент», специально созданный для оценки у больных ревматологического профиля

основных функциональных нарушений, то есть специфическим опроснику. Он существует в трех вариантах: полной (Full-HAQ), кратком или 2-х страницном (Short or 2-page HAQ) и модифицированном (Modified HAQ). Краткая версия, использованная в данной работе, наиболее часто применяется в клинических исследованиях. Она включает подсчет индекса нарушение жизнедеятельности (HAQ Disability Index – HAQ DI) и оценку боли по VAS за последнюю неделю. HAQ – DI оценивает степень функциональной способности пациента в повседневной жизни и включает 20 вопросов, разделенных на 8 категорий по 2-3 вопроса в каждой: I – Одевание и уход за собой; II – Вставание; III – Прием пищи; IV – Прогулки; V – Гигиена; VI – достижимого радиус действия; VII – Сила кистей; VIII – Другие виды деятельности). Для каждого вопроса выбран 4-х уровневый вариант ответа с подсчетом от 0 до 3, где более высокий балл показывает большие функциональные ограничения: «0» – свободно, «1» – с незначительными трудностями, «2» – с большим трудом, «3» – не могу выполнить совсем. После основных шкал опросник имеет дополнительные вопросы, которые уточняют, выполняет пациент действия в повседневной жизни самостоятельно или пользуется для этого специальными приспособлениями или помощью других лиц. HAQ – DI равна среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. При этом данные клинических исследований свидетельствуют о том, что минимальной клинически значимой разницей для HAQ – DI является изменение на 0,22 балла. Значение HAQ – DI от 0 до 1,0 представляют «минимальные», от 1,1 до 2,0 – «умеренные», от 2,1 до 3,0 – «выраженные» нарушения жизнедеятельности.

В данной работе проведен анализ не только индекса нарушения жизнедеятельности, но и анализ динамики показателей каждой шкалы отдельно.

SF-36 – относится к неспецифическим (генерических) опросникам. Он был создан путем отбора 36 вопросов по исследованию Medical

Outcomes Study (MOS), его автором является John E. Ware. Модель, которая лежит в основе конструкции, имеет 3 уровня: I уровень – 36 вопросов; II уровень – 8 шкал, каждая из которых содержит от 2 до 10 вопросов; III уровень – 2 суммарные измерения, которыми сочетаются шкалы.

В анализ включены следующие шкалы:

1. Физическая активность (Physical Functioning, PF) – включает самообслуживания, ходьбу, подъем по лестнице, переноска тяжестей, выполнение наклонов, а также значительных физических нагрузок;

2. Ролевое физическое функционирование (Role Physical, RP) – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье ограничивает выполнение обычной деятельности;

3. Телесная боль (Bodily Pain, BP) – оценивает интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его;

4. Общее здоровье (General Health, GH) – оценка пациентом своего состояния здоровья в данный момент времени и перспектив лечения, оценка сопротивления болезни;

5. Жизнеспособность (Vitality, V) – оценка ощущения себя полным сил, энергии или, наоборот, обессиленным;

6. Социальная активность (Social Functioning, SF) – удовлетворенность уровнем социальной активности, отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ее ограничивает;

7. Ролевое эмоциональное функционирование (Role Emotional, RE) – имеет целью оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности;

8. Психологическое здоровье (Mental Heath, MH) – характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Пять шкал (PF, RP, BP, SF, RE) определяют состояние здоровья как отсутствие ограничений в осуществлении деятельности. Для них максимальное значение равно 100 и оно

достигается при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья. Чем выше показатель по шкале, тем лучше КЖ по данным параметрам. Три шкалы (GH, VT, MH) – являются биполярными и для них при отсутствии отклонений и нарушений достигается значение 50. SF-36 позволяет получить 2 суммарные измерения – уровень физического (Physical Component Summary – PCS) и психологического (Mental Component Summary – MCS) здоровье. Составляющие физического здоровья – физическая активность, ролевое физическое функционирование, телесный боль, общее здоровье; психологического – жизнеспособность, социальная активность, ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье.

Время, необходимое для анкетирования пациента, не превышает 7-10 минут. Расчет значений шкал проводился с помощью компьютерной программы по алгоритму.

Следует отметить, что использованные опросники (HAQ и SF-36) прошли транскультурного адаптацию и оценку психометрических свойств, зарекомендовав себя как надежные, валидные и чувствительные методики. Показатели КЖ у больных ЭГ в сочетании с ОА оценивались дважды: до начала лечения и через 12 недель

терапии. При оценке суставного синдрома на момент включения в исследование были получены данные, представленные в таблице 1.

Оценка данных показателей проводилась на фоне отсутствия приема NPVP. Следует заметить, что большинство больных имели выраженный болевой синдром (отсутствие боли оценивают по VAS как менее 25 мм), а также тяжелые функциональные расстройства по альгофункциональным индексом Лекена (14 и > баллов).

Учитывая данные литературы о неблагоприятном влиянии хронической боли на уровень АД было проведен корреляционный анализ между уровнем САД и ДАД и параметрами, которые характеризовали суставной синдром (боли по VAS, индекс Лекена) (табл. 2).

При статистическом анализе не установлено корреляционной связи между степенью выраженности болевого синдрома по VAS и АО, вероятные данные получены относительно взаимосвязи индекса Лекена и АД.

Задачей изучения оценки степени выраженности болевого синдрома по VAS было проследить его динамику в течение курса лечения у больных ЭГ с ОА. Так, до начала терапии у больных ЭГ с сопутствующим ОА сила болевых ощущений в была представлена следующим образом (табл. 3).

Таблица 1.

Артрологический статус больных основной группы ($M \pm m$)

Показатель	Значение
Боль за VAS, мм	65,8±1,64
Индекс Лекена, балы	14,9±0,38

Таблица 2.

Корреляционные связи между уровнем артериального давления и параметрами суставного синдрома

Параметр	Боль за VAS	Индекс Лекена
САД	r=0,319 (p>0,1)	r=0,491 (p<0,05)
ДАД	r=0,078 (p>0,1)	r=0,503 (p<0,05)

Таблица 3.

Показатели болевого синдрома по VAS у больных ЭГ с сопутствующим остеоартрозом до начала лечения ($M + m$)

Показатели по VAS	Больные ЭГ + ОА (n=129)
Боль в покое (мм)	45,8±3,1
Боль при движениях (мм)	74,2±3,2
«Стартовые» боли (мм)	61,3±4,5
Ночные боли (мм)	56,7±3,8

Полученные данные свидетельствуют о механическом типе болевого синдрома, как наиболее характерный для больных ОА.

Учитывая, что с каждым годом все больше позиций завоевывает концепция лечения, предполагает установление на первый план оценку достигнутых результатов со стороны пациента, то любой метод лечения на современном этапе планируется исходя из интересов самого пациента, его точки зрения на свою болезнь (табл. 4).

Так, статистически достоверное улучшение в повседневной жизни

наблюдалось только для следующих видов деятельности: вставание, досягаемый радиус действия и другие виды деятельности для пациентов с I стадией ЭГ в сочетании с ОА; одевание и уход за собой, личная гигиена и сила кистей для пациентов с II стадией ЭГ в сочетании с ОА. По всем другим шкалам наблюдалась разнонаправленная положительная динамика (табл. 5).

Как видно, интегральный показатель КЖ (ID) и выраженность боли по VAS оказались более чувствительными параметрами, что отображают со-

стояние больных с ОА в динамике, в сравнении с динамикой по каждой из шкал НAQ отдельно.

Очевидно, что на фоне трехмесячной терапии нимесулидом пациенты обеих групп отмечали значительное улучшение своего функционального состояния по сравнению с моментом включения в исследование, что выражалось в достоверной положительной динамике индекса нарушенной жизнедеятельности ($p < 0,05$), как одного общего количественного показателя многих качественных параметров.

Таблица 4.

Показатели болевого синдрома по VAS у больных с ЭГ и сопутствующим остеоартрозом в динамике лечения (M±m)

Показатель	Больные ЭГ+ОА (n=129)			
	До начала лечения	Через 4 недели	Через 8 недель	Через 12 недель
Боль в покое (мм)	45,8±3,1	27,8±3,3*	20,1±2,8*	19,6±2,3*
Боль при движениях (мм)	74,2±3,2	52,4±3,6*	41,8±4,1*	31,8±3,4*
«Стартовые» боли (мм)	61,3±4,5	45,1±4,1*	34,5±3,9*	26,7±3,6*
Ночные боли (мм)	56,7±3,8	30,2±3,4*	26,9±3,8*	21,7±3,4*

Примечание: * – достоверность разницы показателя в динамике лечения ($p < 0,05$)

Таблица 5.

Динамика показателей шкал опросника НAQ у больных ЭГ с сопутствующим ОА (M±m)

Шкалы опросника НAQ	Средние значения шкал НAQ, баллы			
	ЭГ I стадии + ОА, (n = 53)		ЭГ II стадии + ОА, (n = 76)	
	До лечения	После лечения	До лечения	Послелечения
Одевание и уход за собой	0,97±0,13	0,84±0,1	1,069±0,1	0,697±0,1*
Вставание	1,5±0,138	1,1±0,11*	1,27±0,134	1,27±0,142
Прием еды	0,45±0,09	0,28±0,07	0,44±0,121	0,3±0,09
Прогулки	1,14±0,137	1,04±0,135	1,48±0,142	1,25±0,156
Личная гигиена	1,41±0,147	1,02±0,147	1,41±0,142	1,02±0,13*
Достижимый радиус действия	1,32±0,116	0,97±0,122*	1,18±0,125	1,09±0,136
Сила кистей	0,65±0,128	0,56±0,118	0,74±0,14	0,27±0,09*
Другие виды деятельности	1,8±0,13	1,13±0,126*	1,65±0,14	1,27±0,12

Примечание: * - достоверность разницы показателя в динамике лечения ($p < 0,05$).

References:

1. Mitchenko O.I. Visokij kardiovaskuljarnij rizik u hvorih z arterial'noju gipertenzieju ta ozhirinnjam [High cardiovascular risk among patients with arterial hypertension and obesity], O.I. Mitchenko, V.Ju. Romanov, K.O. Javors'ka, Zdorov'ja Ukraïni. Tematichnij nomer [Ukrainian Health. Special Item]. – 2012., No 3-4(23-24)., pp. 24-25.

2. Nasonova V.A. Mezhdunarodnaja dekada, posvjashchennaja kostno-sustavnym narushenijam (The bone and joint decade 2000-2010) [International Decade devoted to osteo-articular disturbances (The bone and joint decade 2000-2010)], B.A. Nasonova, Rus. med. journ. - 2000., Vol. 8, No 9., pp. 369-371.

3. Nikula T.D., Mojseenko V.A. Evropejskaja integracija pri provedenii prospektivnyh nabljudatel'nyh issledovanij po lecheniju perifericheskikh otekov [European integration in perspective observational studies devoted to treatment of peripheral edema], Materialy XIII Kongressa Mirovoj Federacii Ukrainskih Vrachebnyh Soobshhestv (100 let Ukrainskomu vrachebnomu soobshhestvu) [Proceedings of the XIII Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Communities (100 years of the Ukrainian medical community)], L'vov-Kiev-Chikago. - 2010., pp. 323.

4. Osteoartroz kak faktor risika kardiovaskuljarnyh katastrof [Osteoarthritis as a risk factor of cardiovascular catastrophes], O.I. Mendel', A.V. Naumov, L.I. Alekseeva i dr., Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal [Ukrainian rheumatology journal]. - 2010., No 3 (41), pp. 68-73.

5. Caporali R. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists, R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.], Semin. Arthritis Rheum. - 2005., Vol. 35, No 1 Suppl. 1, pp. 31-37.

6. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases, Grassi G., American Journal

of Hypertension. – 2010., Vol. 23(10)., pp. 1052–1060.

7. Hirohata A. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial / A. Hirohata, K. Yamamoto, T. Miyoshi [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. - Vol. 220, № 1. -P. 134-138.

Література:

1. Мітченко О.І. Високий кардiovаскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яворська // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2012. - №3-4 (23-24). – С. 24-25.

2. Насонова В.А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям (The bone and joint decade 2000-2010) / В.А. Насонова // Рус. мед. журн. - 2000. - Т. 8, № 9. - С. 369-371.

3. Никула Т.Д., Мойсеенко В.А. Европейская интеграция при проведении проспективных наблюдательных исследований по лечению периферических отеков // Мат. XIII Конгресса Мировой Федерации Украинских Врачебных Сообществ (100 лет Украинскому врачебному сообществу). - Львов-Киев-Чикаго. - 2010. - С. 323.

4. Остеоартроз как фактор риска кардiovаскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал.- 2010.- №3 (41).- С. 68-73.

5. Caporali R. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists /R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 35, № 1 Suppl. 1. - С. 31-37.

6. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases / Grassi G. // American Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 23(10). – P. 1052–1060.

7. Hirohata A. Four-year clinical

outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial / A. Hirohata, K. Yamamoto, T. Miyoshi [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. - Vol. 220, № 1. -P. 134-138.

Information about authors:

1. Valentyna Moyseyenko - Doctor of Medical sciences, Full Professor, Bogomolets National Medical University; address: Ukraine, Kyiv city; e-mail: mednyca@mail.ru

2. Oleg Bychkov - Assistant Lecturer, Bogomolets National Medical University; address: Ukraine, Kyiv city; e-mail: mednyca@mail.ru

3. Taras Nykula - Doctor of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair, Bogomolets National Medical University; address: Ukraine, Kyiv city; e-mail: mednyca@mail.ru

4. Nina Bychkova - Doctor of Biological sciences, Full Professor, Bogomolets National Medical University; address: Ukraine, Kyiv city; e-mail: mednyca@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Мойсеенко Валентина - доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; адрес: Украина, Киев; электронный адрес: mednyca@mail.ru

2. Бычков Олег – ассистент, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; адрес: Украина, Киев; электронный адрес: mednyca@mail.ru

3. Никула Тарас - доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; адрес: Украина, Киев; электронный адрес: mednyca@mail.ru

4. Бычкова Нина - доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; адрес: Украина, Киев; электронный адрес: mednyca@mail.ru

UDC 581.143.4+577.323

PROTEINS OF HEMOGLOBIN AND SOURCES OF THE NUCLEOSOME CODE

L. Telepneva, research associate
Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine

The origins of the nucleosome code are explained.

Keywords: hemoglobin, nucleosome, nucleosome code.

Conference participant,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

Для лучшего понимания особенностей работы гемоглобинового тетrameria, желательно было сравнить его характеристики с аналогичными данными других биологических каталитических структур (БКС), в частности – с двумя нуклеосомными.

Провести сравнение гистонового ядра нуклеосомы с гемоглобином чрезвычайно важно, поскольку гистоны обнаружены у всех эукариотов, а гистоноподобные белки определяются в составе вирусов, бактерий и митохондрий. Так, например, у *E.coli* в клетке в большом количестве обнаруживаются белки (H1 и H-NS), по аминокислотному составу напоминающие гистоны. Объединяет гистоны и белки гемоглобина и тот факт, что гистоны H3 и H4, как и субъединицы гемоглобиновой БКС, принадлежат к наиболее древним и консервативным белкам. Так, гистоны нуклеосомы были оптимизированы еще в эпоху общего предшественника животных, растений и грибов (более 700 млн. лет назад).

В этой связи напомним основные свойства данного внутриклеточного комплекса.

Нуклеосома – повторяющаяся единица хроматина, состоящая из октамера гистонов и ДНК длиной порядка 145 п.п., образующей на поверхности этого октамера 1,7 витка левой суперспирали. При этом тетramer (H3-H4), богатый аргинином, организует центральные 0,7 витка суперспирали нуклеосомной ДНК. Два димера H2A-H2B (с повышенным содержанием лизина) обеспечивают дополнительную укладку ДНК в нуклеосоме. Помимо компактизации нуклеиновых цепей, нуклеосомы предохраняют эти участки ДНК от действия нуклеаз и расплетания, поскольку N-концевые

домены H3 контактируют с ДНК на входе и выходе с гистонового кора, а белки H4 – связывают внутреннюю часть ДНК [Рис Э., 2002].

Гистоны – основные белки с молекулярной массой от 11 300 до 21 000, принимающие участие в структурной организации хроматина, нейтрализуют за счет положительных зарядов аминокислотных остатков отрицательно заряженные фосфатные группы ДНК, тем самым, уменьшая продольные размеры нуклеосомных цепей в 5-6 раз.

В большинстве гистонов преобладает условно-незаменимая аминокислота аргинин ($C_6H_{14}N_4O_2$, Arg, Arg, R, CGU, CGC, CGA, CGG; AGA, AGG), ответственная за синтез оксида азота NO (локального тканевого гормона с множественными эффектами – от провоспалительного до сосудистых эффектов, а также необходимого для стимуляции ангиогенеза).

Для первичной структуры гистонов характерно отсутствие триптофана ($C_{11}H_{12}N_2O_2$, Tri, Trp, W, UGG). Обратим на этот факт особое внимание, поскольку на характеристике этой аминокислоты стоит остановиться более подробно по целому ряду причин: триптофан не только чрезвычайно интересен сам по себе, но он еще и играет ключевую роль в выработке гемоглобина. Кроме того, триптофан входит в аминокислотный состав различных белков и БКС. Триптофан является одной из важнейших аминокислот, которая по многообразию своих биологических свойств превосходит многие другие жизненно важные компоненты и в наибольшей степени связана с тканевым синтезом, процессами обмена и роста. Нарушения обмена триптофана у человека

УДК 581.143.4+577.323

БЕЛКИ ГЕМОГЛОБИНА И ИСТОКИ НУКЛЕОСОМНОГО КОДА

Телепнева Л.Г., науч. сотр.
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова,
Украина

Объяснены источники нуклеосомного кода.

Ключевые слова: гемоглобин, нуклеосома, нуклеосомный код.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

могут служить показателями ряда тяжелых заболеваний (туберкулез, рак, диабет).

Многоклеточные животные не способны синтезировать триптофан de novo. В природе триптофан синтезируют микроорганизмы, растения и грибы. В тканях растений были найдены ферменты, ответственные за превращение хоризматы в триптофан.

В клетках человека и животных содержится много белков, в состав которых входят три ароматические аминокислоты: триптофан, тирозин и фенилаланин. Это: актин, миозин, альбумины и глобулины плазмы крови, некоторые гормоны, а также ферменты типа дегидрогеназ, фосфатаз, оксидаз, ферменты пищеварительной системы и другие вещества. Однако собственная ультрафиолетовая флуоресценция всех этих белков определяется, главным образом, триптофаном. Это обстоятельство и определяет схожесть спектров люминесценции – спектров излучения многих белков и клеток.

Триптофан – единственная аминокислота, действительно имеющая один кодон (UGG) и одну тРНК, поскольку у метионина ($C_5H_{11}NO_2S$, Met, AUG, 1,340 г/см³, максимум поглощения 210 нм), также обладающего единственным кодоном (AUG), помимо тРНК_{Met} есть еще одна тРНК. Это – инициирующая тРНК – тРНК_p, узнавшая модифицированный метионин и способная присоединиться к стартовому кодону AUG. Причем модифицированный метионин (fMet, formyl methionine, N-formyl methionine, N-формилметионин), являющийся инициаторной аминокислотой всех полипептидных цепей прокариот (кроме архей), по окончании синтеза

зачастую отщепляется от полипептида.

Триптофан относится к ряду гидрофобных аминокислот, поскольку содержит ароматическое ядро индола, и, благодаря этому, он участвует в гидрофобных и стэкинг-взаимодействиях. Триптофан участвует в поддержании азотистого равновесия в обменных процессах, актах возбуждения и торможения, а также трансформации одного вида энергии в другой. Образующаяся из триптофана никотиновая кислота (витамин В3) является важным компонентом в энергетическом обмене. Предполагают, что эта аминокислота стимулирует секрецию инсулина, который, в свою очередь, активизирует синтетазу жирных кислот в печени [Ленинджер А., Биохимия, пер. с англ., М., 1974].

L-триптофан используется организмом для создания мышечных белков, белков антител иммунной системы, является стройматериалом для производства нейромедиатора серотонина, участвует в синтезе мелатонина и карнитина. Его много в мозге.

Акцент на названном выше аминокислотном остатке связан с тем, что он имеет самый высокий молярный коэффициент поглощения среди трех ароматических аминокислот. В частности, этот показатель триптофана в четыре раза больше, чем тирозина, и почти в тридцать раз больше, чем фенилаланина. Помимо этого данная аминокислота обладает наиболее сильной флуоресценцией среди всех 20-ти протеиногенных аминокислот. Так, триптофан способен поглощать электромагнитное излучение с длиной волны 280 нм (максимум) и сольватохромно излучать в ультрафиолетовом диапазоне (300-350) нм.

Ультрафиолетовое излучение сыграло важную роль в эволюционных процессах, протекавших на Земле. Прежде всего, УФ-излучение, явилось важнейшим фактором, способствовавшим абиогенному синтезу органических соединений на Земле. К тому же, морская вода пропускает до 50% УФ-лучей, в значительном количестве проникающих на глубину до 500 м и почти полностью исчезающих на глубине более 1 км [Попов Н.И., 1979].

Длинноволновое «экологическое»

УФ-излучение (295-400 нм) является постоянно действующим фактором внешней среды, оказывающим мощное воздействие на многие физиологические процессы, протекающие в организме. В то же время мутагенное действие УФ-излучения на простейшие формы жизни стимулировало ход биологической эволюции, способствовало увеличению разнообразия жизненных форм. Именно поэтому, многие биообъекты поглощают и излучают именно в этом диапазоне. Обратим также особое внимание на то, что в механизме фотоинактивации белков ведущая роль принадлежит белковым хроматофорам. Это – аминокислотные остатки ароматических (триптофан, тирозин, фенилаланин), гетероциклических (гистидин) и серосодержащих (цистин) аминокислот.

Решающее значение в повреждающем воздействии УФ-излучения играет положение ряда аминокислот. Это связано с тем, что триптофан поглощает УФ-излучение с максимумами при 220 нм и 280 нм, а флуоресцирует в зависимости от микроокружения в белках при 328±350 нм. Тирозин поглощает УФ-излучение при 222 нм и 275 нм, а флуоресцирует при 303 нм, фенилаланин – соответственно при 258 нм и 282 нм. Цистин монотонно поглощает излучение в области 200±300 нм и не флуоресцирует.

Деструкция аминокислотных остатков, входящих в активный центр белка или влияющих на их конформацию, будет в конечном итоге приводить к потере функциональной активности данного белка. Наиболее чувствительными в этом плане являются триптофан и цистин. Поглощенная аминокислотными остатками тирозина, фенилаланина, гистидина и цистина энергия света способна мигрировать к триптофанию, вызывая его деструкцию. В молекуле цистина при поглощении кванта УФ-излучения дисульфидная связь восстанавливается до тиоловых групп цистеина. Разрыв дисульфидных мостиков нарушает конформацию и инактивирует белки.

Нуклеиновые кислоты и белки непосредственно поглощают кванты УФ-излучения с максимумами соответственно 260 нм и 280 нм. Хроматофорами служат азотистые основа-

ния ДНК, особенно пуриновые, которые поглощают УФ-излучение в 10-20 раз интенсивнее, чем хроматофоры белковых молекул. Наиболее фоточувствительны из пурининовых оснований молекулы тимина, образующие соответствующие димеры.

Взаимодействие индольного ядра с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот приводит к уменьшению интенсивности флуоресценции, что позволяет установить роль триптофана в протеин-нуклеиновых взаимодействиях. Отметим, что эндогенные фотосенсибилизаторы (остатки триптофана) могут способствовать образованию сшивок ДНК-белок и других фотопродуктов. Сшивки ДНК-белок образуются между пурининовыми основаниями ДНК и сульфидными и/или гидроксильными группами аминокислот. Фотолиз двойной связи между пятнадцати и шестнадцати атомами в тимине и урациле приводит к образованию их сшивок с такими аминокислотами как цистин, лизин, аргинин [Телепнева, Л.Г., 1986].

В то же время напомним, что флуоресценция в красной области присуща, прежде всего, порфирина. Порфириновая структура свойственна цитохромам, пероксидазе, каталазе, гемоглобину и миоглобину. Спектры флуоресценции порфиринов обычно имеют две полосы: более интенсивную в красно-оранжевой области 600-550 нм и менее интенсивную в красной, более длинноволновой области. Однако в гемопорфиринах флуоресценция «потушена» атомами железа, что ограничивает возможности её исследования в живых тканях.

В этой связи также обратим внимание на тот факт, что митотическое излучение, обнаруженное одним из создателей теоретической биологии и системного подхода к изучению живой материи - Александром Гавриловичем Гурвичем (1874-1954) приходится на диапазон 190-330 нм [Гурвич А.Г., 1968]. Но этот ученый обнаружил и так называемое деградационное (некробиотическое) излучение живых клеток. С помощью опытов ученый смог доказать, что живые клетки растений излучают электромагнитные волны, которые, поглощаясь другими живыми клетками, уско-

ряют их стремительное размножение. И наоборот, умирающие клетки излучают электромагнитные волны, вызывающие гибель соседних клеток.

Обратим внимание на тот факт, что митотическое излучение организма (порядка 300-350 нм) отмечают и на протяжении некоторого времени после его гибели. Не связано ли это с излучением триптофана (вернее, его флуоресценцией) в диапазоне 328±350 нм? Ведь, как известно [Струков А.И., 1995], гемолиз эритроцитов и выход гемоглобина в ткани начинается через достаточное количество времени (от суток и более) после смерти организма. В лишенном ядра эритроците много гемоглобина, и, следовательно, достаточное количество триптофана. Помимо этого, в крови триптофан находится в связи с белком альбумином, однако часть триптофана обнаруживается и в свободном состоянии.

Теперь, учитывая свойства триптофана, становится абсолютно понятным отсутствие этой чрезвычайно многогранной аминокислоты в аминокислотном составе кора нуклеосомы (т.е. для того чтобы не допустить сшивок ДНК с лизином и аргинином, которыми так богаты белки кора нуклеосомы).

Известно также, что примерно одну пятую часть молекулы белка гемоглобина составляют основные аминокислоты, среди которых преобладает лизин – незаменимая аминокислота ($C_6H_{14}N_2O_2$, Лиз, Lys, K, AAA, AAG), обладающая противовирусным действием и способная нейтрализовать липопротеины низкой плотности, препятствуя их отложению в сосудистой стенке. Именно поэтому недостаток лизина в пище может привести к нарушению кроветворения и уменьшению количества гемоглобина. В составе гемоглобина также много гистидина ($C_6H_9N_3O_2$, Гис, His, H, CAU, CAC), входящего в состав активных центров множества ферментов и являющегося предшественником в биосинтезе гистамина. Гистидин также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами способствует росту и восстановлению тканей. Помимо этого он обеспечивает буферную емкость эритроцитов. Фенилаланин, которого много в фибрине, инсу-

лине и гемоглобине флюоресцирует на 282 нм.

Обратим также внимание на то, что согласно данным основоположника химии природных соединений, немецкого химика-органика Эмиля Германа Фишера (1852-1919), предельное количество гидрофобных аминокислотных радикалов для глобулярного белка не должно превышать 40%. Даже при этом ограничении такие молекулы могут быть стабилизированы лишь в виде громоздких октамеров - ансамблей, содержащих восемь субъединиц. Однако ряд белков имеют гораздо больше гидрофобных аминокислот в своем составе. Стабильно функционировать эти белки могут лишь, будучи погруженными в гидрофобные мембранные структуры клетки - такие белки называют мембранными (или мембраносвязанными) [Фишер Э., 1979]. При этом каждый из двух тетрамеров октамера может быть размещен в своем слое бислоя (наружном или внутреннем). Известно, что толщина липидного бислоя составляет примерно 4-5 нм в зависимости от типов присутствующих в нем жирных кислот. При этом гидрофобная спираль тетраметра не должна превышать толщину липидного монослоя (т. е. 2-2,5 нм).

Действительно, большинство глобулярных белков имеет α -спиральные участки, обычно состоящие из 6-24 аминокислотных остатков, благодаря чему их длина соответственно варьирует от 0,9 до 2,4 нм [Рис Э., 2002].

Белки гемоглобина являются семейством эволюционно-консервативных белков, обладающих общим предком. Все они содержат цепочку из 8 α -спиралей, обозначаемых, как A, B, C, D, E, F, G и H. Однако, α -спирали C и D, присутствующие в миоглобине, либо отсутствуют в гемоглобине, либо сильно деформированы. Установлено, что α -цепочка глобулы Hb A состоит из 141 аминокислотных остатков, а β -цепь – из 146. И α -, и β -цепи относятся к α -спиральному структурному классу, так как содержат исключительно α -спирали. Гистоны тоже имеют структурный мотив “спираль – поворот спираль – поворот спираль” (трехспирального домена), что способствует их димеризации.

Каждый из них имеет 2 аминокислотных “хвоста”, которые являются мишенью для последующей эпигенетической модификации и регуляции. Богатые положительными зарядами неспирализованные концы белковых молекул гистонов и осуществляют их связь друг с другом и с ДНК.

Учитывая приведенные выше данные, оказывается, что и число спиралей у глобулы гемоглобина и у белков коровой сердцевины нуклеосомы также совпадают. В этой связи напомним, что α -спирали обычно состоят из 6-24 аминокислотных остатков, при этом их длина варьирует от 0,9 до 2,4 нм, в то время как участки β -слоя, как правило, состоят из 3-10 аминокислотных остатков и имеют длину от 1,0 до 3,3 нм.

Следовательно, можно предположить, что субъединицы нуклеосомных БКС, подобно цепям гемоглобина, собраны из нескольких спиральных участков. Однако, каждая цепь гемоглобина, по сравнению с двумя БКС гистонового кора, имеет сдвоенный комплект α -спиральных участков, которые компактизуются в глобулярную структуру в изотонических условиях. Недаром β -цепь (субъединицу) гемоглобина условно обозначают как α/α , т.е. как содержащую преимущественно α -спирали. К тому же, часть этой цепи (с 142 по 146 аминокислотный остаток) может выступать в роли, аналогичной свободным концам гистонов, т.е. способствовать сохранению третичной структуры гемоглобиновой молекулы.

Сближают три данные БКС и их геометрические размеры. Так, согласно данным американского биохимика Альберта Лестера Ленинджера (р. 17.2.1917, Бриджпорт, Коннектикут, США) [Ленинджер А., 1985], молекула Hb по своей форме приближается к сфере с диаметром около 5,5 нм. Нуклеосома также имеет в высоту размер 5,5 нм, а в ширину – порядка 10 нм (из которых 4 нм приходятся на два диаметра ДНК). Таким образом, размеры гистонового октамера очень близки к размерам гемоглобина.

Обычно различия в глобулах гемоглобиновой молекулы связаны с экологией вида. При этом, чем до-

ступнее O_2 для животного, тем меньше сродство его Hb к O_2 , т. е тем выше парциальное давление O_2 , при котором происходит насыщение им Hb и образование HbO_2 . Например, у наземных животных сродство Hb к O_2 меньше, чем у водных [Кудрявцева А.А., 1964]. Однако, потерю кислородоемкости гемоглобина S можно связать с разной величиной плавучей плотности у мутированной и нормальной β -цепи глобина. Так, нейромедиаторная аминокислота - глутаминовая кислота ($C_5H_9N_1O_4$, Глу, Glu, E, GAA, GAG) имеет плотность 1,4601 г/см³, в то время как валин ($C_5H_{11}NO_2$, Вал, Val, V, GUU, GUC, GUA, GUG) - одна из восьми незаменимых аминокислот, используемая для лечения наркоманий и множественного склероза, имеет плотность 1,2300 г/см³.

Таким образом, разница в удельных плотностях двух названных выше аминокислот, равна 0,2301 г/см³. Поскольку все познается в сравнении, приведем разницу в плотностях пресной воды (1 г/см³) и льда (0,917 г/см³). Она равна всего лишь 0,083 г/см³, но, благодаря этой разнице в плотностях веществ, подо льдом не прекращается жизнь.

Основной вклад во взаимодействие субъединиц гемоглобина вносят гидрофобные взаимодействия. Так как в области контакта между α_1 - и β_1 -цепями, а также между α_2 - и β_2 -цепями находится много гидрофобных радикалов, то между этими полипептидными цепями формируется сильное соединение за счёт возникновения, в первую очередь, гидрофобных, а также ионных и водородных связей. Большое число именно таких слабых взаимодействий и поддерживает сложную конформацию гемоглобиновой молекулы.

В то же время описанная выше особенность сборки биоструктуры означает, что пространственная структура гемоглобина хрупка и легко ранима. Так, присоединение O_2 к гемоглобину и диссоциация оксигемоглобина на гемоглобин и O_2 сопровождаются конформационными (пространственными) изменениями молекулы гемоглобина, а также его обратимым распадом на димеры и мономеры с последующей агрегацией в

тетramerы.

Между двумя димерами в тетрамерной молекуле гемоглобина и БКС нуклеосомы (H2A-H2B) возникают в основном полярные (ионные и водородные) связи. Вследствие этого при изменении pH среды в кислую или щелочную сторону, в первую очередь, будут разрушаться связи между димерами H2A-H2B нуклеосом и $\alpha_1\beta_2$ и $\alpha_2\beta_1$ гемоглобина. Действительно, при делении гемоглобиновой молекулы на части наиболее часто образуются два димера $\alpha_1\beta_2$ и $\alpha_2\beta_1$ [Edsall, J.T. 1972].

Однако, вышеописанное свойство гемоглобина также означает, что такая биоструктура может легко перестраиваться из одной конформации в другую. Именно эта черта лежит в основе феномена аллостерии: когда молекула (или лиганд) связывается с одним из сайтов на поверхности белка БКС, это вызывает изменения конформации, которые демаскируют активные сайты в других участках этого же белка. Благодаря этому свойству БКС, молекулу гемоглобина и БКС нуклеосом можно рассматривать как наиболее примитивные сенсорные системы, поскольку они меняют конформацию в ответ на какой-либо фактор окружающей среды. Кроме того, известно, что β -цепи димеров имеют большее количество аминокислотных остатков, чем α -цепи. Занимая при этом почти один и тот же объем, они будут иметь большую величину плавучей плотности, чем α -цепи. Благодаря этому обстоятельству при параллельном соединении димеров, опорная поверхность молекулы гемоглобина из-за этого отклонялась бы от горизонтали, что не соответствует экспериментальным данным.

Следовательно, анализ и сравнение экспериментальных данных свойств белков гемоглобинов и белкового кора нуклеосом, убедительно показывает что, для гемоглобиновой молекулы и БКС нуклеосом предпочтительнее именно антипараллельное расположение их димеров: $\alpha_1\beta_1$, и $\alpha_2\beta_2$ - гемоглобина и димеров H2A-H2B нуклеосом.

Заметим также, что все рассматриваемые БКС работают по четырехсубъединичной схеме, согласно которой центральный реакционный канал

всегда будет создаваться образующими сразу же четырех субъединиц, в отличие от других реакционных каналов, образующихся при смене конформации. В их создании будут задействованы образующие трех субъединиц БКС. При том разница в площадях поперечного сечения (ΔS) «квадратной» R- и «ромбообразных» T-конформаций БКС, непосредственно отражающуюся на величинах их плавучей плотности, определяют по формуле:

$$\Delta S = a^2 - a^2 \sin 60^\circ = \\ = (1 - 0,866) a^2 = 0,134 a^2, \quad (3)$$

где: ΔS – разница в площадях двух конформаций гемоглобина, R- и T-, соответственно; a – величина стороны молекулы БКС.

Общеизвестно, что молекула гемоглобина, находясь в каждой из трех конформаций, взаимодействует с различными веществами. Это же будет характерно и для БКС нуклеосом. Действительно, в результате взаимодействий с различными веществами гистоны нуклеосом могут быть ацетилированы по различным основаниям, метилированы, фосфорилированы, АДФ-рибозилированы и убиквитинилированы. При этом ацетилирование нейтрализует положительный заряд лизина, а фосфорилирование вносит отрицательный заряд в серин. Когда гистоны деацетилированы, положительные заряды сохраняются, и ДНК более плотно соединяется в нуклеосому. Деацетилирование ведет к репрессии транскрипции, потому что необходимые транскрипционные факторы, регуляторные факторы и РНК-полимеразный комплекс не могут получить доступ к ДНК.

Заключение. Учитывая изложенные выше факты, можно утверждать:

1. Гистоновый кор – белковое ядро нуклеосомы – образуют две взаимодействующие основаниями нуклеосомные БКС: H2A₂H2B₂, для которой характерно умеренное содержание лизина, и H3₂H4₂, богатая аргинином.

2. Гистоны кора должны содержать более 40% гидрофобных аминокислот, поскольку их две БКС способны стабильно функционировать, только будучи связанными с ДНК. При этом каждый из двух витков ДНК

нуклеосомы, охватывает свою часть белковой сердцевины нуклеосомы – свою нуклеосомную БКС.

3. У одной и той же БКС, при смене величины плавучей плотности, не только обязательно будут меняться субстраты, с которыми она взаимодействует, но и может заметно изменяться качество работы этой биоструктуры. В таком случае можно предположить, что благодаря различным конформациям, которые могут принимать две нуклеосомные БКС, составляющие данный гистоновый кор, и, следовательно, их разным величинам плавательной плотности, данный участок ДНК и белки кора будет реагировать с разными клеточными веществами. В свою очередь, данное обстоятельство обязательно скажется как на активности генома, находящегося на нуклеосоме, так и на состоянии белков кора.

4. Разнообразие вариантов ковалентных модификаций белков позволяет предполагать наличие уникального гистонового кода, определяющего возможность и уровень экспрессии генов. Гистоновый код интерпретируется биокомплексом (состоящим из двух белковых БКС), способным при переходе из одной конформации в другую менять структуру хроматина и делать участки генома доступными для транскрипционных факторов либо, напротив, переводить их в компактное неактивное состояние.

5. Поскольку число возможных сочетаний модификаций составляющих белка и нуклеотидов очень велико, можно предположить, что все нуклеосомы в геноме могут быть уникальными, т.е. иметь строго фиксированное значение плавучей плотности.

6. Таким образом, начатое в данной работе исследование гемоглобина помогло понять истоки гистонового кодов биоструктур. А непосредственная связь конформаций гемоглобина и кора с их величинами плавучей плотности помогла понять истинное значение этой характеристики для всех составляющих представителей живой природы.

7. Источником митотического излучения биообъектов может быть аминокислота триптофана, содержащаяся в большом количестве в гемоглобине.

8. БКС являются катализаторами не потому, что содержат необычные химические группы, а благодаря тому, что их трехмерная структура создает окружение, сообщающее их субединицам необычные свойства.

References:

1. Ris Je., Sternberg M. Vvedenie v molekuljarnu biologiju: Ot kletki k atomam [Introduction to the molecular biology: From cells to atoms], Translated from English, - Moskva., Mir, 2002., 142 P.
2. Lenindzher A. Osnovy biohimii [Biochemistry basics]: In 3 vol. Vol. 1. Translated from English, - Moskva., Mir, 1985., 367 P.
3. Popov N.I., Fedorov K.N., Orlov V.M. Morskaja voda. Spravochnoe rukovodstvo [Seawater. Reference manual]. Moskva: Nauka [Science], 1979. 327 P.
4. Telepneva, L.G. Ul'trafioletovoje obluchenie krovi na sluzhbe zdorov'ja [Ultraviolet irradiation of blood serving health], L.G. Telepneva., H., 1986., 47 P. (Preprint, AN USSR. FTINT, 1-86).
5. Gurvich A.G. Problema mitogeneticheskogo izluchenija kak aspekt molekuljarnoj biologii [Mitogenic radiation problem as the molecular biology aspect], - Leningrad, Medicina, 1968., 152 P.
6. Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaja anatomija [Pathological anatomy], - Moskva., Medicina, 1995., 697 P.
7. Fisher Je. Izbrannye trudy [Favorites proceedings], - Moskva., Nauka, 1979., 640 P.
8. Kudrjavceva A.A. Gematologija zhivotnyh i ryb [Animals and fish hematology], A.A. Kudrjavceva, L.A. Kudrjavceva, T.I. Privol'nov., - Moskva., Kolos, 1964., 320 P.
9. Edsall, J. T. Blood and hemoglobin: The evolution of knowledge of functional adaptation in a biochemical system // J. Hist. Biol. - 1972. - P. 5205-257.

knowledge of functional adaptation in a biochemical system, J. Hist. Biol. - 1972., pp. 5205-257.

Литература:

1. Рис Э., Стернберг М. Введение в молекулярную биологию: От клетки к атомам: Пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 142 с.

2. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т. Т. 1. Пер. с англ. - М.: Мир, 1985. - 367 с.

3. Попов Н.И., Федоров К.Н., Орлов В.М. Морская вода. Справочное руководство. М.: Наука, 1979. 327 с.

4. Телепнева, Л.Г. Ультрафиолетовое облучение крови на службе здоровья [Текст] / Л.Г. Телепнева. - Х., 1986. - 47 с. (Препринт / АН УССР. ФТИНТ, 1-86).

5. Гурвич А.Г. Проблема митогенетического излучения как аспект молекулярной биологии. – Л.: Медицина, 1968. – 152 с.

6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1995. - 697 с.

7. Фишер Э. Избранные труды. - М.: Наука, 1979. – 640 с.

8. Кудрявцева А.А. Гематология животных и рыб / А.А. Кудрявцева, Л.А. Кудрявцева, Т.И. Привольнов. – М.: Колос, 1964. – 320 с.

9. Edsall, J.T. Blood and hemoglobin: The evolution of knowledge of functional adaptation in a biochemical system // J. Hist. Biol. - 1972. – P. 5205-257.

Information about author:

Ludmila Telepneva - research associate, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology; address: Ukraine, Kharkov; e-mail: ltelepneva@mail.ru

Сведения об авторе:

Телепнева Людмила - научный сотрудник, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: ltelepneva@mail.ru

UDC 581.143.4 + 576.8

HEMOGLOBIN AND SOURCES OF THE GENETIC CODE

L. Telepneva, research associate

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine

Origins of selection of proteinogenic amino acids and the genetic code are explained.

Keywords: hemoglobin, amino acid, nucleosome, genetic code.

Conference participant,

National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

УДК 581.143.4 + 576.8

ГЕМОГЛОБИН И ИСТОКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Телепнева Л.Г., науч. сотр.

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова,
Украина

Объяснены источники выбора протеиногенных аминокислот и генетического кода.

Ключевые слова: гемоглобин, аминокислота, нуклеосома, генетический код.

Участник конференции,

Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Гемоглобины, как и липидно-белковые мембранны, найдены и у прокариот, и у эукариот (причем, у последних – во всех царствах). Представители этих составляющих живой природы у различных организмов существенно различаются между собой по структуре и физико-химическим свойствам. Довольно часто у одного организма можно обнаружить несколько гемоглобинов и до 1000 разновидностей липидов, иногда близких по свойствам, а порой и сильно отличающихся по структуре и функциям. Гетерогенность гемоглобина и липидов может различаться и еще по одному признаку: их формы могут кодироваться как различными генами, так и быть продуктами посттрансляционной модификации.

Заметим также, что внеклеточный гемоглобин имеется у многих беспозвоночных, причем его молекулярный вес достигает огромных величин, поскольку у некоторых двусторчатых моллюсков субъединицы образуют ансамбли с молекулярной массой 8000–12000 кДа. Для сравнения приведем молекулярные массы гемоглобина других биообъектов: млекопитающих – 66 000–68 000, птиц, рыб, земноводных, пресмыкающихся – 61 000–72 000, у беспозвоночных (у которых гемоглобин растворён в плазме) – до 3 000 000 [Топунов А.Ф., 2001]. Идентичные липиды также могут образовывать на поверхности клеток большие ансамбли – рафты, лишенные большинства трансмембранных белков. Однако максимальный размер рафтов не превышает 100 нм. Кроме того, установлено, что некоторые липиды могут иметь размеры, близкие к размерам молекул

воды. Такие же размеры характерны и для объединения трех молекул холестерола, отобранных, в свою очередь, в «водно-липидных» системах с участием трех молекул воды [Телепнева Л.Г., 2012].

Липидный компонент мембранны – это не просто пассивный носитель белков, но и равноправный участник большинства биохимических процессов. К тому же липидный состав мембранны тщательно оптимизирован эволюцией и позволяет создать необходимые условия для корректной и эффективной работы мембранных белков. Также установлено, что некоторые ферменты, участвующие в синтезе холестерола и сфинголипидов, необходимы для доставки рафтовых белков в мембрану клетки [Чугунов А.О., 2012].

Липидно-белковые мембранны клеток организма осуществляют множес-

тво важнейших функций. К их числу относятся: барьера, информационная (генерация и передача нервного импульса), преобразование энергии, регуляция, активный транспорт (при помощи биологических катализитических систем (БКС)).

Приведенные выше факты дают основание одновременно рассматривать БКС, представленные на рис. 1, как БКС, созданные на основе не только гемоглобиновых (белковых) элементов, но и липидов (и даже нуклеиновых оснований).

Общеизвестно, что все БКС оптимально работают в строго определенном интервале значений pH. Между двумя димерами в тетрамерной молекуле БКС (в том числе и гемоглобина) возникают, в основном, полярные (ионные и водородные) связи. Вследствие этого при изменении pH среды в кислую или щелочную сто-

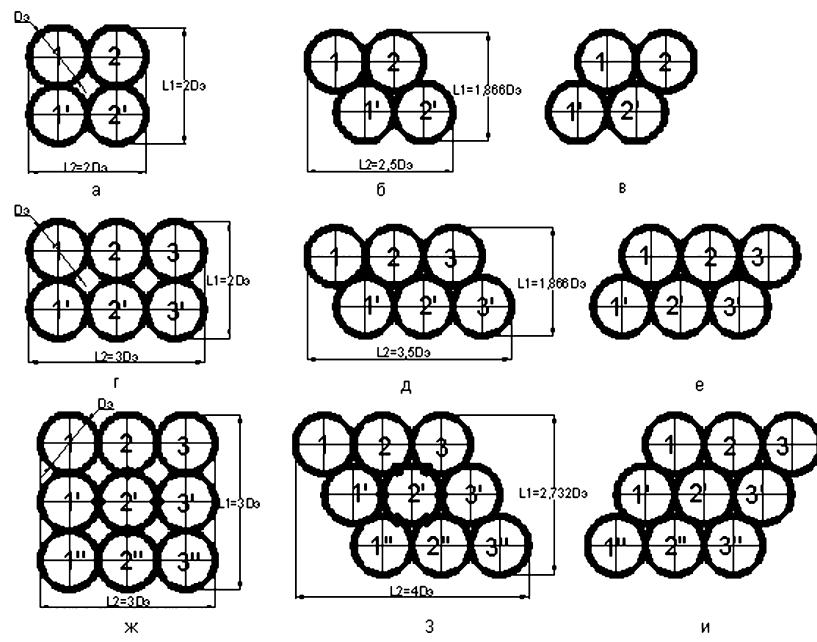


Рис. 1. Эволюция БКС от 4-х элементных до 9-ти элементных

рону, в первую очередь, будут разрушаться связи между димерами (рис. 1а – рис. 1в). Это обстоятельство будет содействовать появлению новых конформаций БКС. Следовательно, для оптимальной работы БКС важно было отобрать вещества (включая и аминокислоты), обладающие максимальной комплементарностью к её субъединицам (элементам), учитывая возможность перехода этих биоструктур из R-конформации, характерной для средних значений pH её рабочего диапазона (рис. 1а, рис. 1г и рис. 1ж), в одну из двух T-конформаций, характерных для крайних значений pH этого же диапазона (остальные схемы на рис. 1).

Причем БКС, содержащие по девять субъединиц (рис. 1ж, 1з, 1и), окончательно определили круг протеиногенных аминокислот в количестве 20, которые стали в дальнейшем кодироваться генетическим кодом и включаются в белки в процессе трансляции. Данное число аминокислот легко определяется из схем БКС, представленных на рис. 1ж-1и. Оно равно сумме реакционных каналов БКС, в каждый из которых могла попадать аминокислота. В двух T-конформациях БКС образуют по восемь малых реакционных каналов (МРК) и четыре больших реакционных канала (БРК) появляются при их нахождении в R-конформации. Таким образом, БКС в трех конформациях могла образовать всего лишь 20 каналов. Этим числом и ограничен перечень классических (протеиногенных) аминокислот.

Следует также отметить, что именно девятиэлементная БКС объясняет не только наличие 64 кодонов в генетическом коде, но и максимальное количество кодонов для одной и той же аминокислоты (шесть). Данная сумма кодонов «лагун», имеющих одинаковую площадь при любой конформации БКС, для всех аминокислот определяется следующим образом: по три лагуны имеет 16 МРК и по четыре лагуны имеют 4 БРК. Сумма 48 и 16 лагун как раз и дает 64 кодона, подтвержденных практической исследования генетического кода. Следовательно, кодон – это уточнение места расположения аминокислот в биоструктуре, т.е. нахождение её в

одной из лагун, берега которой образованы образующими двух субъединиц БКС, к которым данная аминокислота обладает максимальной комплементарностью. Это свойство аминокислот закрепилось затем в «многой двойичности» генетического кода. Однако и третья субъединица триплета не менее важна, ибо, взаимодействуя с двумя предыдущими субъединицами биоструктуры, она превращала данную лагуну в канал, лишая тем самым попавшую туда аминокислоту сразу же четырех степеней свободы.

Попутно отметим, что 3 кодона - UGA, UAG и UAA - в настоящее время рассматриваются как сигнализирующие об остановке трансляции полипептидной цепи. В силу этого их называют стоп-кодонами. Однако, порой, стоп-кодон UGA прочитывается как 21-я аминокислота селеноцистеин или как 22-я аминокислота пирролизин, UAG и UAA как аминокислоту глицин, а гриб Candida интерпретирует РНК-кодон CUG не как лейцин, а как серин.

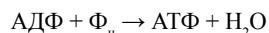
Существование таких вариаций свидетельствует о возможной эволюции генетического кода, основы которого во многом были заложены девятьюэлементными БКС. Благодаря наличию вариаций генетический код называют квазиуниверсальным. Кроме того, эти факты подтверждают предположение о том, что структуру и свойства биообъекта во многом формирует окружающая среда.

Описанные особенности взаимодействия липидов и аминокислот в липидной БКС впоследствии были использованы живой природой при создании объемных липопротеинов, состоящих из элементарных частиц липопротеинов (ЭЧЛП); липидно-белкового слоя клеточных мембран, состоящего, в свою очередь, из плоской формы существования таких же липопротеидов (липопротеинов), а также в процессах пиноцитоза, фагоцитоза и экзоцитоза.

На схемах БКС, представленных на рис. 1, отчетливо видно, как чрезвычайно бережлива и изобретательна природа в достижении своих целей. Так, для создания одного БРК гемоглобиновой БКС было использовано 4 идентичные субъединицы (рис. 1а), а

при создании двух таких же реакционных каналов – только шесть (1г), а для четырех – всего лишь 9 (рис. 1ж). Глядя на получившуюся зависимость: 1-4; 2-6, 4-9, невольно вспоминается высказывание Алисы Анн Бейли (Alice Ann Bailey (16. 06. 1880 – 15.12. 1949), из её книги “Лучи и посвящения”: “...число служит ключом к форме, скрывающей жизнь, и замыслу в основе этой жизни” [Бейли А., 2003].

В этой связи отметим, что по четырехэлементной схеме БКС работают не только гемоглобиновые молекулы, но и гистоновые БКС белкового кора нуклеосом и аденоцитрифосфат синтазы (АТФ-синтазы) – класс ферментов, синтезирующих аденоцитрифосфат (АТФ) из аденоцидинтрифосфата (АДФ) и неорганических фосфатов. Однако все эти БКС еще не могут самостоятельно вырабатывать энергию. Так, энергию АТФ-синтаза часто получает от протонов, проходящих по электрохимическому градиенту, например из просвета хлоропласта в его строму, или же из межмембранных пространства в матрикс митохондрии. Реакция синтеза такова:



Очередное природное новшество, направленное, в первую очередь, на увеличение производительности БКС, в зависимости от увеличения числа элементов, как раз и объясняет причину появления ансамблей гемоглобиновых молекул и липидных рафтов у многих представителей живой природы, а также переход от четырехэлементной БКС с биоструктурами с большим числом субъединиц.

Следует также особо подчеркнуть, что в эволюции БКС, представленной на рис. 1, максимально отчетливо виден переход количества в качество. Так, в реакционные каналы уже шестиэлементной белковой БКС, помимо её в субстратах, могут попадать и молекулы АТФ, превращая данные биоструктуры в различные «...-азы».

С другой стороны, увеличение числа реакционных каналов позволило различным БКС включать в свой состав и названные выше АТФ-синтазы, образуя, в первую очередь, различные каналы для неорганических

элементов: H₂, Ca, Na и так далее.

В результате такого объединения БКС появились различные хемоактивируемые (открывающиеся только в ответ на действие определенных химических реагентов – гормонов, медиаторов, pH и т. п.) и потенциалоактивируемые (открывающиеся только в ответ на изменения электрического поля на мембране) каналы. Последние из названных выше систем активного ионного транспорта способны пропускать только натрий, только калий либо только кальций. Системы, обеспечивая постоянство концентраций определенных ионов в клетках, играют чрезвычайно важную роль в поддержании уровня потенциала покоя клетки. Таким образом, уже шестисубъединичные БКС могли преобразовывать химическую энергию в механическую, периодически сдвигаяющую их димеры относительно друг друга. Благодаря этому новшеству данные биоструктуры, как и последующие стали менее зависимыми от условий внешней среды.

Однако, главное, и по-настоящему истинное биологическое чудо, определившее многие основные свойства жизни, и также возникающее при увеличении числа элементов БКС, представлено на рис. 1ж, 1з, 1и. Это – суперэлемент БКС – субъединица, имеющая во всех конформациях такой БКС максимальное количество связей (представленных на этих схемах кружками) по сравнению с другими элементами (четыре – в R-конформации и по шесть в двух T-конформациях).

Помимо этого, данный суперэлемент девятиэлементной БКС (рис. 1), в отличие от других идентичных ему субъединиц, сразу же становится обладателем и еще целого ряда замечательнейших свойств. Так, через него проходят все оси симметрии данной БКС. К тому же он, в отличие от других элементов БКС, как бы остается в одном и том же месте пространства при любых сменах конформаций, что чрезвычайно важно для биоструктур, не желающих изменять место своего расположения в удобной для них бионише. Помимо того, поскольку суперэлемент такой БКС идентичен и всем остальным субъединицам, то

он может представлять собою даже элемент голограммы этой биоструктуры, поскольку с его помощью можно воспроизводить точную трехмерную копию его БКС.

Учитывая указанные свойства суперэлемента, биоструктурам стало выгодно, чтобы каждый из её элементов становился таким же. Это обстоятельство также способствовало росту числа субъединиц в БКС. Кстати достаточно к системе добавить еще 14 идентичных субсубъединиц, чтобы начальные 9, в свою очередь, стали суперэлементами [Телепнева, 2012]

Отметим также, что суперэлемент девятисубъединичных БКС мог определять и свойства веществ, с ним непосредственно взаимодействующих и контактирующих. Именно поэтому все кодоны аминокислот с U во втором положении кодируют аминокислоты с гидрофобной боковой цепью (Ile, Leu, Met, Phe и Val).

Благодаря указанному выше свойству суперэлемента, такие липидные БКС окончательно выбрали штат протеиногенных аминокислот. Затем уж суперэлементы нуклеотидных БКС, собираемых по этой же девятисубъединичной схеме, окончательно установили трехнуклеотидный кодон для каждой из них, ибо природа, будучи изначально экономной, неоднократно использует одну и ту же схему работы БКС, меняя материал её субъединиц (например, на белковые субъединицы, образуя при этом ферменты (энзимы)).

Но, прежде чем приступить к описанию особенностей нуклеиновых БКС и их эволюции, сообщим еще о нескольких эволюционных прорывах, совершенных девятисубъединичными липидными БКС. Именно эта разновидность липидной БКС впервые в мире стала воистину объемной [Телепнева], поместившей 1/3 своих субъединиц внутри себя и тем самым, максимально оградившей их от воздействия внешней среды. При этом три названных выше липида взаимодействуют друг с другом своими основаниями, что значительно увеличивает срок жизни таких биоструктур. К тому же и каждый из них, по-прежнему, определяют не только аминокислоту, но и её расположение в одном

из четырех аминокислотных карманов БКС. Кстати, четвертый аминокислотный карман появляется только лишь благодаря кубической конформации данной биоструктуры.

Помимо этого, данная биоструктура, находясь в кубической конформации, почти в девять раз уменьшала поток УФ-облучения, попадающий на её поверхность. Напомним, что свет в диапазоне от дальнего УФ до дальней красной области влияет на разнообразные жизненные функции (подвижность, циклы развития, синтез каротиноидов) не только фототрофных, но и хемотрофных прокариот. Общеизвестно также, что ни одна из двадцати аминокислот, входящих в состав белков, не поглощает свет в видимой части спектра, а только в дальней УФ-области (дальний ультрафиолет (FUV), диапазон – 200 нм – 122 нм, количество энергии на фотон 6.20 – 10.2 эВ). Тирозину, фенилаланину и особенно триптофану свойственно заметное поглощение в УФ области спектра (260–280 нм). Цистин обладает слабым поглощением при 240 нм вследствие наличия в нем дисульфидной группы.

Отмечено также, что чем больше в молекуле число сопряженных двойных связей, тем больше длина волны максимума поглощения данного вещества. Например, молекулы пероксидов жирных кислот, содержащие две сопряженные двойные связи (диеновые конъюгаты), имеют максимум поглощения 233 им. Продукты пероксидного окисления липидов, содержащие три сопряженные двойные связи (триеновые конъюгаты), имеют максимум поглощения 260–280 им. Ретиналь, молекулы которого содержат 6 сопряженных двойных связей, характеризуется максимумом поглощения 360 нм [Телепнева Л. Г., 1986].

Особо подчеркнем, что данная биоструктура стала первым биологическим объектом, собирающимся из двух целых мономеров (содержащих по три липида с взаимодействующей с ними аминокислотой) элементарной частицы липопротеина (ЭЧЛП) и одного, разобранного на части мономера. В силу этого обстоятельства, с этой поры уже никакая биоструктура с участием ЭЧЛП не будет собираться

только из отдельных субъединиц.

Однако, такая сборка ЭЧЛП вначале была чревата высокой вероятностью утраты третьей аминокислоты, аналогичной двум оставшимся в данной биоструктуре. Это, в дальнейшем, отразилось и на числе аминокислот, имеющих по два кодона-синонимы.

Причем число, аминокислот, имеющих по два кодона-синонима в действительности гораздо больше (и равно 18), чем привычно перечисляют, поскольку число кодонов-синонимов у аминокислот (кроме Met и Trp) либо равно 2 (Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Yis, Lys, Phe, Tyg), либо же значительно превышает это число. Так, четыре кодона имеют три аминокислоты: Ala, Pro и Thr – малые по размеру аминокислоты, отобранные биосистемами, в которых роли суперэлемента выступало пиримидиновое производное – цитозин (C) [Ратнер В.А., 2000], что косвенно свидетельствует о древности этого нуклеотида, а также Gly (отобранный биосистемами, в которых роль суперэлемента выполняло пуриновое производное – гуанин (G), комплементарный C), и Val (отобранный биосистемами в которых роли суперэлемента выступало второе пиримидиновое производное – урацил (U), что косвенно свидетельствует о более древнем происхождении РНК-мира по сравнению с ДНК-овым). Попутно напомним, что третье пиримидиновое производное тимин (T) комплементарно второму пуриновому производному – аденину [Азимов А., 2006].

В случае повреждения наружных субъединиц ЭЧЛП, её субъединицы, помещенные внутри такой кубической биоструктуры, выставлялись на место поврежденных и постепенно расходились. Поскольку эти субъединицы составляли 1/3 всех субъединиц биоструктуры и S наружных элементов, имеющие их БКС значительно увеличили время своего существования.

Со временем липидно-аминокислотная биоструктура (рис. 1) уже могла довольно длительно взаимодействовать и переносить на достаточно большие расстояния не только девять липидных молекул, но и одновременно с ними еще и от одной до четырех аминокислот. Причем, обладая наличием суперэлемента,

такая ЭЛПЧ, утратив один из наружных элементов (аминокислоту или же наружный липид), была уже способна точно восстанавливать свою первоначальную структуру, заимствуя подобный элемент из окружающей среды. Благодаря этому свойству биоструктуры стали не только открытыми, но и более долгоживущими, что не замедлило сказаться на бурном развитии преджизни на нашей планете.

Поскольку девятисубъединичная биоструктура, находясь в развернутой (плоской, горизонтальной) конформации обладала минимальной величиной плавучей плотности, а, находясь в объемной – кубической – самой максимальной, ЭЧЛП уже могла совершать вертикальные путешествия в водных объемах самостоятельно, а не только с током воды. Это свойство ЭЧЛП дополнитель но помогало ей регулировать поток электромагнитной энергии, попадающей на поверхность её субъединиц. Однако описанная выше способность ЭЧЛП к вертикальной миграции неизменно приводила эти биоструктуры к циркадному ритму, связанному со сменой дня и ночи. Благодаря вышеописанному свойству ЭЧЛП современные бактерии и зоопланктон населяют всю толщу вод до максимальных глубин, а некоторые современные жизненные формы могут в течение суток перемещаться вертикально от сотни до тысячи метров. Это воистину всепланетное явление, называемое суточной вертикальной миграцией способствовало не только скорейшему распространению этих ЭЧЛП по всей планете, но и их усиленному многообразию.

Повышенная живучесть ЭЧЛП позволяла этим биоструктурам находить идентичные биоструктуры. Поскольку молекулам энергетически выгоден контакт с себе подобными,

это обязательно приводит к созданию объединенной биоструктуры. Причем эти ЭЧЛП могли контактировать друг с другом, создавая новые биосистемы, включающие в свой состав три и более последовательно соединенных ЭЧЛП.

Поскольку в одном аминокислотном кармане такой БКС можно было собрать не только 400 дипептидов, но и уже 8 000 трипептидов и 160 000 тетрапептидов, эволюционная потребность в аминокислоте (представленной на рис. 2 штрихпунктирной линией сиреневого цвета), соединяющей дипептид (представленный на этом же рисунке двумя треугольниками красного и зеленого цвета) с другими аминокислотами и дипептидами, была огромной. Обратим внимание на тот факт, что её кодон состоял из двух элементов, принадлежащих одной и той же ЭЧЛП, а третий – иной БКС, в том числе, комплементарной предыдущей. Этот факт подтверждают и кодоны трех аминокислот, имеющих максимальное количество кодонов-синонимов (шесть). Так, кодоны аргинина подтверждают объединение двух ЭЧЛП, имеющих суперэлементом G, а 6 кодонов лейцина свидетельствуют о последовательном объединении БКС с суперэлементом U, в то же время как кодоны серина могут свидетельствовать о последовательном соединении биосистемы с суперэлементом С и системы с суперэлементом G, комплементарным С.

Попутно напомним, что, если исключить терминирующие кодоны, то наличие A во втором положении определяет полярную или заряженную боковую цепь аминокислоты (Туг, His, Gln, Asn, Lys, Asp и Glu). Таким образом, химические свойства разных аминокислот находят довольно четкое отражение в структуре генетического кода.

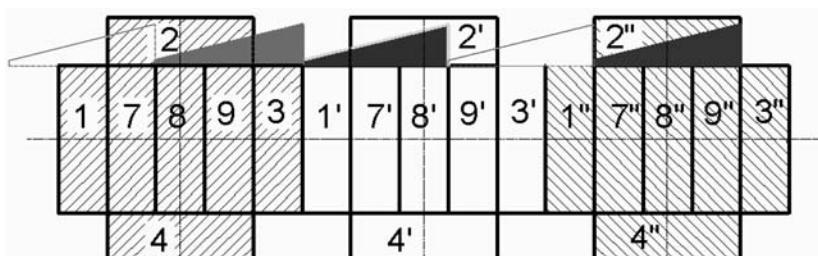


Рис. 2. Линейное объединение трех ЭЧЛП

Помимо генетического кода, часто говорят и о нуклеосомном коде, поскольку сочетание кода считывания и кода блокировки как раз и определяет, во что превратится данная клетка при развитии организма из зародыша. Однако о истоках этой разновидности клеточного кода будет сообщено в следующей статье.

Заключение. 1. Тщательное изучение свойств гемоглобина и эволюции БКС помогло раскрыть многие тайны генетического кода. Так, число классических аминокислот (20) равняется числу реакционных каналов в трех плоских конформациях 9-тисубъединичных БКС, получивших, благодаря четвертой – объемной, воистину планетарное распространение.

2. Число кодонов генетического кода (64) равно числу лагун в вышеназванных каналах БКС. Максимальное число кодонов-синонимов (6) для одной и той же аминокислоты определяется числом реакционных каналов, образуемых непосредственно с помощью суперэлемента биостистемы. Максимальное количество аминокислот, обладающих числом кодонов-синонимов, равным двум и четырем, определялось условиями сборки девятисубъединичных БКС при смене конформаций.

3. Наличие суперэлемента в БКС не только определило свойства веществ, попадающих в них, но и сделало их самовосстанавливающимися и открытыми биоструктурами.

4. Увеличение числа субъединиц в биоструктурах способствовало не только увеличению их производительности, но и обретению собственного источника энергии (АТФ, ГТФ и т.д.). В названных источниках энергии происходило превращение энергии химической связи в механическую, используемую на перемещения в пространстве составляющих этих БКС.

5. Увеличение числа ЭЧЛП привело к их взаимодействию и образованию дипептидов и прочих разновидностей пептидов и белков, упрочивших собою данные биоструктуры.

References:

1. Topunov A.F., Petrova N.Je. Gemoglobiny: jevoljucija, rasprostranenie i geterogennost' [Hemoglobins: evolution, distribution and heterogeneity], Uspehi biologicheskoy himii [Successes in biological chemistry]. – 2001., Vol. 41., pp. 199-228.
2. Telepneva L.G. Pervye lipidnye BKS i lipoproteiny kletok i krovi [First lipid BCS and lipoproteins of cells and blood], Electronic resource., Access mode: <<http://gisap.eu/ru/node/5400>>.
3. Chugunov A.O., Poljanskij A.A., Efremov R.G. Lipidnyj fundament zhizni [Lipid basis of life], Priroda [Nature]. – 2012., No 3., pp. 3-12.
4. Bejli Alisa. Luchi i posvjashchenija: Traktat o semi luchah [Rays and initiations: Seven rays treatise]. Volume 5., - Moskva., Publisher Navna, 3, 2003., 752 P.
5. Telepneva L.G. Glavnij biologicheskij zakon i rezul'taty ego voploschhenija na primere biologicheskikh katalizirujushhih system [The main biological law and results of its implementation on the example of biological catalyzing systems], Electronic resource., Access mode: <<http://gisap.eu/ru/node/5400>>, [<http://nlo-mir.ru/tehnologi/5734-2011-11-28-12-08-41.html>].
6. Telepneva, L.G. Ul'trafioletovoe obluchenie krovi na sluzhbe zdorov'ja [Ultraviolet irradiation of blood serving health], L.G. Telepneva. - Harkov., 1986., 47 P. (Preprint / AN USSR. FTINT, 1-86).
7. Ratner V.A. Geneticheskij kod kak sistema [The genetic code as a system], Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal [Soros educational journal], 2000, 6, No 3, pp. 17-22.
8. Azimov A. Geneticheskij kod. Ot teorii jevoljucii do rasshifrovki DNK [The genetic code. From the theory of evolution to the DNA decoding]. - Moskva., Centrpoligraf, 2006., 208 P.

Литература:

1. Топунов А.Ф., Петрова Н.Э. Гемоглобины: эволюция, распространение и гетерогенность // Успехи биологической химии. – 2001. - Т. 41. - С. 199-228.
2. Телепнева Л.Г. Первые липидные БКС и липопротеины клеток и крови. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <<http://gisap.eu/ru/node/5400>>.
3. Чугунов А.О., Полянский А.А., Ефремов Р.Г. Липидный фундамент жизни // Природа. – 2012. - №3. – С. 3-12.
4. Бейли Алиса. Лучи и посвящения: Трактат о семи лучах. Том 5. - М.: Издательство: Навна - 3, 2003. – 752 с.
5. Телепнева Л. Г. Главный биологический закон и результаты его воплощения на примере биологических катализирующих систем. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <<http://gisap.eu/ru/node/5400>>, [<http://nlo-mir.ru/tehnologi/5734-2011-11-28-12-08-41.html>].
6. Телепнева, Л.Г. Ультрафиолетовое облучение крови на службе здоровья [Текст] / Л. Г. Телепнева. - Х., 1986. - 47 с. (Препринт / АН УССР. ФТИНТ, 1-86).
7. Ратнер В.А. Генетический код как система // Соросовский образовательный журнал, 2000, 6, № 3, с. 17-22.
8. Азимов А. Генетический код. От теории эволюции до расшифровки ДНК. – М.: Центрполиграф, 2006. – 208 с.

Information about author:

Ludmila Telepneva - research associate, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology; address: Ukraine, Kharkov; e-mail: ltelepneva@mail.ru

Сведения об авторе:

Телепнева Людмила - научный сотрудник, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: ltelepneva@mail.ru

HEMOGLOBIN AND THE PROTEIN SYNTHESIS RIBOZYME

L. Telepneva, research associate
Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Ukraine

New schemes of activity of hemoglobin and the protein synthesis ribozyme are presented.

Keywords: hemoglobin, protein synthesis ribozyme.

Conference participant,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

Занимаясь в течение многих лет проблемами ВИЧ/СПИДа, невозможно было не заметить снижение выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов при уровне гемоглобина <100 г/л. Помимо этого пациенты с низким уровнем Hb (менее 10 г/дл) имеют приблизительно в 2,5 раза больший риск развития туберкулеза, а при индексе массы тела менее 18,5 кг/м² этот риск возрастает в 2,7 раза [Volberding P.A., 2004].

Желание разобраться в причинах возникновения этих изменений заставило сравнивать характеристики гемоглобина с другими биокаталитиками, в частности, с рибозимом синтеза белка. Это позволило создать более простые схемы их работы.

Владимир Александрович Энгельгардт, обнаруживший антигенные свойства гемоглобина и чьи работы по обмену эритроцитов легли в основу теории и практики консервирования крови, утверждал, что «в молекулярной биологии решающую роль приобретают взаимное расположение атомов и их группировок в общей структуре макромолекулы, их пространственные взаимоотношения. Это касается как отдельных, индивидуальных, компонентов, так и общей конфигурации молекулы в целом».

Именно в результате возникновения строго детерминированной объемной структуры молекулы биополимеров приобретают те свойства, в силу которых они оказываются способными служить материальной основой биологических функций. Такой принцип подхода к изучению живого составляет наиболее характерную, типическую черту молекулярной биологии» [Engelhardt W.A., 1982].

Следует также отметить, что одним

из важнейших условий создания объединения комплементарных биоструктур является близость значений их плавательных плотностей.

Обратить особое внимание на величину плавучей плотности обязывают следующие факты, связанные с гемоглобином. Обладая разными величинами плавучей плотности, Н⁺ и СО₂ придают связанному с ними гемоглобину разную величину плавучей плотности, отличную от плавучей плотности кислорода. В силу этого гемоглобины: дезоксигемоглобин (HbN) - гемоглобин, отдавший кислород тканям, и карбоксигемоглобин (HbCO₂) практически дополнительно не связывают кислород. Однако, HbN, из-за малой величины его плавучей плотности максимально приближенный к внутренней мемbrane эритроцита, в дальнейшем, при повышенном парциальном давлении кислорода, стремительно насыщается его молекулами и превращается в NHbO₂.

Для того чтобы еще раз подчеркнуть важность величин плотности газообразных веществ для связи с гемоглобином, в скобках дополнительно приведем отношение плотности этих газов к плотности воздуха (стандартной величиной считается значение 1,225 кг/м³, которая соответствует плотности сухого воздуха при 15°C на уровне моря):

$$\text{O}_2(1,11) < \text{CO}(1,25) < \text{NO}(1,34) < \text{CO}_2(1,53).$$

Общеизвестно также, что эритроциты, несущие гемоглобин S (HbS), обладают пониженной стойкостью и пониженной кислородтранспортирующей способностью. [Ingram, V.M., 1956]. К настоящему времени выяснена причина серповидности эритро-

ГЕМОГЛОБИН И РИБОЗИМ СИНТЕЗА БЕЛКА

Телепнева Л.Г., науч. сотр.
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова,
Украина

Представлены новые схемы работы гемоглобина и рибозима синтеза белка.

Ключевые слова: гемоглобин, рибозим синтеза белка.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

цита. Такое изменение формы связано с тем, что глутаминовая кислота имеет отрицательный заряд, а валин электрически нейтрален; в результате суммарный заряд молекулы изменяется.

В то же время потерю кислородемкости гемоглобина S можно связать с разной величиной плавучей плотности у мутированной и нормальной β-цепи глобина. Так, нейромедиаторная аминокислота - глутаминовая кислота (C₅H₉N₁O₄, Глу, Glu, E, GAA, GAG) имеет плотность 1,4601 г/см³, в то время как валин (C₅H₁₁NO₂, Вал, Val, V, GUU, GUC, GUA, GUG) — одна из восьми незаменимых аминокислот, используемая для лечения наркоманий и множественного склероза, имеет плотность 1,2300 г/см³. Таким образом, разница в удельных плотностях двух названных выше аминокислот, равна 0,2301 г/см³. Поскольку все познается в сравнении, приведем разницу в плотностях пресной воды (1 г/см³) и льда (0,917 г/см³). Она равна всего лишь 0,083 г/см³, но, благодаря этой разнице в плотностях веществ, подо льдом не прекращается жизнь.

Следовательно, можно утверждать, что у одной и той же БКС, при смене величины плавучей плотности, не только обязательно будут меняться субстраты, с которыми она взаимодействует при этом [Телепнева Л.Г., 2012a], но и может заметно изменяться качество работы этой биоструктуры.

Поскольку смена конформации БКС может вызываться изменением pH, приведем показатели этой характеристики для различных биосред: pH артериальной крови поддерживается в интервале 7,35-7,45, pH венозной крови – 7,26-7,36, pH лимфы – 7,35-7,40, а pH межклеточной жидкости – 7,26-7,38. Концентрация водород-

ных ионов (рН) эритроцита составляет $\sim 7,28 \div 7,29$. рН пресной воды равен 7,0; реакция морской воды скорее слабощелочная (рН 7,5 - 8,0), а большинство организмов живет при рН от 4 до 9, причем их оптимальный рост наблюдается в среде, близкой к нейтральной.

Обратим внимание на тот факт, что благодаря многократно наблюдаемому распаду БКС, имеющей четное число элементов (субъединиц) и находящейся до этого в равновесной, расслабленной R-форме (конформации) (рис. 1а), на две составляющие, становится возможным создание иных её форм – двух Т-конформаций, наиболее характерных для данного показания рН среды. При этом обе разновидности Т-формы, характерные для кислых и щелочных сред (рис. 1б и рис. 1в), создаются только лишь сдвигом одной части БКС относительно другой в ту или иную сторону да небольшим их поворотом относительно друг друга.

Отметим, что некоторые точки контактов совпадают при нахождении гемоглобина в двух Т-конформациях – щелочной и кислотной (рис. 1). К таким точкам контакта относятся точки под номерами 6 и 8, 7' и 9', 5' и 9, а также 6' и 10. Вполне возможно, что именно ромбовидная форма двух Т-конформаций да описанное ранее совпадение расположения перечисленных выше точек контакта на образующих цепей и не позволили предыдущим исследователям гемоглобина отметить у него наличие именно трех конформаций (одной R-формы и двух разных Т-форм) вместо общепринятых в настоящее время двух конформаций этой разновидности БКС.

В настоящее время принято считать, что в создании активного центра БКС принимает участие только лишь три-четыре аминокислотных остатка, поскольку каждой из этих точек контакта в действительности соответствует какой-либо аминокислотный остаток биоструктуры. Расположение точек контактов цепей БКС при различных конформациях (рис. 1) в очередной раз наглядно подтверждает эти экспериментальные данные. Поэтому не должно вызывать удивление тот факт, что белки с совсем

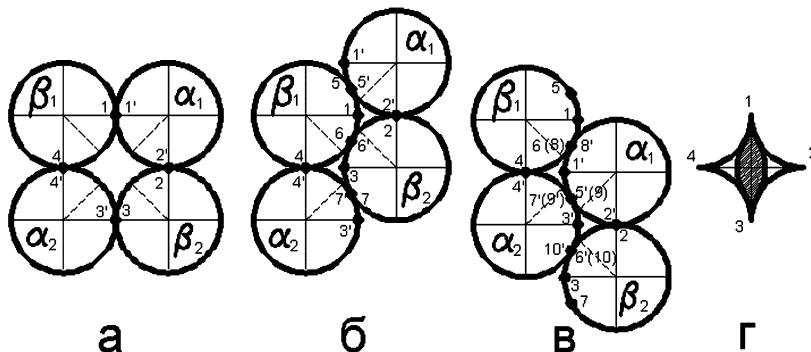


Рис. 1. Три возможные конформации БКС (рис. 1а, рис. 1б и рис. 1в) и разница в площадях их реакционных каналов, изображенная заштрихованным овалом (рис. 1г)

разной первичной структурой, и даже с совсем разной и пространственной структурой могут иметь одинаковые или очень сходные биохимические функции.

Следует также заметить, что гемоглобин, как и многие другие БКС, является всего лишь переносчиком веществ, попадающих в их реакционные каналы. В то же время, подобные биоструктуры (т.е. построенные по схеме, представленной на рис. 1), например, имеющие липидные субъединицы, могли быть и порами (временными каналами), пропускающими благодаря большому реакционному каналу во внутрь клетки различные вещества. Это связано с тем, что окружность, вписанная в малый реакционный канал БКС, имеет диаметр, равный 0,155 Dc, а у окружности, вписанной в большой реакционный канал, - 0,414 Dc, где Dc – диаметр субъединицы БКС.

Помимо этого на схемах, представленных на рис. 1, видно как изменяется площадь поперечного сечения БКС при нахождении её в разных конформациях. Разницу в площадях поперечного сечения R- и T-конформаций гемоглобина (ΔS) можно определить по формуле:

$$\Delta S = a^2 - a^2 \sin 60^\circ = \\ = (1 - 0,866)a^2 = 0,134a^2, \quad (1)$$

где ΔS – разница в площадях двух конформаций гемоглобина, R- и T-, соответственно;

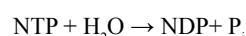
a – величина стороны молекулы гемоглобина.

Благодаря разнице в величинах плавучей плотности этих конформаций БКС, её реакции становятся

однонаправленными, если их продукт используется до конца, и обратимыми, при значительном его накоплении. Следовательно, и направленность реакции, и её обратимость зависит как от конформации БКС, так и от концентрации субстратов и продуктов в среде, их окружающей.

Отметим также, что на схемах рис. 1 наглядно показана и возможность создания «вакуума» в большом реакционном канале (БРК) БКС. Причем эта энергия биосистемы (равная по величине объему вакуума на давление среды, окружающей БКС) способствует не только буквальному «засасыванию» веществ-субстратов из окружающей среды в БРК (например, молекулы кислорода в случае с гемоглобином), но и снижению порога активации этих субстратов для прохождения реакции между ними (во многих других БКС), а также возвращению всех БКС из R- в T-конформацию.

Однако существуют и другие БКС, например, использующие для перемещения своих субъединиц и активации субстратов энергию гидролиза гуанозинтрифосфата (ГТФ, NTP). Следует также отметить, что, несмотря на значимость процесса гидролиза NTP, приводящего к образованию гуанозиндифосфата (ГДФ, NDP) и неорганического фосфата (P_i):



механизм этой важнейшей реакции, по-прежнему, является предметом пристального изучения и оживленных дискуссий [Григоренко Б.Л., 2005].

Попутно заметим, что ГТФ играет важную роль не только в синтезе

белка, но и при передаче клеточных сигналов (при помощи G-белков) [Григоренко Б.Л., 2005]. В этой связи представит несомненный интерес сравнение белков элонгации с альфа-частицами G-белков, поскольку у этих групп белков совпадают не только функции, но и близки молекулярные массы. Например, у белка элонгации 1 она равна 42 кДа, а у полиморфных альфа-частиц G-белков - молекулярные массы изоформы альфа находятся в пределах 42-55 кДа, а альфаI – 39-41 кДа [Gilman, A.G., 1989].

Попутно напомнив, что масса полной рибосомы примерно в 650 раз больше массы молекулы гемоглобина [Спирин А.С., 1968], обратим особое внимание на тот факт, что смена

конформаций молекул гемоглобина в эритроците происходит из-за движения молекул воды, их окружающих. Данное движение воды вызывается сменой значений pH окружающей среды, а также и перемещением липидов эритроцитов при их движении в капиллярах.

Смена конформации рибосомной БКС с напряженной (рис. 2а) на расслабленную конформацию (рис. 2б - с центральным большим реакционным каналом) также осуществляется благодаря молекуле воды, вернее - гидролизу ГТФ, связанному с белком элонгации 1 (EF1a у эукариот, EF-Tu - у прокариот). Так, при присоединении белка элонгации 1 к биокомплексу аминоацил-tРНК-синтетазе с tРНК,

несущей аминокислоту, и малой субчастицы рибосомы образуется малый реакционный канал, площадь которого позволяет попадать туда молекуле воды, производящей гидролиз ГТФ, связанного с данным белком. После гидролиза ГТФ до ГДФ (GDP) фактор EF1a-GDP, неспособный более связываться с tРНК, отсоединяется от малой субчастицы рибосомы и аминоацил-tРНК-синтетазы (рис. 2б).

В связи с тем, что механизм катализа образования пептидной связи в пептидил-трансферазном центре рибосомы также до сих пор полностью не ясен [Спирин А.С., 1998], можно только лишь предполагать, что описанная выше энергия гидролиза ГТФ не только отсоединяет белок элонгации 1 с ГДФ, но и способствует перемещению комплекса с tРНК ближе к центру малой субъединицы рибосомы, отсоединяя при этом его самую легкую составляющую - аминокислоту - от её tРНК и аминоацил-tРНК-синтетазы, облегчая тем самым создание пептидной связи в рибозиме синтеза белка (рис. 2).

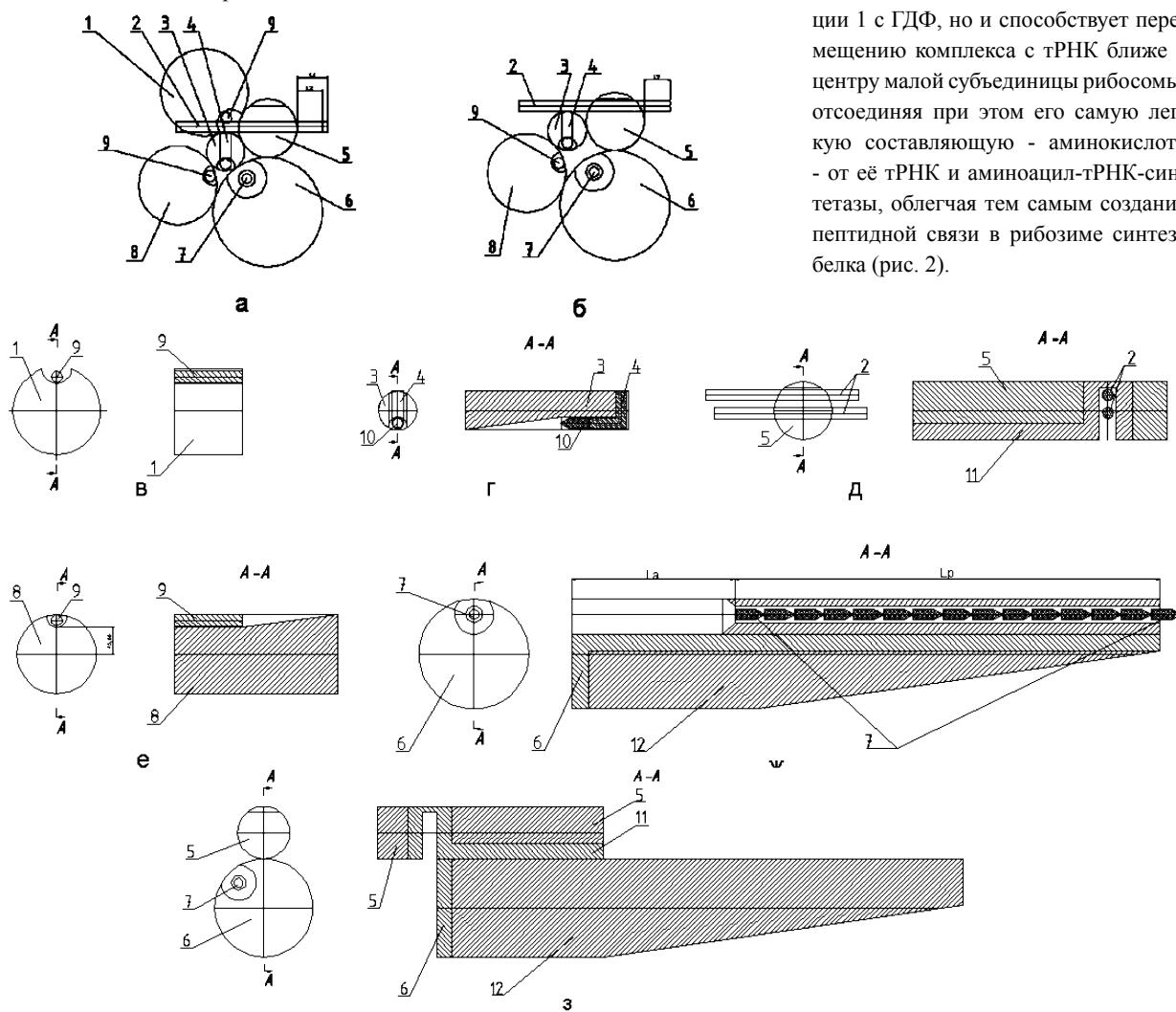


Рис. 2. Рибозим синтеза белка в Т- (рис. 2а) и R- (рис. 2б) конформациях и его составляющие (в двух проекциях): в – биокомплекс из белка элонгации 1 (1) и ГТФ (9); г – биокомплекс, состоящий из фермента аминоацил-tРНК-синтетазы (3), тРНК (4) и их аминокислоты (10); д – малая субчастица рибосомы с её белками (5) и рРНК (11) и двумя положениями мРНК (2) в «шее» рибосомы (видимым, характерным для R-конформации, и невидимым (показанным штрихпунктирной линией) в Т-конформации рибозима); е – белок элонгации 2 (8) и связанный с ним ГТФ (9); ж – большая субъединица рибосомы с её большой рРНК (6) и белками (12), а также находящийся в ней синтезируемый белок (7); з – рибосома в сборе

Тогда в результате такого допущения, аминокислота, освобожденная энергией гидролиза первой молекулы ГТФ (связанной с белком элонгации 1) от всех своих прежних связей, сразу же попадает в А-участок большой частицы рибосомы (рис. 2ж), а затем под действием собственного веса соскальзывает, перемещаясь вперед N-концом, в начало Р-участка этой же субчастицы рибосомы. Там N-конец этой аминокислоты встречается в С-концом предыдущей аминокислоты (или же с модифицированной формой аминокислоты метионина (формилметионином, fMet), принесенной тРНКf), начиная, тем самым, элонгацию белка (или начало его синтеза).

Взаимодействие названных выше концов двух аминокислот приводит к образованию пептидной связи (в начале Р-участка большой субчастицы рибосомы) и выделению в большой канал рибозима одной молекулы воды. Данная молекула воды, появляющаяся в большом канале БКС непосредственно возле белка элонгации 2, связанного с ГТФ, вызывает гидролиз второго нуклеозидтрифосфата.

Отметим, что при изменении конформации данного рибозима обязательно изменится и пространственное расположение тРНК и мРНК относительно центра малой субъединицы рибосомы, о чем свидетельствуют и размер непрекращенной ею части мРНК (смотри L1 и L2, представленные на рис. 2а и рис. 2б). В этой связи особо подчеркнем, что комплементарное взаимодействие между последовательностями Шайна-Дальгарно на мРНК (из 5-7 нуклеотидов - AGGAGG...) и анти-Шайна-Дальгарно на 3'-конце молекулы 16S рибосомной РНК служит для перемещения старт-кодона мРНК, а также молекулы формилметионина (fMet) в Р-участок рибосомы для начала биосинтеза белка у прокариот и некоторых вирусов [Shine J., 1975].

Перемещение мРНК на один триплет в направлении от 5- к 3-концу цепи по отношению к рибосоме, т.е. транслокация происходит за счет комплементарной связи антикодона тРНК с кодоном мРНК. Длина этого кодона равна разнице между расстояниями L1 и L2 на участке мРНК,

«непрочитанном» малой субчастицей рибосомы.

Отметим также, что при любой конформации БКС синтеза белка (рис. 2а и рис. 2б) антикодон всех тРНК (в том числе и антикодон тРНКf – тРНК, инициирующий синтез белка), постоянно находится в районе «шеи» малой субчастицы рибосомы, а акцепторный конец этой же тРНК - в районе аминокислотного (А-) участка большой субчастицы рибосомы. Эти обстоятельства расположения двух частей тРНК не только облегчают образование пептидной связи, но и объясняет причину необходимости Г-образной формы тРНК.

У эукариот, в отличие от прокариот, существуют два механизма нахождения рибосомой стартового AUG: кэп-зависимый (сканирующий) и кэп-независимый (внутренняя инициация), когда рибосома садится на внутренний участок мРНК, называемый IRES (от англ. Internal Ribosomal Entry Site, участок внутренней посадки рибосомы) — участок мРНК, обладающий выраженной вторичной структурой, позволяющей ему направлять рибосомы на стартовый AUG. По IRES-зависимому механизму инициируется синтез лишь на небольшой части клеточных мРНК, а также на РНК некоторых вирусов [Hellen C.U., 2001].

В свою очередь, энергии гидролиза другого ГТФ, связанного с белком элонгации 2 (EF2 у эукариот, EF-G – у прокариот), до ГДФ хватает на отсоединение аминоацил-тРНК-синглетазы от малой частицы рибосомы и тРНК от мРНК. В то же время, белок элонгации 2, взаимодействующий с ГТФ, после его гидролиза, теряет связь с большой субчастицей рибосомы.

Таким образом, после создания любой пептидной связи в оставшейся целой части рибозима (состоящей из двух субчастиц рибосомы, а также образовавшегося пептида и сдвинутой на один кодон влево мРНК) одновременно освобождаются два места для взаимодействия с новой биоструктурой. Ею является последующим по счету биокомплекс, как и предыдущий, состоящий из аминоацил-тРНК-синглетазы, аминокислоты и её тРНК (узнавающей свободное место на мРНК

– свой кодон), а также присоединенный к ним белок элонгации 2 с ГТФ.

Оставшаяся целой часть рибозима со свободными участками связей и подошедший к ней биокомплекс, обладающие одной и той же величиной плавучей плотности, на некоторое время связываются своими комплементарными участками, образуя напряженную конформацию фермента, содержащего помимо обычных клеточных белков еще и рибонуклеиновые цепи двух субчастиц рибосомы, тРНК и мРНК, а также ГТФ. В результате этого процесс синтеза белка может быть продолжен, если к ним присоединится белок элонгации 1, связанный с ГТФ (рис. 2а).

Выводы:

- На основании приведенных материалов представлены новые схемы работы гемоглобиновой БКС и рибозима синтеза белка.
- Именно наличие трех различных конформаций БКС, максимально соответствующих определенным условиям внешней среды, позволяет гемоглобину, находящемуся в эритроците, и всем прочим биоструктурам, построенным по его схеме, постоянно находиться в процессе стабильного, устойчивого неравновесия.

Данная особенность БКС связана с тем, что число точечных связей между её субъединицами в Т-конформациях разнятся. К тому же у БКС, находящихся в R-конформации, появляется «вакуум БКС», энергия которого идет не только на сдвигку субъединиц БКС относительно друг друга, но и на снижение энергии активации их субстратов. Благодаря этому обстоятельству биосистемы в любой из трех конформаций обладают избытком свободной энергии. В то же время для компенсациитраты свободной энергии необходимо поступление энергии из окружающей среды (например, энергия движения воды, смещающая субъединицы БКС относительно друг друга или гидролиза ГТФ). Таким образом, подтверждается первый из трех принципов выдающегося советского биолога-теоретика Эрвина Симоновича Бауэра (1890-1938).

- Благодаря взаимодействию с липидами вода не только стала полноценной составляющей клетки, и

её связующим звеном с внешним миром, но и рабочим телом, способствующим сдвигу составляющих БКС (т. е. её субъединиц, элементов, цепей, доменов, белков и т. д.) относительно друг друга, приводящему к последовательной смене конформаций этих биоструктур.

4. В связи с тем, что клетке выгодны многофункциональные белки, белки элонгации синтеза белка должны быть максимально близкими к альфа-частицам G-белков. Предполагается, что полиморфизм этих субъединиц G-белков определяется многообразием рецепторов и их подтипов, а также разнообразием эффекторных систем. Но тогда все оставальные вспомогательные белки, необходимые для синтеза белка, исполняют роль грузил и поплавков, выравнивая величины плавательных плотностей двух взаимодействующих крупных биокомплексов, один из которых состоит из двух субчастиц рибосомы, мРНК и строящегося пептида (или же только одного формилметионина).

References:

1. Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich D., Mildvan D., Mitsuyasu R., Saag M; Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies, Clin Infect Dis. – 2004., Vol. 38., pp. 1454-1463.

2. Engelhardt W.A. Life and Science, Annual Review of Biochemistry. 1982. Vol. 51. pp. 1-19.

3. Ingram, V.M. (1956). A Specific Chemical Difference between Globins of Normal and Sickle-cell Anemia Hemoglobins, Nature 178 (4537): 792-794.

4. Telepneva L.G. Glavnyj biologicheskij zakon i rezul'taty ego voploshhenija na primere biologicheskikh katalizirujushhih system [The main biological law and results of its implementation on the example of biological catalyzing systems]., Electronic resource., Access mode: <http://gisap.eu/ru/node/5400>, <http://nlo-mir.ru/tehnologi/5734-2011-11-28-12-08-41.html>.

5. Grigorenko B.L., Rogov A.V., Knjazeva M.A., Isaeva E.V., Nemuhin A.V. Modelirovaniye mehanizma reakcii gidroliza guanozintrifosfata belkovym kompleksom RAS-GAP [Modeling of

the guanosine triphosphate hydrolysis mechanism of reaction with the protein complex RAS-GAP], Vestnik Moskovskogo Universiteta [Moscow University messenger]. Ser. 2. Himija 2005, volume 46, No 1., pp. 19-23.

6. Gilman, A.G. (1989). G proteins and regulation of adenylyl cyclase, Journal of the American Medical Association, 262, 1819-1825.

7. Spirin A.S. Principy strukturny ribosom [Principles of the ribosome structure], Sorosovskij Obrazovatel'nyj Zhurnal [Soros educational journal]. 1998. No 11. pp. 65-70.

8. Shine J, Dalgarno L (1975). Determinant of cistron specificity in bacterial ribosomes. Nature 254 (5495): 34–38.

9. Hellen C.U., Sarnow P. (2001). Internal ribosome entry sites in eukaryotic mRNA molecules. Genes Dev. 15 (13): 1593–1612.

Литература:

1. Volberding P.A., Levine A.M., Dieterich D., Mildvan D., Mitsuyasu R., Saag M; Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies // Clin Infect Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1454-1463.

2. Engelhardt W.A. Life and Science // Annual Review of Biochemistry. 1982. Vol. 51. P. 1-19.

3. Ingram, V.M. (1956). A Specific Chemical Difference between Globins of Normal and Sickle-cell Anemia Hemoglobins // Nature 178 (4537): 792–794.

4. Телепнева Л. Г. Главный биологический закон и результаты его воп-

лощения на примере биологических катализирующих систем. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <<http://gisap.eu/ru/node/5400>>, [<http://nlo-mir.ru/tehnologi/5734-2011-11-28-12-08-41.html>].

5. Григоренко Б.Л., Рогов А.В., Князева М.А., Исаева Е.В., Немухин А.В. Моделирование механизма реакции гидролиза гуанозинтрифосфата белковым комплексом RAS-GAP // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия 2005, том 46, № 1. – С. 19-23.

6. Gilman, A. G. (1989). G proteins and regulation of adenylyl cyclase // Journal of the American Medical Association, 262, 1819-1825.

7. Спирин А.С. Принципы структуры рибосом // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 11. С. 65-70.

8. Shine J, Dalgarno L (1975). Determinant of cistron specificity in bacterial ribosomes // Nature 254 (5495): 34–38.

9. Hellen C.U., Sarnow P. (2001). «Internal ribosome entry sites in eukaryotic mRNA molecules». Genes Dev. 15 (13): 1593–1612.

Information about author:

Ludmila Telepneva - research associate, Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology; address: Ukraine, Kharkov; e-mail: ltelepneva@mail.ru

Сведения об авторе:

Телепнева Людмила - научный сотрудник, Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: ltelepneva@mail.ru



UDC 6142+(613.2: 26):301.085

CHRISTIAN LENT – SPIRITUAL AND MORAL VALUE FOR PERSONAL HEALTH AND LIFE

V. Ruden', Doctor of Medical sciences, Full Professor,
Head of a Chair

Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky,
Ukraine

The results of study acquired in accordance with the developed sociological program "Man's opinion of a Christian Lent (CL) as a spiritual and moral mean of a healthy way of life" convincingly testify that the CL is a verified mean for overcoming the Man's own limitation in stereotypes of own life.

Besides, 81.4% of respondents consider the CL to be a remarkable health-improving mean for the body and the humility example for the spirit. At the same time, $94.73 \pm 1.66\%$ respondents consider the CL as a spiritual mean for the human body able to correct the worldview on a current healthy way of life. $3.26 \pm 0.96\%$ expressed the idea of its health-improving effect on the body and the soul through observance of rules of healthy living by the Man.

All of this makes us think that the CL should be considered as an unused spiritual and moral reserve of public health in the independent Ukraine in the process of developing the basis of a healthy lifestyle. This will allow to strengthen spirituality and health, prolong life, improve social, economic and cultural level of the secularized society.

Keywords: God, Man, spirituality, soul, body, Christian Lent, health, healthy lifestyle.

Conference participant,

National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

УДК 6142+(613.2: 26):301.085

ХРИСТИАНСКИЙ ПОСТ – ДУХОВНО-МОРАЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ЗДОРОВЬЯ И ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Рудень В.В., д-р мед. наук, проф.
Львовский национальный медицинский университет
им. Данила Галицкого, Украина

Результаты исследования, полученные в соответствии разработанной социологической программой "Мнение Человека о христианском посте (ХП) – как духовное и моральное средство здорового образа жизни", убедительно свидетельствуют, что ХП является выверенным средством преодоления Человеком собственной ограниченности над стереотипами личной жизни.

Кроме того, 81,4% респондентов расценивают ХП как замечательное оздоровительное средство для тела, а для души – образец смиренности. При этом, $94,73 \pm 1,66\%$ анкетированных ХП рассматривают как духовное средство для организма Человека в мировосприятии коррекции нынешнего здорового образа жизни Человека, а $3,26 \pm 0,96\%$ опрошенных выразили мысль о его оздоровительном влиянии на душу и тело через соблюдение Человеком правил здорового образа жизни.

Все это вместе, наводит на мысль, что ХП целесообразно рассматривать как неиспользованный духовно-моральный резерв в общественном здоровье населения независимой Украины в процессе формирования основ здорового образа жизни, что разрешит укрепить духовность, здоровье, продлить жизнь, улучшить социально-экономический, культурный уровень секуляризационного общества.

Ключевые слова: Бог, Человек, духовность, душа, тело, христианский пост, здоровье, здоровый образ жизни.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Актуальность. Нагрузка уровня болезненности на общественное здоровье в Украине за последние десятилетия, при уменьшении численности имеющейся за показателем темпа роста на “-” 13,5% (по состоянию на 01.07.2012 года количество населения Украины составляло 45 млн. 561 тыс. 989 человек) в сравнении с 1990 годом [13], убедительно свидетельствуют, что здравоохранение независимой страны самостоятельно не может не только предотвратить, но и не способно справиться с навалом имеющейся болезненной патологии, что неблагоприятно влияет на продолжительность жизни Человека.

Известно, что возникновения болезни у Человека в 49-53% обусловлены образом его жизни – как одним из факторов негативного влияния на состояния здоровья [12], что целесообразно рассматривать как базис в профилактике заболеваний.

В подтверждение выше изложенного аргумента на пользу превентивных действий стоит сослаться на опыт США, где научно обоснованно, что

снижение показателя детской смертности на 80% и показателя смертности среди всего населения на 94%, а также увеличение показателя ожидаемой средней продолжительности жизни на 85% не столько связано с успехами развития медицины, сколько с улучшением условий жизни, труда и рационализацией здорового образа жизни населения [15].

Понимание важности вопроса укрепления и сохранения общественно-го здоровья на государственном уровне нашло свое отражение в Программе экономических реформ Президента Украины на 2010-2014 годы "Состоятельное общество, конкурентоспособная экономика, эффективное государство" [4], где в число преобразований включен вопрос о создании стимулов для формирования здорового образа жизни населения и благоприятных для здоровья условий труда.

Стоит отметить, что, здоровый образ жизни Человека – это прежде всего культурный, гуманистический, цивилизованный мир и активный реалистический способ, который непос-

редственно связан со здоровьем, долголетием, благополучием Человека, его счастьем, почетом и богатством [7].

Именно такой образ жизни Человека имел в своем воображении и древнегреческий философ Эпикур (341-270 гг. до н.э.), когда засвидетельствовал, что: "нельзя жить приятно, не живя разумно, этично и справедливо, и, напротив – нельзя жить разумно, этично и справедливо, не живя приятно" [16].

Сказанное Эпикуром остается актуальным и своевременным сегодня в обществе независимой Украины, поскольку здоровый образ жизни в собственном содержании сочетает все, что способствует выполнению человеком профессиональных, общественных и бытовых функций в оптимальных для здоровья условиях и выражает ориентированность Человека в направлении формирования, сохранения и укрепления как индивидуального, так и общественного здоровья. Именно в понятии "здоровый образ жизни" полнее всего выражается взаимосвязь между

образом жизни и состоянием здоровьем конкретного Человека.

Все это, сегодня побуждает украинское демократическое общество к осознанию каждым гражданином простой, энциклопедической, за Эрнстом Фейхтерслебеном (1806-1849) истины, когда "... искусство продолжить жизнь заключается в том, чтобы его не укорачивать" [8].

Цель научного исследования – изучение мнения, среди кагорты верных Христовой Церкви города Львова, о осознании ими содержания оздоровительных свойств христианского поста в контексте здорового образа жизни – как основной детерминанты общественного здоровья.

Материал и методы исследования. Научная работа выполнена среди кагорты верующих Христовой церкви в городе Львове, где число прихожан составляет 661 200 человек или 86,9% от всего населения города, со сложной конфессиональной структурой этого религиозного центра всеукраинского значения [2], методом социологического опроса на выборочной статистической совокупности в каждом конкретно поставленном вопросе ($p<0,001$) с применением корреспондентского способа по специально разработанной автором социологической программе "Мнение Человека о посте – как духовное и моральное средство здорового образа его жизни".

Среди опрошенных мужчины составляли 29,91%, а лица женской стати из числа православных христиан -70,09 %. По возрасту респонденты распределились следующим образом: до 20 лет – 14,15%, 21-30 лет – 30,15%, 31-40 лет – 19,69%, 41-50 лет – 14,77%, 51-60 лет – 12,00%, 61-70 лет – 6,46%, 71-80 лет – 2,46% и старше 80 лет – 0,32%. Высшее образование имели 50,00% анкетированных, неоконченное высшее – 20,75%, средне-специальное – 20,75%, общее среднее – 7,23%, неполное среднее – 0,63%, начальное – 0, 94 %.

Из общего числа анкетированных 3,24 % прихожан уверовали в Господа Бога продолжительностью до 5-ти лет, 4,21 % – до 10 лет, 6,14 % – до 15 лет, 8,74 % – до 20 лет, 5,18 % – до 25 лет, 4,21 % – больше 25 лет и 71,52 % – всю сознательную жизнь.

В ходе выполнения научной работы использованы такие методы исследования как: историко-литературного синтеза, ретроспективный, социологический, статистический, математический, абстрактный, а также методы дедуктивного осмыслиения, структурно-логического анализа с учетом принципов системности.

Полученные статистические данные социологического опроса обработаны на персональном компьютере с применением программ "Microsoft Excel 2010" и "SPSS".

Результаты исследования и их обсуждения. Наверное в истории человечества невозможно найти такой период времени, когда бы христианский пост был бы настолько необходим деморализованному, расслоенному и заполитизированному обществу независимой Украины для его духовного выживания и очищения. Это объясняется тем, что, даже в самые тяжелые, и драматические периоды многовековой борьбы за независимость страны вера в Бога была и оставалась духовной силой украинского народа, залогом единства людей – как полноценной европейской нации.

А мотивом этого является то, что как раз христианство из всех религий дает Человеку возможность проверить в действии собственные надежды и, собственно, христианство предлагает Человеку путь духовного подвига, чем и ставит Человека на его настояще онтологическое место в мире [9].

Согласно выше приведенному, стоит отметить, что несмотря на неоднородность суждений и убеждений среди верных Христовой Церкви о посте ($9,07\pm1,56\%$ респондентов от общего числа опрошенных прихожан ($n=1477$, $p<0,001$) подтвердили, что пост – это время для молитвы и размышлений о Царстве Божьем; $6,30\pm1,54\%$ – это внутренний путь борьбы Человека с греховными страстями искушения; $6,25\pm1,49\%$ – это укрепление собственной веры Человека в Господа Бога; $7,79\pm1,45\%$ – это добровольное воздержание или полное неупотребление той или другой еды тогда, когда Человек имеет что есть и пить, но из высших намерений, ради Иисуса Христа, на какое-то время отрекается от еды или уменьшает ее количество и

качество; $7,31\pm1,41$ – это внутренняя подготовка Человека к духовной радости, чтобы по настоящему принять участие в праздновании тех религиозных событий, которые отмечаются Христовой Церковью; $2,23\pm0,80\%$ – это ощущение бездуховной глубины падения Человека и ее потребности в прощении и спасении; $2,64\pm0,87\%$ – это понимание Человеком содержания состояния души перед Богом и необходимости пришествия Спасителя на Землю; $2,78\pm0,89\%$ – это добровольная жертва, которую христианин приносит с любовью к Богу; $1,02\pm0,54\%$ – это возможность продемонстрировать Богу собственное прощение, примирение и послушание; $2,51\pm0,85\%$ – это физический и духовный рост Человека перед Богом; $5,28\pm1,21\%$ – это Божье учреждение; $2,71\pm0,88\%$ – это не самоцель, а только средство в достижении добродетели в христианской жизни Человека; $3,66\pm1,02\%$ – это модус к спасению души Человека в Земном периоде ее существования; $3,45\pm0,99\%$ – это специфические лекарства для каждой грешной человеческой души; $3,32\pm0,97\%$ – это зачаливание воли Человека; $3,05\pm0,93\%$ – это оружие против греховых страстей Человека и дьявола; $2,17\pm0,79\%$ – это рост Человека в добродетелях христианской жизни; $4,27\pm1,10\%$ – это подобие искупления грехов; $0,34\pm0,32\%$ – это ограниченное общение христиан между собой; $2,23\pm0,80\%$ – это времена бескорыстной поддержки ближнему; $3,11\pm0,94\%$ – это период примирения с врагами; $2,03\pm0,77\%$ – это особенное испытание самого себя: если выдержишь пост – сможешь считать себя верующим Человеком; $3,45\pm0,99\%$ – это желание оказывать сопротивление искушениям, как это делал Иисус Христос; $1,15\pm0,58\%$ – это всесторонний отказ от "светской жизни"; $1,15\pm0,58\%$ – это сторож души Человека; $1,15\pm0,58\%$ – это аскетическое содержание Человека от зла и нежирной еды; $1,08\pm0,58\%$ – это концентрация Человеком, в виду отказа от чего-нибудь, собственного внимания к Богу; $3,99\pm1,06\%$ – это желание стать достойным милости Божьей), анализ результатов социологического исследования на данный вопрос аргументированно удостове-

ряют откровенный евангельский постулат от апостола Марка, где поведано отношение Иисуса Христа к посту. “Могут ли поститься свадебные гости, пока жених с ними? – говорил Спаситель ученикам Йоановим и фарисейским. – Пока жених с ними, они не могут поститься. Но наступит время, когда в них возьмут жениха и тогда они будут поститься при тех днях” [Мр. 2: 19-20].

В процессе исследования православным христианам была предоставлена возможность выразить собственное мнение на вопрос “Ради чего Вы поститесь?” ($n=1514$, $p<0,001$), где полученные результаты (рис. 1) удостоверяют, что $54,43\pm2,06\%$ анкетированных именно постом предпочитают сделать мощнее собственное духовное здоровье и таким способом приблизиться к Господу Богу, тогда как $27,34\pm0,93\%$ респондентов жаждут с соблюдением поста укрепить свое телесное здоровье. Кроме этого, $10,17\pm1,64\%$ опрошенных высказали мнение о том, что именно через соблюдение правил поста Человек надеяется умением доказать самому себе способность руководить собственными поступками, тогда как $5,55\pm1,24\%$ интервьюированных сознались, что они постятся ради продолжительности жизни на Земле, а $2,51\pm0,85\%$ – ради сохранения мира в Украине.

С целью осмыслиения значимости полученных результатов стоит сделать акцент на сущности понятия “аскетизм” (греч. ασκητής – упражнение, греч. ασκεῖν – управляюсь, подготавливаю к борьбе) как религиозно-этичном учении, применение которого в обыденной жизни Человека приводит к усмирению его физических потребностей именно через образ жизни, который характеризуется его самоограничением, прежде всего на удовольствия и роскошь, поскольку именно скромность и сдержанность (не следует путать с недобровольными ограничениями, связанными с материальными затруднениями) [18] приближает Человека к божеству, к “царству небесному” [19].

Сегодня “аскетизм” в христианстве, что и подтверждается данными исследования, – это есть средство христианского освящения Человека,

для чего “необходимы и всевозможное внутреннее усилие, заботы, и всякая внешняя борьба с преодолением препятствий” [14], а также упорядоченная совокупность средств для приобретения добродетелей Человеком перед Богом и достижение им этичного совершенства [11]. Именно, мера аскетической жизни Человека всегда определялась словами Христа Спасителя: “Кто может понять, пусть поймет” [Мт 19: 12], поскольку перед осуществлением важных дел, накануне будущих испытаний и сам Иисус Христос, и его ученики, и святые непременно переживали собственный период искупления, полного аскетизма и воссоединения с природой. Поэтому и православные

христиане постились и постятся, готовясь к будущим подвигам во имя Господа Бога.

Априори важно отметить и то, что размышая над результатами о сущности христианского поста целисообразно сослаться на то, корда $18,71\pm2,11\%$ прихожан (рис. 2) от общего числа задействованных в исследовании ($n=1109$, $p<0,001$) сознались, что, собственно, цель поста пророчит у них укрепление души против искушения и греха; $15,85\pm1,98\%$ – предвещает о победе над греховными страстями плоти; $15,58\pm1,97\%$ – исповедует побуждение к покаянию и исправлению; $13,28\pm1,84\%$ – предусматривает верование Богу; $9,21\pm1,57\%$ – пред-

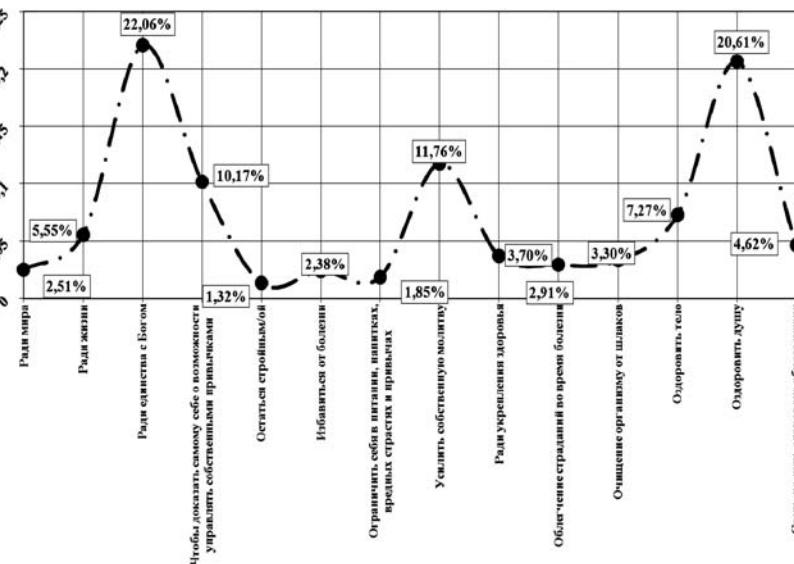


Рис. 1. Результаты ответов (%) респондентов из числа прихожан Христовой Церкви на вопрос: “Ради чего Вы постите?”
($n = 1514$, $p < 0,001$)

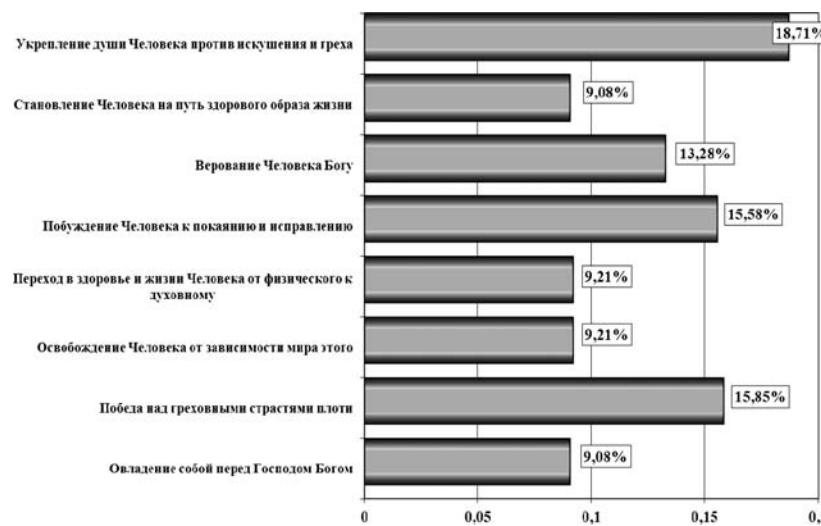


Рис. 2. Верные Христовой Церкви о понимании (%) цели Христианского поста ($n = 1109$, $p < 0,001$)

рекает переход в здоровьи и жизни от физического к духовному; $9,21 \pm 1,57\%$ – провозвещает освобождение Человека от зависимостей в мире этом; $9,08 \pm 1,56\%$ – предрекает овладение собой перед Господом Богом, тогда как $9,08 \pm 1,56\%$ анкетированных засвидетельствовали о становлении Человека на путь здорового образа жизни.

Все это вместе отвечает прописанной в святом Письме истине, когда Человек, ослабив физические/телесные желания при помощи поста, позволяет духу торжествовать над греховной плотью, и именно тогда "...страждающий телом перестает грешить" [1 Пет. 4,1].

Представленные на рис. 3 данные исследования ($n=1310$, $p<0,001$) подтверждают постулат Пророка Захария, где Бог говорит "...когда вы постились и плакали – это вы действительно для Меня постились? Или когда вы едите и пьете, это не вы едите и не вы пьете?" [Зах. 7, 5-6], когда $32,91 \pm 2,55\%$ респондентов в вопросе понимания православными свойств христианского поста исповедуют при этом духовные аспекты, $15,14 \pm 1,94\%$ – моральные, $14,91 \pm 1,93\%$ – оздоровительные, $7,80 \pm 1,45\%$ – психологические, $6,65 \pm 1,35\%$ – лечебные, $5,28 \pm 1,21\%$ – этические, $3,78 \pm 1,03\%$ – профилактические, $2,52 \pm 0,85\%$ – реабилитационные, $2,29 \pm 0,81\%$ – социальные

и $0,80 \pm 0,48\%$ – экономические, тогда как $7,91 \pm 1,49\%$ опрошенных считают, что христианский пост – это, собственно, и есть здоровый образ жизни Человека. Все это, побуждает нас к убеждению, что соблюдение канонов христианского поста крайне необходимо самому Человеку в процессе его земной жизни как для души, так и для тела.

Уместно сослаться здесь и на данные табл. 1 ($n=1264$, $p<0,001$), где $94,73 \pm 1,66\%$ респондентов удостоверяют суждение о христианском посте в мировосприятии коррекции нынешнего здорового образа жизни Человека в контексте духовного средства для организма Человека, тогда когда $3,26 \pm 0,96\%$ анкетированных выразили мысль о его оздоровительном влиянии для души и тела через соблюдение Человеком правил здорового образа жизни.

Именно такая позиция респондентов отвечает взглядам древнегреческого философа Сократа (469 – 399 pp. до н. э.), который считал, что Человек в своей жизни за главное свое достижение должен уметь усовершенствовать ту часть тела, которая является вечной и через то важнейшей, то есть душой, поскольку "невозможно устроить мир материи, не устроив мир души" [6]. И это подтверждается взглядами религиозной философии и догматично-го богословия, когда душа определяет

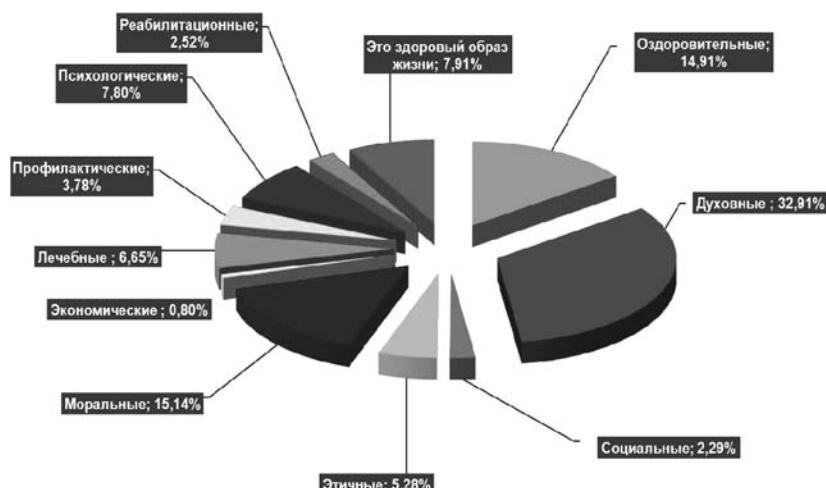


Рис. 3. Мнение респондентов (%) о свойствах Христианского поста ($n = 1109$, $p < 0,001$)

МНЕНИЕ
анкетированных (%) о том, в какой способ Христианский пост оздоровительно влияет на душу и тело Человека ($n=1291$, $p<0,001$)

№ п/п	Ответы респондентов	$M \pm m$ (%)
1.	Тело Человека становится храмом Святого Духа	$10,61 \pm 1,67\%$
2.	Пост является действенным средством против греха	$11,54 \pm 1,73\%$
3.	Пост тела Человека должен сопровождаться духовным постом	$13,17 \pm 1,83\%$
4.	Пост поддерживает молитву и усиливает ее действие	$13,17 \pm 1,83\%$
5.	Между постом Человека и Пресвятой Евхаристией имеется тесная связь	$5,71 \pm 1,26\%$
6.	Пост – это путь к просветлению Человека Богом	$9,21 \pm 1,57\%$
7.	Через пост осознается Божье присутствие в мнениях Человека	$9,32 \pm 1,58\%$
8.	С помощью поста у Человека происходит примирение тела, просветления души, очистки и освобождения от греховности	$15,03 \pm 1,94\%$
9.	Через соблюдение Человеком правил здорового образа жизни	$3,26 \pm 0,96\%$
10.	Соблюдение поста об'единяет и оздоравливает душу и тело Человека	$6,97 \pm 1,56\%$
11.	Не определились с ответом	$2,01 \pm 0,47\%$

одну из составных частей человеческого организма, каким-то таинственным образом связанную с телом и духом [5].

Дальнейший анализ результатов исследования подтверждает, что в $19,40 \pm 2,14\%$ анкетированных от общего числа исследованных ($n=1264$, $p<0,001$) пост в мировоззрении здорового образа жизни понимают как духовный способ укрепления здоровья Человека (рис. 4), тогда как в $16,31 \pm 2,00\%$ респондентовтверждают, что это Божья помощь Человеку идти путем здоровья, веры, правды

и жизни, в $11,55 \pm 1,73\%$ – это победа самого Человека над собственными стереотипами земной жизни, в $11,07 \pm 1,70\%$ – это механизм избавиться от имеющихся вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотиков, нецензурных высказываний и т. п.), в $9,88 \pm 1,62\%$ – это переход Человека к христианскому образу жизни, в $7,50 \pm 1,43\%$ – это моральное средство Человека, в $7,38 \pm 1,425\%$ – это начало Человеком, согласно воли Божьей, нового жизненного пути, в $5,83 \pm 1,27\%$ – это путь укрепления физического здоровья, в $5,71 \pm 1,26\%$

– это изменение имеющегося уклада в поведении и общении Человека и в $5,36 \pm 1,22\%$ – это новый образ жизни и новое отношение Человека к собственному здоровью. Здесь уместно сослаться на учение святого Василия Великого (329-379 г.г.), где он говорил – “...сколько отнимешь от тела, столько прибавишь силы душе” [1].

Таким образом, веские откровения от верующих христовой Церкви ($n=1360$, $p<0,001$), как ответ, на вопрос: “Что Вы ожидаете от поста”? (см. данные табл. 2), где одна третья ($26,07 \pm 1,13\%$) респондентов ожидает от поста укрепления собственного физического здоровья, тогда как другие ($73,93 \pm 2,66\%$) анкетированные полагаются на духовный рост Человека в период поста.

Мы не будем в вопросе христианского поста категоричны, но, по нашему мнению, дискуссии и опровержения вокруг полученных результатов есть неуместны, поскольку святой Иоанн Златоуст (347- 407 г.г.) о назначении поста, что напрямую подтверждается данными исследования, писал следующее: “Ошибается тот, кто считает, что пост – это только воздержание от еды. Пост есть путь отдаление от зла, укрощения языка, отложения гнева, укрощения желаний, прекращения клеветы, лжи и клятвопреступления. Пост, и тело хранит здоровым: не отягощаясь едой, оно не принимает болезней, но становится легким, укрепляется для принятия даров.

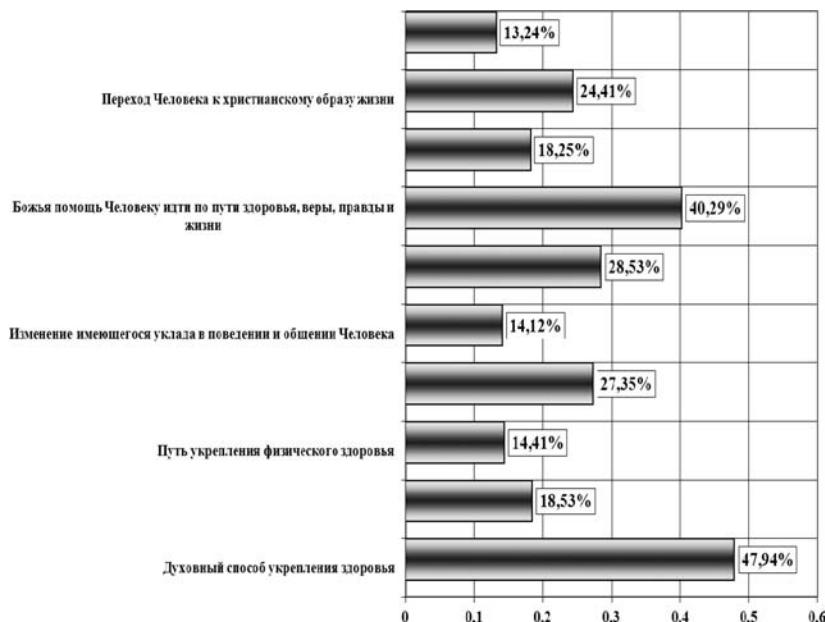


Рис. 4. Респонденты из числа Верных Христовой Церкви (%) о понимании Христианского поста в мировоззрении сегодняшнего образа жизни человека ($n = 1264$, $p < 0,001$)

Таблица 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ
ответов (%) респондентов социологического исследования на вопрос:
“Что вы ожидаете от поста”? ($n=1360$, $p<0,001$)

№ п/п	Ответы респондентов	$M \pm m$ (%)
1	Оздоровительного действия для здорового тела	$7,29 \pm 1,41$
2	Оздоровление души	$19,12 \pm 2,13$
3	Укрепление организма	$5,52 \pm 1,24$
4	Оздоровление тела Человека от болезней	$5,97 \pm 1,28$
5	Очистка души	$18,45 \pm 2,10$
6	Внутреннего удовольствия	$4,20 \pm 1,09$
7	Поиск внутренней свободы	$4,31 \pm 1,10$
8	Рациональной размеренной жизни неподчиненной эмоциям и необдуманным мотивам	$2,54 \pm 0,85$
9	Душевного возвышения	$7,96 \pm 1,47$
10	Принести повинование за грехи	$11,50 \pm 1,70$
11	Постигнуть единство души и тела	$10,50 \pm 1,66$
12	Применение в собственной жизни элементов здорового образу жизни	$3,09 \pm 0,94$

Те, которые постятся знают, как пост укрощает желания. А те, кому случалось испытывать это на деле, подтверждают, что он смягчает нрав, подавляет гнев, сдерживает порывы сердца, бодрит ум, приносит спокойствие души, облегчает тело, устраниет непомерность. Пусть постятся не одни уста, но и зрение, и слух, и ноги, и руки, и все члены нашего тела. Молитвы осуществляются с вниманием, особенно во время поста, потому что тогда мысль бывает легче, ничем не отягощается и не подавляется губительным грузом удовольствий. Ты постишься? Насыть голодных, напои жаждущих, посети больных, не забудь заключенных в темнице, пожалей измученных, утешь скорбных и таких, которыеплачут; будь милосердный, безропотный, добрый, тихий, долготерпеливый, жалостливый, незлопамятный, благоговейный и почтенный, благочестивый, чтобы Бог принял и пост твой и в изобилии дарил плоды покаяния” [10].

И в завершение уместным будет привести пророческие слова Иисуса Христа – как установку для Человека о проведении поста: “Когда же вы поститесь, не будьте грустные, как лицемеры: потому что они истощают свое лицо, чтобы было видно людям, мол, они постятся. Истинно говорю вам: Они уже имеют свою награду. Ты же, когда постишься, намащив свою голову и умой свое лицо, чтобы не показать людям, что ты постишься, но Отцу твоему, что находится втайне; и Отец твой, что видит тайное, отдаст тебе” [Мт. 6, 16-18].

Выводы. Анализ результатов выполненного социологического исследования убедительно утверждает, что христианский пост:

1) Это верное средство преодоления Человеком собственной ограниченности над стереотипами личной жизни, поскольку в христианском посте заложено особенное духовное и моральное содержание, что позволяет Человеку возвышаться на новый духовный и физический уровень жизни и является замечательным оздоровительным средством для тела, а для души – образцом смиренности, что подтвердило 81,4% респондентов из числа верных Христовой Церкви;

2) В демократическом обществе

независимой Украины реально меняется очертание “постовского символизма” – как последствие советского тоталитарного режима [17], наподобие “...очищення сердца и ревнивого стремления Человека к непорочной чистоте души” [3], что уместно расценивать как неиспользованный до сих пор духовно-моральный резерв в процессе формирования основ здорового образа жизни среди населения – как основной детерминант общественного здоровья.

3) Не пышность и богатство, роскошь и чрезмерная красота, достаток и веселье, разврат и преступность, презрение и безразличие, бедность и пустота души, сырость и культура религии, алкоголизм и наркомания, а соблюдение и исповедование в повседневной жизни каждым Человеком духовных ценностей, написанных на скрижалях Богом и переданных Мойсею, даст возможность поднять среди населения на должный уровень духовность и в такой способ укрепить здоровье, продолжить жизнь в земном периоде существования Человека, а также значительно улучшить социально-экономический и культурный уровень секуляризационного общества.

References:

1. Vasilij Velikij. Moral’no-asketichni tvori [The moral and ascetic works], Perevod z davn’ogrec’k. L. Zvons’koj. - L’viv., Svitachdo, 2007. 380 P.
2. Virni Hristovoї Cerkvi u m L’vovi [Believers of the Lviv Church of Christ], Access mode: http://uk.wikipedia.org/wiki/Naselennja_L’vova.
3. Grishhuk Roman. Velikij pist. Jak jogo provesti? [The Lent. How to spend it?], m. Gliboka., Pravoslavne Vidavnictvo “Blagodatnij Vogon” [Orthodox publisher “Holy Fire”], 2006., 40 P.
4. Zamozhne suspil’stvo, konkurentospromozhna ekonomika, efektivna derzhava Programi Ekonomichnih reform [Wealthy society, competitive economy, effective country. Economic reforms program], Komitet z ekonomichnih reform pri Prezidentovi Ukrayini [Committee of Economic Reforms under the President of Ukraine], Access mode: http://www.president.gov.ua/docs/Programa_reform_FINAL_2.pdf
5. Il’in I.A. O vospitanii nacional’noj jelity [About upbringing of the national elite], - Moskva., Zhizn’ i mysl’ [Life and thought], 2001., 171 P.
6. Il’in I.A. Religioznyj smysl filosofii [The religious meaning of philosophy], - Moskva., OOO Izdatel’stvo AST, 2003. 572 P.
7. Ljubeckij Nikolaj, Knjazev Aleksandr. Zdorovij obraz zhizni i duhovnost’ [Healthy lifestyle and spirituality], Access mode: <http://www.relga.ru/Environ/WebObjects/tgu-www.woa/wa/Main?textid=2081&level1=mai&level2=articles>
8. Mudrost’ zhizni: citaty, aforizmy i vyskazyvanija velikih ljudej [Wisdom of life: quotations, aphorisms and sayings of great people], Access mode: <http://www.uspih.net.ua/f/121-feyhtersleben1.html>
9. Nrvstvenno bogoslovskoe obosnovanie hristianskogo podvizhnichestva [Moral theological justification of Christian asceticism], Rezhim dostupu., http://www.samara.orthodoxy.ru/Arhierey/Statya/01_1.html
10. Post dolzhen byt’ ne tol’ko telesnym, no i duhovnym [The Lent should be not only physical but also spiritual], Access mode: <http://blagovest.al.lg.ua/9801/09.html>
11. Pravoslavnaja asketika (po Zarinu) [Orthodox asceticism (by Zarin)], Access mode: <http://klikovo.ru/db/book/msg/8287>
12. Rukovodstvo po social’noj gигиене i organizacija zdравоохраненія [Manual on social hygiene and health care organization], V 2 tomah. T. 1, Ju.P. Lisicyn, E.N. Shigan, I.S. Sluchanko i dr.; Ed. by Ju. P. Lisicyna. - Moskva., Medicina, 1987., p. 149.
13. Statistichna informacija: Naselennja (1990-2012 g.g.) [Statistical information: Population (1990-2012)], Access mode: <http://svit.ukrinform.ua/Ukraine/ukraine.php?menu=population>
14. Feofan (Govorov), episkop. Tolkovanje Poslanija k Kolossjanam i Filimonu [Interpretation of the Epistle to the Colossians and Philemon] (Kol.1,29). - Moskva., 1880. - 296 P.
15. Fiziologicheskie osnovy zdorov’ja. Glava 4. Faktory, vlijajushchie

na zdorov'e cheloveka [Physiological basis of health. Chapter 4: Factors affecting the human health.], Access mode: <http://cito-web.yspu.org/link1/metod/met73/node5.html>

16. Citaty Jepikur [Epicurus quotations] § 2697., Access mode: <http://citatu.com.ua/epikur/>

17. Shmeman Oleksandr, protopresviter. Velikij pist [The Lent.], Translated from Russian. - Kiiv-L'viv., "Qvo vadis", "Svichado", 2009., pp. 100-105.

Література:

1. Василій Великий. Морально-аскетичні твори / Пер. з давньогрецьк. Л. Звонської. – Львів: Свічадо, 2007. - 380 с.

2. Вірні Христової Церкви у м. Львові. - Режим доступу:http://uk.wikipedia.org/wiki/Населення_Львова

3. Грищук Роман. Великий піст. Як його провести? - м. Глибока. - Православне видавництво "Благодатний Богонь", 2006. - 40 с.

4. Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава Програми Економічних реформ / Комітет з економічних реформ при Президентові України. - Режим доступу: http://www.president.gov.ua/docs/Programa_reform_FINAL_2.pdf

5. Ильин И.А. О воспитании национальной элиты. – М.: Жизнь и мысль, 2001. – С. 171.

6. Ильин И.А. Религиозный смысл философии. - М.: ООО «Издательство ACT», 2003. - С. 572.

7. Любецкий Николай, Князев Александр. Здоровый образ жизни и духовность. - Режим доступу:<http://www.relga.ru/Environ/WebObjects/tgu-woa/wa/Main?textid=2081&level1=main&level2=articles>

8. Мудрость жизни: цитаты, афоризмы и высказывания великих людей. - Режим доступу:<http://www.uspih.net.ua/f/121-feyhtersleben1.html>

9. Нравственно-богословское обоснование христианского подвижничества. - Режим доступу:http://www.samara.orthodoxy.ru/Arhierey/Statya/01_1.html

10. Пост должен быть не только телесным, но и духовным. - Режим

доступу:<http://blagovest.a1.lg.ua/9801/09.html>

11. Православная аскетика (по Зарину). - Режим доступу: <http://klikovo.ru/db/book/msg/8287>

12. Руководство по социальной гигиене и организация здравоохранения: В 2 томах. Т.1 / Ю.П. Лисицын, Е.Н. Шиган, И.С. Случанко и др.; Под ред. Ю.П. Лисицына. - М.: Медицина, 1987. - С. 149.

13. Статистична інформація: Населення (1990-2012р.р.). - Режим доступу:<http://svit.ukrinform.ua/Ukraine/ukraine.php?menu=population>

14. Феофан (Говоров), епископ. Толкование Послания к Колоссянам и Филимону (Кол.1,29). М., 1880. - 296 с.

15. Физиологические основы здоровья. Глава 4. Факторы, влияющие на здоровье человека. - Режим доступа: <http://cito-web.yspu.org/link1/metod/met73/node5.html>

16. Цитаты Эпикур § 2697. - Режим доступу:<http://citatu.com.ua/epikur/>

17. Шмеман Олександр, протопресвітер. Великий піст. / Пер. з рос. - Київ-Львів: "Qvo vadis" - "Свічадо", 2009. - С. 100-105.

Information about author:

Vasyl' Ruden' - Doctor of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair, Lviv National Medical University named after Danylo Galitsky; address: Ukraine, Lviv city; e-mail: vruden@ukr.net

Сведения об авторе:

Рудень Василь - доктор медицинских наук, профессор, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; Украина, Львов; электронный адрес: vruden@ukr.net



International multilingual social network
for scientists and intellectuals.

International intellectual portal «PlatoNick» is a multilingual, open resource intended to facilitate the organization of multifaceted communication of scientists and intellectuals, promulgate their authoritative expert conclusions and consultations. «Platonick» ensures familiarization of wide international public with works of representatives of scientific and pedagogic community. An innovation news line will also be presented on the «Platonick» portal.

Possibility of the informal communication with colleagues from various countries;

Demonstration and recognition of creative potential;

Promulgation and presentation of author's scientific works and artworks of various formats for everyone interested to review.

<http://platonick.com>

THE WAY TO ASSESS THE EFFICIENCY OF THE NEO-ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER AT THE III-IV STAGES

M. Knyazeva¹, Doctor of Biological sciences, Full Professor
A. Prokopyuk², Candidate of Medical sciences, gynecologic oncologist

T. Pavlova³, Doctor of Medical sciences, Full Professor, President Kharkiv National University named after V.N Karazin, Ukraine¹
Kharkov Regional Clinical Oncology Center, Ukraine²
Public Organization «The New Thinking in Medicine», Ukraine³

It was shown that ultrasonic, morphological and clinical-biochemical criteria can be used to assess the ovarian cancer (at late stages) neo-adjuvant polychemotherapy efficiency. The diagnostic complex and algorithm of the III-IV stage ovarian cancer treatment were introduced in this work.

Keywords: ovarian cancer of III-IV stages, neo-adjuvant chemotherapy efficiency, ultrasound criteria, glycosaminoglycans, oxyprolin, tyrosine, treatment efficiency assessment, Ki-67 expression.

Conference participants,

National championship in scientific analytics

Как известно, до 80% больных РЯ поступают в специализированные онкологические учреждения для первичного лечения с III-IV стадиями заболевания. Причем у трети этих больных опухолевый процесс имеет местно-распространенный характер, в связи с чем применение хирургического метода лечения на первом его этапе становится проблематичным [2,6]. Состояние больных в большинстве случаев отягощается наличием удаленных метастазов, а также асцита и/или плеврита. Лечение таких больных начинают с проведения неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) (1-6 курсов), что приводит клинически к уменьшению опухолевого конгломерата, снижению объема или исчезновению жидкости в брюшной и плевральной полостях, торможению роста или исчезновению метастазов различной локализации [5, 6]. Одним из актуальнейших подходов к повышению эффективности лечения является его индивидуализация, что применительно к НПХТ в настоящее время сводится к индивидуальному подбору оптимального количества курсов НПХТ. Препятствием к решению этой задачи до недавнего времени было отсутствие четких количественных критериев оценки эффектив-

ности НПХТ (в условиях отсутствия гистологического материала), в связи с чем целью настоящего исследования было разработать способ оценки эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий путем подбора комплекса количественных критериев оценки эффективности НПХТ в процессе ее проведения на основе изучения клинических, ультразвуковых, биохимических и морфологических характеристик.

Материалы и методы

Были обследованы 146 больных РЯ с III-IV стадий. Из числа обследованных I (основную) группу составляли 82 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась НПХТ (1-6 курсов), на втором – операция с последующей полихимиотерапией (НПХТ+ОП). II (контрольную) группу составили 44 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения была проведена операция, а в послеоперационном периоде проведено до 6 курсов полихимиотерапии (ОП+ПХТ). III группа – 20 больных РЯ с III-IV стадий, которым назначена только ПХТ (6 курсов) в связи с наличием противопоказаний для оперативного вмешательства (группа – контрольная к данным по выживаемости). Из

СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

Князева М.В.¹, д-р биол. наук, проф.
Прокопюк А.В.², канд. мед. наук, врач-онкогинеколог

Павлова Т.Д.³, д-р мед. наук, проф., президент

Харьковский национальный университет

им. В.Н. Каразина, Украина¹

Харьковский областной клинический

онкологический центр, Украина²

Общественная организация
«Новое мышление в медицине», Украина³

Показано использование, ультразвуковых, морфологических и клинико-биохимических критериев оценки эффективности неоадьювантной полихимиотерапии больных раком яичников поздних стадий. Представлен диагностический комплекс и алгоритм лечения, повышающие его эффективность у больных раком яичников III-IV стадий.

Ключевые слова: неоадьювантная полихимиотерапия (НПХТ), рак яичников (РЯ), количественные УЗИ-критерии оценки эффективности лечения, гликозаминогликаны (ГАГ), оксипролин, тирозин, СА125, экспрессия Ki-67.

Участники конференции,
Национального первенства по научной аналитике

числа злокачественных эпителиальных опухолей яичников обследованных больных преобладали серозные аденокарциномы, составляя 60,3%. УЗИ органов малого таза и брюшной полости проводили на аппарате «Aloka» модели SSD 1100, 500 (Япония). Использовали следующую схему описания: локализация, размеры, длина, ширина, передне-задний размер; внутренняя эхоструктура и звукопроводимость. Оценивали размеры опухоли и метастазов различной локализации, метастатические изменения сальника, наличие или отсутствие асцитической жидкости до начала лечения и в динамике проведения НПХТ (после 1-2, 3-4, 5-6 курсов). Морфологические исследования проводили универсальными общепринятыми методами. Верификацию злокачественных опухолей яичников проводили по Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002). Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови суммарного содержания ГАГ и их фракций по методике М.Р. Штерн и др., карбогидратного антигена – СА-125 иммуноферментным методом. В ткани опухоли определяли суммарное содержание ГАГ и их фракций по методике S. Schiller в модификации

Л.И. Слуцкого, а также оксипролин по H. Stegemann, тирозин по методу Л.И. Слуцкого, глюкозамин по N.P. Boas и гексуроновые кислоты по Bitter T. и Muir H.M. Биологический материал для биохимических исследований отбирался в подгруппе больных РЯ III-IV стадий с серозной аденокарциномой, наиболее многочисленной подгруппе. В качестве контроля в исследовании биохимических параметров крови и тканей опухолей использовались доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) 25 больных и сыворотка крови 30 здоровых женщин соответствующего возраста.

Для характеристики эффективности лечения больных оценивали: частоту возникновения ремиссии, длительность безрецидивного периода и выживаемость через 1-3 года. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ STATGRAPHICS Plus 5,0; SPSS for Windows Release 10.0.5, пакета программ Excel 2003. Использовали критерии Стьюдента, Фишера, корреляционный анализ. Статистически значимым принимали условие $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с результатами УЗИ структура опухоли до лечения была отмечена как опухолевый конгломерат неправильной формы, неоднородной структуры (кистозно-солидная структура – 31 больная (30,4%), преимущественно солидная структура – 45 больных (44,1%), с нечеткими бугристыми контурами, размерами от 180×130×100 до 90×60×40 мм. Если опухоль развивалась в неувеличенных яичниках (26 больных – 25,5%), в их структуре определялись нечетко выраженные признаки: «пятнистые» участки с отражениями пониженной интенсивности. Ультразвуковое изображение при этом соответствовало солидному образованию. Иногда отмечались холмистые очертания яичника с отражениями повышенной интенсивности в виде бляшек по его поверхности.

В ряде случаев отмечалось наличие множественных перегородок и эховключений, неоднородных по эхоструктуре, расположенных беспорядочно, неравномерность структуры опу-

холевого образования, чередование жидкостного компонента с плотными включениями в виде сосочковых разрастаний по внутренней и внешней поверхности капсулы, «размытость» контуров опухоли. В 86,3% случаев оказывалась свободная асцитическая жидкость в брюшной полости. С увеличением количества курсов НПХТ от 1-2 до 3-4 и 5-6 размеры конгломерата уменьшались на 10-15%, 20-30% до значений менее 50% от первоначальных, соответственно. Структура опухоли становилась более гетерогенной за счет участков повышенной эхогенности, контур – более четкий и бугристый. Если до лечения обнаруживалась асцитическая жидкость (1-10 л), то под действием НПХТ асцитическая жидкость, как и метастатический плеврит, не выявлялась практически у всех больных после 1-2 курсов. Метастаз в ректо-влагалищной перегородке уменьшался в среднем от 65×45 мм после 1-2 курсов, до 45×40 мм после 3-4 курсов и до 20 мм и менее в диаметре после 5-6 курсов. Толщина сальника по мере увеличения количества курсов НПХТ от 1-2 до 5-6 уменьшалась на 1-3 см. Подкапсультные метастазы в печени определялись как округлой формы образования от 0,5 до 5,0 см в диаметре, неоднородной структуры. Под действием НПХТ размеры образования уменьшались, очертания опухоли могли полностью исчезать. Была отмечена следующая динамика: после 1-2 курсов метастазы в среднем уменьшались на 10-20%, в структуре образования появлялись зоны с высокой эхогенностью; после 3-4 курсов, размеры образования уменьшались на 40-60%, а после 5-6 курсов часто исчезали. Подкапсультные метастазы в печени после 5-6 курсов НПХТ у части больных уменьшались в 1,7-2,5 раза, а у ряда больных – исчезали.

Результаты УЗИ подтверждались данными, полученными при ревизии органов малого таза и брюшной полости во время операции.

Морфологические изменения, выявленные при анализе ткани опухоли больных РЯ III-IV стадий после проведенной операции, которой предшествовала НПХТ (1-2, 3-4, 5-6 курсов) подтвердили выводы, полученные при

обществении УЗИ-характеристик.

Было показано, что наиболее чувствительными к количеству курсов НПХТ были серозные эпителиальные опухоли с низкой и умеренной дифференцировкой, степень выраженности терапевтического эффекта возрастала с увеличением количества курсов НПХТ. Это подтверждается появлением расширенных очагов некроза в опухоли, а также апоптоза опухолевых клеток в различных стадиях их гибели. По мере увеличения количества курсов НПХТ в опухоли появлялись типичные апоптотические структуры в виде «тутовой ягоды» с пустыми ядрами, которые имели только кариолемму.

Исследование Ki-67 – молекулярно-биологического маркера пролиферации клеток было проведено на примере серозных аденокарцином яичников. Пролиферативную активность оценивали как процент Ki-67-позитивных клеток от общего количества опухолевых клеток. Средняя пролиферативная активность серозного РЯ без НПХТ составила 40,3%, что достоверно выше, чем таковая после проведения НПХТ – 11,8% ($p<0,05$). Пролиферативная активность клеток (индекс пролиферации- ИП) был достоверно выше в низкодифференцированных опухолях ($68\pm1,18\%$) по сравнению с высокодифференцированными опухолями ($21\pm1,09\%$) ($p<0,05$). Под действием химиопрепаратов пролиферативная активность в серозных аденокарциномах угасает- чем более чувствительна опухоль к лечению, тем меньше ИП.

Результаты исследования биохимических параметров крови и тканей опухолей больных РЯ III-IV стадий показали, что развитие ракового процесса у этих больных сопровождается повышением содержания суммарных ГАГ, I (F1 – содержит хондроитин-6-сульфат), II (F2 – содержит хондроитин-4-сульфат и дерматан-сульфат) и III (F3 – содержит гепарин, гепарансульфат, кератан-сульфат) фракций ГАГ в сыворотке крови по сравнению с нормой. Содержание суммарных ГАГ, I и II фракций, суммарных хондроитинсульфатов у больных РЯ было выше, чем у больных с ДОЯ. В связи с тем, что клинически злокачествен-

ная опухоль яичников отличается от доброкачественной способностью к инвазии и метастазированию, которые сопровождаются повышением количества соединительнотканых структур, значительное повышение концентрации суммарных ГАГ и суммарных хондроитинсульфатов в сыворотке крови в ходе развития опухоли можно расценить как признак злокачественности. Были установлены снижение содержания суммарных ГАГ и отдельных фракций до значений ниже, чем при РЯ до лечения (в отдельных случаях до нормы) после разного количества курсов НПХТ, а также нормализация величин различных соотношений суммарных ГАГ и их фракций: $K_1 = \sum \text{ГАГ}/F_1$; $K_2 = \sum \text{ГАГ}/F_2$; $K_3 = \sum \text{ГАГ}/F_3$; $K_4 = \sum F_2 + F_3/F_1$, после применения 5-6 курсов. Это возможно интерпретировать как результат восстановления под влиянием НПХТ тканевых барьеров и стенок сосудов, разрушенных при инвазии опухолевых клеток в ходе развития ракового процесса. Нормализация значений указанных соотношений суммарных ГАГ и их фракций в сочетании с результатами клинических наблюдений и установленных изменений УЗИ-характеристик могут свидетельствовать об эффективности НПХТ на данном этапе лечения больных.

Было установлено, что после воздействия НПХТ на раковую опухоль яичника в ней отмечается повышение содержания коллагеновых белков (по оксипролину) и снижение содержания неколлагеновых белков (по тирозину). Сопоставление изучаемых показателей при разном количестве курсов НПХТ выявило, что исходный уровень содержания оксипролина в опухоли у больных РЯ ($0,75 \pm 0,014$ г/100 г сухой ткани) был ниже, чем в опухоли, подвергнутой НПХТ. Это отличие становится достоверно значимым ($P < 0,05$) после 3-4 курсов ($0,797 \pm 0,015$ г/100 г) сухой ткани и усугубляется после 5-6 курсов НПХТ ($0,81 \pm 0,011$ г/100 г сухой ткани). Содержание тирозина при этом снижалось до $8,2 \pm 0,6$ г/100 г и $7,54 \pm 0,5$ г/100 г после 3-4 и 5-6 курсов НПХТ, соответственно, от значения $10,3 \pm 0,7$ г/100 г сухой ткани, обнаруженного при РЯ до лечения. Содержание оксипролина

в ДОЯ составляло $0,51 \pm 0,01$ г/100 г сухой ткани, а тирозина – $7,65 \pm 0,5$ г/100 г сухой ткани, что достоверно ниже ($P < 0,05$), чем при РЯ. Изучение содержания указанных метаболитов в ткани опухоли, полученной после циторедуктивной операции, показало, что по мере увеличения количества курсов НПХТ в опухоли наблюдается усиленное развитие стромы (увеличение содержания оксипролина выше 150% от уровня ДОЯ) и тормозится развитие паренхимы (снижение содержания тирозина ниже 120% от уровня ДОЯ), что можно рассматривать в качестве признака благоприятного прогноза течения заболевания.

Результаты исследования содержания СА-125, у больных РЯ III-IV стадий в подгруппе с серозными adenокарциномами подтвердило достоверное снижение этого метаболита от $501,8 \pm 21,50$ МЕ/мл при РЯ до лечения до $18,2 \pm 0,42$ МЕ/мл после 5-6 курсов НПХТ (до 9,6 – 3,6% от исходного уровня).

При оценке результатов эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий в зависимости от количества проведенных курсов НПХТ было установлено, что частота возникновения ремиссии в контрольной группе больных без оперативного вмешательства составляла всего 20% от исходного (4 случая из 20). После 1-2, 3-4 и 5-6 курсов НПХТ с последующей операцией частота возникновения ремиссии была достоверно выше и составляла 70,6% (24 случая из 32), 71,4% (20 случаев из 28), 65% (13 из 20) соответственно ($p < 0,05$). В группе больных с операцией на первом этапе частота возникновения ремиссии составила 72,7% (32 случая из 44), что достоверно не отличалось от результатов в группах по 1-2, 3-4, 5-6 курсов НПХТ. Продолжительность безрецидивного периода в контрольной группе больных без оперативного вмешательства составляла $6,2 \pm 0,14$, то есть достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группах больных, которым на первом этапе лечения проводилась НПХТ (1-2, 3-4, 5-6). Результаты продолжительности безрецидивного периода в последней достоверно не отличались от таковых в группе больных с оперативным вмешательством на пер-

вом этапе лечения. Установлено, что выживаемость больных через 1 год в контрольной группе без оперативного вмешательства была достоверно ниже, чем в группах больных после НПХТ. Результаты выживаемости в последних достоверно не отличались от таких в группе больных с операцией на первом этапе. Установлено, что выживаемость больных через 2 года в контрольной группе без операции была нулевой, а в группах больных после 1-2, 3-4, 5-6 курсов НПХТ была выше и составляла 44,1%, 46,4%, 35%, соответственно, и достоверно не отличалась от результатов в группе с операцией на первом этапе. 3-летняя выживаемость в группе больных с разным количеством курсов НПХТ (1-2, 3-4, 5-6) составляла 29,4%, 28,6%, 20% соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе с операцией на первом этапе.

Таким образом, выживаемость больных РЯ III-IV стадий с применением разного количества курсов (1-2, 3-4, 5-6) НПХТ достоверно повышалась от уровня показателей в группе без оперативного вмешательства до уровня показателей эффективности лечения при варианте ОП + ПХТ.

Результаты проведенных исследований позволили сформировать диагностический комплекс и сформулировать способ оценки эффективности больных РЯ III-IV стадий, который включает проведение НПХТ с дальнейшим исследованием биологического материала, который отличается тем, что НПХТ проводят курсами от 1 до 6, при этом после каждого курса определяют комплекс показателей: размеры опухолевого конгломерата, размеры метастатической опухоли в ректо-влагалищной перегородке, размеры субкапсулярных метастазов в печени, объем асцитической жидкости, уровень опухолевого маркера СА-125, суммарных сульфатированных ГАГ, суммарных хондроитинсульфатов в сыворотке крови, далее, на основании полученных данных определяют коэффициенты K_1, K_2, K_3 как соотношение суммарных сульфатированных ГАГ и, соответственно, содержания первой (F_1), второй (F_2), третьей F_3 фракций ГАГ, и K_4 , как соотношение содержания суммы второй и третьей фрак-

ций к величине первой фракции, где F1 – содержит хондроитин-6-сульфат, F2 – содержит хондроитин-4-сульфат и дерматансульфат, F3 – содержит гепарин, гепаран-сульфат и кератансульфат, а на послеоперационном этапе определяют в опухолях лечебный патоморфоз, экспрессию маркера пролиферации Ki-67, содержание оксипролина и тирозина, и при изменении размеров опухолевого конгломерата до 60 – 20%, размеров метастатической опухоли в ректо-влагалищной перегородке до 70 – 20%, размеров субкапсулярных метастазов в печени на 40% и более, объема асцитической жидкости до 0, уровня опухолевого маркера CA125 до 9,6 – 3,6% от исходного уровня, суммарных ГАГ и суммарных хондроитинсульфатов F1, F3, K1, K2, K3, K4 до нормы, уменьшении F2 на 25-35% от исходного уровня, наличии лечебного патоморфоза, умеренной или выраженной экспрессии Ki-67 (индекс пролиферации меньше или равен 40%), повышении содержания оксипролина до уровня 150% и более, снижении содержания тирозина до уровня 120% и менее, в сравнении с содержанием в ДОЯ, оценивают эффективность влияния НПХТ на течение опухолевого процесса.

References:

1. Bohman Ja.V. Rukovodstvo po onkoginekoligii [Guidance on oncogynecology], Ja.V. Bohman., - Sankt-Peterburg., Foliant, 2002., 540 P.
2. Vinokurov V.L. Rak jaichnikov: zakonomernosti metastazirovaniya i vybor adekvatnogo lechenija bol'nyh [Ovarian cancer: patterns of metastasis and selection of an adequate patients treatment], V.L. Vinokurov., - Sankt-Peterburg., FOLIANT, 2004., 336 P.
3. Volkov A.E. Ul'trazvukovaja diagnostika v akusherstve i ginekologii [Ultrasound diagnosis in obstetrics and gynecology], A.E. Volkov., - Moskva., Feniks, 2009., 477 P.
4. Vorobjova L.I. Proekt standartnogo hirurgichnogo protokolu u hvorih na puhlini jaechnika [Project of standard surgical protocol among patients with tumors of the ovary], L.I. Vorobjova, V.S. Svincic'kij., Zdorov'e zhenshhiny [Women's Health]. – 2008, No 3 (36), 27-28 november. - Cherkasi, pp. 53-55.

of the standard surgical protocol among patients with tumors of the ovary], L.I. Vorobjova, V.S. Svincic'kij., Zdorov'e zhenshhiny [Women's Health]. – 2008, No 3 (36), 27-28 november. - Cherkasi, pp. 53-55.

5. Vpliv hiioterapevtichnogo likuvannja na angiogenез raku jaechnikiv [The impact of chemotherapy on ovarian cancer angiogenesis], M.I. Lomnic'ka, N.A. Volod'ko, B.I. Solomko ta in., materialy naukovopraktichnoy konferencii Himioterapija v likuvanni onkoginekologichnih hvorih [Chemotherapy in the treatment of oncogynecological patients], Zdorov'e zhenshhiny [Women's Health]. – 2005, No 2., Ch.2., pp. 55-57.

6. Pavlova T.D. Onkoginekologija: uchebnoe posobie dlja vrachej onkoginekologov i akushero-ginekologov [Oncogynecology: a manual for oncogynecologists and obstetricians-gynecologists], T.D. Pavlova, M.V. Knjazeva, A.V. Prokopjuk., - Har'kov., Karavella, 2006., 364 P.

7. Shhepotin I.B. Onkologija [Oncology], Shhepotin I.B., Ganul V.L., Klimenko I.O. and other. - Kiev., Kniga pljus, 2008., 568 P.

Література:

1. Бахман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бахман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 540 с.

2. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2004. – 336 с.

3. Волков А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков. – М. : Феникс, 2009. – 477 с.

4. Воробйова Л.І. Проект стандартного хірургічного протоколу у хворих на пухлини яєчника / Л.І. Воробйова, В.С. Свінцицький. – Здоров'я жінки. – 2008, №3 (36), 27-28 листопада, м. Черкаси, С. 53-55.

5. Вплив хіотерапевтичного лікування на ангіогенез раку яєчників / М.І. Ломницька, Н.А. Володько, Б.І. Соломко [та ін.] // мат. наук. Pract.

конф. Хіміотерапія в лікуванні онкогинекологічних хворих : Здоров'я жінки. – 2005 – №2. – Ч.2. – С. 55-57.

6. Павлова Т.Д. Онкогинекология: учебное пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов / Т.Д. Павлова, М.В. Князева, А.В. Прокопюк. - Харьков: Каравелла, 2006. - 364 с.

7. Щепотин И.Б. Онкология. / Щепотин И.Б., Ганул В.Л., Клименко И.О. и др. - К.: Книга плюс, 2008. - 568 с.

Information about authors:

1. Marina Knyazyeva - Doctor of Biological sciences, Full Professor, Kharkiv National University named after V.N Karazin; address: Ukraine, Kharkov city; e-mail: m_knyazyeva@zic.in.ua

2. Alexandra Prokopyuk - Candidate of Medical sciences, gynecologic oncologist, Kharkov Regional Clinical Oncology Center; address: Ukraine, Kharkov city; e-mail: m_knyazyeva@zic.in.ua

3. Tamara Pavlova - Doctor of Medical sciences, Full Professor, President, Public Organization «The New Thinking in Medicine»; address: Ukraine, Kharkov city; e-mail: m_knyazyeva@zic.in.ua

Сведения об авторах:

1. Князева Марина - доктор биологических наук, профессор, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: m_knyazyeva@zic.in.ua

2. Прокопюк Александра - кандидат медицинских наук, врач-онкогинеколог, Харьковский областной клинический онкологический центр; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: m_knyazyeva@zic.in.ua

3. Павлова Тамара - доктор медицинских наук, профессор, президент, Общественная организация «Новое мышление в медицине»; адрес: Украина, Харьков; электронный адрес: m_knyazyeva@zic.in.ua

PECULIARITIES OF THE BREATHING PATTERN OF PREMATURE INFANTS WITH THE PERINATAL CEREBRAL PATHOLOGY

B. Bezkaravayniy, Doctor of Medical sciences, Full Professor
G. Solovyova, Postgraduate Student, Assistant
E. Seroshtan, Assistant
I. Climenko, Postgraduate Student
V.D. Toyoem Foning, resident
Lugansk State Medical University, Ukraine

The authors present the results of a dynamic rheopneumographic monitoring of 155 premature infants with perinatal cerebral pathology (82 newborns with hypoxic-ischemic CNS disorders and 63 newborns with hypoxic-hemorrhagic CNS disorders). Periodic breathing with respiratory pauses is shown by all patients, as well as the significantly longer duration of apnea among infants with hypoxic-hemorrhagic CNS lesions. An inverse correlation of medium strength between gestational age and the quantity of apnea during the day is revealed.

Keywords: premature newborns, rheopneumogramma, apnea, cerebral pathology.

Conference participant,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

Постнатальное преобразование дыхательной и сердечно-сосудистой систем у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными имеет существенные отличия, причем не только в длительности процесса адаптации, но и в самих механизмах этого процесса. Неблагоприятные условия внутриутробного развития, постнатальные повреждения, в том числе и перинатальное поражение центральной нервной системы, как правило, нарушают процессы становления механизмов регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем в неонатальном периоде. У новорожденных, особенно недоношенных детей, дыхание неравномерно по глубине, амплитуде и частоте [1, 2]. Периодические задержки дыхания являются скорее правилом, чем исключением.

Цель исследования – изучить особенности дыхательного паттерна недоношенных новорожденных с перинатальной церебральной патологией.

Материалы и методы исследования. Обследовано 155 недоношенных новорожденных в возрасте 3-4 недель с перинатальной церебральной патологией, которые находились на лечении в отделении второго этапа выхаживания неонатального центра

ОСОБЕННОСТИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Безкаравайный Б.А., д-р мед. наук, проф.

Соловьева Г.А., аспирант, ассистент

Сероштан Е.Ю., ассистент

Клименко И.А., аспирант

Тоюем Фонинг В.Д., клинический ординатор

Луганский государственный медицинский университет, Украина

В статье приведены результаты динамического реопневмографического мониторирования 155 недоношенных детей с перинатальной церебральной патологией (82 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и 63 новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС). Установлено наличие периодического дыхания с респираторными паузами у всех обследованных, причем достоверно большая длительность апноэ у новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС. Между гестационным возрастом и количеством апноэ в течение суток выявлена обратная корреляционная связь средней силы.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, реопневмограмма, апноэ, церебральная патология.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

г. Луганска. Гестационный возраст обследованных детей составил от 25 недель до 36 недель . Из них: 25–28 недель – 11 детей, 29–31 неделя – 42 детей, 32–34 недели – 73 детей, 35–36 недель – 29 детей. Масса тела при рождении колебалась от 800 до 2700 граммов, 10 детей родились с массой тела более 2500 г, низкая масса тела (менее 2500 г) была у 113 детей, очень низкую (менее 1500 г) имели 25 младенцев, экстремально низкую массу тела при рождении – 7 детей. Из всех новорожденных мальчиков было 102, девочек – 53, в том числе 11 двойняшек и 1 тройня. Дети были разделены на две группы. В первую группу были включены 82 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (ЦНС). Вторую группу составили 63 недоношенных ребенка с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС. Одностороннее внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I-II степени было диагностировано у 35 детей. Двустороннее ВЖК I-III степени имело место у 27 детей, причем у одного ребенка выявлено двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние III степени слева и III-IV степени справа. В анамнезе у всех новорожденных отмечалась хро-

ническая внутриутробная гипоксия, обусловленная анемией, угрозой прерывания беременности в различные сроки, гестозом, вегето-сосудистой дистонией матери, отягощенным акушерским фоном. Сочетание двух и более повреждающих факторов имело место у 82% детей. Респираторная терапия (искусственная вентиляция легких) в анамнезе проводилась у 70 детей (85,4%) с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС и у 8 детей (9,7%) с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, средняя продолжительность которой составила $11,94 \pm 3,7$ суток и $3,66 \pm 1,08$ суток соответственно.

Диагностические процедуры обследуемым новорожденным проводили согласно стандартам объема медицинской помощи детям с перинатальным поражением ЦНС. Основным методом исследования было суточное динамическое мониторирование по Холтеру, которое проводили на аппаратно-программном комплексе « Кардиотехника 04-8М» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) в позднем неонатальном периоде. К основным преимуществам этого метода исследования относится возможность непрерывной регистрации ритма сердечной деятельности и

дыхательных движений в естественных условиях, не создавая каких бы то ни было дополнительных нагрузок на организм обследуемого ребенка. Регистрировали 3 канала ЭКГ с системой отведений – V4M, Y, V6M, а также канал реопневмограммы (РПГ) в одном отведении. Мы записывали интегральную реопневмограмму с нижних отделов обоих легких у детей в течение суток и оценивали показатели во время сна. Для этих целей индифферентный электрод перемещали в область 5-го межреберья по среднеподмышечной линии справа, а электрод модифицированного отведения V6 выступал в роли активного (5-е межреберье по среднеподмышечной линии слева). Во время проведения Холтеровского мониторирования каждая мать вела дневник наблюдения, где фиксировались время сна и бодрствования, часы кормления, периоды выраженного беспокойства и другие изменения состояния и самочувствия ребенка. Расчет полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения «KT Result 2». Анализ реопневмограммы заключался в определении характера реопневмографической кривой при регистрации дыхательных движений и их отсутствий. Учитывали суммарное количество, длительность и особенности появления каждой дыхательной паузы, определялись временные и объемные показатели дыхательного цикла в каждом конкретном случае [3]. К времененным параметрам относят частоту дыхательных движений; общую продолжительность одного дыхательного цикла; продолжительность инспираторной и экспираторной фаз. Объемные показатели, полученные в ходе реографического исследования, являются не абсолютными, а относительными, так как отражают разницу колебаний электрического сопротивления относительно условной изолинии на протяжении дыхательного цикла. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0., «STATISTICA 5.5». Так как полученные цифровые данные не имели нормального распределения (критерий Шапиро-Уилки,

$p<0,05$), описание средних значений проводили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 процентиль/75 процентиль) – $Me(Q_1, Q_3)$, различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных клинического состояния при рождении с учетом оценки по шкале Апгар показал, что среди детей первой группы 45 новорожденных родились с оценкой по шкале Апгар 7 – 7 баллов, 43 – с умеренной асфикссией (4-6 баллов по шкале Апгар), а 4 детей с тяжелой асфикссией (менее 4 баллов по шкале Апгар). У 12 новорожденных из второй группы при рождении диагностирована тяжелая асфиксия, умеренная асфиксия – у 40 детей, с оценкой по шкале Апгар 7 – 7 баллов родилось 11 младенцев. Патологическое течение беременности отмечалось у всех матерей детей обеих групп. Наиболее часто встречались угроза прерывания беременности на различных сроках – в 51% случаев, гестозы – 25%, анемия второй половины беременности – 42%, ОРВИ в середине или конце беременности – 19%. Никотиновая зависимость выявлена у 22% матерей. Обращает на себя внимание удельный вес оперативного ведения родов путем операции кесарева сечения: 40% в I группе новорожденных и 30,46% детей II группы. Причинами такого родоразрешения были преждевременная отслойка низкорасположенной или нормально-расположенной плаценты, слабость родовой деятельности, неправильное положение одного из плодов при многоглодной беременности. В невростатусе у недоношенных детей I группы на первой неделе жизни у 77,14% преобладал синдром угнетения ЦНС, в то время как у новорожденных II группы синдром церебральной депрессии отмечался у 100% детей. На момент обследования синдром церебральной депрессии обнаружен у 66,7% детей, синдром двигательных нарушений у 13,79%, гипертензионно-гидроцефальный синдром обнаружен у 5,26% новорожденных. Все дети получали лечение, соответствующее тяжести и характеру патологического процесса, которое включало симптоматическую, антибактериальную, патогенетичес-

кую и реабилитационную терапию.

Характер реопневмографической кривой у обследованных новорожденных в целом отличался выраженным полиморфизмом, а в каждом конкретном случае был сугубо индивидуальным. Последнее замечание в большей степени относится к объемно-временным показателям дыхательного цикла и основному ритму дыхательных движений. У всех обследованных новорожденных регистрировался периодический ритм дыхания. Такой паттерн дыхания является вариантом патологического дыхания, объединяющим формы нарушения автоматической регуляции дыхания, характеризующийся чередованием фаз диспноэ (дыхательный интервал) и апноэ (дыхательная пауза). Происхождение дыхательной паузы объясняется истощением нервных клеток бульбарных структур, а возобновление дыхания – «отдыхом» и восстановлением работоспособности нейронных пуллов во время паузы, повышением их возбудимости [3].

У детей обоих групп с одинаковой частотой регистрировались вставочные вдохи – это дыхательные циклы, амплитуда которых превышает обычные в несколько раз, при этом резких изменений вентиляции не происходит (Бреслав И.С., 1984). Вставочный вдох, характеризуется усиленной инспираторной активностью диафрагмального нерва и является проявлением инспираторно-возбуждающего рефлекса с ирритантных механорецепторов легких. Наличие вставочных вдохов, возможно, содействует предотвращению ателектазов легких, а также помогают после рождения расправиться легочной ткани [1]. Вставочные вдохи, выявленные у детей обоих групп, возможно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию на гипоксию. Глубокое дыхание в начальных стадиях гипоксии сопровождается смешиванием воздуха «мертвого» пространства с альвеолярным воздухом, в результате чего содержание углекислого газа в альвеолярном воздухе уменьшается, содержание кислорода – повышается.

При анализе показателей дыхательного паттерна, представленных в таблице 1, выявлено, что респираторные паузы до 10 секунд имели все

обследованные недоношенные новорожденные. Апноэ от 10 до 20 секунд отмечены в 51,6% детей I группы и 57,1% – II группы без клинических проявлений. Однако в количественном соотношении данные паузы достоверно преобладали у новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС (табл. 2).

Вероятно, данный феномен возникает из-за незрелости дыхательного центра в стволе головного мозга и незрелости хеморецепторного ответа на гипоксию и ацидоз. У новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС достоверно чаще выявлены апноэ продолжительностью более 20 секунд - 23,8% случаев, что превышает детей I группы (6,4% случаев). При этом и количественные показатели данных пауз у детей II группы превышают более чем в 2 раза, что характеризует расстройства регуляции дыхания и истощение нервных клеток бульбарных структур при нарушениях кровоснабжения и глубокой гипоксии стволовых отделов головного мозга. Такие респираторные паузы сопровождались клиническими проявлениями (брадикардия, акроцианоз, мышечная гипотония), самостоятельное дыхание восстанавливалось после проведения тактильной стимуляции. Между гестационным возрастом новорожденных и количеством апноэ в течение сна выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,42$, $p = 0,01$).

Выводы.

1. При респираторном мониторировании у всех недоношенных детей зарегистрирован периодический ритм дыхания, отражающий незрелость центральных механизмов регуляции. Между гестационным возрастом новорожденных и количеством апноэ в течение суток выявлена обратная корреляционная связь средней силы.

2. У недоношенных новорожденных с перинатальной церебральной патологией встречаемость респираторных пауз продолжительностью более 20 секунд достоверно преобладала у детей с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС в сравнении с новорожденными с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

3. Наличие апноэ, продолжительностью до 20 секунд и брадикардии

Таблица 1.
Встречаемость периодического дыхания во сне у недоношенных новорожденных с перинатальной церебральной патологией (n = 155)

Продолжительность апноэ	I группа (n = 82)		II группа (n = 63)		Статистические различия	
	частота регистрации					
	%	n	%	n	χ^2	p
апноэ до 10 сек	100,0	82	100,0	63	2,14	0,14
апноэ от 10 до 20 сек	51,6	42	57,1	36	1,3	0,78
апноэ более 20 сек	6,4	5	23,8	15	14,1	<0,001

Таблица 2.
Показатели периодического дыхания во сне у недоношенных новорожденных с перинатальной церебральной патологией Me [Q1; Q3]

Продолжительность апноэ	I группа (n = 82)	II группа (n = 63)	p
	продолжительность относительно всего сна, Me [Q ₁ ; Q ₃] (сек)		
апноэ до 10 сек	319 [177,5; 869]	968 [440,5; 1901]	p<0,01
апноэ от 10 до 20 сек	316 [133; 871]	649 [382,5; 911]	p<0,05
апноэ более 20 сек	78[33; 371]	158,5 [77,25; 429,75]	p<0,05

с последующим самопроизвольным возобновлением дыхания и нормализацией ритмограммы при отсутствии достоверных клинических проявлений, может говорить о возможностях адаптационных компенсаторно-приспособительных механизмов у недоношенных новорожденных.

4. Наиболее длительные по времени респираторные паузы, сопровождавшиеся брадикардией позволяют отнести недоношенных детей с перинатальной церебральной патологией в группу риска по реализации жизнеугрожающих состояний.

5. Параллельная запись динамической реопневмограммы при суточном мониторировании ЭКГ открывает дополнительные возможности метода и повышает диагностическую и прогностическую ценность исследования у недоношенных детей.

References:

- Kel'manson I.A. Son i dyhanie detej rannego vozrasta [Sleeping and breathing among young children]., - Sankt-Peterburg., JeLBI-SPb., 2006., 392 P.
- Korableva N.N. Holterovskoe monitorirovaniye JeKG s zapis'ju

reopnevmogrammy u novorozhdennyh v rannem neonatal'nom periode [Holter ECG monitoring with recording reopneumograms of newborns in the early neonatal period], N.N. Korableva, A.V. Korablev, Je.N. Tret'yakov, Pediatrija [Pediatrics]. – 2009., No 1, pp. 43-48.

3. Lyshova O.V., Provotorov V.M. Vneshnee dyhanie i ritm serdca (atlas dinamicheskikh reopnevmogramm i elektrokardiogramm) [External breathing and the heart rhythm (atlas of dynamic reopneumograms and electrocardiograms)], -Sankt-Peterburg., INKART, 2006., 271 P.

4. Volpe Y.Y. Neurology of the Newborn., Philadelphia: Saunders, 2001., 912 P.

5. Weintraub Z. The morphology of periodik breathing in infants and adults, Weintraub Z., Cates D., Kwiatkovski K., Respir. Physiol. - 2001., Vol. 127, No 2-3., pp. 173-184.

Литература:

- Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. - СПб: «ЭЛБИ-СПб». 2006. – 392 с.
- Кораблева Н.Н. Холтеровское мониторирование ЭКГ с записью

реопневмограммы у новорожденных в раннем неонатальном периоде / Н.Н. Кораблева, А.В. Кораблев, Э.Н. Третьяков // Педиатрия. – 2009. - №1 – С. 43-48.

3. Лышова О.В., Провоторов В.М. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм). - СПб: ИНКАРТ, 2006. – 271 с.

4. Volpe Y.Y. Neurology of the Newborn. – Philadelphia: Saunders, 2001. – 912 p.

5. Weintraub Z. The morphology of periodik breathing in infants and adults / Weintraub Z., Cates D., Kwiatkovski K. // Respir. Physiol.- 2001. – Vol. 127, №2-3. – P. 173-184.

Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: bezk@mail.ru

2. Galina Solovyova - Postgraduate Student, Assistant, Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: bezk@mail.ru

3. Elena Seroshtan – Assistant, Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: bezk@mail.ru

4. Irina Climenko - Postgraduate Student, Lugansk State Medical University, Ukraine, e-mail: bezk@mail.ru

5. Valery Dgastin Toyoem Foning – resident, Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: bezk@mail.ru

ский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: bezk@mail.ru

2. Соловьева Галина - аспирант, ассистент, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: bezk@mail.ru

3. Сероштан Елена – ассистент, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: bezk@mail.ru

4. Клименко Ирина – аспирант, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: bezk@mail.ru

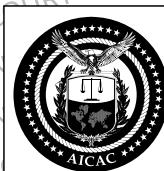
5. Тоуем Фонинг Валери Джастин - клинический ординатор, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: bezk@mail.ru

Information about authors:

Сведения об авторах:

1. Boris Bezkaravayniy - Doctor of Medical sciences, Full Professor,

1. Безкаравайный Борис - доктор медицинских наук, профессор, Луган-



The AICAC Secretariat

Tel: + 12 024700848

Tel: + 44 2088168055

e-mail: secretariat@court-inter.us
skype: court-inter

A I C | A C

AMERICAN INTERNATIONAL
COMMERCIAL
ARBITRATION COURT

The American International Commercial Arbitration Court LLC – international non-government independent permanent arbitration institution, which organizes and executes the arbitral and other alternative methods of resolution of international commercial civil legal disputes, and other disputes arising from agreements and contracts.

The Arbitration Court has the right to consider disputes arising from arbitration clauses included into economic and commercial agreements signed between states.

Upon request of interested parties, the Arbitration Court assists in the organization of ad hoc arbitration. The Arbitration Court can carry out the mediation procedure.

For additional information
please visit:
court-inter.us

ACTUAL PROBLEMS OF MAINTAINING HEALTH OF THE WORKING POPULATION IN THE VORONEZH REGION

T.V. Belous, applicant

L.S. Bolotova, applicant

E.A. Krutskih, gynaecologist

Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Center of Professional Pathology, Russia

The results of medical examinations of 37674 employees, carried out in hospitals of the Voronezh region are analyzed on the basis of study of final acts of periodical medical examinations, medical records and health certificates in the Center of Professional Pathology (CPP).

Keywords: incidence, workers, early diagnostics, prevention.

Conference participant,

National championship in scientific analytics

Проблема сохранения здоровья работающего населения носит государственный характер и содержит целый ряд нерешённых задач, в том числе и медицинских [1]. Среди наиболее значимых медицинских проблем в России, имеющих выраженное влияние на экономику страны, здоровье и качество жизни отдельных людей, можно выделить заболеваемость скелетно-мышечной системы. В Российской Федерации за последнее десятилетие число лиц трудоспособного возраста с заболеваниями костно-мышечной системы увеличилось до 1,8 млн. человек. Среди многочисленных факторов риска развития заболеваний наряду с травмами, микротравмами, ожирением и другими важное значение отводится трудовой деятельности пациентов, связанной с длительным физическим перенапряжением.

Эпидемиология профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний мышц, сухожилий, связок, околосуставных мягких тканей, суставных сумок и собственно суставов от функционального перенапряжения в нашей стране отличается как по частоте, так и по нозологической структуре в разные периоды наблюдения. Это определяется преобладанием видов экономической деятельности в те или иные периоды, развитием научно-технического прогресса, возможностями диагностики в медицине.

Недостаточное выявление больных с указанными заболеваниями связано с низким качеством периода-

ческих медицинских осмотров, обусловленным несовершенством знаний врачей, участвующих в профосмотрах, недостаточной оснащенностью диагностическим оборудованием.

Традиционно наибольшее внимание уделяется как службами охраны труда, так и врачами, проводящими профосмотры или обследующими больных при обращении, работникам, занятым физическим трудом. Но особенность заболеваний от перенапряжения состоит в том, что данная патология не свойственна какому-либо одному виду трудовой деятельности. Она встречается среди представителей типично физического труда и работников, занятых интеллектуальными видами деятельности. Последнее приобретает всё большую актуальность в современных условиях, характеризующихся развитием телекоммуникационных и информационных технологий, наличием всё увеличивающегося числа офисных работников.

Несовершенство нормативно-правовых документов не позволяет проводить эффективную профилактику и профилактическое лечение данных форм профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний скелетно-мышечной системы.

В ходе осмотров, проведенных в медицинских организациях первичного звена Воронежской области, выявлено 10659 случаев общих заболеваний (282,9 случая на 1000 осмотренных). В общей структуре выявленных заболеваний патология костно-мышечной системы заняла

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Белоус Т.В., соискатель

Болотова Л.С., соискатель

Крукких Е.А., врач-гинеколог

Воронежская областная клиническая больница №1, Центр профессиональной патологии, Россия

В Центре профессиональной патологии (ЦПП) на основе изучения заключительных актов периодических медицинских осмотров, медицинских карт и паспортов здоровья проанализированы результаты медицинских осмотров, проведенных в лечебных учреждениях Воронежской области 37674 работникам.

Ключевые слова: заболеваемость, работники, ранняя диагностика, профилактика.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике

третье место после заболеваний сердечно - сосудистой системы и органа зрения, составив 14% от общего числа заболеваний.

По результатам анализа осмотров, проведенных в Центре профессиональной патологии за пятилетний период (2007-2011 гг.), определены организации, в которых был зарегистрирован наибольший процент заболеваний скелетно-мышечной системы. В данных организациях патология костно-мышечной системы регистрировалась в среднем у 40% осмотренных работников. На рабочих местах этих предприятий на работников воздействовал комплекс вредных факторов с преобладанием физического перенапряжения, пребывания в вынужденной рабочей позе. В структуре заболеваний скелетно-мышечной системы лидировали дорсопатии, на втором месте были артрапатии, в основном артрозы. Два и более диагноза заболеваний данной группы регистрировались в среднем у 15% работников.

В связи с полученными данными, стала очевидна необходимость более глубокого изучения причин развития патологии скелетно-мышечной системы, её структуры у представителей различных профессий и разработки критериев ранней диагностики этих заболеваний в первичном и специализированном звеньях оказания профпатологической помощи.

Работники различных профессий, занятые во вредных условиях труда на предприятиях Воронежской облас-

ти подвергаются неблагоприятному влиянию комплекса вредных производственных факторов, таких как вынужденное положение тела во время работы, монотонность трудового процесса, перенапряжение отдельных мышечных групп, выполнение быстрых однотипных движений, давление и трение инструментов или изделий о части тела работника. Всё это по отдельности или в комплексе способствует микротравматизации мягких и твёрдых тканей скелетно-мышечной системы и развитию дистрофических процессов в них.

С развитием новых технологий в экономике, промышленности появились новые профессии (офисные работники, специалисты телекоммуникационных систем, и другие). Данные скрининговых обследований этого контингента выявили патологические изменения в состоянии структур скелетно-мышечной системы, требующие дальнейшего изучения в плане воздействия условий труда.

References:

1. Bashkireva A.S., Sviaz' zabolovanija s professiejj s pozicij dokazatel'noj mediciny [Connection between the disease and the profession from the evidence-based medicine position], Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Proceedings of the all-Russian scientific and practical conference with international participation], – Kazan', 2011., pp. 6.

Литература:

1. Башкирова А.С. // Связь заболевания с профессией с позиции доказательной медицины – Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань – 2011. – С.6.

Information about authors:

1. Tatyana Belous - applicant, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Center of Professional Pathology; address: Russia, Voronezh city; e-mail: lambal@mail.ru

2. Lyudmila Bolotova - applicant,

Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Center of Professional Pathology; address: Russia, Voronezh city; e-mail: profpat@okb.vrn.ru

3. Elena Krutskih - gynaecologist, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Center of Professional Pathology; address: Russia, Voronezh city; e-mail: lamba1@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Белоус Татьяна - соискатель, Воронежская областная клиническая больница №1, Центр профессиональной патологии; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: lamba1@mail.ru

2. Болотова Людмила - соискатель, Воронежская областная клиническая больница №1, Центр профессиональной патологии; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: profpat@okb.vrn.ru

3. Круцких Елена - врач-гинеколог, Воронежская областная клиническая больница №1, Центр профессиональной патологии; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: lamba1@mail.ru

INTERNATIONAL ACADEMY OF INTELLECT AND QUALITATIVE PROGRESS

CERTIFICATION «ICSQ-775»

- ◆ Standart certification
- ◆ Operative certification

PATENTING IOSCEAAD-775

- ◆ Standart patenting
- ◆ Operative patenting

ACCREDITATION

- ◆ Authoritative accreditation
- ◆ Procedural accreditation
- ◆ Status accreditation
- ◆ Membership accreditation
- ◆ Expert accreditation

<http://academy.iuci.eu>

DIAGNOSTIC APPROACHES AT SYMPTOMATIC ANEMIA OF CHILDREN

N. Gryshchenko¹, Ph.D. of Medical sciences, Associate Professor
L. Bashkatova², Candidate of Medical sciences, Associate Professor
E. Evdokimov³, attending physician
M.I. Haybek⁴, Student
M.H. Mohamed⁵, Student
Lugansk State Medical University, Ukraine^{1,4,5}
Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine^{2,3}

The authors examined an anemia symptom which is quiet often admitted in the pediatric practice and able to develop in cases of hematological and somatic pathology. Directions of differential diagnostics are shown. Special attention is paid to the iron deficiency anemia of children of older age groups and adolescents. Endoscopic peculiarities of upper gastrointestinal bleeding of children are described.

Keywords: children, symptomatic anemia, endoscopic characteristics of the gastrointestinal bleeding.

Conference participants,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ АНЕМИЯХ У ДЕТЕЙ

Грищенко Н.В.¹, канд. мед. наук, доцент
Башкатова Л.В.², канд. мед. наук, доцент
Евдокимова Е.Н.³, врач-ординатор
Хайбек М.И.⁴, студент
Мохамед М.Х.⁵, студент
Луганский государственный медицинский университет, Украина^{1,4,5}
Областная детская клиническая больница, Украина^{2,3}

В статье рассмотрен достаточно часто встречающийся в педиатрической практике патологический симптом анемии, который развивается как при гематологической, так и при соматической патологии. Отражены направления проведения дифференциального диагноза и уточнения характера, этиологии анемии и дальнейшей тактики ведения этих больных. Особое внимание уделено железодефицитным анемиям у детей старшего возраста и подростков при патологии желудочно-кишечного тракта. Описана эндоскопическая характеристика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, сопровождающихся кровотечением.

Ключевые слова: дети, симптоматические анемии, эндоскопическая желудочно-кишечных характеристика кровотечений.

Участники конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Актуальность проблемы

Анемии в настоящее время рассматриваются как комплексная медико-социальная проблема здравоохранения. Несмотря на хорошую изученность этиологии и патогенеза, широкие возможности диагностики, лечения и профилактики, анемии продолжают оставаться достаточно распространенным заболеванием во всем мире [2,10]. На первом месте среди всех анемий стоит железодефицитная анемия. Различная распространенность железодефицитная анемия среди детей разных возрастных категорий связана с рядом объективных причин. В раннем детском возрасте железодефицитная анемия чаще всего, развивается вследствие антенатальной патологии (маточно-плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, кровотечение в родах), а так же постнатальных причин (нерациональное вскармливание, синдром мальабсорбции) [5,7]. У детей-подростков доминирует несоответствие между повышенной потребностью в железе и низким его поступлением в организм. Причинами такого несоответствия являются: быстрый рост, несбалансированное питание, интенсивные занятия спортом, микрокровотечения (патология желудочно-кишеч-

ного тракта, гормональный дисбаланс, меноррагии, носовые кровотечения, гематурия). В практической работе врачу-педиатру часто приходится диагностировать анемию у детей любого возраста. Анемия является наиболее распространенным проявлением самых разнообразных заболеваний и патологических процессов. Диагностических трудностей, как правило, не возникает, если основное заболевание известно и анемический синдром не доминирует в клинической картине [4,5,10]. В то же время, анемический синдром может превалировать в клинической картине, что ведет к необходимости проведения дифференциально-диагностического поиска. Это возможно только в том случае, когда врач ориентирован в интерпретации клинического анализа крови, патогенетических механизмах формирования анемического синдрома. Клинические проявления анемического синдрома весьма разнообразны, так как зависят от скорости снижения уровня гемоглобина и от степени тяжести анемии. Тактические подходы к ведению больных с анемиями различны и зависят от генеза заболевания [4,10]. Несмотря на значительное число публикаций по вопросам диагностики и лечения анемий, эта проблема остается достаточно актуальной, так как

у практикующего врача всегда остро встает вопрос о выборе терапевтической тактики, особенно у пациентов с торpidным течением анемического синдрома.

В последние годы отмечается рост числа заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся кровотечением, в том числе и в детском возрасте. В педиатрической практике наиболее частой причиной кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является язва двенадцатиперстной кишки и желудка, варикозное расширение вен пищевода, синдром Маллори-Вейса [3,6], хронические воспалительные заболевания толстого кишечника, полипоз кишечника. Желудочно-кишечные кровотечения условно можно разделить на язвенные и не язвенные. По литературным данным кровотечения язвенного генеза чаще встречаются у детей школьного возраста, не язвенного генеза – у детей дошкольного возраста. У детей, как и у взрослых, отмечается тенденция к увеличению частоты не язвенных кровотечений. Не язвенные кровотечения представляют гетерогенную группу заболеваний и являются наиболее трудными для диагностики. Широкое внедрение эндоскопических методов диагностики позволяет достоверно

установить источник кровотечения при первом исследовании у 71,2–98% пациентов. В этой ситуации важная роль в постановке диагноза и выборе тактики лечения отводится врачам – эндоскопистам [1,9]. Для диагностики кровотечения важно помнить о необходимости тщательного сбора жалоб, анамнеза (наличие в прошлом заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки). Педиатрам необходимо знать, что наличие у больного клинических признаков желудочно-кишечного кровотечения является абсолютным показанием к проведению фибрзоэзофагогастроуденоскопии. Отсроченное эндоскопическое исследование приводит к снижению значимости обследования, не выяснило источника кровотечения, а порой к неправильной тактике лечения [8,9]. Своевременная расшифровка причины кровотечения принципиальным образом меняет не только лечебную тактику ведения больного, но и в значительной мере улучшает прогноз самого заболевания. Лечение больных с острым желудочно-кишечным кровотечением – проблема сложная и требующая привлечения значительного количества специалистов [6,8,9]. Несмотря на значительное число публикаций по вопросам диагностики и лечения анемий, эта проблема остается достаточно актуальной, так как у практикующего врача всегда весьма остро встает вопрос с выбором терапевтической тактики, особенно у пациентов с торpidным течением анемического синдрома.

Цель работы

Изучить причины и частоту возникновения анемий у детей разных возрастных групп (на фоне различной соматической патологии) и разработать тактику ведения этих больных. Изучение изменений слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с клиническими симптомами желудочно-кишечного кровотечения и выявление локализации источников кровотечения по данным эндоскопического обследования в различном возрасте.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 257 детей в возрасте от 5 до 18 лет, находив-

шихся на лечении в различных отделениях Луганской областной детской клинической больницы за 3 года. Из них 56% составили мальчики, 44% – девочки. Главным диагностическим симптомом, по поводу которого пациенты обращались на консультацию к гематологу, была анемия различной степени тяжести. Для верификации диагноза и уточнения генеза анемии проводился тщательный расспрос жалоб больного, сбор анамнеза, детальный клинический осмотр, различные лабораторные и инструментальные методы обследования. Для уточнения степени тяжести анемии проводился развернутый клинический анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов. При обнаружении анемии вначале проводилось определение патологического варианта анемии (железодефицитный, гемолитический, апластический). С целью диагностики дефицита железа исследовались показатели сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина, латентная железосвязывающая способность сыворотки. При подтверждении железодефицитного характера анемии назначался комплекс обследований для выявления причины железодефицитной анемии. У детей старшего возраста причиной ее чаще являются явные или скрытые кровопотери. Поэтому этим детям назначался комплекс эндоскопического обследования для выявления заболеваний желудочно-кишечного тракта, проводилась эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем детям с признаками желудочно-кишечного кровотечения в ургентном порядке была проведена фиброуденоскопия с помощью эндоскопа Olympus, аппарат с торцовой оптикой с диаметром 7,8 мм. Верификацию источника кровотечения проводили с активной водной ирригацией через биопсийный канал. Анализировали варианты локализации, длительность кровотечения, а в случае спонтанного гемостаза определяли риск рецидива. В своей работе использовали классификацию кровотечений по Forrest, в модификации Никишаева В.И.

Для выявления заболеваний эндокринной системы определялся уровень гормонов щитовидной железы, половых гормонов, ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов малого таза, назначалась консультация гинеколога, эндокринолога. При выявлении изменений в клиническом анализе мочи проводилось детальное обследование функции почек (проба по Зимницкому, уровень креатинина, мочевины, остаточного азота в крови, УЗИ почек).

Результаты и их обсуждение

На первом этапе обследования уточнялась степень тяжести анемии. На основании детального изучения клинического анализа крови анемия легкой степени выявлена у 30% (77 детей), средней тяжести у 42% (108 детей), тяжелой степени у 28% обследуемых (72 ребенка). Следующий этап включал в себя определение патологического варианта анемии. Гипохромный характер анемии диагностирован у 80% детей, у остальных анемия носила нормохромный характер. После проведенного обследования железодефицитная анемия диагностирована у 197 детей (76,65%), среди которых явный дефицит железа отмечался у 168 пациентов (85,3%), скрытый дефицит у 29 детей (14,7%). Наличие в анализе крови у обследуемых детей признаков лейкоцитоза, гиперрегенераторной анемии, а также признаков угнетения основных ростков кроветворения (тромбоцитопения, гипорегенераторная анемия) вызвало необходимость более детального исследования с целью исключения гемолитического или апластического характера анемии. Гемолитическая анемия была диагностирована у 5 детей на основании обнаружения у них желтушного окрашивания кожи и склер, повышения уровня непрямого билирубина при отсутствии гиперферментемии. В гемограмме на гемолитический характер анемии указывало повышение количества ретикулоцитов более 5%. У 3 больных диагностирована апластическая анемия. Апластический характер анемии установлен на основании наличия ведущих клинических симптомов (резкой бледности, геморрагической сыпи петехиально-пятнистого типа, длитель-

но не купирующегося инфекционного процесса) лабораторных признаков угнетения трех ростков кроветворения. При подозрении на парциальную красноклеточную аплазию решающим для постановки диагноза явилось исследование костного мозга. Все дети с гемолитическими и апластическими анемиями проходили лечение в гематологическом отделении.

Анализ клинических проявлений у детей с анемическим синдромом выявил наличие у 144 (56%) пациентов астенического синдрома (слабость, утомляемость, сонливость), у 67 (26,1%) снижение когнитивных способностей, 87 (33,8%) пациентов отмечали головокружение, потерянное в глазах при перемене положения тела, мельканье «мушек» перед глазами. 79 (30,7%) детей вообще не предъявляли никаких субъективных жалоб. Часто анемический синдром выявлялся при обследовании, связанном с другими неспецифическими жалобами. Анемия выявлена в 38% случаев при обследовании пациентов по поводу абдоминального синдрома, в 12% – при обследовании девушки по поводу нарушений менструального цикла, у 10% детей с ревматоидным артритом, у 25% пациентов с заболеваниями почек.

По результатам проведенного нами анализа данных эндоскопического обследования, признаки кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлены у 2,6% всех обследуемых нами больных. Из них язвенные кровотечения составили 77,6%, не язвенные – 22,4%. Язвенные кровотечения чаще отмечались у мальчиков (55,4%). Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в основном выявлялось у девочек (72,2%). В возрастном аспекте язвенные кровотечения преимущественно наблюдались у детей школьного возраста (73,5%), не язвенные – в дошкольной возрастной группе (72,2%). Струйное кровотечение (FIA) согласно классификация Forrest, выявлено у 38 (35,5%) пациентов, подтекание крови из-под сгустка (FIB) – у 15 (14%) больных, видимый тромбированный сосуд (FIa) – у 34 (31,8%) пациентов, фиксированный сгусток без подтекания крови (FIb) – у 20

(18,7%) детей. Причинами кровотечения у 37 пациентов (34,9%) явился эрозивно-геморрагический гастродуodenит, у 46 детей (43,3%) – пептические язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, у 18 больных (17%) источником кровотечения явилось варикозное расширение вен пищевода при синдроме портальной гипертензии. У 3 детей (2,8%) кровотечение из желудочно-кишечного тракта развилось на фоне декомпенсированной патологии внутренних органов при синдроме внутрисосудистого диссеминированного свертывания. У 1 ребенка диагностирована лимфома желудка, проявившаяся клинически симптомами желудочно-кишечного кровотечения. Болезнь Дьюлафуа на фоне наследственной коагулопатии выявлена у 1 пациента. В одном случае выявлен эрозивно-язвенный эзофагит с пептическим стенозом и кровотечением. При язвенном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта язвенный дефект чаще локализовался в луковице двенадцатиперстной кишки (80,4% – 37 пациентов), лишь в 9 случаях (19,6%) это была язва желудка. Острые язвы выявлены в 12 случаях (26,1%), в 34 случаях (73,9%) это были хронические язвы. При эрозивно-геморрагических гастритах эрозивные дефекты локализовались в пределах антрального отдела желудка, размером от 0,1 до 0,4 см в диаметре, плоской формы, с визуально весьма умеренным подтеканием из них крови. У 5 детей поражение слизистой было тотальное, сливное, в виде кровоточащих эрозивных дефектов слизистой, плоских, разнокалиберных до 0,5 см в диаметре. При хронических язвах двенадцатиперстной кишки локализация дефекта по передней стенке луковицы отмечалась в 23 случаях, по задней стенке в 8 случаях, полуциркулярное поражение по задней полукружности луковицы в 2 случаях. В основной массе случаев кровоточащих язв двенадцатиперстной кишки источником явились мелкие сосуды до 1 мм в дне язвы или подтекание крови из-под фиксированного рыхлого красного сгустка, в 2 случаях отмечено струйное выделение крови из сосудов около 2 мм в диаметре. Кровотечения из варикозно расширенных

вен пищевода локализовались в зоне пищеводно-желудочного перехода на фоне расширения вен 3 степени (свыше 11-15 мм в диаметре) сероголубого цвета с расширенными или кистозно-измененными интразапитиальными капиллярами. Во всех случаях кровотечения были массивными, с развитием геморрагического шока. Выделение крови в виде просачивания, с внешне малоизмененной слизистой оболочки наблюдалось нами у шоковых больных с синдромом внутрисосудистого диссеминированного свертывания на фоне ожоговой болезни и деструктивной пневмонии. У одного ребенка 10 лет с длительным болевым абдоминальным синдромом и тяжелой анемией при эндоскопии было обнаружено обширное изъязвление слизистой в верхней трети желудка более 5 см в диаметре на инфильтрированном основании с отсутствием типичного рельефа и перистальтики. Гистологически верифицирована полиморфноклеточная лимфосаркома. При эндоскопической верификации диагноза и выявлении источника кровотечения больные получали стандартный комплекс лечебных мероприятий соответственно выявленной патологии. Большинство больных с желудочно-кишечным кровотечением было госпитализировано в хирургический стационар, а больные с признаками геморрагического шока в отделение интенсивной терапии.

У 6 девушек-подростков анемия развилась на фоне нарушения менструального цикла в виде меноррагий. У двух из них гиперполименорея развилась на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии. У 8 детей с анемическим синдромом тяжелой степени было заподозрено нарушение функции щитовидной железы. Трудности возникли в связи с наличием у этих детей клинических симптомов весьма схожих с симптомами железнодефицитной анемии (слабость, повышенная утомляемость, снижение памяти, сухость кожи, шелушение и гиперкератоз, выпадение волос, ломкость и попперечная исчерченность ногтей). Обнаружение у этих пациентов характерных для гипотиреоза симптомов (отечность лица, рук, надключичных ямок, увеличение массы тела, склон-

ность к брадикардии, запорам, снижение артериального давления) позволило заподозрить, а затем верифицировать на основании снижения уровня гормонов щитовидной железы.

Выводы

1. Выявление анемического синдрома у детей требует детального обследования, так как во многих случаях анемия является симптомом основного заболевания, и только тщательное всестороннее обследование позволяет прийти от симптома к диагнозу. Это может быть как гематологическая, так и соматическая патология.

2. Особого внимания заслуживают анемии, имеющие сочетанные патогенетические механизмы, которые возникают при гипотиреозе, хронической почечной недостаточности, хронических заболеваниях печени и кишечника с нарушением всасывания.

3. При подозрении на наличие у ребенка кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта показано немедленное эндоскопическое обследования в любом возрасте.

4. Наиболее часто причиной кровотечения в школьном детском возрасте являются эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, на втором месте стоят неязвенные процессы.

5. Около половины обследуемых детей имели эндоскопическую картину спонтанно остановившегося кровотечения, с высоким риском рецидива кровотечения. Выбор метода и объема лечебных мероприятий зависит от эндоскопической верификации диагноза.

References:

1. Ananko A.A. Taktika diagnostiki i lechenija ostrykh zheludochno-kişechnyh krovotekhniy na sovremennom jetape (obzor zapadnoj literatury) [Tactics of diagnosis and treatment of acute gastro - intestinal bleeding at the modern stage (Western literature review)], Ukrains'kij medichnij chasopis [Ukrainian medical journal]. – 2006., No 6,56., pp. 55-60.
2. Anemii u detej [Children's anemia], A.V. Papajan, L.Ju. Zhukova. Rukovodstvo dlja vrachej [A guide for doctors]. - Sankt-Peterburg, 2001., pp. 78-96.
3. Gorbatjuk O.M. Diagnostika shlunkovo-kishkovih krovotekh u ditej

[Diagnosis of children's gastrointestinal bleeding], Sovremennaja pediatrija [Contemporary pediatrics]. – 2006., No 2(11), pp. 70-72.

4. Dvoreckij L.I. Differential'nyj diagoz pri anemijah [Differential diagnosis under anemia], Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. – 1999., No 2., pp. 39-44.

5. Kushnir I.Je. Zhelezodeficitnoe sostojanie v gastroenterologii: diagnostika i podhody k terapii [Iron deficiency states in gastroenterology: diagnosis and treatment approaches], Suchasna gastroenterologija [Modern gastroenterology]. – 2002., No 4., pp. 18-21.

6. Fomin P.D., Nikishaev V.I. Krovotekhniya iz verhnih otdelov zheludochno-kişechnogo trakta: prichiny, faktory riska, diagnostika, lechenie [Bleeding from the upper sections of gastrointestinal tract: causes, risk factors, diagnosis, treatment], Zdorov'ja Ukrayini [Health of Ukraine]. – 2010., Themed number., pp. 8-11.

7. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and control. A Guide for Programme Managers., Geneva.: WHO; 2001.

8. Kasapidis P., Delis V., Balatsos V. Dieulafoous disease endoscopic treatment and follow up of rare cause of upper GI bleeding // Endoscopy. – 1999. - №31 – P. 36

9. Matsui S., Kamisako T., Kudo M., Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: Comparison with bipolar electrocoagulation, Gastrointest. Endosc. – 2002., No 55 (4), pp. 214-218.

10. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease., Blood Rev. – 2002., Vol. 16, No 2., pp. 87-96.

Литература:

1. Ананко А.А. Тактика диагностики и лечения острых желудочно-кишечных кровотечений на современном этапе (обзор западной литературы) // Український медичний часопис. – 2006. - № 6 / 56. – С. 55 - 60.

2. Анемии у детей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова. Руководство для врачей. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 78 - 96.

3. Горбатюк О.М. Диагностика шлунково-кишковых кровотеч у дітей // Современная педиатрия. – 2006. - № 2(11). – С. 70-72.

4. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при анемиях // Российский медицинский журнал. – 1999. - № 2. – С. 39-44.

5. Кушнир И.Э. Железодефицитное состояние в гастроэнтерологии: диагностика и подходы к терапии // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 4. – С. 18-21.

6. Фомин П.Д., Никишаев В.И. Кровотеки из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение // Здоров'я України. – 2010. –

Тематичний номер. – С. 8-11.

7. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and control. A Guide for Programme Managers. – Geneva.: WHO; 2001.

8. Kasapidis P., Delis V., Balatsos V. Dieulafoous disease endoscopic treatment and follow up of rare cause of upper GI bleeding // Endoscopy. – 1999. - №31 – P. 36

9. Matsui S., Kamisako T., Kudo M., Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: Comparison with bipolar electrocoagulation // Gastrointest. Endosc. – 2002. - № 55 (4). – P. 214-218.

10. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. // Blood Rev. – 2002., Vol. 16, No 2. – P. 87-96.

Information about authors:

1. Nataliia Gryshchenko - Ph.D. of Medical sciences, Associate Professor, Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: grishchenko.nat@yandex.ua

2. Lyudmila Bashkatova - Candidate of Medical sciences, Associate Professor, Regional Children's Clinical Hospital; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: grishchenko.nat@yandex.ua

3. Elena Evdokimova - attending physician, Regional Children's Clinical Hospital; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: grishchenko.nat@yandex.ua

4. Mohammed Haybek – Student, Lugansk State Medical University, Ukraine, e-mail: grishchenko.nat@yandex.ua

5. Mustafa Mohamed – Student, Lugansk State Medical University; address: Ukraine, Lugansk city; e-mail: grishchenko.nat@yandex.ua

Сведения об авторах:

1. Грищенко Наталия - кандидат медицинских наук, доцент, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: grishchenko.nat@yandex.ua

2. Башкатова Людмила - кандидат медицинских наук, доцент, Областная детская клиническая больница; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: grishchenko.nat@yandex.ua

3. Евдокимова Елена - врач-ординатор, Областная детская клиническая больница; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: grishchenko.nat@yandex.ua

4. Хайбек Мухаммед – студент, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: grishchenko.nat@yandex.ua

5. Мухамед Мустафа – студент, Луганский государственный медицинский университет; адрес: Украина, Луганск; электронный адрес: grishchenko.nat@yandex.ua

EXAMINATION OF COMPETITIVE ADVANTAGES OF DENTAL ORGANIZATIONS ON THE TARGET MARKET

I. Bugorkov, Candidate of Medical sciences, Associate Professor
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Ukraine

The work is devoted to the determination of market positions of medical institutions and enterprises at the dental services market with the purpose of increasing the efficiency of work of dental institutions of state and communal forms of property.

Keywords: market positions, dental services.

Conference participant

Aктуальность работы обусловлена тем, что одной из главных проблем в системе организации и управления стоматологической службой, является исследование природы и механизмов взаимосвязи между уровнем стоматологической заболеваемости, показателями деятельности стоматологической службы, уровнем финансирования, обеспеченности ресурсами и качеством предоставляемой стоматологической помощи [1]. На стоматологическом рынке обострилась конкурентная борьба за пациентов, между всеми субъектами хозяйственной деятельности государственными и внебюджетными организациями, предоставляющими платные медицинские услуги.

Главное требование к любой организационно-управленческой модели – это ее применимость для анализа, выбора и упорядочения различных вариантов экономических решений [2; 3; 4]. Существующая организационно-управленческая модель работы стоматологических учреждений в Украине, привела к необходимости определения конкурентоспособности медицинских организаций различных форм собственности, на рынке стоматологических услуг для совершенствования системы обслуживания пациентов.

Целью исследования является исследование конкурентных преимуществ медицинских учреждений и предприятий на целевом рынке стоматологических услуг, результаты которого должны быть положены в основу совершенствования системы об-

служивания пациентов, расширения ассортимента предлагаемых услуг и привлечения дополнительных финансовых средств за счет конкурентоспособности предоставляемых услуг.

Изучение конкурентоспособности позволяет медицинским топ – менеджерам (начальникам управлений здравоохранения, главврачам, директорам внебюджетных предприятий и др.) оценить преимущества и сравнивать их по отношению к имеющимся конкурентным позициям в системе оказания стоматологической помощи на целевом рынке.

Достижение стойких конкурентных преимуществ, по мнению М. Портера, характеризуется следующими факторами: уникальная конкурентная позиция предприятия; тщательно подобранныя система видов деятельности; отношение к конкурентам (четкие компромиссы, сотрудничество и т.д.), определение ключевых факторов успеха [7].

При формировании конкурентных преимуществ целевого рынка, необходимо анализировать и прогнозировать возможные действия главных конкурентов [3; 6].

Поэтому проблема поиска методов исследований, позволяющих получить объективную информацию для принятия обоснованных управленческих решений, направленных на удовлетворение требований стоматологического рынка и обеспечения эффективного функционирования учреждения или предприятия, является актуальной как для участников целевого рынка (организаций различной форм собствен-

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ЦЕЛЕВОМ РЫНКЕ

Бугорков И.В., канд. мед. наук, доцент
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Украина

Работа посвящена вопросам определения рыночных позиций медицинских учреждений и предприятий на рынке стоматологических услуг с целью повышения эффективности работы стоматологических учреждений государственной и коммунальной форм собственности.

Ключевые слова: Рыночные позиции, стоматологические услуги.

Участник конференции

ности), так и для исследователей [4].

Для оценки конкурентных преимуществ, стоматологических организаций предоставляющих платные медицинские услуги, целесообразно использовать интегральный метод. Исследуя конкурентные преимущества по характеру отношений к учреждению или предприятию, следует учитывать формирующие их внешние и внутренние факторы [5].

Конкурентные преимущества можно оценить с использованием интегральной формулы конкурентоспособности:

$$K_{kp} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m a_i \cdot P_i \cdot x \cdot z_{ij} \cdot F_{ij}, \quad (1)$$

где K_{kp} – интегральная оценка конкурентного преимущества предприятия;

P_i – значение i -ого конкурентного преимущества;

n – количество конкурентного преимущества;

a_i – значимость i -ого конкурентного преимущества;

F_{ij} – значение j -го фактора i -ого конкурентного преимущества;

m – количество факторов конкурентного преимущества;

z_{ij} – значимость j -го фактора i -ого конкурентного преимущества.

Условием расчета должно быть:

$$\sum a_i = 1 \quad \text{и} \quad \sum z_{ij} = 1. \quad (2)$$

Интегральный коэффициент конкурентных преимуществ, является основой для формирования потенциальной конкурентоспособности учреждения или предприятия. Трудности в прогнозировании и оценке факторов

создает то обстоятельство, что не все факторы поддаются количественному выражению через материалы отчетности или расчетные величины, а поэтому мы были вынуждены применять экспертные оценки. Наличие проведенных расчетов являлись основанием для оперативного управления и разработки стратегии развития, ориентированного на обеспечение конкурентоспособности.

Источники конкурентных преимуществ, для стоматологических организаций, которые предоставляют платные медицинские услуги, следует рассматривать в следующей последовательности: повышение качества стоматологической помощи; оптимизация ассортимента услуг; установление оптимальных цен и их рыночное регулирование; внедрение современных технологий, высокий профессионализм врачебного персонала, внедрение системы беспрерывного последипломного образования, которые обеспечат возможность предоставлять конкурентоспособные услуги. Мотивация медицинских работников к качественной и эффективной медицинской помощи, информирование пациентов о видах медицинской помощи и организации ее получения, о механизмах ценообразования, соблюдение прав пациентов, гарантийных обязательствах лечебного учреждения.

По нашему мнению, оценку конкурентоспособности можно интерпретировать как геометрическую фигуру, которая служит количественной мерой устойчивости конкурентного состояния стоматологической организации. Устойчивость такой геометрической фигуры характеризует реальное её конкурентное положение.

Многоугольник конкурентоспособности может служить основанием для построения имитационной модели рыночного равновесия в условиях конкурентного соперничества. Это основание, состоящее из векторов-лучей, и будет определять степень потенциальной конкурентоспособности учреждения здравоохранения. Каждый вектор в своем предельном значении представляет собой радиус круга, соответствующий максимальному потенциальному внутренним возможностей хозяйствующего субъекта. Вычисле-

ние объема получаемой пирамиды будет определять конечную оценку показателя реальной конкурентоспособности.

Теперь определим, что считать высотой пирамиды. К данному параметру необходимо подойти со всей тщательностью, так как на конкурентоспособность медицинского учреждения или предприятия влияет множество факторов. И на роль высоты пирамиды могут претендовать множество критериев – занимаемая доля рынка, темпы роста, интенсивность конкурентного соперничества и т.п.

Поскольку стоматологическая организация, как хозяйствующий субъект с высоким показателем рыночной доли предоставляет больше медицинских услуг на платной основе, то себестоимость условной единицы этого предприятия ниже по сравнению с конкурентами. Позиции стоматологической организации, особенно в большом городе с большей долей рынка в конкурентной борьбе предпочтительны.

Достичь конкурентных преимуществ и укрепить свои позиции стоматологическая организация может за счет:

- внедрения современных клинических технологий;
- обеспечения более низких издержек на предоставление услуг;
- обеспечения незаменимости услуг с помощью дифференциации.

Дифференциация – это способность стоматологической организаций предложить пациенту более ценные услуги, то есть большего ассортимента и качества. Дифференциация позволяет устанавливать более высокие цены, что обеспечивает большую прибыль, использование которой способствует дальнейшему профессиональному развитию учреждения здравоохранения и мотивации медицинских работников к эффективному труду. Кроме того, перед стоматологической организацией стоит задача: на каком «по ширине фронта» рынке конкурировать – на всем рынке или на какой-либо его части (сегменте). Этот выбор можно осуществить, используя зависимость между долей рынка и рентабельностью учреждения здравоохранения [2].

Стоматологические организации, не обладающие возможностями для завоевания лидерства на рынке, должны сконцентрировать свои усилия на определенном сегменте и стремиться увеличивать там свои преимущества по отношению к конкурентам, например: на услуги терапевтического, хирургического или ортопедического стоматологического профиля.

В качестве субъективных факторов, выступают внутренние ресурсы и особенности медицинской организации. Это обусловлено тем, что сохранение и укрепление конкурентных позиций на рынке, как правило, сопровождается необходимостью привлечения дополнительных ресурсов, которые направляются либо на снижение издержек (тем самым формируются более сильные позиции в рамках ценовой конкуренции), либо на предложение уникальных услуг, путем внедрения современных медицинских технологий. И то и другое характеризует собой внутренние возможности предприятия по созданию высоких входных барьеров [3].

Итак, количественная мера, характеризующая реальное положение предприятия в конкурентной среде, – это доля рынка (H), которая выступает в качестве высоты пирамиды как оптимальный количественный параметр. Вычисление объема пирамиды характеризует реальный результат оценки конкурентоспособности предприятия, то есть величина этого параметра определяет количественную оценку конкурентоспособности. Основание пирамиды формируют шесть векторов-лучей, определяющих внутреннюю конкурентоспособность предприятия, величину которой можно рассчитать:

$$\Pi_{\text{кон}} = \frac{1}{2} \sin \alpha \cdot (K_1 \cdot K_2 + K_2 \cdot K_3 + \dots + K_6 \cdot K_1), \quad (3)$$

где $\Pi_{\text{кон}}$ – площадь основания пирамиды (многоугольника конкурентоспособности);

$\sin \alpha$ – угол между векторами в многоугольнике (основании), так как векторов в модели шесть, то угол будет равен 60° .

Каждый вектор в своем предельном значении представляет собой ра-

диус круга, соответствующий максимальному значению (идеальный вариант) оценочного показателя (рис. 1).

Используя параметры внутренней конкурентоспособности предприятия $\Pi_{кон}$ и результирующего параметра H , преобразуем предложенное выражение, тогда конечная формула оценки конкурентоспособности предприятия будет иметь следующий вид:

$$\mathcal{E}_k = \frac{1}{3} \cdot \Pi_{кон} \cdot H, \quad (4)$$

где \mathcal{E}_k – оценка конкурентоспособности предприятия.

Полученные математическая модель позволяет оценить показатели деятельности и определить динамические возможности оцениваемого объекта. Динамический потенциал в учреждениях здравоохранения рассматривается как основа формирования конкурентных преимуществ, имея в виду возможности стоматологических организаций которые предоставляют платные услуги, оперативно приспосабливать имеющийся ресурсный потенциал к новым проблемам и внешним ситуациям, а также создание новых ресурсов для предоставления услуг.

На уровень развития стоматологических организаций, влияют такие факторы как социальная и экономическая политика государства, включая уровень доходов граждан, наличие благоприятной законодательной базы, включая систему лицензирования и аккредитации, а так же внедрения научного уровня управления включая стратегическое планирование.

Источники конкурентных преимуществ, для стоматологических организаций, которые предоставляют платные медицинские услуги, следует рассматривать в следующей последовательности: повышение качества стоматологической помощи; оптимизация ассортимента услуг; установление оптимальных цен и их рыночное регулирование; внедрение современных технологий, высокий профессионализм врачебного персонала, внедрение системы беспрерывного последипломного образования, которые обеспечат возможность предоставлять конкурентоспособные услуги, мотивация медицинских работников. Изучение факторов конкурентных

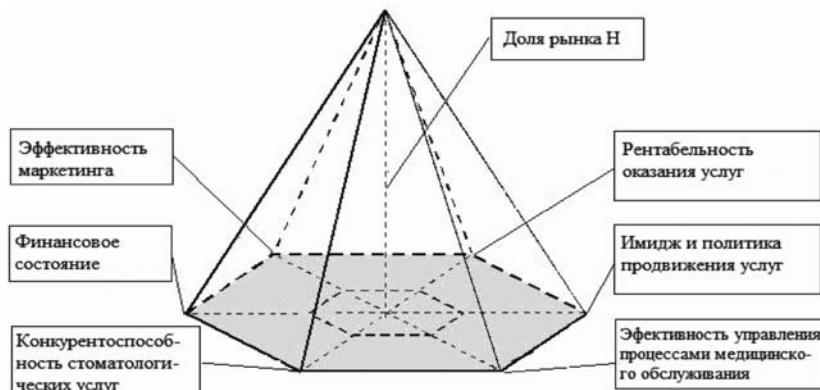


Рис. 1. Графическая интерпретация модели оценки составляющих конкурентоспособности стоматологических организаций

преимуществ стоматологических организаций, которые не обладают возможностями для завоевания лидерства на целевом рынке, позволяет оптимизировать усилия на определенном сегменте и стремиться увеличивать там свои преимущества по отношению к потенциальным конкурентам.

References:

1. Alimskij A.V. Principy funkcionirovaniya stomatologicheskikh uchrezhdenij v uslovijah rynochnoj jekonomiki [Dental services functioning principles under market economy conditions], A.V. Alimskij, Trudy V s'ezda Stomat. assoc. Rossii [Proceedings of the Vth Russian Dental Association Congress], 14–17 September 1999. - Moskva., 1999.
2. Varava L.N. Formirovanie organizacionno-jekonomiceskogo mehanizma predprijatija s pozicij markejtinga i strategicheskogo upravlenija [Formation of organizational-economic mechanism of the enterprise from the marketing and strategic management position], L.N. Varava, Ekonomika prmislovosti [Industrial economy]. – 2003., No 2., pp. 159–168.
3. Zagorna T.O. Formuvannja biznes-modeli pidprijemstva: navchal'nij posibnik [Business model of formation of the enterprise: tutorial], T.O. Zagorna, A.O. Kolomicjeva. - Donec'k., SPD Kuprijanov, 2011. - 405 p.
4. Moskalenko V.F. Poiskah optimal'noj modeli. Kakie uroki nado izvlech' iz zarubezhnogo opyta reformirovaniya zdravoohranenija [Searching for the optimal model of organization and economy of health care system. How to create a result-oriented and value-based competition], M. Porter, Je.O. Tajsberg, - Kiev., Publisher A. Kapusty., 2007. - 599 p.
5. Spravochnik po organizaciji i jekonomike stomatologicheskoy sluzhby, (normativnye materialy po organizaciji raboty) [Guide to the organization and economy of dental services (normative materials about the work organization)]. Second edition revised and supplemented, Ed. by V.V. Stepanova. - Moskva., Grant, 2002. - 632 p.
6. Aaker D. Strategiceskoe rynochnoe upravlenie [Strategic market management], translated from English; ed. by Ju. N. Kapturevskogo. - Sankt-Peterburg., Piter, 2002. - 544 p.
7. Porter M. Pereosmyslenie sistemy zdravoohranenija. Kak sozdat' konkurenciju, osnovannuju na cennosti i orientirovannuju na rezul'tat [Redefining the health care system. How to create a result-oriented and value-based competition], M. Porter, Je.O. Tajsberg, - Kiev., Publisher A. Kapusty., 2007. - 599 p.

Литература:

1. Алимский А.В. Принципы функционирования стоматологических учреждений в условиях рыночной экономики / А.В. Алимский // Труды V съезда Стомат. ассоц. России, 14–17 сентября 1999 г. – М., 1999.
2. Варава Л.Н. Формирование организационно-экономического механизма предприятия с позиции маркетинга и стратегического управления / Л.Н. Варава // Економіка промисло-

вості. – 2003. – № 2. – С. 159–168.

3. Загорна Т.О. Формування бізнес-моделі підприємства: навчальний посібник / Т.О. Загорна, А.О. Коломицьєва. – Донецьк: СПД Купріянов. – 2011.-.405 с..

4. Москаленко В.Ф. В Поисках оптимальной модели. Какие уроки надо извлечь из зарубежного опыта реформирования здравоохранения / В.Ф. Москаленко // Мед. газета. – 2008. – 2 июня, № 48. – С. 10–11.

5. Справочник по организации и экономике стоматологической службы, (нормативные материалы по ор-

ганизации работы). Издание второе дополненное и переработанное: // Под редакцией В.В. Степанова. - М.: Грант, - 2002 - 632 с.

6. Аакер Д. Стратегическое рыночное управление / пер. с англ.; под ред. Ю.Н. Каптуревского. – СПб. : Питер, 2002. – 544 с.

7. Порттер М. Переосмысление системы здравоохранения. Как создать конкуренцию, основанную на ценности и ориентированную на результат / М. Порттер, Э.О. Тайсберг // К.: Из-во А. Капусты. – 2007. – 599 с.

Information about author:

Igor Bugorkov - Candidate of Medical sciences, Associate Professor, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; address: Ukraine, Donetsk city; e-mail: obl.stom@yandex.ru

Сведения об авторе:

Бугорков Игорь - кандидат медицинских наук, доцент, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; адрес: Украина, Донецк; электронный адрес: obl.stom@yandex.ru

IUSIA

INTERNATIONAL UNIVERSITY

OF SCIENTIFIC AND INNOVATIVE ANALYTICS OF THE IASHE

- DOCTORAL DYNAMIC SCIENTIFIC AND ANALYTICAL PROGRAMS
- ACADEMIC SCIENTIFIC AND ANALYTICAL PROGRAMS
- INTERNATIONAL ATTESTATION -BASED LEGALIZATION OF QUALIFICATIONS
- SCIENTIFIC AND ANALYTICAL PROGRAM OF THE EDUCATIONAL AND PROFESSIONAL QUALIFICATION IMPROVEMENT
- DOCTORAL DISSERTATIONAL SCIENTIFIC AND ANALYTICAL PROGRAMS

<http://university.iashe.eu>

EXAMINATION OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF THE NELUMBO NUCIFERA SEED EXTRACT

N. Lomteva, Candidate of Biological sciences, Associate Professor
E. Kondratenko, Doctor of Biological sciences, Full Professor,
Head of a Chair
Astrakhan State University, Russia

To examine the anxiolytic effect of the *Nelumbo nucifera* seed extract we studied the behavior of animals in conditions of the Suok-test. Our results indicate the expressed psychotropic effect of the *Nelumbo nucifera* seed extract.

Keywords: *Nelumbo nucifera* seed extract, anxiolytic activity, Suok-test.

Conference participants

Для фармакологической коррекции нарушений, возникающих при функциональных расстройствах нервной системы, перспективными являются средства растительного происхождения. Преимуществами средств данной группы являются разнонаправленность, «мягкость» фармакологического действия, малая токсичность, отсутствие эффекта «напряженности» функциональных систем организма, а также возможность частого и длительного применения. Интерес представляет лотос орехоносный (*Nelumbo nucifera*), биологически активные вещества которого обладают многопрофильным воздействием на организм [2,3,4,5,6] и могут рассматриваться как потенциальная основа для создания лекарственных препаратов широкого спектра фармакологической активности. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики анксиолитического действия экстракта семян лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*).

Исследование выполнено на 104 самках белых беспородных крыс средней массой 220 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Самки получали растворы в течение 1, 2, 3, 4, 5 и 6 недель, после чего каждую группу тестировали в Суок-тесте. Животные были разделены на 2 группы: животные, получавшие физиологический раствор (контроль), и животные, которым вводили экстракт семян лотоса орехоносного в дозе 50 мг/кг. Водно-спиртовой экстракт семян лотоса орехоносного был приготовлен согласно протоколу WHO CG-04 [7]. Из полученного раствора

спирт отгоняли с помощью вакуумного испарителя. Выход активного экстракта составлял около 5% вязкого смелообразного вещества. Экстракт семян лотоса орехоносного разводили физиологическим раствором до концентрации 0,5% и вводили животным внутрижелудочно с помощью зонда.

Оценку анксиолитической активности экстракта семян лотоса орехоносного проводили на основании изучения поведения экспериментальных животных в Суок-тесте (СТ), рекомендуемом в психофармакологии для скрининга психотропных эффектов препаратов [1]. Регистрировали: латентный период (ЛП) выхода из центра; время, проведенное в темном и светлом отсеках СТ; продолжительность актов кратковременного груминга; число падений вниз; число соскальзывания задних лап, число посещенных сегментов; стойки; число и продолжительность остановок; число исследовательских заглядываний вниз; количество направленных в стороны движений головой при вытянутом положении тела в черном и белом отсеках. Каждую группу животных тестировали в СТ однократно через 30 минут после последнего введения растворов. Время наблюдения: 5 минут.

Оценка психоэмоционального состояния животных на основании изучения поведенческих показателей в СТ (и в светлом и в темном отсеках) показала, что наиболее значимые изменения происходили у животных, получавших экстракт семян лотоса орехоносного в течение 3 недель.

Так, в данной группе животных получавших экстракт семян лотоса

ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛОТОСА ОРЕХОНОСНОГО (*NELUMBO NUCIFERA*)

Ломтева Н.А., канд. бiol. наук, доцент
Кондратенко Е.И., д-р бiol. наук, проф., зав. кафедрой
Астраханский государственный университет, Россия

Для оценки анксиолитического действия экстракта семян Лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*) проводили оценку поведения животных в Суок-тесте. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у экстракта семян Лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*) выраженных психотропных свойств.

Ключевые слова: экстракт семян Лотоса орехоносного, анксиолитическая активность, Суок-тест.

Участники конференции

орехоносного, наблюдалось достоверное снижение латентации выхода из центра отсека; увеличение числа стоеч и посещенных сегментов, количества остановок, времени, проведенном в светлом отсеке по сравнению с контрольными животными (табл. 1, 2). Снижение соскальзывания лап с аллеи теста происходило у всех групп животных, получавших экстракт семян лотоса орехоносного в сравнении с контрольными самками. Полученные результаты указывают на наличие у экстракта семян лотоса орехоносного анксиолитической активности, которая проявляется при внутрижелудочном применении экстракта семян лотоса орехоносного в течение 3 недель.

Влияние экстракта семян лотоса орехоносного на психотропную активность обусловлено содержащимся в нем комплексом биологически активных веществ: флавоноиды (кверцетин, нелумбозид), лейкоантоксианиды (лейкоцианидин), алкалоиды (неферин) и др. [4]. Показано действие неферина, выделенного из лотоса орехоносного, на ЦНС [5, 6]. Таким образом, полученные в ходе работы результаты подтверждают наличие у экстракта семян Астраханской популяции лотоса орехоносного выраженных анксиолитических свойств, степень выраженности которых определяется продолжительностью введения изучаемого средства, что актуализирует проведение дальнейших углубленных исследований в плане изучения спектра фармакологической активности экстракта семян лотоса орехоносного с целью создания на его основе лекарственных препаратов.

Таблица 1.

Влияние экстракта семян лотоса орехоносного *Nelumbo nucifera* (50 мг/кг) на поведение животных в светлом отсеке Суок-теста

Изучаемые параметры $M \pm m$	Группы животных	Динамика введения экстракта				
		1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	6 неделя
ЛП выхода из центра, с	экстракт	3,9±0,56	2,7±0,47	4,0±0,60 *	18,9±8,48	24,5±10,83
	контроль	6,0±1,76	3,5±0,67	23,0±7,81	5,3±1,36	11,8±4,97
Длительность остановки, с	экстракт	61,2±24,45	34,5±9,81	33,7±11,38	11,5±7,64	62,0±18,94
	контроль	22,6±1,01	28,1±10,42	27,6±22,26	22,3±8,72	94,4±23,21
Число посещенных сегментов	экстракт	14,0±5,01	16,5±3,39	16,2±4,99*	10,3±5,66	12,7±4,46
	контроль	22,0±7,52	22,3±4,41	4,4±3,97	9,5±3,28	11,9±5,73
Стойки	экстракт	0	0,3±0,15	0,2±0,22	0,1±0,10	0
	контроль	0	0,6±0,27	0	0,3±0,21	0,3±0,15
Остановки	экстракт	1,9±0,70	2,4±0,65	1,7±0,48*	0,8±0,61	1,8±0,32
	контроль	2,7±1,01	2,3±0,62	0,2±0,13	0	1,6±0,65
Загибывания вниз	экстракт	3,3±0,99	5,3±1,18	5,4±1,95	3,6±1,38	5,2±1,33
	контроль	2,4±0,87	7,6±1,76	2,9±0,95	4,3±0,97	7,7±1,32
Направленные движения головой	экстракт	0,4±0,31	3,1±0,71	1,2±0,36	0,8±0,42	0,6±0,31
	контроль	1,7±0,69	2,2±0,55	1,1±0,48	1,2±0,42	2,4±0,92
Проведение время в отсеке, с	экстракт	64,9±18,76	139,3±29,64	117,2±24,41*	69,6±35,93	117,8±28,52
	контроль	116,7±37,47	156,2±30,55	38,4±27,36	23,2±7,32	115,9±26,85
Кратковременный груминг, с	экстракт	12,0±6,41	11,5±3,99	18,6±5,44*	3,0±2,79	4,42±4,15
	контроль	7,9±7,28	4,5±3,01	3,7±2,56	0	7,0±3,42
Продолжительность остановок, с	экстракт	21,0±9,9	51,3±17,89	60,6±24,14	34,0±24,65	58,7±24,12
	контроль	27,1±16,23	41,4±13,32	29,0±26,85	0	29,2±13,24
Падения	экстракт	0	0	0	0	0
	контроль	0	0,2±0,13	0	0	0,2±0,13
Соскальзывания лап	экстракт	0,7±0,42	0,6±0,29*	1,2±0,32	0,6±0,34*	1,6±0,45*
	контроль	1,1±0,54	2,3±0,58	1,1±0,46	1,4±0,39	3,3±0,75

Примечание: здесь и в таблице 2: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем (t – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони); ЛП – латентный период.

Таблица 2.

Влияние экстракта семян лотоса орехоносного *Nelumbo nucifera* (50 мг/кг) на поведение животных в темном отсеке Суок-теста

Изучаемые параметры, $M \pm m$	Группы животных	Динамика введения экстракта			
		1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя
Горизонтальная активность	Экстракт	20,6±5,12	26,5±4,83*	14,3±3,95*	40,0±1,17
	Контроль	22,2±9,64	14,3±2,24	3,8±2,85	27,4±5,53
Вертикальная активность	Экстракт	0,3±0,21	0,3±0,15	0	0
	Контроль	0,8±0,62	0,5±0,30	0	0,2±0,12
Остановки	Экстракт	3,0±0,76	2,3±0,68	3,1±0,75*	3,2±0,61
	Контроль	4,2±1,44	1,5±0,82	1,3±0,58	4,4±0,73
Заглядывания вниз	Экстракт	4,5±1,44	4,7±1,22	5,1±1,17*	4,4±1,40
	Контроль	4,9±1,74	3,6±0,73	0,7±0,37	6,9±1,38
Ориентация	Экстракт	3,5±1,10	4,0±1,02	1,3±0,47	1,5±0,56*
	Контроль	3,4±1,19	4,5±0,56	0,4±0,34	6,3±1,4
Проведение время в отсеке, с	Экстракт	134,7±31,06	127,9±28,75	147,4±32,76	152,7±40,03
	Контроль	108,1±42,48	116,8±32,83	115,3±21,33	215,7±26,64
Груминг, с	Экстракт	9,8±3,05	7,0±2,81	15,6±6,56	22,4±7,72
	Контроль	4,9±3,23	4,1±1,80	0	9,6±4,74
Продолжительность остановок, с	Экстракт	31,8±9,08	32,1±13,93	58,0±21,97	87,4±29,32
	Контроль	22,0±7,76	31,8±19,44	71,0±36,11	47,8±12,47
Соскальзывания лап	Экстракт	1,5±0,56	0,5±0,22	1,0±0,44	1,2±0,39
	Контроль	1,5±0,65	0,8±0,33	0	2,7±0,68

References:

1. Kaluev A.V., Tuohimaa P. Suok-test – novaja povedencheskaja model' trevogi [Suok test - a new behavioral model of anxiety], Nejronauki [Neurosciences]. – 2005., № 1., pp. 17-23.

2. Kondratenko E.I., Mohamad A.A., Lomteva N.A., Kasimova S.K. i dr. Dinamika parametrov lipidnogo obmena krys pri vnutriveludochnom vvedenii jekstrakta semjan Lotosa orehonosnogo [Dynamics of oparameters of rats lipid metabolism under the intragastric injection of the Nelumbo nucifera seeds extract], Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Reports of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], - 2010., Vol. 12., No 1 (8.), pp. 2062-2064.

3. Mihajlov G.M., Tjurenkov I.N., Chujkov V.S., Varyhanov A.A. i dr. Adaptogennye svojstva Astrahanskoy populjacii Lotosa orehonosnogo. Vlijanie na nekotorye fiziologicheskie processy i sistemy biohimicheskoy zashchity organizma ot nizkomolekuljarnyh ksenobiotikov [Adaptogenic features of the Nelumbo nucifera population in Astrakhan. Impact on certain physiological processes and systems of biochemical protection of the organism from low molecular xenobiotics], Tezisy dokladov mezhdunarodnoy konferencii «Kaspij – nastojashhee i budushhee» [Report of the International Conference “Caspian - present and future”], - Astrahan', 1995., pp.256-258.

4. Anonymous A., Badami S., Moorkoth S., Rai S.R.M.S., Kannan E. et al. Antioxidant activity of Caesalpinia sappan heartwood, Biological a Pharmaceutical Bulletin 2003., 26., pp. 1534–1537.

5. Sugimoto Y., Furutani S., Nishimura K., Itoh A. at al. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1Areceptor in mice, European Journal of Pharmacology., 634 (2010)., pp. 62–67.

6. SugimotoY., Furutani S., Itoh A., Tanahashi T. et al. Effects of extracts and neferine from the embryo of Nelumbo nucifera seeds on the central nervous system, Phytomedicine., 15 (2008)., pp. 1117–1124

7. WHO: protocol CG-04. Preparation of alcoholic extract for bioassay and phytochemical studies (APJF/IP, 1001 A). Geneva, World Health Organization, 1983.

Литература:

1. Калуев А.В., Туохима П. Суок-тест – новая поведенческая модель тревоги // Нейронауки. – 2005. – № 1. – С. 17-23.

2. Кондратенко Е.И., Мохамад А.А., Ломтева Н.А., Касимова С.К. и др. Динамика параметров липидного обмена крыс при внутрижелудочном введении экстракта семян Лотоса орехоносного // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2010. – Т. 12. – № 1 (8.). – С. 2062-2064.

3. Михайлов Г.М., Тюренков И.Н., Чуйков В.С., Варыханов А.А. и др. Адаптогенные свойства Астраханской популяции Лотоса орехоносного. Влияние на некоторые физиологические процессы и системы биохимической защиты организма от низкомолекулярных ксенобиотиков // Тез.докл. междунар.конф. «Каспий – настоящее и будущее». – Астрахань, 1995. – С. 256-258.

4. Anonymous A., Badami S., Moorkoth S., Rai S.R.M.S., Kannan E. et al. Antioxidant activity of Caesalpinia sappan heartwood // Biological a Pharmaceutical Bulletin 2003. - 26. – P. 1534–1537.

5. Sugimoto Y., Furutani S., Nishimura K., Itoh A. at al. Antidepressant-like effects of neferine

in the forced swimming test involve the serotonin1Areceptor in mice//European Journal of Pharmacology. – 634 (2010). – С. 62–67.

6. SugimotoY., Furutani S., Itoh A., Tanahashi T. et al. Effects of extracts and neferine from the embryo of Nelumbo nucifera seeds on the central nervous system// Phytomedicine. – 15 (2008). – С. 1117-1124

7. WHO: protocol CG-04. Preparation of alcoholic extract for bioassay and phytochemical studies (APJF/IP, 1001 A). Geneva, World Health Organization, 1983.

Information about authors:

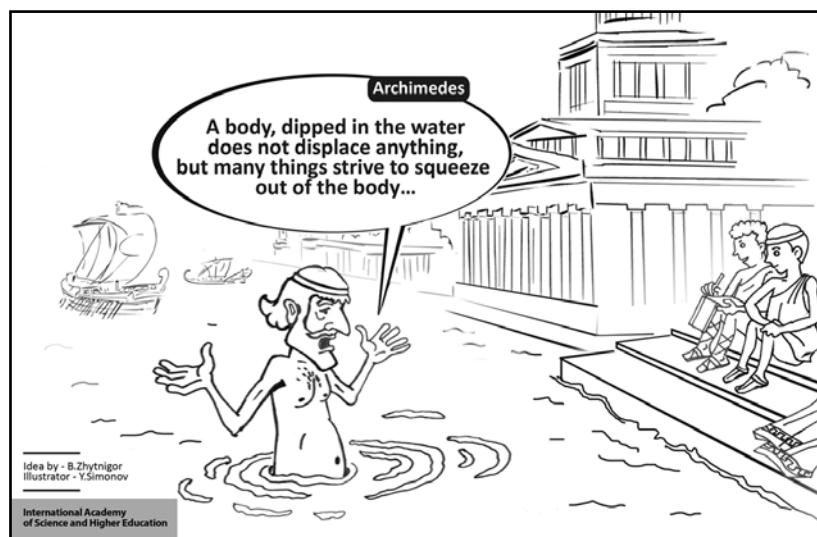
1. Natalia Lomteva - Candidate of Biological sciences, Associate Professor, Astrakhan State University; address: Russia, Astrakhan city; e-mail: molecula01@yandex.ru

2. Elena Kondratenko - Doctor of Biological sciences, Full Professor, Head of a Chair, Astrakhan State University; address: Russia, Astrakhan city; e-mail: condr70@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Ломтева Наталья - кандидат биологических наук, доцент, Астраханский государственный университет; адрес: Россия, Астрахань; электронный адрес: molecula01@yandex.ru

2. Кондратенко Елена - доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой, Астраханский государственный университет; адрес: Россия, Астрахань; электронный адрес: condr70@mail.ru



UDC 616.314.13+616.716.4]:611.018.2-007.17

ATOMIC-FORCE MICROSCOPY AS THE ADDITIONAL METHOD OF EXAMINATION OF FIRM TISSUES

S.N. Moskovskiy¹, Assistant Lecturer
V.P. Konev², Doctor of Medical sciences, Full Professor,
Head of a Chair
I.L. Shestel³, Candidate of Medical sciences, Senior Lecturer
A.S. Korshunov⁴, attending physician
M.A. Hamov⁵, intern
S.O. Markovskiy⁶, attending physician
Omsk State Medical Academy, Russia^{1,2,3,4,5}
MHI CCH №11, Department of maxillofacial surgery, Russia⁶

The purpose of the work: to study opportunities of application of atomic-force microscopy for morphological diagnostics of the pathology of the connecting tissue on firm tissues of teeth and bones.

Materials and research methods: the analysis of the packing extent, size and form of bone plates, enamel prisms, size of an inter-prismatic interval and its height on 30 removed teeth and the bone tissue of persons with a connecting tissue dysplasia and 27 removed teeth and the bone tissue of a control group by the nuclear-power microscopy method.

Results: research of a bone tissue and enamel of teeth is carried out in conditions of the connecting tissue pathology in comparison with patients without it. It was established that collagen configuration in conditions of the connecting tissue pathology assumes increase of an interval between fibers up to 98 nm which reduce the quantitative content of the mineral matrix in a bone. In enamel of teeth we have also determined violations of forms and sizes of enamel prisms (5.5×5.4 microns) with increasing distance between enamel prisms up to 1.6 micron.

Conclusions: 1. Results of examination of the ultra-structure and mineral structure allow to talk about violation of mineralization and organization of enamel of teeth and the bone tissue of persons with the connecting tissue pathology symptoms. 2. Use of the nuclear-power microscopy allows to study native cellular cultures, including firm tissue of teeth and the bone tissue. 3. The specified facts can be used as a basis for the diagnostics of the connecting tissue pathology and for determination of individual characteristics in the process of identification of the personality.

Keywords: connecting tissue pathology, collagen, atomic-force microscopy.

Conference participants

UDC 616.314.13+616.716.4]:611.018.2-007.17

АТОМНО-СИЛОВАЯ МИКРОСКОПИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД В ИССЛЕДОВАНИИ ПЛОТНЫХ ТКАНЕЙ

Московский С.Н.¹, ассистент
Конев В.П.², д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой
Шестель И.Л.³, канд. мед. наук, ст. преподаватель
Коршунов А.С.⁴, ординатор
Хамов М.А.⁵, интерн
Марковский С.О.⁶, ординатор
Омская государственная медицинская академия, Россия^{1,2,3,4,5}
МУЗ ГКБ №11, отделение челюстно-лицевой хирургии, Россия⁶

Цель работы: Изучить возможности применения атомно-силовой микроскопии для исследования плотных тканей (кости, зубы).

Материалы и методы исследования: анализ степени упаковки размер и форму костных пластинок, эмалевых призм, а также, размер межпризменного промежутка и его высоту на 30 удаленных зубах и костной ткани у лиц с дисплазией соединительной ткани и 27 удаленных зубах и костной ткани группы контроля методом атомно-силовой микроскопии.

Результаты: Проведено исследование костной ткани и эмали зубов при патологии соединительной ткани в сравнении с пациентами без таковой. Установлено, что компоновка коллагена при патологии соединительной ткани подразумевает увеличение промежутка между волокнами до 98nm, которые снижают количественное содержание минерального матрикса в кости. В эмали зубов также отмечается нарушения форм и размеров эмалевых призм (5.5×5.4 микрон) с увеличением расстояния между эмалевыми призмами до 1,6 микрон.

Выводы: 1. Результаты исследования ультраструктуры и минерального состава позволяют говорить о нарушении минерализации и организации эмали зубов и костной ткани у лиц с признаками патологии соединительной ткани. 2. Использование атомно-силовой микроскопии позволяет изучать нативные клеточные культуры, в т.ч. твердые ткани зуба и костной ткани. 3. Указанные факты могут быть использованы, как основа для диагностики патологии соединительной ткани, так и для определения индивидуальных характеристик при идентификации личности.

Ключевые слова: патология соединительной ткани, коллаген, атомно-силовая микроскопия.

Участники конференции

Введение. Исследования клеточных структур микроскопическими методами на сегодняшний день являются основополагающими для диагностики патологических процессов, и главным из них остается оптическая микроскопия [1,4,5]. При исследовании костной ткани и твердых тканей зубов, несмотря на необходимость придерживаться строгой последовательности методики изготавления микропрепараторов, требующей длительного периода времени для лучших результатов одновременной фиксации и декальцинации оптическая микроскопия остается, чуть ли не единственным способом оценки патологических изменений, даже не учитывая некоторые неизбежные изменения (набухание коллагеновых структур, микроразрушения кристал-

лической решетки гидроксиапатитов), что нежелательно, особенно в случаях патологии соединительной ткани [2,3,9].

Помимо рутинных методов микроскопии, лежащих в основе всех исследовательских программ, для изучения ультраструктур клетки и клеточных мембран в настоящее время используются электронная микроскопия, сканирующая, зондовая микроскопия. Метод электронной микроскопии известен давно, в то время как методы сканирующей микроскопии развиваются не более 2 десятилетий. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) применяется для исследования гистологических препаратов пока чрезвычайно редко: стандартные способы подготовки образцов для АСМ позволяют исследовать поверхность образ-

ца, но не его внутреннюю структуру [4,6,10].

Сканирующая тунNELьная микроскопия и АСМ являются наиболее перспективными представителями сканирующей зондовой микроскопии, причем она не требует обязательной электрической проводимости исследуемых образцов, то есть образцы не нуждаются в предварительной обработке [3,7,8].

Цель работы. Изучить возможности применения АСМ для морфологической оценки плотных тканей (кости, зубы).

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 57 пациентах в возрасте от 20 до 40 лет (из них 49 мужчин и 8 женщин), у которых после травмы в области угла нижней челюсти был удален 8 зуб из

линии перелома. По результатам анкетирования и общеклинического обследования сформировано 2 группы пациентов. Основная группа пациентов с дисплазией соединительной ткани в количестве 30 (из них 25 мужчин и 5 женщин), и контрольная группа – без дисплазии соединительной ткани в количестве 27 человек (из них 23 мужчин и 4 женщины). Морфологическое исследование выполнено на 57 зубах, которые были консервированы после удаления, одномоментно помещались в нейтральный 10% раствор формалина. По разработанной методике подготовлены шлифы медиального щечного бугра, обработанные с использованием полировально-шлифовального станка Нейрис, шлифовальных кругов hermes с разной степенью зернистости, и полировальных кругов с алмазной суспензией Akasel, а также травления ортофосфорной кислотой системы марки «Evicrol».

Отсмотр образцов осуществлялся на оптическом микроскопе марки Olympus jx 41, с увеличением 1000крат, при этом изучалось микроскопическое строение костной ткани и эмали зубов нижней челюсти. Ультраструктурное строение изучалось с использованием сканирующего зондового микроскопа Solver Pro (NT – МРТ, Россия). Анализ образцов АСМ-изображения осуществлялся с использованием программного модуля обработки изображения Image Analysis NT – VDT. В результате были получены цифровые снимки зубов у обследуемых лиц, по которым осуществлялся анализ степени упаковки и форму эмалевых призм, размер эмалевых призм, размер межпризменного промежутка и его высоту, размер обол-

очки эмалевых приз у группы контроля и лиц с патологией соединительной ткани.

Морфологическое исследование 57 костных объектов (нижняя челюсть) было выполнено с применением описанной выше методики.

Результаты.

По качественным характеристикам костной ткани плотное вещество состояло из тонких костных пластинок, границы которых на поперечных шлифах кости выступали весьма четко, так как полости костных пластинок в плотном костном веществе располагались, как правило, между соседними пластинками. Местами костные пластинки соприкасались друг с другом, местами же между ними располагались вставочные пластинки.

По качественным характеристикам эмалевых призм зуба, у лиц без патологии соединительной ткани имело место постоянство структуры в виде упорядоченных шестиугольных и даже семигранных, с аркообразными формами эмалевых призм. В исследуемой группе с патологией соединительной ткани призмы были расположены хаотично, они имели и пятигранные и шестиугольную структуру, с разнообразными формами в виде различных геометрических фигур. При зондовой микроскопии эмали зубов на нижней челюсти видно, что у лиц с патологией соединительной ткани эмалевые призмы отличались меньшими размерами, как в горизонтальной, так и вертикальной плоскостях. Параллельно этому следовало уменьшение эмалевых призм в единице объема, что говорит о менее плотной их упаковке. Достоверное увеличение расстояния между эмалевыми призмами, увеличе-

ние высоты межпризменного промежутка у данной категории пациентов говорит об увеличение общей доли органического вещества в полностью прорезовшихся зубах. Величина оболочки эмалевой призмы у лиц с патологией соединительной ткани отличалась большими размерами (табл.1).

При зондовой микроскопии костной ткани нижней челюсти видно, что молекулы коллагена не были связаны между собой “конец в конец”, а между ними имелся промежуток в 35 - 40 нм. Предполагается, что в костной ткани эти промежутки играют роль центров минерализации, где откладываются кристаллы фосфата кальция. При атомно-силовой микроскопии фиксированные и контрастированные фибрillы коллагена выглядели поперечно исчерченными с периодом 67 нм, который включает одну тёмную и одну светлую полоски, с диаметром в среднем 100 нм. Считают, что такое строение максимально повышает сопротивление всего агрегата растягивающим нагрузкам. При этом, у лиц с патологией соединительной ткани, мы наблюдали, что сопоставимые измерения длины и поперечника коллагеновых волокон сильно варьировали, с увеличением промежутка между волокнами до 98 нм (в среднем 84 нм), и уменьшения поперечного размера волокон до 40 нм (в среднем 56 нм). При этом, сопоставление размеров минеральных пластин между коллагеновыми волокнами в костной ткани нижней челюсти как у лиц с патологией соединительной ткани, так и в группе сравнения, статистически достоверной разницы не наблюдалось (табл. 2).

Таблица 1.

**Количественные характеристики минерального матрикса эмали зубов у обследуемых лиц
(зондовая микроскопия)**

Параметры /Группы обследуемых лиц	Размер эмалевых призм в горизонтальной плоскости (dx), микрон	Размер эмалевых призм в вертикальной плоскости (dy), микрон	Количество эмалевых призм в ед. объема (10*10 микрон)	Расстояние между эмалевыми призмами, микрон	Величина оболочки призмы, микрон	Высота межпризменного промежутка микрон
Группа пациентов без ДСТ (n = 27)	6,3 ± 0,2	6,25 ± 0,3	6,2 ± 0,2	0,32±0,02	0,19±0,03	19,8 ± 2,5
Группа пациентов с ДСТ (n = 30)	5,5 ± 0,3*	5,4 ± 0,1*	5,2± 0,1*	1,5 ± 0,1*	0,8 ± 0,2*	84,5 ± 2,9*

Примечание: * Достоверность различий между основной (пациенты с ДСТ) и контрольной группами p<0,05

Таблица 2.

Количественные характеристики минерального матрикса у обследуемых лиц (зондовая микроскопия)

Параметры/Группы обследованных	Размер коллагеновых волокон в горизонтальной плоскости (dx), нм	Размер коллагеновых волокон в вертикальной плоскости (dy), нм	Размер минеральных пластин в горизонтальной плоскости (dx), нм	Размер минеральных пластин в вертикальной плоскости (dy), нм
группа пациентов без ДСТ (n = 27)	61,4 ± 8,5	98,7 ± 23,3	61,4 ± 9,5	5,4 ± 1,3
группа пациентов с ДСТ (n = 30)	84,7 ± 14,2*	56,0 ± 17,4*	74,7 ± 9,4*	9,0 ± 2,3*

Примечание: * Достоверность различий между основной (пациенты с ДСТ) и контрольной группами p<0,05

При оценке результатов исследования костной ткани видно, что основным различием между группой контроля и пациентами с патологией соединительной ткани является наличие пустот, что влечет за собой изменение структуры залегания минеральных элементов кости, изменение формирования костных пластинок, а также изменение количества минеральных компонентов в единице объема кости.

По результатам исследования эмали зубов видно, что основным различием между группой контроля и пациентами с патологией соединительной ткани является наличие гипоминерализованной структуры кристаллической решетки гидроксиапатитов, неправильной их пространственной ориентацией, что влечет за собой изменение залегания органического матрикса, нарушение формирования полноценной структуры эмали, вследствие нарушения нормального взаимоотношения органического матрикса и минерального компонента, не свойственных данному периоду созревания эмали зубов.

Выводы.

1. По результатам исследования ультраструктуры и минерального состава можно говорить о нарушении минерализации и организации эмали зубов и костной ткани у лиц с признаками патологии соединительной ткани. Это объясняется недостаточно плотной упаковкой эмалевых призм, костных пластинок в единице объема, их хаотичным расположением, недостаточно организованным и минерализованным органическим матриксом.

2. Достоинством этого метода является возможность изучения ми-

рорельефа поверхности без предварительной обработки, деформирующей клеточные структуры. Исследования срезов на ACM дают возможность получать изображения, сопоставимые с малым увеличением (менее ~25000) просвечивающего электронного микроскопа. Дальнейшее развитие методик позволит использовать ACM как основной метод исследования тканей, используемый в сочетании с другими видами микроскопии.

3. Результаты демонстрируют возможность использования ACM для изучения нативных клеточных культур, в т.ч. твердых тканей зуба и костной ткани как в судебно-медицинской так и стоматологической практиках с возможностью определения индивидуальных характеристик, так и в клинике – диагностика патологических процессов и контроль качества лечения пациентов с патологией соединительной ткани. Вопрос об использовании ACM для исследования особенностей костной ткани и твердых тканей зубов при диспластических процессах, таких как синдром Педжетта, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло и т.д., заслуживает дальнейшего изучения.

References:

- Cadet ER, Gafni RI, McCarthy EF, McCray DR, Bacher JD, Barnes KM, et al. Mechanisms responsible for longitudinal growth of the cortex: coalescence of trabecular bone into cortical bone, J Bone Jt Surg, Am – 2003., Vol. 85., pp. 39– 48.
- Chiego D.J. The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis, Int. J.Develop. Biol.
- 1995., Vol. 39, No 1., pp. 191 – 194.
- Gao HJ, Ji BH, Jager IL, Arzt E, Fratzl P. Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature, PNAS. – 2003., Vol. 100., pp. 597– 600.
- Gutsmann T, Fantner GE, Venturoni M, Ekani-Nkodo A, Thompson JB, Kindt JH, et al. Evidence that collagen fibrils in tendons are inhomogeneously structured in a tubelike manner, Biophys J. – 2003. Vol. 84., pp. 93–103.
- Moskovskij S.N. Patologija kostnoj tkani u lic s displaziej soedinitel'noj tkani i zloupotrebljajushhih alkogolem: sudebno-medicinskaja ocenka [Bone tissue pathology among patients with the connective tissue dysplasia and alcohol abusers: forensic medical evaluation], Moskovskij S.N., Konev V.P., Goloshubina V.V., Sibirskij medicinskij zhurnal [Siberian medical journal], Volume 26,1 Tomsk – 2011., pp. 27-30.
- Lees S. Mineralization of type I collagen, Biophys J. –2003., Vol. 85. No 20., pp. 4 –7.
- Ng L, Grodzinsky AJ, Patwari P, Sandy J, Plaas A, Ortiz C. Individual cartilage aggrecan macromolecules and their constituent glycosaminoglycans visualized via atomic force microscopy, J Struct Biol. – 2003., Vol. 143, No 2., pp. 42– 57.
- Roschger P, Gupta HS, Berzanovich A, Ittner G, Dempster DW, Fratzl P, et al. Constant mineralization density distribution in cancellous human bone, Bone. – 2003., Vol. 32, No 3., pp. 16– 23.
- Rubin MA, Jasiuk L, Taylor J, Rubin J, Ganey T, Apkarian RP. TEM analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular

bone, Bone. – 2003., Vol.33, No 3., pp. 270– 82.

10. Venturoni M, Gutsmann T, Fantner GE, Kindt JH, Hansma PK. Investigations into the polymorphism of rat tail tendon fibrils using atomic force microscopy, Biochem Biophys Res Commun. – 2003. Vol.30, No 50., pp. 8–13.

11. Tong W, Glimcher MJ, Katz JL, Kuhn L, Eppell SJ. Size and shape of mineralites in young bovine bone measured by atomic force microscopy, Calcif Tissue Int. – 2003., Vol. 75, No 59., pp. 2– 8.

Литература:

1. Cadet ER, Gafni RI, McCarthy EF, McCray DR, Bacher JD, Barnes KM, et al. Mechanisms responsible for longitudinal growth of the cortex: coalescence of trabecular bone into cortical bone // J Bone Jt Surg, Am – 2003. – Vol. 85. – P. 39–48.

2. Chiego D.J. The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis // Int. J. Develop. Biol. – 1995. – Vol. 39, №1. - P. 191–194.

3. Gao HJ, Ji BH, Jager IL, Arzt E, Fratzl P. Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature // PNAS. – 2003. – Vol. 100. – P. 597–600

4. Gutsmann T, Fantner GE, Venturoni M, Ekani-Nkodo A, Thompson JB, Kindt JH, et al. Evidence that collagen fibrils in tendons are inhomogeneously structured in a tubelike manner // Biophys J. – 2003. Vol. 84. – P. 93–103.

5. Московский С.Н. Патология костной ткани у лиц с дисплазией соединительной ткани и злоупотребляющих алкоголем: судебно-медицинская оценка / Московский С.Н., Конев В.П., Голошибина В.В. // Сибирский медицинский журнал, Том 26,1 Томск – 2011 с. 27-30.

6. Lees S. Mineralization of type I collagen // Biophys J. –2003.- Vol. 85. №20. – P. 4–7.

7. Ng L, Grodzinsky AJ, Patwari P, Sandy J, Plaas A, Ortiz C. Individual cartilage aggrecan macromolecules and their constituent glycosaminoglycans visualized via atomic force microscopy // J Struct Biol. – 2003. – Vol. 143, №2. – P. 42–57.

8. Roschger P, Gupta HS,

Berzanovich A, Ittner G, Dempster DW, Fratzl P, et al. Constant mineralization density distribution in cancellous human bone // Bone. – 2003. – Vol. 32, № 3. - P. 16–23.

9. Rubin MA, Jasiuk L, Taylor J, Rubin J, Ganey T, Apkarian RP. TEM analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular bone // Bone. – 2003. – Vol. 33, № 3. - P. 270–82.

10. Venturoni M, Gutsmann T, Fantner GE, Kindt JH, Hansma PK. Investigations into the polymorphism of rat tail tendon fibrils using atomic force microscopy // Biochem Biophys Res Commun. – 2003. Vol.30, № 50. – P. 8–13.

11. Tong W, Glimcher MJ, Katz JL, Kuhn L, Eppell SJ. Size and shape of mineralites in young bovine bone measured by atomic force microscopy // Calcif Tissue Int. – 2003. – Vol. 75, №59. – P. 2–8.

Information about authors:

1. Sergey Moskovskiy - Assistant Lecturer, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

2. Vladimir Konev - Doctor of Medical sciences, Full Professor, Head of a Chair, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: vpkonev@mail.ru

3. Igor Shestel - Candidate of Medical sciences, Senior Lecturer, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

4. Andrey Korshunov - attending

physician, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: andrey_k_180588@mail.ru

5. Michail Hamov – intern, Omsk State Medical Academy; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

6. Sergey Markovskiy - attending physician, MHI CCH №11, Department of maxillofacial surgery; address: Russia, Omsk city; e-mail: moscow-55@mail.ru

Сведения об авторах:

1. Московский Сергей - ассистент, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

2. Конев Владимир - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: vpkonev@mail.ru

3. Шестель Игорь - кандидат медицинских наук, старший преподаватель, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

4. Коршунов Андрей - ординатор, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: andrey_k_180588@mail.ru

5. Хамов Михаил - интерн, Омская государственная медицинская академия; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru

6. Марковский Сергей - ординатор, МУЗ ГКБ №11, отделение челюстно-лицевой хирургии; адрес: Россия, Омск; электронный адрес: moscow-55@mail.ru



INCREASING THE RAPIDITY OF DIAGNOSTICS OF CERTAIN SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS WITH APPLICATION OF THE «ELECTRONIC NOSE» ON THE PIEZO SCALER

A. Shuba¹, assistant lecturer
T. Kuchmenko², head of a chair, doctor of chemistry, full professor
I. Tyurkin³, applicant
V. Bityukova⁴, professor, doctor of medical sciences, full professor
Voronezh State Technological Academy, Russia¹
Voronezh State University of Engineering Technology, Russia²
Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko,
Russia^{3,4}

Authors discuss the possibility of increasing the rapidity and reliability of the sexually transmitted infections diagnosis by using an array of piezo-sensors for detection of gases-markers in the equilibrium gas phase above biomaterial and differentiation of pathogens.

Keywords: sexually transmitted infections, pathogens, gases-markers, identification, sensors, regression on principal components.

Conference participants

ПОВЫШЕНИЕ ЭКСПРЕССНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, С ПРИМЕНЕНИЕМ «ЭЛЕКТРОННОГО НОСА» НА ПЬЕЗОВЕСАХ

Шуба А.А.¹, ассистент
Кучменко Т.А.², д-р хим. наук, проф., зав. кафедрой
Тюркин И.³, соискатель
Битюкова В.⁴, д-р мед. наук, проф.
Воронежская государственная технологическая академия, Россия¹
Воронежский государственный университет
инженерных технологий, Россия²
Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко, Россия^{3,4}

В работе обсуждается возможность повышения экспрессности и надежности диагностики инфекций, передаваемых половым путем, за счет применения массива пьезосорбционных сенсоров для детектирования газов-маркеров в равновесной газовой фазе над биопробами и дифференциации возбудителей.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, возбудители, газы-маркеры, идентификация, сенсоры, регрессия на главные компоненты.

Участники конференции

Проблема высокой заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), остается актуальной во всем мире, несмотря на то, что за последние 5–7 лет в США, Западной Европе и России отмечается стойкая тенденция к снижению частоты их встречаемости в целом [1]. Сложность клинико-лабораторной диагностики бактериальных инфекций заключается в наличии одновременно 2–3 патогенных возбудителей и более, отсутствии, как правило, патогномоничных симптомов заболеваний, хотя в настоящее время созданы высокоэффективные тест-системы (ПЦР, ИФА). Однако, некоторые методы длительны (от 2 часов до 7–8 дней) и дороги из-за необходимости контроля оборудования

вания, ингредиентов и привлечения квалифицированного персонала, постоянно обучающегося современным методикам диагностики [2]. Поэтому продолжается поиск новых методических подходов прямой и косвенной детекции возбудителей, в том числе разработка скрининг методов, позволяющих сократить временные и материальные затраты на диагностику.

Определенный род возбудителя выделяет в процессе жизнедеятельности различные классы органических соединений, в том числе легколетучих (газы-маркеры) (табл. 1), т.е. состав равновесной газовой фазы (РГФ) над образцом биоматериала (биопробой) может являться косвенным диагностическим признаком наличия

возбудителя, что можно использовать для разработки скрининг метода по составу газов.

Наиболее распространенным подходом для анализа газовой фазы сложного многокомпонентного состава с возможностью классификации и детерминации образцов является использование мультисенсорных приборов, в том числе на основе пьезокварцевых резонаторов, с искусственным интеллектом типа «электронный нос» [5]. Цель исследования – разработка экспрессного способа диагностики наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, с применением мультисенсорной системы на основе 8 микрографиметрических сенсоров (пьезовесов).

Таблица 1.

Газы-маркеры некоторых возбудителей ИППП [1-4]

Диагностическая оценка	Характеристика запаха	Газы-маркеры в РГФ
Норма	Нет	Оксикислоты
Кандидоз	Дрожжевой	Одноатомные спирты, карбоновые кислоты
Гарднереллез	Рыбный	Алифатические амины, изонитрилы
Хламидиоз	Нет	Одноатомные спирты, аммиак
Трихомониаз	Неприятный	Алифатические и ароматические амины
Микроплазмоз	Нет	Не установлены
Уреаплазмоз	Нет	Не установлены

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования выбраны пробы цервикальной слизи здоровых пациенток и с различными мономикрофлорами (кандидоз, хламидиоз, гарднереллез, уреаплазмоз, вирус папилломы человека) или их сочетаниями – микст-инфекцией; кроме этого для обучения сенсорной системы выбраны индивидуальные тест-вещества, которые по литературным данным могут служить газам-маркерами инфекций – первичные, вторичные и третичные амины с алкильными и арильными радикалами, уксусная и масляная кислоты марки «ч.д.а». Предварительная классификация 83 биопроб на 2 группы «больные» (38 проб), «условно здоровые» (45 проб) проводилась по результатам стандартных методов диагностики (ПЦР, микроскопия мазка, ИФА) (биоматериал и результаты лабораторных клинических анализов предоставлены сетью клиник «Медлайн», Воронеж). Отбор проб осуществляли специалисты клиник, помещали в стерильные пробирки с притертymi полистирольными крышками. Пробирки выдерживали при температуре $20\pm2^{\circ}\text{C}$ в течение 15–30 мин (время выдержки проб t, с).

Исследовали состав равновесной газовой фазы над биопробами и индивидуальными тест-веществами объемом 1 см³ при $20\pm2^{\circ}\text{C}$ в статическом режиме на анализаторе газов «MAG-8» (ООО «СенТех», Воронеж) со специальным программным обеспечением «MAG-Soft». Во время измерения в программе фиксировали выходные сигналы восьми сенсоров, относительные изменения частотных харак-

теристик каждого сенсора с шагом в 1 с в виде хроночастотограмм, аналитические сигналы ($\Delta F_{\max,i}$, Гц), площадь (S_m , Гц·с) и степень идентичности «визуальных отпечатков» [6].

Сенсоры для анализа индивидуальных тест-веществ и РГФ над цервикальной слизью изготавливали на основе пьезоэлектрических кварцевых резонаторов ОАВ-типа (пьезовесы) путем нанесения на их электроды пленок различных по свойствам сорбентов. Подготовку сенсоров осуществляли по описанной ранее методике [7]. В качестве оптимальных выбраны пленки, проявляющие селективность к выбранным газам-маркерам, стабильные, с низким уровнем шумов [8]: полиэтиленгликоль 2000 (ПЭГ-2000 – сенсор 1), углеродные нанотрубки (УНТ – сенсор 2), дициклогексан-18-краун-6 (ДЦГ-18-К-6 – сенсор 3), тритон Х-100 (TX-100 – сенсор 4), бромкрезоловый синий (БКС – сенсор 5), метиловый красный (МК – сенсор 6), пчелиный воск (ПчВ – сенсор 7), полиэтиленгликоль адипинат (ПЭГА – сенсор 8). Для оценки эффективности сорбции паров тест-веществ на пленках сорбентов и идентификации отдельных веществ в смеси выбраны массовая чувствительность S_m (Гц·м³/г) и параметр эффективности сорбции A_{ij}^{\max} , рассчитываемые по формулам:

$$S_m = \Delta F_{\max,i}/c;$$

$$A_{ij}^{\max} = \Delta F_{\max,i}/\Delta F_{\max,j},$$

где $\Delta F_{\max,i(j)}$ – аналитический сигнал i-го (j-го) сенсора в массиве, Гц,

c – концентрация тест-вещества в ячейке детектирования, г/м³.

Обработка данных по методу регрессии на главные компоненты выполнена в программе The Unscrambler X (v.10.0.0, CAMO Softwear). В качестве алгоритма проверки калибровки выбран метод тестового набора.

Результаты и их обсуждение

Для обеспечения достоверности диагностических мероприятий необходимо решить две принципиальные задачи. Первое, доказать специфичность детектирования возбудителей мономикрофлор по их газам-маркерам, что тесно связано со второй задачей – правильным подбором покрытий сенсоров, обеспечивающих селективность и чувствительность микровзвешивания классов соединений или конкретных веществ в РГФ над биопробой. Поэтому для детектирования газов-маркеров выбраны пленки разных по свойствам сорбентов, но с заметным сродством к определяемым группам соединений (табл. 2).

Установлены максимальные значения массовой чувствительности для каждого тест-вещества, на основании которых выбраны оптимальные пленки модификаторов электродов пьезокварцевых резонаторов для детектирования газов-маркеров в РГФ над биопробами. Так, например, для определения легколетучих органических кислот рекомендуется использовать пленки ДЦГ-18-К-6 и ПЭГ-2000, для определения алифатических аминов – БКС, МК и ПЭГА. Для пленок УНТ, ПчВ и TX-100 характерна высокая чувствительность к выбранным веществам, и они необходимы для дифференциации состава смесей.

Таблица 2.

Массовая чувствительность (S_m , Гц·м³/г) сенсоров с пленками различных сорбентов к парам тест-веществ

Сорбаты Сорбенты	ПЭГ-2000	УНТ	ДЦГ-18-К-6	TX-100	БКС	МК	ПчВ	ПЭГА
Триэтиламин	$1.6 \cdot 10^{-1}$	$5.2 \cdot 10^{-1}$	$4.7 \cdot 10^{-1}$	1.50	20.0	2.90	$1.6 \cdot 10^{-1}$	1.90
2,4-Диметиламилин	27.0	20.0	87.0	52.0	17.0	20.0	10.0	87.0
Бензиламин	17.0	63.0	$1.60 \cdot 10^2$	$1.40 \cdot 10^2$	57.0	34.0	48.0	2.70·10²
Пиперидин	3.00	6.70	28.0	30.0	43.0	1.70·10²	5.50	40.0
Циклогексиламин	4.40	14.0	23.0	34.0	44.0	22.0	5.00	65.0
Аммиак	$4.4 \cdot 10^{-1}$	$8.8 \cdot 10^{-1}$	1.80	1.20	2.20	$4.7 \cdot 10^{-1}$	$4.4 \cdot 10^{-1}$	3.50
Уксусная кислота	68.0	21.0	1.70·10²	68.0	97.0	55.0	10.0	94.0
Масляная кислота	28.0	17.0	78.0	28.0	37.0	17.0	11.0	41.0
Вода	6.40	2.50	12.0	9.40	3.00	2.50	0.99	7.90

В качестве информативных данных мультисенсорной системы в программном обеспечении "MAG-Soft" при анализе состава равновесной газовой фазы над объектом применяются «визуальные отпечатки» в двух вариантах: по максимальным сигналам всех сенсоров в матрице («визуальные отпечатки» максимумов) и по сигналам сенсоров, регистрируемых в определенные моменты измерения (кинетические «визуальные отпечатки») (рис. 1). Геометрические особенности «визуальных отпечатков» (форма, площадь фигуры) определяются качественным и количественным (соотношение содержаний и концентрации отдельных соединений) составом РГФ над анализируемыми пробами. При анализе биопроб в РГФ находятся микролючества газов-маркеров, особенности взаимодействия которых с пленками сорбентов в большей степени проявляются во временном развитии процесса и, как следствие, на кинетических «визуальных отпечатках».

Установлено, что по форме кинетических «визуальных отпечатков» для всех проб можно выделить несколько групп (рис. 1). Степень идентичности «визуальных отпечатков», рассчитанная в программе "MAG-Soft", между группами составляет 38 – 72%, внутри групп – от

73 до 89%. Выделение образцов в группы хорошо коррелирует с классификацией проб по результатам традиционных методов анализа и природой инфекции, возбудителя.

Присутствие возбудителей инфекций или кокковых грибков может вызывать сходные нарушения в микрофлоре цервикального канала, вследствие чего «визуальные отпечатки» над биопробами становятся похожими. Поэтому степень идентичности кинетических «визуальных отпечатков» для групп с различными заболеваниями в некоторых случаях достигает 85%. По значению площади «визуального отпечатка» надежно можно выделить только пробы из группы «пролеченные».

Таким образом, по геометрии и площади кинетических «визуальных отпечатков» невозможно надежно идентифицировать моноинфекции. Для получения экспрессной диагностической информации о наличии в пробе возбудителей инфекций использованы параметры для идентификации в РГФ отдельных газов-маркеров заболеваний.

Установлено, что в РГФ над биопробами, отнесенными к группам «ганднереллез», «кандидоз», «хламидиоз» по результатам анализа стандартными методами, по параметрам, идентифицированы триэтиламин, уксус-

ная кислота, аммиак соответственно (табл. 3), что согласуется с литературными данными [1-4]. Для возбудителей уреаплазмоза, микоплазмоза, вируса папилломы человека не установлены газы-маркеры, поэтому с помощью параметров невозможно диагностировать эти заболевания.

Для получения большей информации о наличии возбудителей ИППП использовали метод регрессии на главные компоненты, который относится к методам многомерной калибровки и используется для классификации образцов по предварительно построенной в процессе обучения модели [9].

Для экспресс-оценки наличия возбудителя в цервикальной слизи выбран фактор с маркером «здоровые», который кодировали значениями «+1» в присутствии и «-1» без диагностируемых инфекций по результатам стандартных методов анализа проб (референтные значения).

Для обучения были взяты результаты анализа (идентификационные параметры, $\Delta F_{\max,i} S_{b,o}, t$) для представительного набора из 19 биопроб, с алгоритмом проверки правильности методом тестового набора. С помощью полученной модели можно выделить группы « здоровые » и « больные » с погрешностью не более 10% (выделены областями, рис. 2).

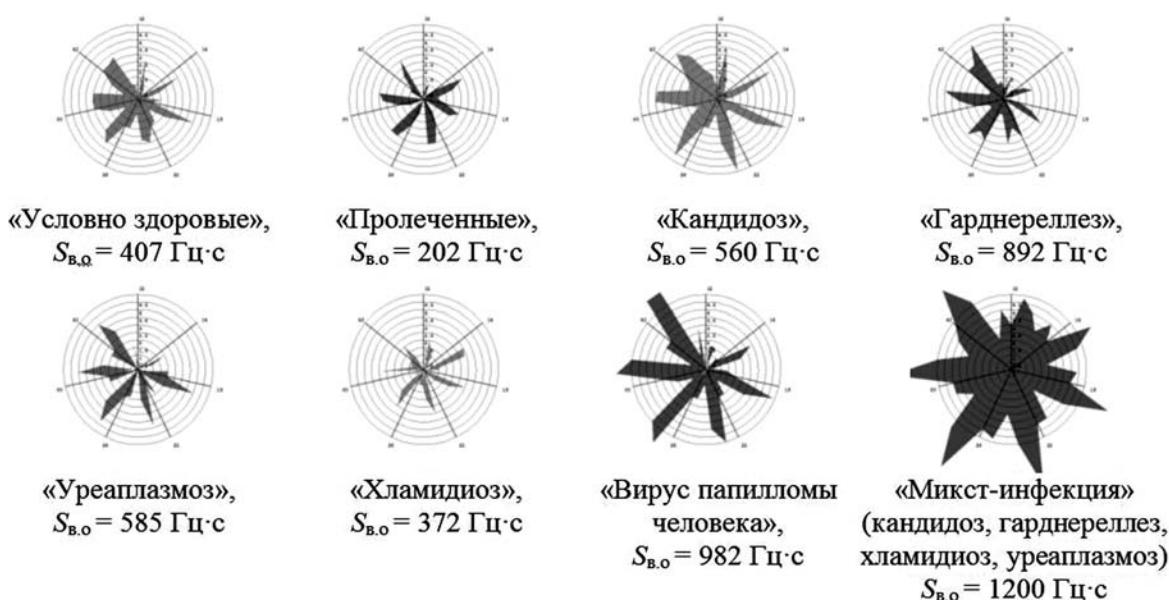


Рис. 1. Кинетические «визуальные отпечатки» откликов массива сенсоров в РГФ над биопробами.
По вертикальной оси отложены отклики сенсоров (ΔF , Гц) в определенный момент времени, по круговой оси – время фиксирования сигналов (t , с).

Таблица 3.
Результаты определения наличия возбудителя в биопробах по идентификационным параметрам A_{ij}^{\max}

Номера проб	Идентификационные параметры	Идентифицируемое соединение	Результаты идентификации	Предполагаемая инфекция	Совпадение с традиционными методами
8, 22, 28, 34, 35, 46		Триэтиламин	Присутствует	Гарднереллез	Совпадает
		Уксусная кислота	Не присутствует		
		Аммиак	Не присутствует		
1-3, 10, 24, 25, 41, 51, 60, 62, 63, 70, 72, 78, 80		Триэтиламин	Не присутствует	Кандидоз	Совпадает
		Уксусная кислота	Присутствует		
		Аммиак	Не присутствует		
15, 17, 21, 23, 73, 74, 83		Триэтиламин	Не присутствует	Кандидоз	Не совпадает
		Уксусная кислота	Присутствует		
		Аммиак	Не присутствует		
20, 47, 56, 75, 81		Триэтиламин	Не присутствует	Хламидиоз	Совпадает
		Уксусная кислота	Не присутствует		
		Аммиак	Присутствует		
4, 14, 16, 18, 36, 37, 43, 52, 53, 59, 69, 82		Триэтиламин	Не присутствует	Отсутствует	Не совпадает
		Уксусная кислота	Не присутствует		
		Аммиак	Не присутствует		
5, 7, 9, 11-13, 26, 27, 29-33, 38-40, 44, 45, 48, 49, 50, 54, 55, 57, 58, 64-68, 76, 77, 79		Триэтиламин	Не присутствует	Отсутствует	Совпадает
		Уксусная кислота	Не присутствует		
		Аммиак	Не присутствует		

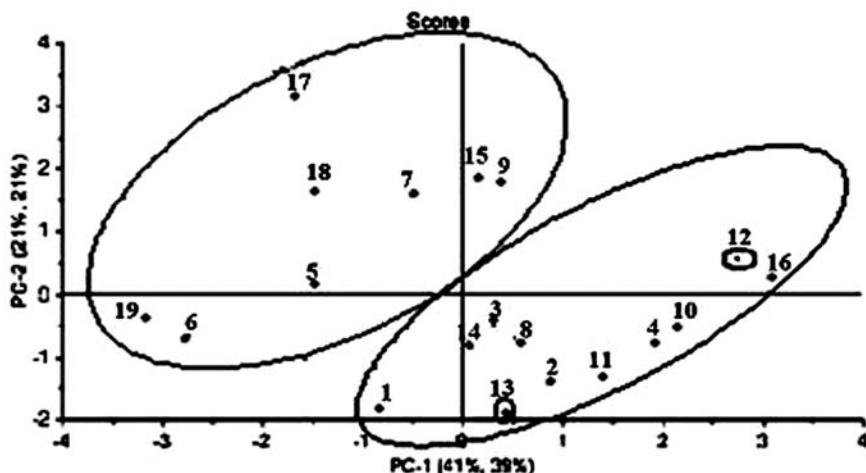


Рис. 2. Графики счетов, полученных методом регрессии на главные компоненты, для биопроб с использованием оптимального числа переменных.

Для оценки адекватности и возможности использования оптимизированной регрессионной модели в медицинских лабораториях ее применили для обработки массива данных для 64 биопроб (№ 20 – 83 в табл. 3). Прогнозированные значения фактора «здоровые» для этих проб по модели являются значимыми и хорошо согласуются с референтными. Процент совпадения результатов, полученных по модели, с результатами микроскопии мазка составляет 97%, ИФА, ПЦР-анализа – 93%. Таким образом, полученная регрессионная модель является адекватной для скрининга и ее возможно использовать для ранжирования проб на группы « здоровые » и « больные ». Использование регрессионной модели для обработки результатов анализа РГФ над цервикальной слизью массивом из 8 микрографиметрических сенсоров позволяет высокоспецифично получить экспрессную (не более 30 мин) диагностическую информацию о наличии возбудителя ИППП.

References:

1. Haldin A.A., Infekcii i antimikrobnaja terapija [Infections and Antimicrobial Therapy]. - 2004., Vol. 6., No 3.
2. Dmitriev G.A., Infekcii i antimikrobnaja terapija [Infections and Antimicrobial Therapy]. - 2003., Vol. 05., No 1.
3. Morgan, S.L., Fox A., Gilbart J., J. Microbiol. Methods. - 1989., V. 9. - 57 P.
4. Chen K.C.S., Forsyth P.S., Buchanan T.M., et al., J Clin Invest. - 1979., V. 63. - 828 P.
5. Problemy analiticheskoy himii [Problems of Analytical Chemistry].,

Vol. 14: Himicheskie sensory [Chemical sensors], Pod redakciey Ju.G. Vlasova. – Moskva., Nauka, 2011. - 399 P.

6. Kuchmenko T.A. Innovacionnye reshenija v analiticheskem kontrole [Innovative solutions in the analytical control]., training manual. – Voronezh., Voronezhskaya gosudarstvennaya tehnologicheskaya akademiya [Voronezh State University of Engineering Technologies]., OOO SenTeh, 2009. 252 P.

7. Kuchmenko T.A., Mishina A.A., Zhurnal analit. Himii [Analytical chemistry journal]. - 2011., Vol. 66., No 8., pp. 816.

8. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Bel'skih N.V., Analitika i kontrol' [Analysis and control]. - 2012., Vol. 16., No 2., pp. 151.

9. Jesbensen K. Analiz mnogomernykh dannyyh. Izbrannye glavy [Analysis of multidimensional data. Selected chapters], Translated from English S.V. Kucherjavskogo; Ed. by O.E. Rodionovo. - Chernogolovka., Publisher IPHF RAN, 2005. - 160 P.

Литература:

1. Халдин А.А. // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 6. № 3.
2. Дмитриев Г.А. // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 05. № 1.
3. Morgan, S.L., Fox A., Gilbart J. // J. Microbiol. Methods. 1989. V. 9. P. 57.
4. Chen K.C.S., Forsyth P.S., Buchanan T.M., et al. // J Clin Invest. 1979. V. 63. P. 828.
5. Проблемы аналитической химии Т. 14: Химические сенсоры / Под ред. Ю.Г. Власова. М.: Наука, 2011. 399 с.
6. Кучменко Т.А. Инновационные решения в аналитическом контроле: учебное пособие. Воронеж: Воронеж.

гос. технол. акад., ООО «СенТех», 2009. 252 с.

7. Кучменко Т.А., Мишина А.А. // Журнал аналит. химии. 2011. Т. 66. № 8. С. 816.

8. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Бельских Н.В. // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16. № 2. С. 151.

9. Эсбенсен К. Анализ многомерных данных. Избранные главы / Пер. с англ. С.В. Кучерявского; Под ред. О.Е. Родионовой. Черноголовка: Изд-во ИПХФ РАН, 2005. 160 с.

Information about authors:

1. Anastasiia Shuba - Assistant Lecturer, Voronezh State Technological Academy; address: Russia, Voronezh city; e-mail: an-mishina@yandex.ru

2. Tatiana Kuchmenko - Doctor of Chemistry, Full Professor, Head of a Chair, Voronezh State University of Engineering Technologies; address: Russia, Voronezh city; e-mail: tak1907@mail.ru

3. Igor Tyurkin - Applicant Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko; address: Russia, Voronezh city; e-mail: nmtmed@yandex.ru

4. Valeria Bityukova - Doctor of Medicalsciences, Full Professor, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko; address: Russia, Voronezh city; e-mail: bityukovavv@yandex.ru

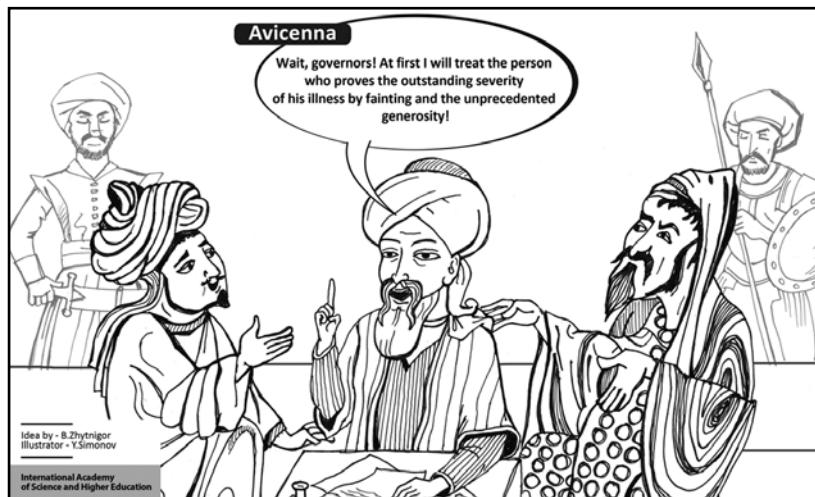
Сведения об авторах:

1. Шуба Анастасия - ассистент Воронежская государственная технологическая академия; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: an-mishina@yandex.ru

2. Кучменко Татьяна - доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой, Воронежский государственный университет инженерных технологий; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: tak1907@mail.ru

3. Тюркин Игорь – соискатель, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: nmtmed@yandex.ru

4. Битюкова Валерия - доктор медицинских наук, профессор, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; адрес: Россия, Воронеж; электронный адрес: bityukovavv@yandex.ru



EXAMINATION OF BIOAVAILABILITY OF SUPPOSITORIES OF PARACETAMOL AND NAPROXEN DEPENDING ON THE TYPE OF THE SUPPOSITORY BASE

T.V. Orlova, Candidate of Pharmaceutical sciences,
Associate Professor
Kursk State Medical University, Russia

The biopharmaceutical investigation of suppositories of Paracetamol and Naproxen has been carried out by the Dissolution Test (Basket apparatus). Efficacy of the drug release has been studied depending on the type of the lipophilic base and the surface-active agents. Witepsol H-15 and Hard Fat including 1% phospholipid product are revealed to be the rational bases for production of Paracetamol or Naproxen suppositories.

The analgesic effect of these active substances has been studied on the model of the chemical irritation by intra-abdominal acetic acid injection to white rats of the genesimal age. The determined analgesic activity of Paracetamol or Naproxen suppositories (40 and 80% accordingly) was comparable to the intrastomach administration. The advantage of Witepsol H-15 over the Hard Fat (nonlauric type) in realization of the antinociceptive effect of Paracetamol and Naproxen has been shown.

Keywords: suppositories, Paracetamol, Naproxen, Dissolution Test, analgesic activity.

Conference participant,

National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ПАРАЦЕТАМОЛА И НАПРОКСЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА СУППОЗИТОРНОЙ ОСНОВЫ

Орлова Т.В., канд. фармацевт. наук, доцент
Курский государственный медицинский университет,
Россия

Статья содержит результаты биофармацевтического изучения суппозиториев парацетамола и напроксена в опытах «*in vitro*» и «*in vivo*» в зависимости от вида основы. Ректальные суппозитории парацетамола и напроксена, изготовленные на разнообразных липофильных основах, исследованы по тесту «Растворение» и представлены их профили растворения. На лабораторных животных изучено анальгетическое действие препаратов парацетамола и напроксена при внутрижелудочном и ректальном введении. Установлена равнозначная анальгетическая активность суппозиториев и суспензии для внутреннего применения, как для парацетамола, так и для напроксена. Показано преимущество основы Витецпол H-15 по сравнению с твердым кондитерским жиром нелауринового типа в реализации антиноцицептивного эффекта суппозиториев.

Ключевые слова: суппозитории, парацетамол, напроксен, тест «Растворение», анальгетическая активность.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Суппозитории являются оптимальной лекарственной формой, широко применяемой в педиатрической и гериатрической практике, а также используемой в качестве альтернативы пероральному приему лекарственных средств при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тошноте и рвоте, в бессознательном состоянии. Важным вопросом при разработке рационального состава суппозиториев является выбор вспомогательных веществ и, прежде всего, суппозиторной основы.

Парацетамол (Ацетаминофен) является одним из наиболее безопасных анальгетиков-антагонистов, широко применяемых в России и за рубежом [2]. По химической структуре он относится к производным парааминофенола. В настоящее время его применяют при лихорадочном синдроме на фоне инфекционных заболеваний, постvakцинальной гипертермии; болевом синдроме (слабой и умеренной выраженности); артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменорее.

Напроксен (Напробене, Напросин, Налгезин) – нестероидное противовоспалительное средство, обладающее выраженным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. По химическому

строению относится к производным пропионовой кислоты. Показаниями к применению служат суставной синдром при ревматизме, ревматоидный артрит, периартрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз, подагра, травмы и воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, лихорадочные состояния [2].

Оба лекарственных средства выпускаются в виде таблеток и суппозиториев [4]. Для производства суппозиториев парацетамола и напроксена используются различные липофильные основы, однако, в доступной литературе отсутствует детальный сравнительный анализ их биодоступности.

В связи с этим цель данной работы – биофармацевтическое изучение в опытах «*in vitro*» и «*in vivo*» роли суппозиторной основы в обеспечении биодоступности парацетамола и напроксена.

Для проведения эксперимента готовили суппозитории массой 2 г с содержанием 200 мг лекарственного вещества. В качестве суппозиторных основ использовали масло какао (МК), гидрогенизат пальмоядерового масла (ГПЯ), его сочетание с маслом какао в соотношении 1:1, различные марки основ Витецпол (Wp.) и Суппо-

цир (Sup.), твердый кондитерский жир нелауринового типа (КЖ). Для изучения влияния поверхностно-активных веществ (ПАВ) на высвобождение парацетамола и напроксена из суппозиториев на основе кондитерского жира применяли его сочетания с тензидами различного типа в наиболее употребляемых концентрациях, такими как эмульгаторы Т-2 и № 1 (в количестве 5%), 1% натрия лаурилсульфата (НЛС), 0,5–1% фосфатидного концентрата (ФК), 3–5% дистиллированных моноглицеридов стеариновой кислоты (МГД), 5% высокомолекулярных спиртов «LanettO».

Для оценки скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев использовали тест «Растворение» (прибор типа «Вращающаяся корзинка») [1]. Средой растворения служил фосфатный буферный раствор с величиной pH 7,4. Акцепторная среда имела объем 500 мл и температуру 37±1°C. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Через определенные промежутки времени производили забор проб из среды раствораения с ее восполнением в течение 25 или 75 мин для парацетамола и напроксена соответственно. Пробы фильтровали, определяли в них количественное

содержание лекарственного средства спектрофотометрическим методом в УФ-области и рассчитывали процент высвобождения из суппозиториев [3]. Полученные данные подвергали статистической обработке.

Профиля растворения парацетамола представлены на рис. 1. По результатам теста «Растворение» большая часть использованных липофильных суппозиториальных основ, таких как масло какао, сочетание ГПЯ с маслом какао, Витепсол Н-15, Суппоцир NA-15, Суппоцир NAS-50, полноценно и достаточно быстро высвобождали данное лекарственное вещество в акцепторную среду. Наименьший выход субстанции демонстрировали ГПЯ и твердый кондитерский жир (порядка 40%).

Введение ПАВ в кондитерский жир дало следующие результаты. Наименее эффективным оказалось действие натрия лаурилсульфата. А остальные тензиды значительно повысили высвобождение активного ингредиента (на 22–39%), однако не способствовали его полному выходу. Только при увеличении концентрации фосфатидного концентрата с 0,5 до 1% удалось достичь полноценного высвобождения парацетамола из КЖ. Таким образом, ФК можно считать наиболее активным и физиологичным ПАВ, обеспечивающим биодоступность парацетамола.

На рис. 2 представлены результаты испытания «Растворение» для суппозиториев напроксена, изготовленных с использованием разных основ.

Наилучшей способностью к высвобождению напроксена среди липофильных основ обладал Витепсол Н-15. Витепсол Е-75 практически не высвобождал данное лекарственное средство. Низкий выход субстанции демонстрировал и твердый кондитерский жир (порядка 20%). Для увеличения выхода лекарственного вещества в акцепторную среду из КЖ также использовали ПАВ.

Малоэффективными в качестве активаторов высвобождения оказались натрия лаурилсульфат и эмульгатор №1. Все остальные тензиды – эмульгатор Т-2, «Lanett O», МГД (3%), ФК (0,5%) – существенно повысили вы-

свобождение напроксена из КЖ (до 70%). Увеличение концентрации МГД от 3 до 5% не способствовало выходу активного ингредиента. Напротив, увеличение количества ФК с 0,5 до 1% обеспечило полное высвобождение действующего начала из КЖ.

В опытах «in vivo» была изучена анальгетическая активность препаратов парацетамола и напроксена. Для исследований на лабораторных животных были отобраны суппозитории на липофильной основе, показавшие в опытах «in vitro» наименьший и наибольший процент высвобождения лекарственной субстанции и изготовленные соответственно на основах КЖ и Витепсол Н-15.

В эксперименте использовались белые беспородные половозрелые крысы массой (220±40) г. Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария на обычном режиме содержания.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол (из расчета 50 мг/кг) и напроксен (из расчета 25 мг/кг), вводили лабораторным животным как внутрижелудочно, так и ректально. Суппозитории готовили средней массой 0,1 г.

Изучение анальгетического действия препаратов парацетамола проводили на моделях «уксусных корчей» по стандартной методике [5]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты крысам в дозе 0,5 мл/100 г. Введение препаратов проводили за 30 мин до инъекции уксусной кислоты. Подсчет числа корчей осуществляли спустя 15 мин после инъекции уксусной кислоты в течение 30 мин. Анальгетическую активность препаратов оценивали по уменьшению количества корчей у животных в экспериментальных группах по сравнению с контрольной и выражали в процентах.

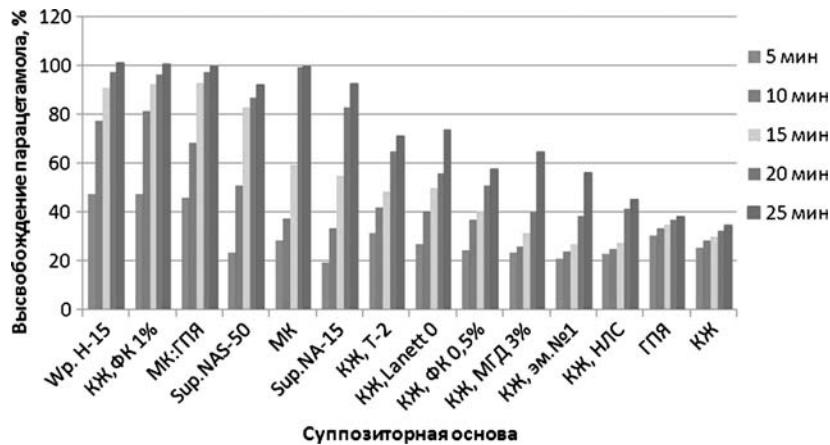


Рис. 1. Профили растворения парацетамола в зависимости от вида суппозиторной основы

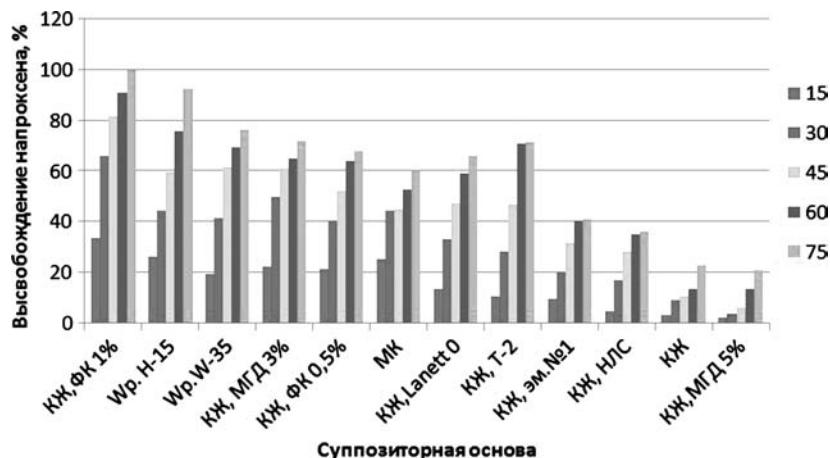


Рис. 2. Профили растворения напроксена в зависимости от вида суппозиторной основы

Результаты изучения анальгетической активности парацетамола и напроксена при разных способах введения, а также в зависимости от вида суппозиторной основы приведены на рис. 3.

Данные биологического эксперимента свидетельствуют об умеренной анальгетической активности препаратов парацетамола, которая составила порядка 40% для суспензии и суппозиториев, изготовленных на основе Витепсол Н-15. Статистически достоверным ($p \leq 0,05$) было различие анальгетической активности суппозиториев, полученных на основе кондитерского жира по сравнению с суппозиториями на Витепсоле.

В опытах *in vivo* установлена выраженная анальгетическая активность препаратов напроксена, введенных внутривенно и ректально. Также подтверждено преимущество Витепсола Н-15 в сравнении с твердым кондитерским жиром в реализации антиноцицептивного действия напроксена.

Таким образом, проведено сравнительное изучение биодоступности суппозиториев парацетамола и напроксена с использованием теста «Растворение» в зависимости от вида и количества вспомогательных веществ. Выбраны оптимальные суппозиторные основы, обеспечивающие полноценный выход активных субстанций в среду растворения – Витепсол Н-15 и КЖ с добавкой 1% ФК. В опытах «*in vivo*» на экспериментальных животных исследована анальгетическая активность препаратов парацетамола и напроксена. Для суппозиториев, изготовленных на основе Витепсол Н-15, установлена антиноцицептивная активность, сравнимая с таковой при внутривенном введении данных лекарственных средств, и подтверждено их преимущество по сравнению с суппозиториями на кондитерском жире.

References:

1. Arzamascev A.P. Ocenna vysvobozhdenija lekarstvennyh veshhestv iz tverdyh dozirovannyh lekarstvennyh form v ispytanijah invitro [Assessment of the drug extraction from solid dosed medicine forms in

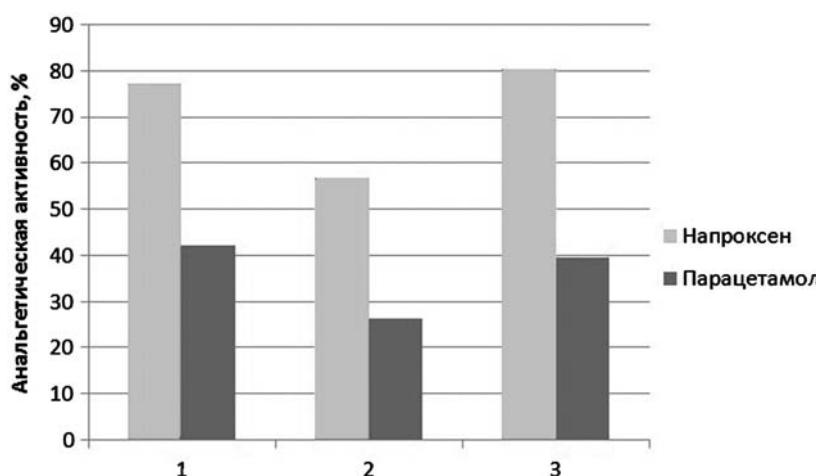


Рис. 3. Результаты изучения анальгетической активности препаратов напроксена и парацетамола: 1 – суспензия, в/жел.; 2 – суппозитории, КЖ; 3 – суппозитории, Витепсол Н-15

the invitro testing], A.P. Arzamascev, N.P. Sadchikova, T.Ju. Lutceva, Farmacija [Pharmacy]. - 2004., No 4., pp. 6-9.

2. Klinicheskaja farmakologija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv [Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs], ed by Ju.D. Ignatova, V.G. Kukesa, V.I. Mazurova, - Moskva., GJeOTAR, Media, 2010., 256 P.

3. Nesterova A.V. Opredelenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v rektal'nyh suppozitorijah metodom UF-spektrofotometrii [Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rectal suppositories by the UV spectrophotometry method], A.V. Nesterova, N.D. Ogneshnikova, B.V. Kuz'min, T.V. Orlova, Materialy 3-j Vserossijskoj nauchno-metodicheskoy konferencii [Proceedings of the 3rd All-Russian scientific-methodological conference], - Voronezh, 2007., Ch. 1., pp. 249-251.

4. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii 2012 [Russian medicine register 2012] <http://www.rlsnet.ru/>

5. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskому) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv [Manual on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances], Ed. by R.U. Habrieva, - Moskva., 2005., 832 P.

Литература:

1. Арзамасцев, А.П. Оценка вы свобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекар-

ственных форм в испытаниях invitro / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. - 2004. - №4. - С. 6-9.

2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукаса, В.И. Мазурова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 256 с.

3. Нестерова, А.В. Определение нестероидных противовоспалительных препаратов в ректальных суппозиториях методом УФ-спектрофотометрии / А.В. Нестерова, Н.Д. Огнешникова, Б.В. Кузьмин, Т.В. Орлова // Мат. 3-й Всероссийской науч.-метод. конф. - Воронеж, 2007. - Ч. 1. - С. 249-251.

4. Регистр лекарственных средств России 2012 <http://www.rlsnet.ru/>

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. Р.У. Хабриева. - М., 2005. - 832 с.

Information about author:

Tamara Orlova - Candidate of Pharmaceutical sciences, Associate Professor, Kursk State Medical University; address: Russia, Kursk city; e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Сведения об авторе:

Орлова Тамара - кандидат фармацевтических наук, доцент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Россия, Курск; электронный адрес: tam-orlova@yandex.ru

UDC 633.8: 582.675.1

THE SEARCH FOR PERSPECTIVE MEDICINAL PLANTS OF THE KIND RANUNCULACEAE JUSS FOR BIOTECHNOLOGIES

O. Belykh, Candidate of Biological sciences, Doctoral Candidate,
Senior Research Associate

L. Baldanova, Candidate of Economic sciences, Senior Research
Associate

Baikal State University of Economics and Law, Russia

Useful plants of the kind Ranunculaceae Juss have been studied in terms of culture. Information about introduction in terms of Eastern Siberia collected throughout many years has been analyzed.

Keywords: alkaloids, saponins, introduction, standardization.

Conference participants

Региональные эколого-биологические исследования полезных растений особенно актуальны для ускорения внедрения в практику новых ценных видов перспективных для фармацевтической и пищевой промышленности. Это – одна из приоритетных задач биотехнологии. Настоящая работа освещает значимый для теории интродукции вопрос: изучение полезных видов растений Сибири и теоретические вопросы оценки первичной селекции интродуцентов с учетом вклада их эколого-генетических особенностей.

Фитохимическое изучение видов секции *Thalictrum* и *Aconitum* произрастающих в Сибирской части ареала, показало, что в них содержатся биологически активные вещества (сапонины и алкалоиды), которые обладают широким спектром лечебного действия. Обнаружена их положительная активность в отношении многих штаммов перевиваемых опухолей, цитотоксическая и контрацептивной активность, выявлена способность регулировать уровень некоторых гормонов, также обладают противовирусным действием [3,4]. У растений секции *Aconitum* в эксперименте показана антистрессорная и противоопухолевая активность [5]. Препараты травы обладают антибактериальным действием. Виды перспективны для создания местных сортопопуляций.

Интродукционное испытание растений в конкретных почвенно-климатических условиях, имеющих разное эколого-географическое происхождение, определяет адаптационную способность вида и сорта, что особенно

важно для их рационального использования в данном регионе. Изучение онтогенетических, анатомических, структурно-ритмологических, биохимических особенностей у дикорастущих и культурных растений в ходе интродукционного эксперимента позволяет установить многофункциональность нормы реакции их биоморфологических признаков на условия среды. Теоретическими основами интродукционного эксперимента послужили работы Турессона Г. [10] о существовании экотипов, эколого-географический анализ разработанный Аврориным Н.А., [1], эволюционно-генетический аспект теории акклиматизации В.И. Некрасова [7], шкалированная оценка успешности первичной интродукции Лапина П.И. и Сидневой С.В.[6].

В городе Иркутске проводятся многолетние исследования полезных травянистых поликарпиков из семейства Лютиковых (Ranunculaceae Juss.). Начальный этап сводится к подбору дикорастущих и культурных декоративных растений инорайонных и местных флор в условия лесостепной

UDC 633.8: 582.675.1

ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА RANUNCULACEAE JUSS ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ

Белых О.А. канд. биол. наук, доцент

Балданова Л.П., канд. экон. наук, доцент

Байкальский государственный университет экономики и права, Россия

В условиях культуры изучены полезные растения из семейства Ranunculaceae Juss. Проанализированы многолетние данные по интродукции в условиях Восточной Сибири.

Ключевые слова: алкалоиды, сапонины, интродукция, стандартизация.

Участники конференции

зоны Байкальской Сибири и их первичному испытанию. Одновременно изучается онтогенез и морфогенез с элементами органогенеза, биология цветения, анатомо-биохимические особенности, репродуктивная способность, качественный состав и динамика биологически активных соединений интродуцентов.

Перспективной задачей интродукционных исследований является разработка методов создания стабильных высокопродуктивных сортопопуляций полезных растений в условиях Южной Сибири. Разрабатываются практические технологии ускорения этапа отбора и оценки перспективного материала с помощью новых подходов комплексного изучения эколого-биологических свойств вида, математического моделирования и статистики, на основе широкого охвата генофонда и реализации экологической пластиности вида в новых условиях. Большой интерес представляют растения продуценты алкалоидов из семейства Ranunculaceae J., они широко используются за рубежом в химиотерапии для лечения онкологических и других за-

Дизайн исследования



"Достоверность исследования следует искать в соотношениях, а не в вещах, рассматриваемых изолированно"

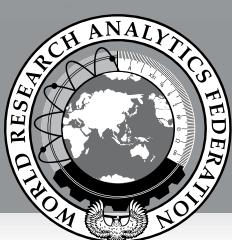
H. Poincaré,
"The Foundations of Science", 1913

болеваний вирусного характера [8, 9]. Разработка технологий интродукции полезных растений открывает большие перспективы для получения стандартизованного растительного сырья и снижения стоимости таких препаратов [2]. Изучение в условиях культуры в г. Иркутске выявило виды безусловно перспективные для интродукции: *Aconitum baicalense* Turcz. ex Rapaics *Aconitum barbatum* Pers., *Aconitum kusnezoffii* Reichb., *Anemone crinita* Juz. *Anemone* cylindrical Gray., *Anemone reflexa* Stephan., *Anemone sylvestris* L., *Aquilegia oxysepala* Trautv. et C.A. Mey. *Aquilegia elegantula* Greene, *Aquilegia flabellata* Sieb. et Zucc., *Aquilegia nigricans* Baumg., *Aquilegia olympica* Boiss., *Aquilegia sibirica* Lam., *Aquilegia viridiflora* Pallas., *Clematis manschurica* Rupr., *Clematis recta* L. f. *purpurea*, *Delphinium elatum* L., *Pulsatilla albana* (Steven) Bercht. J. Presl, *Pulsatilla patens* (L.) Mill., *Shibateranthissibirica* (DC.) Nakai, *Thalictrum aquelegifolium* L., *Thalictrum baicalense* Turcz. ex Ledeb., *Thalictrum lucidum* L. *Thalictrum minus* L., *Trollius acaulis* Lindl., *Trollius macropetalus* (Regel) F. Schmid.

Расширение перечня таких растений и изучение их свойств открывает большие перспективы для получения новых фармацевтических препаратов, БАДов и функциональных продуктов питания. Однако ограниченная сырьевая база исключает возможность промышленного производства на основе этих видов. Прогресс в развитии исследований генетических ресурсов полезных растений – это гарантия успеха создания базы стандартизованного лекарственного сырья. Разработка надежных методов анализа генетических ресурсов травянистых многолетников обеспечивает базу для реализации экономических программ различных направлений.

References:

1. Avrorin N.A. Pereselenie rastenij na Poljarnyj Sever (jekologo-geograficheskij analiz) [Resettlement of plants at the Polar North (ecological and geographical analysis)]. - Moskva., Nauka, 1956. - 258 P.
 2. Belyh O.A. Biotehnologicheskij potencial *Thalictrum minus* L [Biotechnological potential of *Thalictrum minus* L.], Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija. Jekologija [News of the Irkutsk State University. Series: Biology. Ecology]. - 2008., Vol. 1., No 2., pp. 75-77.
 3. Vydelenie, identifikacija i nootropnaja aktivnost' veshhestv chloroformnoj frakcii jekstrakta al'fredii ponikshej [Eduction, identification and nootropic activity of the chloroform fraction compounds of the *Alfredia cernua* Cass extract], I.V. Shilova, A.A. Semenov, N.V. Kuvacheva and other, Chem. pharm. journ. - 2012, Vol. 46, No 6., pp. 60-65.
 4. Georgievskij V.P. Fiziko-химические методы в стандартизации растительного сырья и фитохимических препаратов [Physico-chemical methods of standardization of plant raw materials and phytochemical drugs], Novye iz rastenij Sibiri i Dal'nego Vostoka [New plants from Siberia and Far East], Abstracts of All-Union Conference. - Tomsk., 1986., pp. 38-40.
 5. Kul'tura kletok *Aconitum baicalense* 1907 – перспективный источник биологически активных соединений / А.Г. Еникеев, А.Г. Горшков, Л.А. Максимова, А.А. Семенов и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Естеств. науки. - 2011, № 3, вып. 14/1. - С. 25-30.
 6. Lapin P.I., Sidneva S.V. Ocenna perspektivnosti introdukcii drevesnyh rastenij po dannym vizual'nyh nabliudenij [Assessment of the woody plants introduction prospects based on visual observations], Opyt introdukcii drevesnyh rastenij [Experience of woody plants introduction]. – Moskva., Gl. botan. sad, 1973, pp. 7-67.
 7. Nekrasov V.I. Jevoljucionno-geneticheskies aspekty teorii akklimatizacii [Evolutionary and genetic aspects of the acclimatization theory], Abstracts of the VI Congress of the UBE. - Leningrad., Nauka, 1978. pp. 156-157.
 8. Mishra B.B., Kale R.R., Singh R.K., Tiwari V.K. Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis, Fitoterapia. -2009., V.80, No2., pp. 81-90.
 9. Kishore N., Mishra B.B., Tripathi V., Tiwari V.K. Alkaloids as potential anti-tubercular agents // Fitoterapia. 2009. - V. 80, №3. - P. 149-63.
 10. Turesson G. The species and variety as ecological units. - 1922.
- Литература:**
1. Аврорин Н.А. Переселение растений на Полярный Север (эколого-географический анализ). – М.; Л.: Наука, 1956. – 258 с.
 2. Белых О.А. Биотехнологический потенциал *Thalictrum minus* L. //Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. 2008. Т. 1. № 2. С. 75-77.
 3. Выделение, идентификация и ноотропная активность веществ хлороформной фракции экстракта ал'fredии поникшей / И.В. Шилова, А.А. Семенов, Н.В. Кувачева и др. // Хим. фарм. ж. - 2012, Т. 46, № 6. - С. 60-65.
 4. Георгиевский В.П. Физико-химические методы в стандартизации растительного сырья и фитохимических препаратов. / Новые из растений Сибири и Дальнего Востока: Тез. докл. всесоюзн. конф. – Томск. - 1986. - С. 38-40.
 5. Культура клеток *Aconitum baicalense* 1907 – перспективный источник биологически активных соединений / А.Г. Еникеев, А.Г. Горшков, Л.А. Максимова, А.А. Семенов и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Естеств. науки. - 2011, № 3, вып. 14/1. - С. 25-30.
 6. Лапин П.И., Сиднева С.В. Оценка перспективности интродукции древесных растений по данным визуальных наблюдений// Опыт интродукции древесных растений. М.: Гл. ботан. сад, 1973, С. 7-67.
 7. Некрасов В.И. Эволюционно-генетические аспекты теории акклиматизации// Тез.докл. VI съезда ВБО. Л.: Наука, 1978. С. 156-157.
 8. Mishra B.B., Kale R.R., Singh R.K., Tiwari V.K. Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis // Fitoterapia. 2009. - V. 80, №2. - P. 81-90.
 9. Kishore N., Mishra B.B., Tripathi V., Tiwari V.K. Alkaloids as potential anti-tubercular agents // Fitoterapia. 2009. - V. 80, №3. - P. 149-63.
 10. Turesson G. The species and variety as ecological units. - 1922.
- Information about authors:**
1. Olga Belykh - Candidate of Biological sciences, Doctoral Candidate, Senior Research Associate, Baikal State University of Economics and Law; address: Russia, Irkutsk city; e-mail: olga_irk@mail.ru
 2. Lena Baldanova - Candidate of Economic sciences, Senior Research Associate, Baikal State University of Economics and Law; address: Russia, Irkutsk city; e-mail: l.baldanova@yandex.ru
- Сведения об авторах:**
1. Белых Ольга - кандидат биологических наук, доцент, Байкальский государственный университет экономики и права; адрес: Россия, Иркутск; электронный адрес: olga_irk@mail.ru
 2. Балданова Лена - кандидат экономических наук, доцент, Байкальский государственный университет экономики и права; адрес: Россия, Иркутск; электронный адрес: l.baldanova@yandex.ru



WORLD RESEARCH ANALYTICS FEDERATION

Research Analytics Federations of various countries and continents, as well as the World Research Analytics Federation are public associations created for geographic and status consolidation of the GISAP participants, representation and protection of their collective interests, organization of communications between National Research Analytics Federations and between members of the GISAP.

Federations are formed at the initiative or with the assistance of official partners of the IASHE - Federations Administrators.

Federations do not have the status of legal entities, do not require state registration and acquire official status when the IASHE registers a corresponding application of an Administrator and not less than 10 members (founders) of a federation and its Statute or Regulations adopted by the founders.



If you wish to know more, please visit:

<http://gisap.eu>

GISAP Championships and Conferences 2014

Branch of science	Dates	Stage	Event name
JULY			
Medicine, Pharmaceutics, Biology, Veterinary Medicine, Agriculture	24.07-29.07	II	Life and social programs of biological organisms' existence quality development
Economics, Management, Law, Sociology, Political and Military sciences	24.07-29.07	II	The power and freedom in the structure of global trends of development of economical and legal systems and management techniques
AUGUST			
Physics, Mathematics, Chemistry, Earth and Space sciences	28.08-02.09	II	Properties of matter in the focus of attention of modern theoretical doctrines
Technical sciences, Architecture and Construction	28.08-02.09	II	Creation as the factor of evolutionary development and the society's aspiration to perfection
SEPTEMBER			
Psychology and Education	24.09-30.09	III	Interpersonal mechanisms of knowledge and experience transfer in the process of public relations development
OCTOBER			
Philology, linguistics	09.10-14.10	III	Problems of combination of individualization and unification in language systems within modern communicative trends
NOVEMBER			
Culturology, Art History, Philosophy and History	05.11-10.11	III	Cultural and historical heritage in the context of a modern outlook formation
Medicine, Pharmaceutics, Biology, Veterinary Medicine, Agriculture	05.11-10.11	III	Techniques of ensuring the duration and quality of biological life at the present stage of the humanity development
DECEMBER			
Economics, Management, Law, Sociology, Political and Military sciences	18.12-23.12	III	Influence of the social processes globalization factor on the economical and legal development of states and corporations
Physics, Mathematics, Chemistry, Earth and Space sciences	18.12-23.12	III	Variety of interaction forms of material objects through a prism of the latest analytical concepts
Technical sciences, Architecture and Construction	18.12-23.12	III	Target and procedural aspects of scientific and technical progress at the beginning of the XXI century



International Academy of Science and Higher Education (IASHE)

Kings Avenue, London, N21 1PQ, United Kingdom

Phone: +442032899949

E-mail: office@gisap.eu

Web: <http://gisap.eu>