

СОДЕРЖАНИЕ Журнала «БИОМЕДИЦИНА», №1, 2016 г.	CONTENTS “BIOMEDICINE” journal, N1, 2016
<i>Обзоры и проблемные статьи</i>	<i>Reviews and problem articles</i>
Ю.С. Синельников, Э.Н. Гасанов, И.А. Сойнов, Ф.А. Мирзазаде Диагностика коарктации с гипоплазией дуги аорты.....4	Y.S.Sinlenikov, E.N.Gasanov, I.A.Soynov, F.A.Mirzazade Diagnosis of coarctation with hypoplasia of the aortic arch.....4
<i>Оригинальные статьи</i>	<i>Original articles</i>
Э.М.Хатамзаде Сезонная динамика риска смертности населения от болезней системы кровообращения в Шеки и Закатальском районах.....11	E.M.Hatamzadeh The seasonal dynamics of death cases caused by the diseases of the circulatory system among population of Sheki and Zagatala regions.....11
А.А.Керимов, Н.Р.Алиева, Т.А.Мамедова, С.Н.Гафарова Значение уровня магния в гемостазе больных бета-талассемией.....15	A.A.Kerimov, N.R.Aliyeva, T.A.Mamedova, S.N.Gafarova The value of the level of magnesium in hemostasis patients beta-thalassemia.....15
Н.М.Агаева Проявление фармакологической толерантности к аспирину у больных перенесших инсульт в период лечения аспирином.....19	N.M. Agayeva The manifestation of pharmacological tolerance to aspirin at the patients who have had a stroke during treatment by aspirin.....19
Д.А.Бабаев, С.З.Алиев, Л.М.Ахмедова, Г.К.Гаджиева, Ш.М.Рагимова Динамика уровней интерлейкинов ИЛ- 1β и ИЛ- 2 в слюне у больных катаральным гингивитом терминальной стадии хронической болезни почек и сахарным диабетом второго типа при локальной иммунокоррекции полости рта.....24	J.A.Babayev, S.Z.Aliyev, L.M.Ahmedova, G.K.Haciyeva, Sh.M.Rahimova Dynamic of IL-1β and IL-2 interleykynes in saliva among the patients with catarhal gingivitis of chronic renal disease and second type dyabetes during local. immunocorrection of oral cavity.....24
Гараева С.З., Гулиев Н.Д. Эффективность интерферонотерапии у новорожденных с задержкой внутриутробного развития.....29	C.Z. Garayeva, N.J. Guliyev The efficiency IFN treatment in newborns with intrauterine growth restriction.....29
М.А. Раджабов, Ф.Э.Садыхова, А.Э.Али-заде, Ш.Ш. Байрамова, Э.М.Бабаева К проблеме микст-инфекций, включая некультивируемые формы патогенов, и современные подходы к лабораторной диагностике и лечению острых кишечных инфекций.....34	M.A.Rajabov, F.E Sadikhova, A.E. Alizadeh, S.S. Bayramova, E.M. Babayeva To a problem of mixed infections, including uncultivated forms of pathogens, and modern approaches to the laboratory diagnosis and treatment of acute intestinal infections.....34
Л.И. Абасова, Э.М.Абиева Эмоциональные нарушения у больных эссенциальной артериальной гипертензией.....44	L.İ.Abasova, E.M.Abiyeva Emotional disorders in patients with essential arterial hypertension.....44
Э.М.Агаева, С.А.Мурадова, З.О.Караев Бактериальный эндосимбиоз с эукариотами в эволюции бактерии.....47	E.M.Agayeva, S.A.Muradova, Z.O.Karayev Bacterial endosymbiosis with eukaryotes in the evolution of bacteria.....47
<i>История биомедицины</i>	<i>Hystory of biomedicine</i>
М.К.Мамедов А.А.Кадырова Открытие естественных киллерных клеток, как важная веха осмысления механизмов обеспечения врожденного иммунитета.....54	M.K.Mamedov, A.A.Kadypova, The discovery of natural killer cells as an important milestone understanding of innate immunity mechanism to ensure.....54
<i>Хроника</i>	<i>Chronicle</i>
К 70-ти летию Академика Д.А.Алиева.....57	By the 70th anniversary of Academician J.A.Aliyev.....57
Объявление.....59	Announcement.....59

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Диагностика коарктации с гипоплазией дуги аорты

Ю.С. Синельников ** Э.Н. Гасанов***, И.А. Сойнов*, Ф.А. Мирзазаде ***

*Новосибирский Научно-Исследовательский Институт Патологии Кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России

**ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пермь

***Научный Центр Хирургии им. академика М.А. Топчибашова Минздрава Азербайджана, г.Баку

Коарктация аорты относится к группе часто встречающихся врожденных пороков сердца. Ее частота среди новорожденных варьирует около 20 % [2]. Впервые данная патология была описана в 1760 году Морганьи, а более подробную анатомическую характеристику предложили в Париже. Автор предложил назвать ее коарктация «соарктаре» от французского чтобы сузить, чтобы сжать. Первый прижизненный диагноз коарктации аорты был поставлен Legrandin в 1835 году. Подробную анатомическую характеристику предложил Varie, на основании проведенного им анатомического исследования 86 умерших. Первые успешные реконструктивные операции были проведены в середине XX века (1945 год) в США и Швеции. В СССР первую резекцию коарктации аорты выполнил Горчица В. в 1953 году. В данный метод входило создание кругового анастомоза.

После проведенных первых операций стала очевидна успешность реконструктивных операций, но были выявлены неудовлетворительные долгосрочные результаты, связанные с высокой частотой рецидивов заболевания. Дальнейшее развитие хирургического лечения данной патологии было связано с созданием и

совершенствованием новых технологий создания анастомоза. В современной литературе широко обсуждается роль гипоплазии дуги аорты в качестве одного из ведущих факторов риска развития долгосрочных осложнений после операции. Сочетание коарктации и гипоплазии дуги аорты является частой находкой среди новорожденных, распространенность данного сочетания может встречаться у 70% пациентов, а это в свою очередь связано с высоким риском развития рекоарктации [15]. Первое подробное определение гипоплазии дуги аорты было предложено в 1976 году Moulart. Его результаты основывались на измерении образцов внешним диаметром при аутопсии. Анатомию дуги аорты он разделил на три части, выделяя проксимальный и дистальный сегменты поперечной части дуги и перешеек аорты (Рис.1).

По классификации Moulart, гипоплазия поперечной части дуги определяется тогда, когда внешний диаметр составляет 60 % или менее от восходящей аорты. Для дистальной части дуги аорты и перешейка аорты эти данные должны соответствовать 50 % или менее, 40% и меньше. Кроме того, авторы данной классификации определили патогенетическую связь между наличием сброса «справа на лево», и патологией дуги аорты.

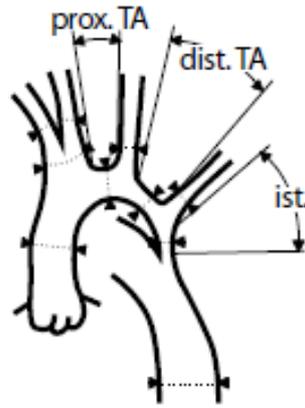


Рис. 1. Сегмент дуги поперечной части : Prox . TA - проксимальный ; dist. TA - дистальный , ist. . - перешеек аорты

Морфология гипоплазии дуги аорты. В настоящем исследовании установлено что у пациентов с гипоплазией дуги аорты в ее стенке содержится меньше волокон эластина, чем у сопоставимых сегментов нормального свода. Функциональное значение данного исследования значимое, так как, оценено еще содержание других клеточных элементов (гладкомышечных клеток), произведена оценка плотности коллагеновых волокон и корреляции этих элементов с морфологическими показателями сегментов стенки дуги аорты без гипоплазии.

В исследовании М. Machii др., установлено, что, гипоплазированная дуга аорты имеет достоверно меньшее количество волокон эластина, чем обычная дуга аорты. При этом размер волокон эластина, в перерасчете на его диаметр, превышает значения полученные в нормально развитой аорте [14]. Эта парадоксальная ситуация описанная авторами, является специфической для трубчатой гипоплазии дуги аорты. Важным является фенотипическая характеристика клеток стенки дуги аорты, так как данные клетки способны синтезировать биологически активные вещества, тем самым поддерживать процесс пролиферации и активацию компонентов внеклеточного матрикса, в результате чего они способны стимулировать дальнейший процесс роста.

Патофизиология. При коарктации аорты циркуляция крови разделена на две части (верхняя и нижняя) с различными показателями артериального давления в данных частях. Гемодинамические особенности

данной патологии зависят от 3-х факторов. Это артериальная гипертензия верхней части тела, относительное уменьшение давления в артериях нижней части туловища и градиент давления между верхней и нижней циркуляцией. Самый простой с точки зрения физиологии являются случаи легкой или умеренной обструкции. Системная гипертензия, гипертрофия левого желудочка без признаков острой левожелудочковой недостаточности и градиент давления в нижних и верхних конечностях возникают в результате умеренной обструкции.

Градиент давления в нижних и верхних конечностях может уменьшиться или полностью нивелироваться в связи с развитием коллатеральной циркуляции крови. Развитие коллатерального кровотока может оставаться бессимптомным в течение многих лет, до тех пор, пока не возникают осложнения, связанные с гипертрофией левого желудочка, дегенеративными изменениями аорты или развитием системной артериальной гипертензии.

Ограничение току крови на уровне стеноза формирует патологический градиент систолического давления между верхними и нижними частями артериальной циркуляции. Следовательно, прекращение циркуляции крови происходит в верхней части, вследствие чего все части аорты, в том числе восходящей аорты и брахиоцефальных сосудов, расширяются компенсаторно. Артериальные сосуды верхней части туловища находятся в состоянии постоянной гипертензии. Кровь из проксимальной части аорты

поступает в ее дистальную часть непрерывно, это происходит из-за того, что градиент давления существует не только в систолу, но и в диастолу. Поток крови создает турбулентные завихрения в широком посткоаркционном сегменте, что травмирует сосудистую стенку и в дальнейшем приводит к образованию аневризмы аорты.

Этот же патогенетический механизм лежит в основе формирования аневризм Веллизиева круга. Гемодинамическая обструкция выводного тракта левого желудочка приводит к гипертрофии левого желудочка и формированию хронической сердечной недостаточности. Систолическое давление в желудочке увеличивается по уровню сформировавшейся артериальной гипертензии, должная фракция выброса обеспечивается компенсаторное гипертрофированным миокардом. Сердечная недостаточность развивается достаточно долго, так как высокое диастолическое давление в восходящей аорты обеспечивает достаточный коронарный кровоток. [1,6].

Диагноз гипоплазии дуги аорты. Данное заболевание встречается достаточно часто, это связано с тем, что в период пренатального скрининга гипоплазию дуги аорты почти невозможно диагностировать.

В настоящем исследовании диагноз основывался на результатах двумерной

эхокардиографии с доплеровской потока и МРТ. Эхокардиограмма также является обязательной процедурой, т.к. показывает все сегменты аорты, они обязательны к измерению. Ультразвуковое исследование позволяет получить изображения о расположения коарктации аорты с гипоплазией дуги аорты и смежных структур. Это может быть невозможно визуализировать в случае наличия сужения с легочной тканью. МРТ и МСКТ являются стандартными и наиболее надежными методами оценки анатомии аорты (рис. 2). Благодаря данным методам можно определить локализацию и длину сужения, состояние ветвей дуги, постстенотическую дилатацию, а после реконструктивных операций позволяет выявить аневризмы и рекоарктацию. Последовательный анализ изображений позволяет понять пространственное расположение основных структур, их взаимосвязь и отношение к органам средостения, бронхолегочной системе. Исходные изображения в аксиальной плоскости не позволяют достоверно оценить эту патологию. Поэтому основной анализ данных должен осуществляться на основании кососагиттальных плоскостных МР реформаций, построенных вдоль осей восходящего и нисходящего отделов грудной аорты, и трехмерных реконструкций [22].



Рис. 2. МСКТ ангиография аорты. Гипоплазия дистального сегмента дуги аорты.

Выбор тактики реконструктивного хирургического лечения зависит от степени гипоплазии и анатомических особенностей дуги. Согласно правилу Moulart диаметр проксимального отдела дуги более, чем на 60%, диаметр дистального отдела дуги

должен быть более, чем на 50%, а диаметр перешейка дуги должен быть больше, чем 40 % от диаметра восходящей аорты (рис 3). Если длины этих сегментов составляет 5 мм и более, то в таком случае принято говорить о трубчатой гипоплазии дуги. В соответст-

вии свыше изложенными критериями, трубчатая гипоплазия определяется, когда этот сегмент больше, чем в 5 мм, а внешний

диаметр составляет 40% или меньше, от диаметра восходящей аорты [18].

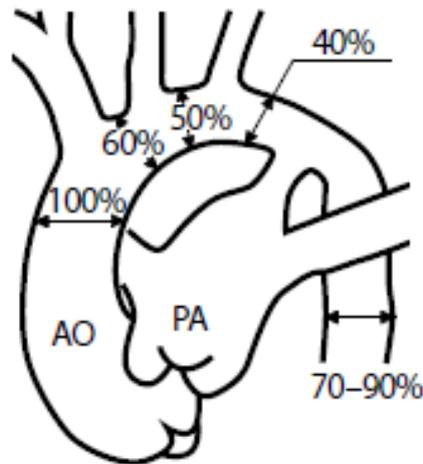


Рис. 3. Правило Moutaert.

Существует еще одно правило которым пользуются во многих клиниках для определения показаний к коррекции гипоплазии дуги. Это правило было сформулировано Миё [13]. Реконструкция дуги необходима, если поперечная часть дуги в мм (измеренная ЭхоКГ), меньше, чем вес пациента (кг) плюс один. То есть, если новорожденный весом 3 кг имеет диаметр дуги меньше, чем 4 мм (то есть 3+1), это является показанием к хирургическому лечению. Сакураи и др [9] расширил данное правило, сравнивая размер безымянной артерии и размер поперечного свода. Таким образом, гипоплазия дуги имеется если диаметр поперечного свода меньше, чем диаметр безымянной артерии (мм). В данном исследовании диаметр поперечного свода дуги и перешеек был значительно меньше среди пациентов с коарктацией, чем в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Кроме того, диаметр клапана легочной артерии и ее ствола был значительно больше среди новорожденных с коарктацией, чем в группе здоровых новорожденных. Эти измерения были стандартизированы путем сравнения индекса (индекс дуги), который рассчитывается как диаметр поперечного свода разделенной на диаметр восходящей аорты ($\text{ИНДЕКС} = \text{ТА} / \text{АА}$). Этот параметр составлял 0,76 в контрольной группе, и 0,54 у новорожденных с коарктацией. С недавнего

времени измерение дуги аорты и ее соотношение с целью вычисления точных размеров сегмента и определение отклонения от среднего значения возрастной нормы (Z) являются наиболее популярным и точным. Дуга аорты считается гипоплазированной если стандартное отклонение $2Z$ и более. Важно учитывать, что стандартное отклонение может быть изменено в связи с размерами тела [7]. Рекомендуется делать расчеты Z -баллов относительно площади поверхности тела, а не отдельно на рост или вес.

Наличие множества методик определения гипоплазии дуги аорты, обусловило необходимость оценки прогностической ценности общепринятых правил. Для этого, на примере пациентов оперированных в возрасте до 1 года, нами определены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность методик определения гипоплазии дуги Ао, выявленной по правилу Moutaert (Таблица 4). При сопоставлении различных методик определения гипоплазии дуги Ао с результатами правила Moutaert было установлено, что наибольшей чувствительностью 97,0% обладает $Z(\text{score}) < -2$. Специфичность данной методики расчета гипоплазии составила 90,5%, положительная и отрицательная прогностическая ценность 34,2% и 99,9% соответственно.

Таким образом для определения степени гипоплазии и постановки диагноза «Гипоплазия дуги Ао» оптимальным диагностическим критерием можно считать показатель Z score. В нашем исследовании мы использовали калькулятор Petterson рекомендованный специально для инфантов и детей раннего возраста. Расчеты основаны на показателе Z-value т.е. величины, которая определяется как число стандартных (сигмальных) отклонений от нормального значения размера для данной площади поверхности тела. Значение Z-value <-2 свидетельствует о выраженной гипоплазии. Современные возможности диагностики, медицинское программное обеспечение, внедрение новых технологий поддержки перфузии предоставляют качественно новый подход к лечению больных с коарктацией аорты в сочетании с гипоплазией дуги. Во-первых, в период новорожденности коррекция заболевания с реконструкцией гипоплазии дуги с перфузией головного мозга в условиях искусственного кровообращения приводит к значительному улучшению долгосрочных результатов хирургической коррекции,

количество случаев рекоарктации и развития системной артериальной гипертензии снижается. В настоящее время предпочтение в способах хирургической коррекции отдается технике наложения длительного анастомоза "конец-в-конец" (табл. 1) или наложением заплаты подключичной артерии (табл. 2) у детей младшего возраста; а при умеренной коарктации с гипоплазией дуги методом выбора является баллонная ангиопластика. При использовании метода заплаты, многие авторы демонстрируют хорошие результаты. Так 4% смертности и 11% (12/114) рекоарктаций были представлены в исследовательской группе Джона Хопкинса, Балтимор [3]. К.Р. Кантер и др [11] при использовании данного метода показывают результаты нулевой 30-дневной смертности и в 11% случаях развития рекоарктации. Полученные нами результаты, позволяют говорить о том, что возможно заметить более радикальный подход через выполнение стернотомии в условиях искусственного кровообращения (таблица 3).

Таблица 1. Результаты хирургической реконструкции с выполнением анастомоза «конец в конец»

возраст	Пациенты (n)	летальность	рекоарктация
<1 m.	21	19%	4%
<3 m.	12	2%	4%
<6 m	17	1%	9,6%
≤12 m.	13	2%	4 %

Таблица 2. Результаты выполнения пластики заплатой подключичной артерии

возраст	Пациенты (n)	летальность	рекоарктация
<1 мес.	39	24,8 %	13,6%
<3 мес.	18	3%	6%
<6 мес.	16	0	11%
<12 мес.	11	4%	11%

Таблица 3. Ratio of arch hypoplasia correction from median sternotomy

Возраст	Пациенты (n)	Торакотомия	Стернотомия
<1 мес.	25	0	100%
<3 мес.	18	78%	22%
<6 мес.	16	82%	18%
<12 мес.	10	76%	24%

Таблица. 4 Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность методик

Метод определения гипоплазии	Чувствительность	Специфичность	+ПЦ	-ПЦ
Z(score) <-2	97,0%	90,5%	34,2%	99,9%
Индекс гипоплазии Mowtow	91,2%	87,6%	29,1%	98,1%
Правило Mee	43,2%	94,2%	32,2%	96,4%
Правило Sakurai	86,2%	83,7%	22,4%	95,3%

Таким образом, можно предположить, что коррекция коарктации с гипоплазией дуги через срединную стернотомию значительно снижает риск рекоарктации. Это заключение соответствует выводам сделанным учеными из Королевского детского госпиталя в Мельбурне [22]. Их долгосрочные наблюдения также показали, что если метод «конец-в-бок», выполняется с помощью средней стернотомии, то процент рекоарктаций в этой группе был ниже, чем в группе, где коррекция была выполнена через боковую торакотомию.

Таким образом, анализируя собственные результаты и результаты из различных кардиохирургических клиник, можно заключить, что вопрос о «идеальном» методе хирургической реконструкции дуги аорты при ее гипоплазии среди детей первого года жизни остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen M., Fuster V., Steele P.M. et al. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction // *Circulation*, 1989, vol.80, p.840-5.

2. Canniffe C., Ou P., Walsh K. et al. // *International Journal of Cardiology*, 2013, vol.167, p. 2456-2461.

3. Mc Elhinney D.B., Yang S.G., Hogarty A.N. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, vol.122, p.883-890

4. Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Горбатов А.В. и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2013, № 3, с.68-72.

5. Seirafi P., Warner K., Geggel R.L. et al. Repair of Coarctation of the Aorta During Infancy Minimizes the Risk of Late Hypertension // *Ann Thorac Surg.*, 1998, vol.66, p.1378-82.

6. O'Sullivan J.J., Derrick G., Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study

using casual and 24 hour blood pressure measurement // *Heart*, 2002, vol.88, p.163-166

7. Machii M., Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation // *Ann Thorac Surg.*, 1997, vol.64, p.516-20

8. deDivitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // *Circulation*, 2001, vol.104, p.1165-70.

9. Ou P., Bonnet D., Auriacombe L. et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta // *Eur Heart J.*, 2004, vol.25, p.1853-9.

10. Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W. et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair // *Am J Cardiol.*, 2002, vol.89, p.541-547.

11. Cohen M., Fuster V., Steele P., McGoon D. Coarctation of the aorta: Long term follow up and prediction of out come after surgical correction // *Circulation*, 1989, vol.80, p.840-845

12. Hager A., Kanz S., Kaemmerer H. et al. Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of reoperation and prosthetic material // *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007, vol.134, p.738-45.

13. Madueme P., Khoury P., Urbina E., Kimball T. Predictors of exaggerated exercise induced systolic blood pressure in young patients after coarctation repair // *Cardiol Young*, 2013, vol.23, p.416-22

14. Sciolaro C., Copeland J., Cork R. et al. Long-term follow-up comparing subclavian flap angioplasty to resection with modified oblique end-to-end anastomosis // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, vol.101, p.1-13.

15. Walhout R.J., Lekkerkerker J.C., Oron G.H. et al. Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end to end anasto-

mosis for coarctation of the aorta // J Thorac Cardiovasc Surg., 2003, vol.126, p.521-8.

16. Eicken A., Pensl U., Sebening W. et al. The fate of systemic blood pressure in patients after effectively stented coarctation // Eur Heart J., 2006, vol.27, p.1110-5.

17. Pandey R., Jackson M., Ajab S. et al. Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years // Ann Thorac Surg., 2006, vol.81, p.1420-1428

18. Luijendijk P., Bouma B.J., Vriend J.W. et al. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmus coarctation in childhood // Am J Cardiol., 2011, vol.108(3), p.435-9.

19. Rakhra S.S., Lee M., Iyengar A.J. et al. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up // Interact Cardiovasc Thorac Surg., 2013, vol.16, p.31-36.

20. Trojnaraska O., Mizia-Stec K., Gabriel M. et al. Parameters of arterial function and structure in adult patients after coarctation repair // Heart Vessels., 2011, vol.26, p.414-20.

21. Bentham J., English K., Ballard G., Thompson J. Effect of interventional stent treatment of native and recurrent coarctation of aorta on blood pressure // Am J Cardiol., 2013, vol. 111, p.731-736

22. O'Sullivan J.J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation // Curr Hypertens Rep., 2014, vol.16, p.421-26

SUMMARY

Diagnosis of coarctation with hypoplasia of the aortic arch

Y.S.Sinlenikov, E.N.Gasanov, I.A. Soynov, F.A.Mirzazade

Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology them. Academician EN Meshalkina Russian Ministry of Health

Federal State Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery," Health Ministry of Russia, Perm The Scientific Center of Surgery named. Academician MA Topchibashova Ministry of Health of Azerbaijan, Baku

The tactics of active surgical intervention in the diagnosis of coarctation of the aorta with hypoplasia concomitant arc in the early stages generally leads to significant improvement in long-term results after surgery. This decrease in the number of cases of recoarctation and persistent increase in blood pressure leads to systemic hypertension. Currently there are many techniques that allow to precisely diagnose the stage of hypoplasia of the aortic arch. This allows you to plan the tactics of surgical treatment of the aortic arch in young patients.

Поступила: 03.11.2016

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сезонная динамика риска смертности населения от болезней системы кровообращения в Шеки и Закатальском районах

Э.М.Хатамзаде

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В литературе представлены сведения о повышении риска заболеваемости и смертности населения в определенных периодах года [1-5]. Причинами сезонного повышения заболеваемости могут быть различные факторы или их комплексы, которые создают благоприятный фон для активации патогенетических механизмов заболеваний. Однако, летальный исход после сезонного обострения патологических процессов может быть предупрежден путем адекватной медицинской помощи. Следовательно, сезонное повышение риска смертности с одной стороны является последствием воздействия не управляемыми службами здравоохранения климато-экологических факторов, с другой стороны является результатом недостаточной готовности этих служб здравоохранения для эффективности борьбы с последствиями природных факторов. Поэтому сезонная динамика смертности населения целесообразно исследовать с учётом роли здравоохранения.

В этой связи в данной работе была поставлена ЦЕЛЬ, сравнивать сезонность динамики риска смертности населения вследствие болезней системы кровообращения (БСК) в географически близких районах с разным потенциалом здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в Шеки и Закатальском районах. Главное различие здравоохранения в том, что в Шекинском районе хорошо развита сеть стационарных учреждений, где на 10 000 населения количество коек (37,5) существенно больше, чем в Закатале (21,9). Единицей наблюдения являлся случай смерти документированный медицинским свиде-

тельством. Объект исследования включал только постоянных жителей этих районов, был сформирован сплошным охватом и состоял из 1245 случаев смерти от всех причин и 654 случаев смерти от БСК в Шекинском районе, соответственно 827 и 408 случаев в Закатальском районе. Все случаи были распределены по дате наступления смерти, по месяцам и по сезонам года. Статистическая обработка проводилась методами анализа качественных признаков [7]. Критериями сезонной динамики являлись:

- среднесуточные количества случаев смерти от всех причин и от БСК по месяцам и сезонам года;

- доля ежемесячных и сезонных случаев смерти от всех причин (в том числе от БСК) в составе годовых случаев (%);

- доля БСК среди причин смерти (%) населения (за год по месяцам и по сезонам года).

Учитывая количество дней календарных месяцев разное, для каждого календарного месяца были вычислены показатели за стандартное количество дней ($365:12=30,4$).

Тренд месячной динамики определен регрессионным анализом с выведением соответствующих уравнений, обеспечивающих хорошую аппроксимацию. Сила связи риска смертности с сезоном года оценивалась по величине коэффициента детерминации (R^2).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. В Шеки и в Закатальском районах среднесуточные случаи смерти от всех причин составляли, соответственно 3,41 и 2,27 по итогам года и по месяцам величина их колебалась в интервале: 2,1-4,7 в Шекинском и 1,4-3,3 в Закатальском районах. Наибольшая величина

среднесуточных случаев смерти в этих районах соответственно отмечались в феврале и в ноябре. Достоверность различия среднесуточных случаев смерти по месяцам года отмечается при сравнении долей месячных случаев смерти в структуре годовых случаев

(таблица). Наибольшая доля случаев смерти в Шеки попадает на февраль ($11,5 \pm 0,8\%$), а наименьшая - на июль ($5,1 \pm 0,6\%$). Очевидно, что показатель в феврале статистически значима ($p < 0,01$), более чем в 2 раза выше показателя в июле.

Таблица. Месячная и сезонная динамика смертности в Шеки и Закатальском районах

Месяц и сезоны	Среднесуточные случаи смерти		Среднесуточные случаи смерти от БСК		Доля месячных случаев смерти от БСК		Доля месячных случаев смерти		Доля БСК среди причин смертности (%)	
	Шеки	Закатала	Шеки	Закатала	Шеки	Закатала	Шеки	Закатала	Шеки	Закатала
Январь	4,4	2,5	3,2	1,6	14,9 $\pm 1,0$	11,1 $\pm 1,1$	10,0 $\pm 0,9$	9,2 $\pm 1,0$	72,6 $\pm 3,8$	63,2 $\pm 6,2$
Февраль	4,7	2,6	1,4	0,6	6,5 $\pm 0,7$	4,4 $0,7 \pm$	11,5 $\pm 0,8$	9,5 $\pm 1,0$	29,6 $\pm 3,9$	21,1 $\pm 4,7$
Март	3,8	2,0	2,3	1,2	10,7 $\pm 0,9$	8,8 $\pm 1,0$	9,3 $\pm 0,8$	7,3 $\pm 0,9$	60,7 $\pm 4,5$	59,0 $\pm 6,3$
Апрель	3,8	2,5	2,1	1,3	9,8 $0,8 \pm$	9,5 $\pm 1,0$	9,3 $\pm 0,8$	9,0 $\pm 1,0$	55,7 $\pm 4,4$	53,3 $\pm 5,8$
Май	4,0	2,4	2,5	1,6	11,2 $0,9 \pm$	11,7 $\pm 1,1$	9,2 $\pm 0,9$	8,9 $\pm 1,0$	60,8 $\pm 4,8$	64,9 $\pm 5,5$
Июнь	3,5	2,3	1,3	1,6	6,1 $0,7 \pm$	11,7 $\pm 1,1$	8,5 $\pm 0,8$	8,2 $\pm 0,9$	38,5 $\pm 4,9$	70,6 $\pm 5,5$
Июль	2,1	1,4	0,7	0,6	3,3 $\pm 0,5$	4,4 $\pm 0,7$	5,1 $\pm 0,6$	5,3 $\pm 0,8$	34,8 $\pm 5,9$	40,9 $\pm 7,4$
Август	2,4	2,1	0,8	1,3	3,7 $\pm 0,5$	9,5 $\pm 1,0$	5,9 $\pm 0,6$	7,7 $\pm 0,9$	34,2 $\pm 5,5$	62,5 $\pm 6,0$
Сентябрь	2,6	1,6	1,5	0,7	6,9 $\pm 0,7$	5,1 $\pm 0,7$	6,3 $\pm 0,6$	5,9 $\pm 0,8$	56,4 $\pm 5,6$	40,8 $\pm 7,0$
Октябрь	2,5	3,1	1,3	1,0	6,1 $\pm 0,7$	7,3 $\pm 0,9$	6,1 $\pm 0,6$	11,4 $\pm 1,1$	51,9 $\pm 5,7$	31,1 $\pm 4,8$
Ноябрь	3,4	3,3	1,9	1,4	8,8 $\pm 0,8$	10,2 $\pm 1,0$	8,3 $\pm 0,8$	11,9 $\pm 1,1$	54,0 $\pm 4,9$	42,4 $\pm 5,0$
Декабрь	3,8	1,5	2,5	0,8	11,6 $\pm 0,9$	5,3 $\pm 0,7$	9,3 $\pm 0,8$	5,5 $\pm 0,8$	65,8 $\pm 4,4$	47,8 $\pm 7,4$
Зима	4,3	2,2	2,4	1,0	31,2 $\pm 1,3$	21,7 $\pm 1,4$	32,1 $\pm 1,3$	24,2 $\pm 1,5$	55,5 $\pm 2,5$	43,4 $\pm 3,5$
Весна	3,9	2,3	2,3	1,4	29,9 $\pm 1,3$	30,4 $\pm 1,6$	29,1 $\pm 1,3$	25,3 $\pm 1,5$	59, $\pm 2,6$	59,0 $\pm 3,4$
Лето	2,7	1,9	1,4	1,2	18,2 $\pm 1,0$	26,1 $\pm 1,5$	20,1 $\pm 1,1$	20,9 $\pm 1,4$	36,2 $\pm 3,1$	60,2 $\pm 3,7$
Осень	2,5	2,7	1,6	1,0	20,8 $\pm 1,2$	21,8 $\pm 1,4$	28,7 $\pm 1,1$	29,6 $\pm 1,6$	54,3 $\pm 3,1$	37,9 $\pm 3,1$

После февраля доля случаев смерти достоверно снижается в марте ($9,3 \pm 0,8\%$), которая в течении март-июнь месяцев существенно не изменяется. После июня наблюдается вторая волна достоверного снижения показателя: которые в июль-октябрь месяцах друг

от друга достоверно не отличается ($5,1 \pm 0,6$ и $6,1 \pm 0,6\%$; $P > 0,05$). После октября начинается повышение удельного веса ежемесячных случаев смерти. В итоге в Шекинском районе чётко проявляется сезонность риска смертности населения: зимне-весенний подъём (соответственно по $32,1 \pm 1,3$ и

29,1±1,3%) и летне-осенний спад (20,1±1,1 и 18,7±1,1%).

В Закатальском районе наибольшая доля случаев смерти от всех причин попадает на октябрь-ноябрь месяцев (соответственно 11,4±1,1 и 11,9±1,1%). Наименьшая доля случаев смерти отмечалась в июле (5,3±0,8%) и в декабре (5,5±0,8%). В целом месячное колебание случаев смерти в Закатальском районе имеет хаотичный характер. Однако, при распределении случаев смерти по сезонам года сезонная динамика проявляется. В Закатальском районе наблюдается не типичная для основных регионов Азербайджана осенний подъём риска смертности, 29,6±1,6% годовых случаев смерти наступает осенью. Зимой и весной смертность уменьшается достоверно по сравнению с осенью, но остается высоким (24,2±1,5 и 25,3±1,5%) по сравнению с летним периодом (20,9±1,4%). Таким образом, для Закатальского района характерен высокий риск смертности осенью, относительно меньший риск зимой и весной, наименьший риск летом.

Доля БСК среди причин смертности населения в Шекинском (52,5±1,4%) и Закатальском (49,3±1,7%) районах за 2013 год друг от друга достоверно не отличалась (P>0,05). Доля месячных случаев смерти от БСК в Шекинском и Закатальском районах была наибольшей в январе (соответственно 14,9±1,0 и 11,7±1,1%). В последующих месяцах чёткая тенденция изменения показателя не прослеживается: доля месячных случаев смерти от БСК снижается в феврале, а в марте увеличивается и относительно остается стабильным до мая месяца. В Шекинском районе после мая, а в Закатальском районе после июня наблюдается заметное снижение доли БСК среди причин смертности. Хаотичность месячной динамики смертности от БСК сглаживается при распределении случаев смертности по сезонам года. В Шекинском районе зимой и весной смертность высока и друг от друга статистически значимо не отличается (31,2±1,3 и 29,9±1,3%), летом и осенью смертность низка и также друг от друга достоверно не отличается (18,2±1,0 и 20,8±1,2%; P>0,05). Таким образом, для Шекинского района характерен зимне-весенний подъём и летне-осенний спад риска смертно-

сти от БСК. В Закатальском районе весной и летом (30,4±1,6 и 26,1±1,5%) смертность от БСК больше чем осенью и зимой (21,7±1,4 и 21,8±1,4%). Очевидно, что для Закатальского района характерно весенне-летнее повышение риска смертности от БСК.

Тренд месячной динамики среднесуточных случаев смертности в Шекинском (Y_ш) и Закатальском (Y_з) районах описывается следующими уравнениями регрессии:

$$Y_{ш} = 0,0108x^3 - 0,17x^2 + 0,4708x + 4,0649$$

$$(R^2 = 0,8325)$$

$$Y_{з} = -0,0003x^6 + 0,0085x^5 - 0,1075x^4 + 0,6409x^3 - 1,8687x^2 + 2,4088x + 1,4121$$

$$R^2 = 0,8095$$

Уравнения регрессии для описания месячной динамики среднесуточных случаев смертности от БСК:

$$Y_{ш} = -0,0013x^5 + 0,0418x^4 - 0,5037x^3 + 2,6756x^2 - 6,2092x + 6,9954$$

$$(R^2 = 0,8325)$$

$$Y_{з} = -0,0012x^5 + 0,0384x^4 - 4,652x^3 + 2,4822x^2 - 5,5488x + 5,0067$$

$$(R = 0,65)$$

Уравнения регрессии для описания удельного веса среднемесячных случаев смертности вследствие БСК:

$$Y_{ш} = -0,0059x^5 + 0,199x^4 - 2,4104x^3 + 12,875x^2 - 30,043x + 33,549$$

$$(R = 0,7631)$$

$$Y_{з} = -0,0087x^5 + 0,2875x^4 - 3,4859x^3 + 18,66x^2 - 41,889x + 37,879$$

$$(R = 0,644)$$

Доля БСК среди причин смертности по итогам года в Шекинском районе не отличается от таковых в Закатальском районе. Однако, по месяцам года между ними возникает существенное различие (таблица). Доля БСК среди причин смертности населения по месяцам года колеблется в интервале от 34,2±5,5% (август) до 72,6±3,8% (январь) в Шекинском районе, от 21,1±4,7% (февраль) до 70,6±5,5% (июль) в Закатальском районе. Для Шекинского района характерно преобладание БСК среди причин смертности населения весной (59,1±2,6%), зимой (55,5±2,5%) и осенью (54,3±3,1%). В Закатальском районе БСК преобладает среди причин смертности летом (60,2±3,7%) и весной (59,0±3,4%).

Таким образом, сравнительная оценка сезонной динамики смертности от всех причин и от БСК в Шекинском и Закатальском районах выявляет как общие тенденции, так и отличительные особенности. К общим тенденциям относятся: весеннее повышение

риска смертности от всех причин и от БСК и одинаковая доля БСК среди причин смертности весной ($59,1 \pm 2,6$ и $59,0 \pm 3,4\%$).

Отличительные характеристики сезонной динамики смертности в сравниваемых районах:

-повышенный риск смертности от всех причин от БСК в Шекинском районе зимой, когда в Закатальском районе риск смертности относительно не высок;

-повышенный риск смертности от БСК осенью в Закатальском районе, когда в Шекинском районе риск смертности минимален;

-преобладание БСК среди причин смертности осенью и зимой в Шекинском районе, когда в Закатальском районе доля БСК среди причин смертности наименьшая.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. В литературе имеются сведения о весенне-зимнем риске повышения заболеваемости населения России, в основном за счёт острого инфаркта миокарда, стенокардии и хронической ишемической болезни сердца, как по материалам поликлинической обращаемости, так и по случаям госпитализации [2,6]. Зимнее повышение госпитализации по поводу болезней системы кровообращения наблюдалось в Бангладеше [5]. В Китае наибольшая величина смертности от сердечно-сосудистых заболеваний осложненной респираторными патологиями отмечена в феврале, январе, ноябре и декабре [4]. Сходные результаты мы получили в городе Шеки,

где наибольшие случаи смерти от всех причин от БСК отмечались зимой, в обоих районах подтверждается также весенний подъём риска смертности. В Закатальском районе получены результаты, которые не соответствуют отмеченным литературным данным и результатам по Шекинскому району. Закатальский район отличается, тем, что там зимой риск смертности от БСК не высок, наибольшие случаи смертности от всех причин наблюдается осенью. Для выяснения причин отмеченного необходимо планирование дополнительного наблюдения. Можно полагать, что разный уровень обеспеченности населения ресурсами службы здравоохранения в Шекинском и Закатальском районах влияет на формирование последствий сезонных колебаний заболеваемости.

ВЫВОДЫ.

1. Среднесуточные случаи смерти от всех причин и от БСК статистически значимо высоки зимой и весной в Шекинском районе, а в Закатальском районе смертность от БСК высока весной, от всех причин - осенью;

2. Весеннее повышение риска смертности от всех причин и от БСК, а также сходность удельного веса БСК среди причин смертности весной характерно, как для Шекинского, так и Закатальского районов;

3. Между Шекинским и Закатальским районами имеется существенное различие по удельному весу БСК среди причин смертности населения зимой, летом и осенью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ощепкова Е.В., Евстифеева С.Е., Ким С.К. Эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения в Сахалинской области (аналитический обзор) // Здравоохранения Российской Федерации, 2010, №6, с.30-33
2. Максимова Т.М., Белов В.Б., Лушкина Н.П. Смертность населения и характеристики госпитализации при заболеваниях системы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. №5. с. 7-10
3. Линденбратен А.Л., Ковалева В.В., Роговина А.Г., Самошин О.А. О тенденциях кардиологической заболеваемости и смертно-

сти в Тверской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2012, №2, с. 6-10

4. Xu B., Liu H., Su N. et. al. Association between winter season and risk of death from cardiovascular diseases: a study in more than half a million inpatients in Beijing. China // BMC cardiovascular disorders, 2013, vol.13, p.93.

5. Khan R., Ch. and Halder D. Effect of seasonal variation in hospital admission due to cardiovascular disease- findings from an observational study in a divisional hospital in Bangladesh // BMC Cardiovascular disorders, 2014, vol.14, p.76.

6. Харченко В.И., Верич М.М., Корякин М.В. и др. Старение населения России- од-

из причин роста смертности от основных болезней системы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2006, №3, с. 8-15

7. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Практика. Москва. 1999, 459 с.

SUMMARY

E.M.Hatamzadeh

The seasonal dynamics of death cases caused by the diseases of the circulatory system among population of Sheki and Zagatala regions

Azerbaijan Medical University, Baku

Purpose: To assess the dynamics of the seasonal risk of death cases caused by the diseases of the circulatory system among population of Sheki and Zagatala regions, with similar geographical conditions and different systems. **Medical certificates** of all death cases registered in Sheki and Zagatala regions during 2013 year. **Methods:** analysis methods of quality signs, correlation and regression methods, analy-

sis of Z and χ^2 criteria. In Sheki death cases caused by all reasons are higher in February, death cases caused by the diseases of the circulatory system are increased in January. Total risks of death are statistically higher during winter months. In Zagatala death cases caused by all reasons are higher in November; death cases caused by the diseases of the circulatory system are statistically increased in May and June. In Sheki region the high risk of death is typical for the winter-spring seasons and more than $55,5 \pm 2,5\%$ of death cases during these seasons are caused by diseases of the circulatory system. In Zagatala region the high risk of death caused by diseases of the circulatory system in spring and it makes $59,0 \pm 3,4\%$ of all death cases. General risk of death increases in autumn and it is not related with diseases of the circulatory system.

Поступила: 17.11.2016

Значение уровня магния в гемостазе больных бета-талассемией

А.А.Керимов, Н.Р.Алиева, Т.А.Мамедова, С.Н.Гафарова
НИИ гематологии и трансфузиологии, Баку

Известно, что у больных бета-талассемией повышена частота тромбозов, что является одной из главных причин осложнений и летальности при этом заболевании [1,2,3]. В патогенезе тромбозов при бета-талассемии широко обсуждается значение различных факторов: клеточные и молекулярные нарушения функциональной активности тромбоцитов [4,5], функциональное состояние талассемических эритроцитов и микрочастиц эритроцитов [6,7], роль спленэктомии и эндотелиальных факторов в дисфункции эндотелия [8], изменение уровня коагуляционных факторов [9]. В основе тромбоэмболических осложнений при бета-талассемии лежит развивающаяся на самых ранних стадиях развития этой болезни состояния хронической гиперкоагуляции [10]. В связи с этим, поиск

предикторов развития латентной гиперкоагуляции у больных бета-талассемией представляет определенный интерес. В литературе имеются указания о влиянии гипомagneмии на гемостаз и, в частности, на связь «дефицита магния» с повышенной склонностью к образованию у больных различными заболеваниями тромбов кровеносных сосудов, т.н. «тромбофилией» [10]. Ранее нами было показано понижение уровня магния у больных различными формами бета-талассемии [11]. Цель данной работы - изучить взаимосвязь уровня магния с гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза у больных различными формами бета-талассемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано амбулаторно в НИИ гематологии и трансфузиологии и в Республиканском Центре Та-

лассемии 100 женщин с различными клиническими формами бета-талассемии: 30 больных были с большой бета-талассемией в возрасте 18-40 лет (средний возраст $26,2 \pm 1,4$); 25 - с промежуточной бета-талассемией в возрасте 18-40 лет ($28,3 \pm 1,2$) и 45 - с малой бета-талассемией в возрасте 18-40 лет ($28,4 \pm 1,0$). Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные тесты рутинной практики. Диагноз бета-талассемии верифицирован на основании определения фракций гемоглобина и характерной клинической картины. Магний определялся в сыворотке крови фото-колориметрическим методом [12]; «дефицит магния» подтверждался данными о снижении его уровня в сыворотке крови менее $0,7$ ммоль/л, гипомагниемия - менее $0,8$ ммоль/л. С целью выявления гиперкоагуляций исследовали маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови (маркеры тромбинемии) - уровень D-димера и растворимого фибрина в плазме, т.н. растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [13]. Больные не имели клинические симптомы, характерные для гиперкоагуляции - различные тромботические осложнения, признаки хронической венозной недостаточности (тяжесть в ногах, постоянно холодные конечности, узелки на венах и т.д.). Больные малой бета-талассемией не имели сопутствующую железодефицитную анемию. Больные также были обследованы и опрошены по разработанной нами анкете-опроснику «Выявление склонности к повышенному тромбообразованию (факторы риска развития тромбофилии)». Контрольную группу составили 30 практически здоровых

женщин сопоставимых по возрасту. Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики. Обработка результатов клинических исследований проводилась с использованием стандартных программных пакетов прикладного статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При осмотре и анкетировании, посредством анкеты-опросника 100 больных бета-талассемией, из них у 17 (17,0%) была выявлена некоторая склонность к повышенному тромбообразованию (повышенное артериальное давление, общая слабость, сонливость, сухость во рту, рассеянность, утомляемость, депрессивное состояние, головная боль, повышенная свертываемость крови на игле при сдаче крови на анализ и т.д.). При большой бета-талассемии эта склонность определялась у 8 больных (26,6%), при промежуточной бета-талассемии у 9 (36,0%). При малой бета-талассемии склонности к повышенному тромбообразованию нами не выявлено.

Проведенные исследования показали статистически значимое снижение уровня магния в сыворотке больных бета-талассемией (табл.1). Так, при большой и промежуточной формах заболевания уровень магния снижался значительно и среднее значение концентрации составляло, соответственно $0,73 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$), $0,74 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$), в интервале от 0,21 до 1,53 ммоль/л. При малой бета-талассемии содержание магния было в норме - $0,84 \pm 0,02$ ммоль/л, в интервале от 0,80 до 1,1 ммоль/л.

Таблица 1 Уровень магния у больных бета-талассемией

Больные талассемией Клинические формы	n	Уровень магния в сыворотке крови, ммоль/л
Большая	30	$0,73 \pm 0,04^*$
Промежуточная	25	$0,74 \pm 0,07^*$
Малая	45	$0,84 \pm 0,02$
Контрольная группа	30	$0,88 \pm 0,05$

Примечание: достоверность между больными и контрольной группой: $*p < 0,001$.

Как показано в таблице 2 из 100 пациентов с различными клиническими формами бета-талассемии гиперкоагуляция была выявлена всего у 19 больных (19,0%). У значи-

тельной части обследованных больных большой и промежуточной бета-талассемией были повышены маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови. Так, уро-

вень D-димера у больных большой и промежуточной формами заболевания составлял, соответственно, $496,0 \pm 5,1$ нг/мл ($p < 0,001$) и $530,0 \pm 4,1$ нг/мл ($p < 0,001$); уровень РФМК $5,83 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$) и $6,07 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). В общей группе больных бета-талассемией малой формы маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови не отличались от

контрольных значений: уровень D-димера, соответственно, $312,5 \pm 2,8$ нг/мл и $299,1 \pm 4,8$ ($p > 0,05$) нг/мл; уровень РФМК - $5,04 \pm 0,2\%$ и $4,80 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Как можно видеть, гиперкоагуляция выявлена у 11 больных большой (36,6%) и у 8 (32,0%) промежуточной формами бета-талассемии.

Таблица 2. Маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови и уровень магния у больных бета-талассемией

Больные талассемией Клинические формы	n	Показатели		
		D-димер, нг/мл	РФМК, %	Mg, ммоль/л
Большая	30	$496,0 \pm 5,1^*$	$5,83 \pm 0,2^*$	$0,73 \pm 0,04^*$
с гиперкоагуляцией	11	$652,0 \pm 4,2^*$	$6,81 \pm 0,18^*$	$0,65 \pm 0,03^*$
без гиперкоагуляции	19	$340,2 \pm 3,5$	$4,85 \pm 0,5$	$0,81 \pm 0,06$
Промежуточная	25	$530,0 \pm 4,1^*$	$6,07 \pm 0,3^*$	$0,74 \pm 0,07^*$
с гиперкоагуляцией	8	$690,0 \pm 7,1^*$	$7,10 \pm 0,4^*$	$0,63 \pm 0,05^*$
без гиперкоагуляции	17	$370,3 \pm 2,1$	$5,04 \pm 0,3$	$0,85 \pm 0,04$
Малая	45	$312,5 \pm 2,8$	$5,04 \pm 0,2$	$0,84 \pm 0,02$
Контрольная группа	30	$299,1 \pm 4,8$	$4,80 \pm 0,3$	$0,88 \pm 0,05$

Примечание: достоверность между больными и контрольной группой: * $p < 0,001$.

У больных бета-талассемией выявлен низкий уровень магния в сыворотке крови. Однако, более выраженные изменения уровня магния обнаружены у больных бета-талассемией, имеющих латентную гиперкоагуляцию. Так, у больных большой бета-талассемией с гиперкоагуляцией уровень магния составлял $0,65 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровень D-димера $652,0 \pm 4,2$ нг/мл ($p < 0,001$), уровень РФМК $6,81 \pm 0,18\%$ ($p < 0,001$). У больных промежуточной бета-талассемией с гиперкоагуляцией уровень магния составлял $0,63 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровень D-димера $690,0 \pm 7,1$ нг/мл ($p < 0,001$), уровень РФМК $7,10 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$). При малой бета-талассемии латентная гиперкоагуляция нами не выявлена - маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови и уровень магния в сыворотке крови не отличались от контрольных значений.

Известно, что нарушение гомеостаза магния играет существенную роль в развитии практически всех систем организма и оказывает влияние на патогенез и клиническое течение многих самых разнообразных заболе-

ваний [14]. Принято считать, что «дефицит магния» проявляется множеством симптомов и синдромов, но в основном в виде четырех клинических блоков: сердечно-сосудистый, висцеральный, церебральный и мышечно-тетанический [15]. Фундаментальные исследования, проводимые более 30 лет, убедительно подтвердили, что магний является антиагрегантом и может потенцировать дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала [16,17]. Магний ингибирует воздействие многих активаторов агрегации тромбоцитов и прежде всего тромбоксана A2 [18]. Ингибируя плазменные факторы свертывания и снижая спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, «дефицит магния» вызывает гемореологические нарушения с повышением риска тромбообразования.

По результатам проведенного исследования уровень магния в плазме крови больных большой бета-талассемией был в 1,6 раз, а у больных промежуточной бета-талассемией в 2,1 раз меньше контрольных значений. У больных с бета-талассемией имеющих латентную гиперкоагуляцию, уровень магния

был ниже, соответственно, в 1,7 и 2,3 раз. При малой бета-талассемии содержание магния было в норме, хотя в предыдущих исследованиях нами выявлено значительное снижение уровня магния крови у больных младшей возрастной группы (<13 лет). Повидимому, с увеличением возраста этих больных содержание магния в крови имеет тенденцию к нормализации, в связи с чем необходима дальнейшая оценка уровня микроэлемента по симптомам и суммарному баллу стандартизированного опросника (MDQ).

Таким образом, уменьшение уровня магния в крови у больных бета-талассемией может быть рассмотрен в качестве предиктора тромбогенной опасности. Своевременное выявление предикторов тромбообразования позволит провести необходимую коррекцию гиперкоагуляции и оптимизировать лечение у этой группы пациентов. Применение у больных бета-талассемией эффективных клинических доз препаратов магния, повидимому, может оказать ингибирующее воздействие на торможение тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Succar J., Musallam K.M., Taher A.T. Thalassemia and venous thromboembolism // *Mediterr. J. Hematol. Infect Dis.*, 2011, vol.3, p.2011-2025.
2. Ataga K.I., Cappelini M.D., Rachmilewitz E.A. Beta-thalassemia and sickle-cell anemia as paradigms of hypercoagulability // *Br.J. Haemat.*, 2007, vol.139, p.3-13.
3. BorgnaPignatti C., Carnelli V., Caruso V. et al. Thromboembolic events in beta-thalassemia major: an Italian multicenter study // *ACTS Haematol.*, 1998, vol.99, p.76-79.
4. Taher A.T., Otrrock Z.K., Uthman I. et al. Thalassemia and hypercoagulability // *Blood*, 2008, vol.22, p.283-292.
5. Winichagoon P., Fucharoen S., Wasi P. et al. Increased circulating platelet aggregates in thalassemia // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1981, vol.12, p.556-560.
6. Tavazzi D., Duca L., Graziadei G. et al. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassemia intermedia erythrocytes // *Brit.J. Haematol.*, 2001, vol.112., p.48-50.
7. Helley D., Eldor Y., Girot R. et al. Increased aggregability of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and beta-thalassemia // *Thromb. Haemost.*, 1996, vol.76, p.322-327.
8. Butthep P., Rummavas S., Wisedpanichki R. et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia // *Amer. J. Haematol.*, 2002, vol.70, p.100-106.
9. Succar J., Musallam K.M., Taher A.T. Thalassemia and venous thromboembolism // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2011, vol.3, p.2011-2025.
10. Cappelini M., Poggiali E., Taher A, et al. Hipercoagulability in beta-thalassemia: a status quo // *Expert review in Hematology*, 2012, vol.5, p.505-512.
11. Qafarova S.N., Quliyeva R.C., Qurbanova E.M. və b. Müxtəlif formaları β -talassemiysi olan xəstələrin qan plazmasında mikroelement miqdarının dəyişilməsinin metalasilı fermentlərli qarşılıqlı əlaqəsi // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2000, №4, s.17-19.
12. Weis G. Diagnostische Bewertung von Laborbefunden. J.F. Lehmanns Verlag München, 1975.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: "Ньюдиамед-АО", 2008, 292 с.
14. Акарачкова Е.С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека. Справочник поликлинического врача. 2009, с. 5-6.
15. Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // *Трудный пациент*, 2013, декабрь, с.3-8,
16. Ames W.A., McDonnell N., Pottek D. The effect of ionized magnesium on coagulation using thromboelastography // *Anaesthesia*, 2002, vol. 54, p.999-1001
17. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.*, 1998, vol.136, p.480-490.
18. Matsuda Y., Kouno S., Hiroyama Y. et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate expo-

sure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation // Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio., 2000, vol.91, p.159-164

SUMMARY

The value of the level of magnesium in hemostasis patients beta-thalassemia

A.A.Kerimov, N.R.Aliyeva, T.A.Mamedova, S.N.Gafarova

Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Baku

The interrelation of the magnesium level with hypercoagulable disorders hemostasis in patients with beta-thalassemia. Obsleovali 100 women with different clinical forms of beta-

thalassemia. In patients with high and intermediate beta-thalassemia showed a reduction in the level of magnesium in the blood. More pronounced changes in magnesium levels were found in patients with beta-thalassemia, with a latent hypercoagulability (increased thrombinemia markers). Low magnesium uro-Wen in the blood of patients with beta-thalassemia can be considered as a predicate-torus of thrombosis in these patients.

Поступила: 18.11.2016

Проявление фармакологической толерантности к аспирину у больных перенесших инсульт в период лечения аспирином

Н.М.Агаева

Кафедра неврологии медицинского факультета университета Гаджитепе, Турция, Анкара

Острые нарушения мозгового кровообращения были и остаются ведущей причиной смертности и стойкой утраты трудоспособности в большинстве стран мира. Инсульт ежегодно поражает в мире около 20 млн. человек, из них умирает 4,7 млн. человек, при этом три четверти - жители экономически развитых стран. Около 15-20 % пациентов, перенесших ишемический инсульт, погибают в течение первого месяца с момента развития заболевания, большая часть выживших после инсульта утрачивают трудоспособность и нуждаются в посторонней помощи в повседневном быту. По обновленным статистическим данным инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний Американской кардиологической ассоциации в 2013 году в Соединенных Штатах ежегодно инсульт развивается примерно у 795,000 человек, из них более 185,000 человек переносят повторную атаку [1]. Абсолютно очевидно, что у пациентов с различными механизмами развития острой церебральной ишемии имеется различный риск возникновения повторного инсульта. Так, риск повторного инсульта со-

ставляет порядка 25% на протяжении первого года, что более чем в 10 раз превышает таковой в популяции [2].

Несмотря на обилие исследований, посвященных антитромбоцитарным препаратам, до недавнего времени не было однозначного ответа на ряд вопросов: в частности, о целесообразности применения антиагрегантов у больных с острым ишемическим инсультом. Кроме того, до сих пор не уточнен вопрос о минимально эффективной дозе аспирина и о целесообразности комбинаций нескольких антитромбоцитарных препаратов и антиагрегантов с антикоагулянтами. Аспирин на сегодняшний день остается наиболее широко применяемым антитромбоцитарным препаратом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными исследованиями. Механизм действия аспирина связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А₂ — одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, выво-

бождающегося из тромбоцитов при их активации. Объединенный анализ результатов 65 исследований, в которых приняли участие 59 395 пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений, показал, что прием аспирина на 23% снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти [3]. До недавнего времени эффективность и безопасность назначения аспирина в острой фазе ишемического инсульта были мало изучены. В ходе двух крупных исследований CAST и IST, включавших более 40 тыс. больных, была подтверждена целесообразность использования аспирина при лечении острого ишемического инсульта [4,5].

ЦЕЛЬ исследования- определение фармакологической толерантности к аспирину у больных перенесших инсульт в период лечения аспирином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование были включены больные с диагнозом ишемический инсульт, находившиеся на стационарном лечении на кафедре неврологии медицинского факультета университета Гаджитепе в период с сентября 2011 года по июль 2013 года.

Для изучения действия фармакологической резистентности больные перенесшие инсульт в период лечения антиагрегантом были разделены на 2 группы - имеющие и не имеющие толерантность к аспирину. Это различие было основано пороговым значением 550 ARU (Aspirin Reaction Unit), представленное производителем для обнаружения резистентности к аспирину и пороговым значением 510 ARU с наиболее приемлемой специфичностью и чувствительностью.

Пациенты с пороговым значением 550ARU и 510 ARU были разделены на 2 группы: 1 группа (n=82 и n=68) соответственно – имеющие толерантность к аспирину и 2 группа (n=17 и n=31) соответственно, не имеющие резистентности к антиагреганту.

Были собраны все демографические данные больных (возраст, пол), клинические факторы риска инсульта (гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, фибрилляция желудочков, курение, инсульт в анамнезе), использование

других антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов. Тяжесть инсульта при поступлении оценивали с использованием “National Institute of Health Stroke Skalasi” (NIHSS). Этиологию инсульта классифицировали по системе “Causative Classification of Stroke”.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16 по общепринятым статистическим критериям. Для анализа двух переменных между группами использовали методы U-критерия Манн-Уитни, Краскела-Уоллиса и Ки-каре. Для определения оптимального порогового значения толерантности «Receiver Operating Characteristics» (ROC) пациентов создавали кривые и остающиеся площади под кривой подвергались расчету. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Категорические показатели были выражены в виде количества n (count), процентов и среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ. При анализе демографических данных, сосудистых факторов риска, анамнеза, показателя NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) при поступлении и объема поражения, дозы аспирина, распределения других используемых препаратов, гематокрита, уровня глюкозы и тромбоцитов у пациентов с пороговым значением 550ARU, разделенные на 2 группы (имеющие резистентность к аспирину (n=82) и не имеющие (n=17)) между группами не было выявлено каких-либо различий (таблица 1).

Только наличие гиперлипидемии, в группе больных не имеющих резистентности к аспирину статистическая значимость наблюдалась на более высоких уровнях (59% и 35%, $p=0,080$). Не смотря на повышенную встречаемость кардиоэмболии (41% против 44%) и фибрилляция предсердий (39% против 29%) в группе больных не имеющих толерантность к аспирину эта разница не достигала статистической значимости.

При анализе частоты встречаемости гиперлипидемии ($p=0,033$) и количества тромбоцитов ($p=0,039$) в группе пациентов с пороговым значением 510ARU между группами была выявлена статистическая досто-

верность (таблица 2). Наличие гиперлипидемии более часто встречалась в группе больных не имеющих толерантности к аспирину. В группе пациентов с резистентностью к аспирину количество тромбоцитов было достоверно ниже. По другим клиническим и радиологическим параметрам между груп-

пами не было выявлено никаких существенных различий. Не смотря на повышенную встречаемость кардиоэмболии (47% против 36%) и фибрилляция предсердий (40% против 32%) в группе больных не имеющих толерантность к аспирину, эта разница не достигала статистической значимости.

Таблица 1 Определение фармакологической толерантности пороговым значением 550 ARU у больных, перенесших инсульт во время лечения аспирином

Показатели	ARU <550 (n=82)	ARU ≥550 (n=17)	P
Возраст (среднее значение)	73 (63-79)	70 (59-78)	0,519
Женский пол (%)	36 (44%)	7 (41%)	0,837
Гипертензия (%)	64 (78%)	14 (82%)	1,000
Сахарный диабет (%)	27 (33%)	4 (24%)	0,571
Гиперлипидемия (%)	48 (59%)	6 (35%)	0,080
Коронарная недостаточность (%)	37 (45%)	8 (47%)	0,884
Фибрилляция желудочков (%)	32 (39%)	5 (29%)	0,456
Курение (%)	15 (18%)	6 (35%)	0,119
Инсульт в анамнезе (%)	36 (44%)	5 (29%)	0,270
Показатель NIHSS (среднее значение)	5 (2-11)	5 (1-19)	0,981
Время до проведения МРТ (среднее значение в часах)	14,7 (7,3-28,5)	9,9 (6,2-20,1)	0,109
Объем поражения (среднее значение) mL*	2,6 (0,8-30,7)	8,9 (0,6-91,0)	0,653
Классификация инсульта (%)			0,288
Атеросклероз аорты	14 (17%)	3 (18%)	
Кардиоэмболия	36 (44%)	7 (41%)	
Окклюзия мелких артерий	5 (6%)	0 (0%)	
Другие	9 (11%)	0 (0%)	
Неизвестной этиологии	18 (22%)	7 (41%)	
Доза аспирина (%)			0,983
100 mg	48 (59%)	10 (59%)	
>100 mg	34 (41%)	7 (41%)	
Другие препараты (%)			
Антиагреганты	15 (18%)	2 (12%)	0,729
Антикоагулянты	8 (10%)	2 (12%)	0,680
Ингибиторы протоновой помпы	16 (20%)	5 (29%)	0,364
Нестероидные противовоспалительные препараты	4 (5%)	1 (6%)	1,000
Статины	21 (26%)	3 (18%)	0,756
Гематокрит (среднее значение) %	40,1 (36,1-43,2)	40,9 (32,6-46,0)	0,809
Количество тромбоцитов(среднее значение) mg/dl	222 (175-266)	198 (156-275)	0,594
Глюкоза в крови (среднее значение) mg/dl	134 (108-170)	121 (108-197)	0,979
Время до взятия анализа после принятия последней дозы аспирина(среднее значение в часах)	20,3 (10,3-30,3)	23,2 (9,4-29,8)	0,985

Примечание: *- Анализы, связанные с МРТ относятся к 91 больному, которым проводилась МРТ в течение первых 48 часов

Итак, при анализе связи фармакологической толерантности у больных с ишемическим инсультом, пролеченных аспирином с демографическими данными, сердечно-сосудистыми факторами риска, тяжестью инсульта, объемом поражения и с этиологией инсульта никакой разницы не было выявлено.

Другим достоверным фактором в отношении фармакологической толерантности, у боль-

ных получающих аспирин, было количество тромбоцитов. Несмотря на то, что у больных с толерантностью к аспирину в группе с пороговым значением 510 ARU было выявлено достоверно низкое количество тромбоцитов, у пациентов с пороговым значением 550 ARU между группами эта разница не была определена.

Таблица 2. Определение фармакологической толерантности пороговым значением 510 ARU у больных, перенесших инсульт во время лечения аспирином

Показатели	ARU <510(n=68)	ARU ≥510 (n=31)	p
Возраст (среднее значение)	73 (63-78)	71 (61-83)	0,700
Женский пол (%)	33 (49%)	10 (32%)	0,130
Гипертензия (%)	54 (79%)	24 (77%)	0,822
Сахарный диабет (%)	23 (34%)	8 (26%)	0,425
Гиперлипидемия (%)	42 (62%)	12(39%)	0,033
Коронарная недостаточность (%)	29 (43%)	16 (52%)	0,406
Фибрилляция желудочков (%)	27 (40%)	10(32%)	0,477
Курение (%)	14 (21%)	7 (23%)	0,822
Инсульт в анамнезе (%)	32 (47%)	9 (29%)	0,091
Показатель NIHSS (среднее значение)	5 (2-12)	4 (2-15)	0,625
Время до проведения МРТ (среднее значение в часах)	14,3 (7,2-25,4)	13,4 (6,5-24,6)	0,416
Объем поражения (среднее значение) mL*	3,5 (0,9-35,8)	2,5 (0,3-19,4)	0,276
Классификация инсульта (%)			0,240
Атеросклероз аорты	9 (13%)	8 (26%)	
Кардиоэмболия	32 (47%)	11(36%)	
Окклюзия мелких артерий	4 (6%)	1 (3%)	
Другие	8 (12%)	10 (32%)	
Неизвестной этиологии	15 (22%)	7 (41%)	
Доза аспирина (%)			0,943
100 mg	40 (59%)	18 (58%)	
300 mg	28 (41%)	13 (42%)	
Другие препараты (%)			
Антиагреганты	14 (21%)	3 (10%)	0,254
Антикоагулянты	7 (10%)	3 (10%)	1,000
Ингибиторы протоновой помпы	12 (18%)	9 (29%)	0,199
Нестероидные противовоспалительные препараты	3 (4%)	2 (7%)	0,647
Статины	18 (27%)	6 (19%)	0,444
Гематокрит (среднее значение) %	40,1 (36,1-43,3)	40,9 (34,2-44,9)	0,786
Количество тромбоцитов (среднее значение) mg/dl	236 (177-273)	194 (160-238)	0,039
Глюкоза в крови (среднее значение) mg/dl	134 (108-174)	122 (108-159)	0,429
Время до взятия анализа после принятия последней дозы аспирина (среднее значение в часах)	21,8 (11,1-31,2)	14,3 (10,3-27,8)	0,238

Примечание: *- Анализы, связанные с МРТ относятся к 91 больному, которым проводилась МРТ в течение первых 48 часов

Несмотря на то, что достоверная значимость низкого количества тромбоцитов у больных с толерантностью к аспирину была выявлена углубленными анализами, при

наличии у больных тромбоцитопении рекомендуется изучение функций тромбоцитов. В связи с тем, что ни у одного из наших пациентов не было тромбоцитопении

(<100,000/mm³) на уровне, который влиял бы на надежность теста и, учитывая недостаточность данных в литературе, мы не стали рассматривать этот фактор в дальнейших наших исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*, 2013, vol.127(1), p.6-245.

2. Гусев. Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Метод, рекомендации. М.; Издатель Е. Разумова, 2003, 56 с.

3. Watson T., Lip G.Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance // *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol.51 (19), p.1829-1843.

4. CAST (Chinese Acute Stroke Trial). Collaborative Study Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*, 1997, vol.349, p.1641-1649.

5. Ay H., Benner, T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System // *Stroke*, 2007, 38 (11), p.2979-2984

SUMMARY

The manifestation of pharmacological tolerance to aspirin at the patients who have had a stroke during treatment by aspirin

N.M. Agayeva

Department of Neurology of the Medical Faculty of the University Gadzhitepe, Turkey, Ankara

The aim of the study - the manifestation of pharmacological tolerance to aspirin at the patients who have had a stroke during treatment by aspirin. In the analysis of communication of pharmacological tolerance at patients with an ischemic stroke, treated by an aspirin with demographic data, cardiovascular risk factors, weight of a stroke, volume of defeat and with an etiology of a stroke no difference has been revealed. An amount of thrombocytes was the other reliable factor concerning pharmacological tolerance, at the patients receiving aspirin. Despite the fact that at the patients with tolerance to aspirin in a group with a threshold value 510 ARU was found significantly low of thrombocytes count, at the patients with the threshold value of 550 ARU between groups, this difference has not been determined. In spite of the fact that at patients with tolerance to aspirin in group with threshold value 510 ARU authentically low quantity of platelets has been revealed, at patients with threshold value 550 ARU between groups this difference hasn't been defined. Despite the fact that the authentic significance of low thrombocytes count in patients with tolerance to aspirin was detected in-depth analyzes analysis, if patients with thrombocytopenia, it is recommended to study the functions of thrombocytes. Due to the fact that none of our patients had thrombocytopenia (<100,000/mm³) at the level of affecting the reliability of the test and the lack of data in the literature, we did not consider this factor further in our research.

Поступила: 26.11.2016

Динамика уровней интерлейкинов ИЛ- 1 β и ИЛ- 2 в слюне у больных катаральным гингивитом терминальной стадии хронической болезни почек и сахарным диабетом второго типа при локальной иммунокоррекции полости рта

Д.А.Бабаев, С.З.Алиев, Л.М.Ахмедова, Г.К.Гаджиева, Ш.М.Рагимова

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования
Врачей имени А.Алиева, г.Баку, Кафедра стоматологии и челюстно – лицевой хирургии,
Центральная научно – исследовательская лаборатория

В настоящее время сотни тысяч больных страдающих хронической болезнью почек (ХБП) находятся на лечении программным гемодиализом (четырёх часовые процедуры 3-4 раза в неделю). Программный гемодиализ остается основным видом заместительной почечной терапии во всем мире и в Азербайджане [1,2].

У пациентов терминальной стадией хронической болезнью почек наблюдается иммунологическое состояние, приводящее к нарушению иммунорезистентности и дисбалансу цитокиновой регуляции [3,4].

У больных на программном гемодиализе возникает цитокинемия, связанная с уремией, вследствие болезни почек 5 стадии (тХБП). Процедура заместительной почечной терапии выступает мощным провоспалительным стимулом, способствующим дальнейшему увеличению секреции цитокинов [2,3]. Средние концентрации большинства провоспалительных цитокинов у пациентов находящихся на программном гемодиализе в 7 раза выше, чем у здоровых лиц [5].

Цитокины являются основными медиаторами иммунного ответа и первыми реагируют на воспалительный процесс, их уровень в динамике лечения позволяет оценить эффективность проведенного лечения. Провоспалительные цитокины ИЛ – 1 β и ИЛ – 2 первыми реагируют на воздействие микробного фактора и защищают реакцию воспалительно-регуляторного распада, играя главную роль в развитии местного воспаления [6,7].

Гемодиализ инициирует воспалительную реакцию за счет влияния на клетки крови и модификации белков диализными мембранами. Это приводит к поддержанию хронического воспаления, что на фоне изменения

состояния иммунной системы может привести к выраженному дисбалансу состояния цитокиновой сети [3,8].

У больных тХБП на фоне гемодиализного лечения и иммунодефицитного состояния основного заболевания отмечается плохая гигиена полости рта, что является фактором риска развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта. При гингивите и пародонтите в полости рта происходят выраженные изменения, связанные с нарушением местных защитных механизмов, что приводит к развитию воспалительных процессов [9]. Под влиянием зубного налета и микробной пленки происходит активация иммунных клеток, что отражается в повышении их способности синтезировать и секретировать ИЛ – 1 β и ИЛ – 2 [9,10].

ЦЕЛЬ исследования – определить уровни ИЛ – 1 β и ИЛ – 2 в слюне при катаральном гингивите у больных тХБП и СД-2 типа и исследовать их динамику в результате локальной иммунокоррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обследование и лечение 24 больных тХБП и СД-2 типа, находящихся на программном гемодиализе в Республиканской клинической урологической больнице имени Академика М.Д.Джавад-заде. Гемодиализ осуществлялся на аппарате "искусственная почка" фирмы Fresenius (Германия) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Гипокоагуляция на диализе осуществлялась введением гепарина.

Проведен анализ медицинских документов больных тХБП и СД-2 типа – 36 историй болезни, по которым определено общее состояние здоровья. При осмотре у 12 пациентов в полости рта было более 10 удален-

ных зубов, в результате заболеваний пародонта. Эти больные были исключены из наших исследований.

Для изучения стадии компенсации углеводного обмена проведено исследование определения гликированного гемоглобина (HbA1c). В состоянии компенсации и субкомпенсации (HbA1c до 7.0%) находились 41.7% больных и в стадии декомпенсации (HbA1c более 7.0%)-58.3% больных.

Всем пациентам проведена базисная терапия с включением профессиональной гигиены полости рта и назначено полоскание растворами Трахисан- (Alpen Pharma- Germany) в течение 15 дней и Стомангинол (HerbaFlora- Азербайджан) в течение следующих 15 дней). Оба ополаскивателя использовались в виде ротовых ванночек 3-4 раза в день, а в некоторых случаях Трахисан назначался в виде рассасывающих 5-6 таблеток в сутки в течение этого же периода. В состав Трахисана входят- Хлоргексидин биглюконат и Лидокаин, а в состав Стомангинола-мятный экстракт, экстракт календулы, экстракт шалфея. Оба препарата рекомендовали использовать после приема пищи.

Трахисан представляет собой комбинацию в одном препарате противовоспалительных и обезболивающих компонентов – лидокаина и противомикробный компонент – хлоргексидин биглюконат. Хлоргексидин биглюконат – антисептик широкого спектра действия активен в отношении вегетативной грамположительных и грамотрицательных микробов, дрожжей, дерматофитов.

Стомангинол- природный антисептик полости рта. В его состав входят: мятный экстракт, экстракт календулы, экстракт шалфея, глицерин и очищенная вода. Препарат обладает антибактериальным, противовоспалительным и обезболивающим эффектами в полости рта, устраняет неприятный запах изо рта, препятствует образованию зубного налета и зубного камня на зубах.

Пациенты тХБП и СД-2 типа распределены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первую группу (контрольную) составили 10 пациентов, которым проводилась базисная терапия. Во 2 группу (n=14) вошли пациенты, которым кроме базисной-терапии проводилась локальная иммунокор-

рекция в виде аппликаций стимулированными аутолейкоцитами. По разработанной методике аппликация на тонкой марлевой салфетке апплицировали на поверхность десен на 1 час за 1 час до приема пищи.

Средний возраст больных в 1-ой группе составил $62.5\% \pm 2.5$ года (минимальный – 48, максимальный-75 лет). В 1-ой группе мужчин было 5 (50%), женщин 5 (50%). Давность гемодиализного лечения в 1-ой группе в среднем составила 6.0 ± 1.0 лет (минимальный - 1, максимальный- 13). В 1-ой группе давность гемодиализного лечения до 3 лет составили 1 (10%), от 3 до 5 лет- 3 (30%) и более 5 лет- 6 (60%) больных. Во 2-ой группе (n=14) возраст больных в среднем составил 62.6 ± 2.5 лет (минимальный - 46, максимальный- 79). Из них женщин было 9 (64.2%) и мужчин 5 (35.8%). Давность заболевания 2.9 ± 0.4 лет (минимальный- 1 год, максимальный-5 лет). Во 2-ой группе давность гемодиализного лечения до 3 лет составила 6 (42.9%) больных, от 3 до 5 лет - 5 (35.7%) и больше 5 лет -3 (21.4%) больных.

Всем пациентам, включенным в исследование были определены состояние твердых тканей зубов по индексу КПУ (кариес, пломба, удаленные), тканей пародонта по индексу РМА (папиллярно- маргинально- альвеолярный- Parma, 1960) и индексэффективности гигиены полости рта по индексу РНР- (Podshadley A.G., Haley P., 1968).

Забор нестимулированной слюны проводили до и через 1 месяц после проведения профессиональной гигиены, использования антибактериальных ополаскивателей (1 группа), и локальной иммунокоррекции (2 группа). Образцы слюны собирали в первой половине дня до начала сеанса гемодиализа. Непосредственно перед сбором слюны пациентам рекомендовали прополоскать полость рта теплой водой. Образцы слюны были профильтрованы через 3 слоя марли, затем слюну центрифугировали и надосадочный слой немедленно замораживали при $t = -20^{\circ}\text{C}$ в микропробирках типа "Эппендорф". Замораживание производили в день проведения анализа. Измерение цитокинов ИЛ- 1 β и ИЛ- 2 в слюне проводили иммуноферментным анализом (ИФА) набором реагентов

Вектор-Бест (Новосибирск) на анализаторе BioScreenMS-500.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением медицинских программных средств Microsoft Excel 2007 г. Полученный цифровой материал представлен в виде средней арифметической величины (M), ошибки средней величины (m). На основании критерия U (Вилкоксона-Манна-Уитни) между группами рассчитывали вероятность различий (P). Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$, высокодостоверными при $P \leq 0,01$ и недостоверными при $P > 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ жалоб пациентов

при расспросе и клинические симптомы, выявленные при осмотре позволили получить данные, представленные на рисунке 1. Большинство больных жаловались на сухость в полости рта, ксеростомия (75%), на неприятный запах изо рта, галитоз (66.7%), на кровоточивость десен при чистке зубов (70.8%), Жалобы на боли от различных раздражителей предъявляли (58.3%) больных. При осмотре отечность слизистой оболочки полости рта выявлена в 100% случаев, гиперемия десен в 62.5%, неудовлетворительный уровень гигиены в 79.2% больных.

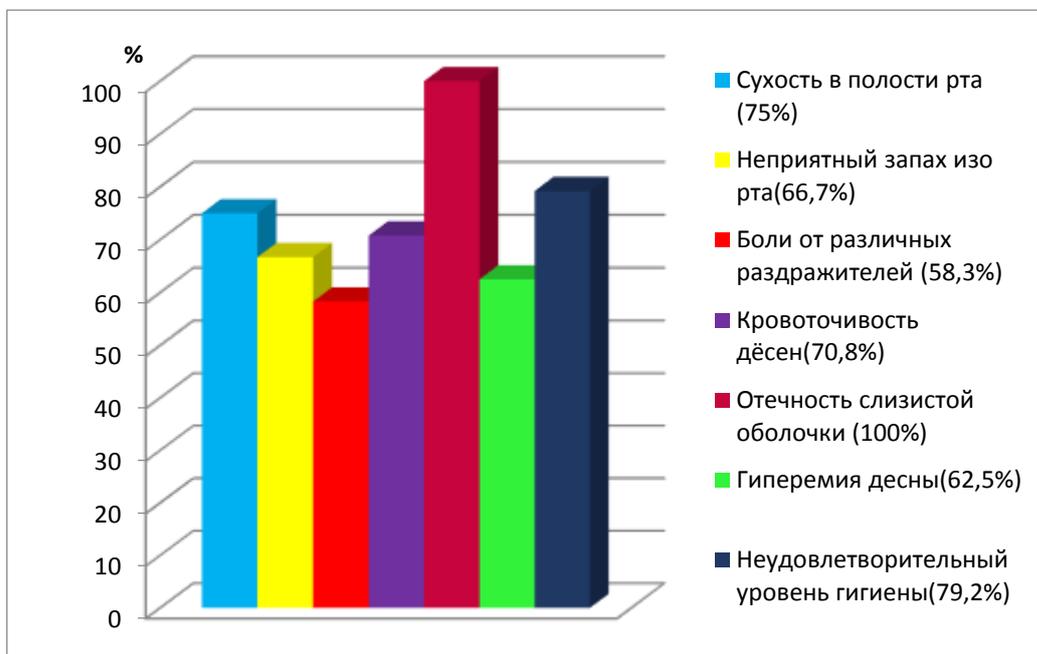


Рис. 1 Комплексные жалобы симптомов поражения полости рта у больных катаральным гингивитом

Проведенные исследования твердых тканей зубов, гигиенического состояния полости рта, тканей пародонта и уровня интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-2 в слюне у больных тХБП и СД-2 типа выявили наличие значимых изменений. В результате комплексного стоматологического обследования установлена поражаемость зубов кариесом. В 1-ой группе индекс КПУ в среднем составил 14.3 ± 1.7 , во 2-ой группе - 12.4 ± 1.3 . В 60% случаев кариозные полости в 1-ой группе локализовались в пришеечной области, во 2-ой группе в 35.7% случаев. У обследуемых больных отмечалась неудовлетворительная

гигиена полости рта, в 1-ой группе индекс РНР составил 32.3 ± 4.1 , во 2-ой группе - 2.62 ± 3.1 .

Составляющие индексы гигиены свидетельствовали о значительном количестве зубного налета и зубного камня. Уровень гигиены полости рта оценен как удовлетворительный у 40% больных в 1-ой группе и у 85.7% во 2-ой группе. Неудовлетворительная гигиена выявлена у 50% больных в 1-ой группе и у 34.2% во 2-ой группе. Уровень гигиены в обследуемых группах был плохой, поэтому увеличивается и показатель РМА,

свидетельствующий о хроническом воспалительном процессе (таблица 1).

Таблица 1. Индексная оценка состояния полости рта у больных катаральным гингивитом тХБП и СД- 2 типа в динамике лечения (M±m)

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	Через 1 месяц после лечения	До лечения	Через 1 месяц после лечения
КПУ	13.7±1.8	14.3±1.7	12.4±1.3	12.2±1.1
Компонент "К"	2.4±0.5	1.5±0.3	2.9±0.4	1.0±0.3*
Компонент "П"	3.4±0.3	4.8±0.4*	2.9±0.5	4.1±0.8
Компонент "У"	7.9±1.8	8.5±1.7	5.9±1.4	6.6±1.4
РНР	1.8±0.3	1.6±0.2	1.6±0.2	1.3±0.1
РМА (%)	32.3±4.1	30.8±1.4	26.2±3.1	25.2±2.7**

Примечание: * - статистическая достоверность различий данных до и после лечения; ** - статистическая достоверность различий между группами после лечения

Результаты исследований уровней изучаемых цитокинов слюны представлены на рисунке 2. Анализ уровня ИЛ-1β в ротовой жидкости до лечения выявил достоверное его повышение в обеих группах больных с катаральным гингивитом по сравнению со здоровыми. Содержание ИЛ-1β в ротовой жидкости у больных контрольной группы (60.5±3.8 пг/мл) и основной группе (61.2±2.7 пг/мл), что было в 1.4 и 1.5 раз выше, чем у лиц со здоровым пародонтом (42.2±5.6 пг/мл), что согласуется с данными литературы о характерном для ИЛ-1β росте при раз-

витии воспалительного процесса в пародонте [12].

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ – 2 в ротовой жидкости больных контрольной и основной групп было также достоверно выше содержания ИЛ-2 относительно практически здоровых. Уровень ИЛ-2 в ротовой жидкости до лечения у больных контрольной группы (24.8±1.4) был в 1.6 раз выше уровня ИЛ-2 относительно данных у здоровых лиц (13.6±2.9). Уровень ИЛ-2 у больных основной группы (24.6±1.1) был в 1.5 раза выше, чем у здоровых.

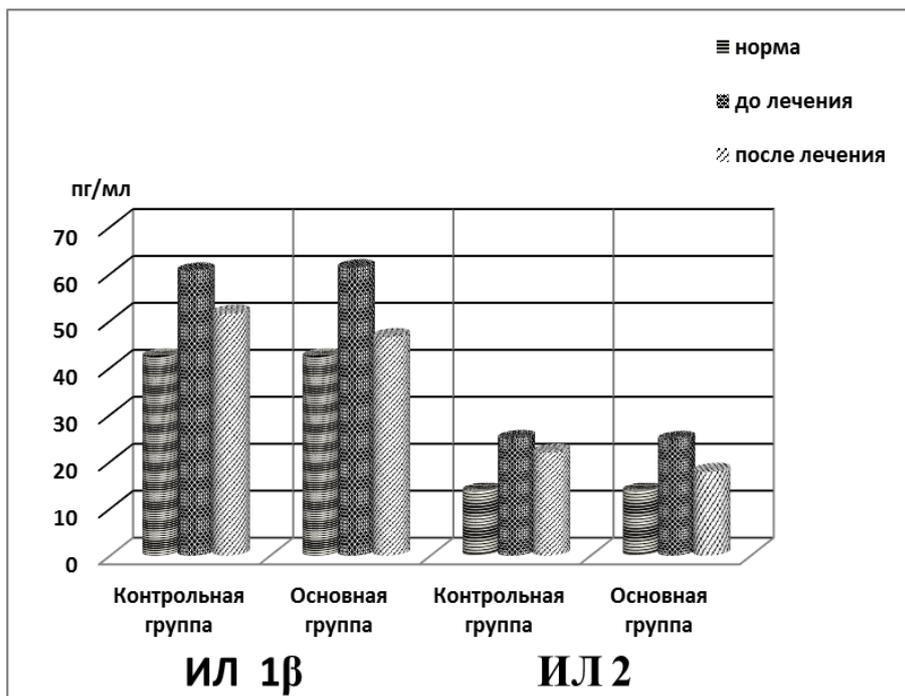


Рис. 2 Содержания ИЛ – 1β и ИЛ – 2 (пг/мл) в слюне у больных катаральным гингивитом с тХБП и СД-2 типа в динамике лечения

После лечения у 30% больных в 1-ой группе и у 14.2% во 2-ой группе отмечалось незначительное воспаление, характеризующееся легкой гиперемией, отеком маргинального края десен и межзубных сосочков, кровоточивость. Индекс РМА в 1-ой группе составил $30.8 \pm 1.4\%$, во 2-ой группе $25.2 \pm 2.7\%$ ($p < 0.05$), индекс РНР 1.6 ± 0.2 и 1.3 ± 0.1 соответственно, что свидетельствовало об улучшении гигиенического состояния и снижения воспаления в тканях пародонта.

Улучшение клинических проявлений воспалительных изменений в пародонте, сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинов. На фоне различных методов лечения в контрольной и основных группах было достигнуто снижение в ротовой жидкости уровней ИЛ-1 β и ИЛ-2. Однако, степень достигнутых изменений цитокинов в исследуемых группах была неодинаковой.

Анализ полученных результатов показал, что снижение ИЛ-1 β в контрольной и основной группах не достиг уровня данного показателя у здоровых лиц с интактным пародонтом. Исследования показали, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных, достоверно различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снижался в основной группе. После профессиональной гигиены и полосканий полости рта в контрольной группе наблюдалось снижение ИЛ-1 β . Уровень ИЛ-1 β снизился в 1.2 раз относительно данных до лечения и составил 51.5 ± 1.4 пг/мл. В основной группе после базисного лечения и локальной иммунокоррекции уровень ИЛ-1 β снизился в 1.3 раз относительно данных до лечения и в среднем составил 46.5 ± 1.3 пг/мл. Достигнутый уровень ИЛ-1 β в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0.05$) и приближался к данным у лиц с интактным пародонтом, ввиду чего статистически устойчивой достоверности различий выявлено не было.

Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ИЛ-2 в ротовой жидкости у пациентов с катаральным гингивитом после различных подходов

в лечении. Наиболее выраженно снизился уровень ИЛ-2 у больных, которым в комплексном лечении катарального гингивита были использованы аппликации стимулированными аутолейкоцитами. Достигнутый уровень ИЛ-2 у пациентов основной группы, статистически недостоверно отличался от показателей у пациентов с интактным пародонтом. Уровень ИЛ-2 был достоверно снижен также и по отношению данных в контрольной группе, но это снижение было статистически не значимо ($p > 0.05$).

Таким образом, результаты исследования подтвердили эффективность комплексного лечения катарального гингивита методом локальной иммунокоррекции. Предлагаемое комплексное лечение позволило снизить воспаление в тканях пародонта и можно предположить, что использование методов локальной иммунокоррекции станет основой для предупреждения прогрессирования воспалительных изменений в тканях пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев Ф.Г., Гусейнов Х.М. Служба гемодиализа в Азербайджанской республике // Казанский медицинский журнал 2015, N4, с.578-580.
2. Гумелевская О.П., Вахания К.П., Ратина Н.С. Особенности цитокинового профиля пациентов с рецидивирующими тромбозами артериовенозных фистул, получающих программный гемодиализ. // Вестник ВолгГМУ, 2014, N1, с.56-58
3. Вахания К.П. Комплексная лабораторная оценка факторов риска тромбозов сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014, 23 с.
4. Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Патофизиологические аспекты изменения и коррекции врожденного им-та при хронической почечной недостаточности // Современные проблемы науки и образования, 2013, N5, с.24-27
5. Рагимова Р.Р., Азизова Г.И., Эфендиева А.М. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности // Цитокины и воспаление, 2009, N4, с.25-28

6. Зверев В.В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М. ГЭОТАР- Медиа, 2014. Т.1, 448 с.

7. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство / Под ред. проф. В.В.Долгова, проф. В.В.Меньшикова. М.: ГЭОТАР- Медиа. 2013, 808 с.

8. Крышень К.Л., Гусева С.И., Тесакова С.В. Оценка противовоспалительного действия лекарственных препаратов на основе шалфея // Цитокины и воспаление, 2009, N4, с.21-24

9. Самойлов К.О. Особенности биоцидности нейтрофилов периферической крови и ротовой жидкости у больных хроническим пародонтитом // Институт стоматологии, 2009, Т.2, N43, с.23-26

10. Струк В.И., Ватаманюк Н.В. Показатели цитокиновой системы как маркеры доклинической стадии генерализованного пародонтита у больных катаральным гингивитом. // Вестник стоматологии, 2014, N3, с.35-38

11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета statistica. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012, 384с.

12. Грудянов А.И., Киченко С.М., Максва. Динамика концентрации цитокинов в раневом инфильтрате пародонтального кармана при лечении эндодонто-пародонтальных

поражений // Фарматека. Стоматология, 2014, N3, с.24-26.

SUMMARY

Dynamic of IL-1 β and IL-2 interleykynes in saliva among the patients with cattarhal gingivitis of chronic renal disease and second type dyabetes during local immunocorrection of oral cavity

J.A.Babayev, S.Z.Aliyev, L.M.Ahmedova, G.K.Haciyeva, Sh.M.Rahimova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors' named after A.Aliyev, Baku

By the purpose of evaluation of local immunocorrection efficiency during the treatment of cattarhal gingivitis clinical research with participation of 24 patients with tXRD and 2-nd type dyabetes was conducted. In control group after professional hygiene patients used conditioners Trachisan and Stomanginol. In basic group along with this was used local immunocorrection. In both groups 1 month later after treatment was indicated decrease of PMA and PHP indexes and levels of IL-1 β and IL-2. Along with this, statically significant difference received according to data of dental index PMA and IL-1 β between groups, that points about efficiency of conducted complex therapy.

Поступила: 05.11.2016

Эффективность интерферонотерапии у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Гараева С.З., Гулиев Н.Д.

Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджанский медицинский университет, Кафедра детских болезней II лечебно-профилактического факультета, г.Баку

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) представляет собой актуальную проблему для современной перинатологии и педиатрии в целом. Плацентарная недостаточность, будучи причиной задержки внутриутробного развития, является фактором риска развития иммунодефицитных состояний в фетоплацентарном комплексе и, соответ-

ственно, у плода и новорожденного [1,5,6]. Одним из основных компонентов врожденного иммунитета является продукция интерферонов, которая определяет важнейшую роль иммунной системы в противовоспалительной и противоинфекционной последовательности цитокинов. Выявляемые изменения системы интерферона помогают в выбо-

ре оптимальных подходов при проведении диагностических, терапевтических и прогностических мероприятий при патологических состояниях различной этиологии.

Функциональный уровень системы интерферона диагностируется определением интерферонового статуса по различным показателям. Интерферон гамма является стимулятором Т-лимфоцитов, макрофагов и НК-клеток, т.е. активирует клеточное звено иммунитета. Интерферон альфа, в свою очередь, участвует в активации В-лимфоцитов, являющийся важным функциональным составляющим гуморального иммунитета [2,3,4]. В литературе имеются немногочисленные и противоречивые сведения о состоянии системы интерферона (*IFN*) у новорожденных и грудных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Поэтому актуальными являются уточнения программы индивидуальной иммуотропной терапии, основанные на данных о состоянии интерферонового статуса новорожденного ребенка.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность иммунобиологического препарата, содержащего интерферон-альфа-2b, в коррекции интерферонового статуса при врожденных внутриклеточных инфекциях новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились новорожденные с ЗВУР, у которых диагностированы тяжелые формы инфекционно-воспалительных заболеваний. Новорожденные дети были разделены на следующие группы: основная группа – 38 доношенных новорожденных детей с ЗВУР, получавшие в составе комплексного лечения препарат Генферон Лайт; группа сравнения – 38 доношенных новорожденных детей с ЗВУР, не получавшие препарат Генферон Лайт; контрольная группа – 14 детей, родившихся с нормальными антропометрическими показателями. В основной группе 20 детей были с асимметричным вариантом и 18 детей с симметричным вариантом ЗВУР. Дети обеих подгрупп с ЗВУР были сопоставимы по основным параметрам – гестационному возрасту, антропометрическим данным, состоянию при рождении и в динамике, виду

и форме патологии. Клинические исследования проводились на базе Научно-Исследовательского Института Педиатрии им.К.Фараджевой.

В наших исследованиях мы изучали интерфероновый статус по параметрам рецепторов ИФН- α и ИФН- γ на лимфоцитах: уровень лимфоцитарных интерферонов альфа (ИФН- α) и гамма (ИФН- γ). У всех обследуемых детей уровни интерферонов определялись в первые 10 дней жизни и в возрасте 1 месяц. Концентрации α -IFN и γ -IFN в сыворотке крови определялись с использованием набора реагентов «alfa-interferon – IFA-BEST» и «gamma-interferon – IFA-BEST» (Vektor-Best, RF) методом трехступенчатого твердофазного иммуоферментного анализа типа «сэндвич» на первой неделе жизни и на 30 сутки жизни.

Лечение проводилось препаратом Генферон Лайт (интерферон-альфа-2b) в дозе 150 000 МЕ ректально 2 раза в день в течение 10 дней. Эффективность лечения оценивалась на основании клинических и лабораторных данных.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики при помощи программного обеспечения MS Excel-2010. Различия считались статистически значимыми при значении уровня различий сравниваемых величин $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. При исследовании интерферонового статуса выявлено, что до начала лечения уровень интерферона альфа в основной группе составляет $11,0 \pm 0,7$ пг/мл, в контрольной группе – $10,3 \pm 0,8$ пг/мл, в группе сравнения – $10,6 \pm 0,5$ пг/мл. Статистически достоверной разницы между этими показателями не выявлено. Тогда как после лечения эти данные сильно различаются (табл.1 и 2).

В возрасте 1 месяц в контрольной группе содержание интерферона альфа было $19,7 \pm 1,1$ пг/мл. У детей с ЗВУР группы сравнения в этом возрасте уровень интерферона альфа равнялся $29,3 \pm 2,3$ пг/мл ($p < 0,05$). Тогда как у детей с ЗВУР на фоне лечения препаратом интерферон-альфа-2b отмечались более низкие показатели уровня интерферона альфа – $16,8 \pm 1,5$ пг/мл, что статистически недостоверны с показателями контрольной

группы. Показатели интерферона альфа у детей во всех группах обследования в возрасте 1 месяца статистически отличались от исходных показателей при рождении ($p_0 < 0,001$).

Таблица 1. Показатели интерферонового статуса у детей с ЗВУР, получавших препарат интерферон-альфа-2b

Показатели		Основная группа (n=38)	Варианты ЗВУР		Контрольная группа (n=14)
			Асимметричный (n=20)	Симметричный (n=18)	
α IFN, пг/мл	0-10 дней жизни	11,0±0,7 (5,6-23,6)	10,1±1,0 (5,6-20)	12,0±0,9 (5,7-23,6)	10,3±0,8 (5,4-16,2)
	1 месяц жизни	16,8±1,5 (5,6-44,2) ^^&&&	14,3±1,5 (6,5-32,4) ^*&&&	19,6±2,7 (5,6-44,2) ^&&	19,7±1,1 (11,8-28,6) ^^
γ IFN, пг/мл	0-10 дней жизни	12,9±0,8 (5,9-25,9) ***	12,5±1,4 (5,9 – 25,9) **	13,3±0,7 (8,1 – 17,3) ***	6,5±0,6 (1,2 – 9,6)
	1 месяц жизни	25,5±2,4 (4,6-48,5) ^^^***&&	21,9±3,7 (4,6-48,5) ^&&	29,5±2,9 (6,9-45,7) ^^^***&&	10,8±0,9 (3,5-15,9) ^^

Прим.: статистически значимая разница с показателями: 1.исхода: ^- $p_0 < 0,05$; ^^ - $p_0 < 0,01$; ^^^ - $p_0 < 0,001$ 2.контроля: *- $p_k < 0,05$; ** - $p_k < 0,01$; ***- $p < 0,001$; 2.группы асимметричной ЗВУР: #- $p_2 < 0,05$; ##- $p_2 < 0,01$; ###- $p_2 < 0,001$; группы сравнения: &- $p_b < 0,05$; &&- $p_b < 0,01$; &&&- $p_b < 0,001$

Среди детей группы сравнения в группе с симметричным вариантом ЗВУР содержание интерферона альфа в первую неделю жизни был достоверно больше, чем при асимметричном варианте- 11,7±0,7 пг/мл и 9,6±0,8 пг/мл соответственно ($p_2 < 0,05$). В основной группе при симметричном и асимметричном вариантах исходные показатели интерферона альфа статистически не различались - 12,0±0,9 пг/мл и 10,1±1,0 пг/мл. А в возрасте 1 месяц у этих детей отмечаются значительные различия, так, в группе сравнения уровень α IFN был при асимметричном варианте 23,5±2,2 пг/мл, при симметричном - 35,8±3,8 пг/мл ($p_2 < 0,01$). В основной группе детей после лечения препаратом интерферон-альфа-2b уровень изучаемого показателя имел более низкие значения: при асимметричном варианте - 14,3±1,5 пг/мл, при симметричном варианте- 19,6±2,7 пг/мл. Статистически достоверная разница этих значений с группой сравнения составляла $p < 0,01$.

Показатели уровня интерферона гамма в контрольной группе здоровых детей при рождении статистически различались от основной групп и группы сравнения - $p_k < 0,001$. В возрасте 1 месяц уровень интерферона гамма достоверно повышался в кон-

трольной группе детей до 10,8±0,9 пг/мл, в группе сравнения- до 37,5±2,6 пг/мл, в основной группе детей после лечения- до 25,5±2,4 пг/мл ($p_0 < 0,001$). Высокий уровень интерферона гамма у детей с ЗВУР в основной группе и группе сравнения имел достоверное различие с контрольной группой - $p_k < 0,001$. После проведенного лечения в основной группе показатели интерферона гамма статистически достоверно отличались от группы сравнения - $p < 0,01$. Содержание интерферона гамма в первую неделю жизни в основной группе новорожденных детей с симметричным и асимметричным вариантом ЗВУР практически не отличалось от параметров группы сравнения, но показатели обеих групп клинических вариантов ЗВУР имели достоверное различие с контрольной группой ($p_k < 0,001$). В группе сравнения у детей с асимметричным вариантом уровень интерферона гамма составлял 12,8±1,7 пг/мл, с симметричным вариантом - 13,4±0,8 пг/мл, в основной группе- 12,5±1,4 пг/мл и 13,3±0,7 пг/мл соответственно. В месячном возрасте в группе сравнения уровень интерферона гамма составил при асимметричном варианте - 32,5±3,4 пг/мл, при симметричном варианте - 43,1±3,8 пг/мл. В основной группе на фоне

лечения наблюдаем достоверно отличающиеся от группы сравнения показатели, так у детей с асимметричным вариантом –

21,9±3,7 пг/мл ($p_b < 0,05$), с симметричным вариантом - 29,5±2,9 пг/мл ($p_b < 0,01$).

Таблица 2. Показатели интерферонов статуса у детей с ЗВУР, не получавших препарат интерферон-альфа-2b

Показатели		Группа сравнения (n=38)	Варианты ЗВУР		Контрольная группа (n=14)
			Асимметричный (n=20)	Симметричный (n=18)	
αIFN, пг/мл	0-10 дней жизни	10,6±0,5 (5,4 – 16,2)	9,6±0,8 (5,4 – 16,2)	11,7±0,7 (6,5 – 15,7) #	10,3±0,8 (5,4 – 16,2)
	1 мес жизни	29,3±2,3 (7,8 – 64,1) *^^^	23,5±2,2 (7,8 – 42,2) ^^^	35,8±3,8 (12,6 – 64,1) ***^^^##	19,7±1,1 (11,8 – 28,6) ^^^
γIFN, пг/мл.	0-10 дней жизни	13,1±1,0 (3,4 – 34,6) ***	12,8±1,7 (3,4 – 34,6) **	13,4±0,8 (4,5 – 17,6) ***	6,5±0,6 (1,2 – 9,6)
	1 мес жизни	37,5±2,6 (7,5 – 75,4) ***^^^	32,5±3,4 (7,5 – 57,5) * **^^^	43,1±3,8 (24,4 – 75,4) ***^^^#	10,8±0,9 (3,5 – 15,9) ^^^

Прим.: статистически значимая разница с показателями: 1.исхода: ^- $p_0 < 0,05$; ^^- $p_0 < 0,01$; ^^ - $p_0 < 0,001$; 2.контроля: *- $p_k < 0,05$; **- $p_k < 0,01$; ***- $p_k < 0,001$; 3.группы асимметричной ЗВУР: # - $p_2 < 0,05$; ##- $p_2 < 0,01$; ###- $p_2 < 0,001$

На фоне лечения препаратом интерферон-альфа-2b отмечались достоверно более низкие показатели γIFN у детей с ЗВУР, получавших препарат ИФН α -2b в целях коррекции интерферонов статуса, в сравнении с детьми с ЗВУР, не получавших препарат ИФН α -2b. Использование суппозитарных форм препарата интерферон-альфа-2b максимально сокращает побочные действия интерферонотерапии, показывает клинический и иммунологический эффект.

Сравнительная оценка показателей интерферонов альфа и гамма в динамике показало достоверное повышение показателей после лечения в сравнении с исходными показателями. Уровень интерферона гамма в группе детей с задержкой внутриутробного развития достоверно отличался от контрольной группы.

Итак, у новорожденных с ЗВУР наблюдается достоверно более высокая способность лейкоцитов к продукции гамма-интерферона и очень низкая к продукции альфа-интерферона.

Значительная активация гамма-интерферона является, по-видимому, отражением внутриутробной антигенной стимуляции под влиянием неблагоприятных факторов, воздействующих на плод, и указывает на достаточно высокие компенсаторные возможности иммунной защиты у этих детей. γIFN может являться иммунорегулятором, способным вовлекаться в клональную экспансию и эффекторные функции Th2 клеток. Высокая степень продукции γIFN ингибирует пролиферацию Th2 клонов, свидетельствующий об основной патогенетической направленности гуморального иммунитета. Повышенная способность к продукции γIFN при высоком уровне неонатальной заболеваемости у детей с ЗВУР подтверждает ключевую противои инфекционную функцию γIFN в иммунном статусе новорожденного.

Итак, мониторинг показателей αIFN и γIFN у детей с ЗВУР может являться обоснованием тактики иммунокоррекции в первый месяц жизни. Наши исследования показали положительный эффект препарата интерферон-альфа-2b на процесс интерфероногенеза

и показатели гуморального иммунитета. Предложенный нами метод иммунокоррекции позволяет улучшить эффект проводимой базисной терапии постнатальных осложнений у детей с ЗВУР.

Таким образом, исследование параметров интерферонового статуса периферической крови у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития дают основания к проведению иммуотропной

ЛИТЕРАТУРА

1. Ожегов А.М., Петрова И.Н., Трубачев Е.А. Особенности адаптации в грудном возрасте детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Лечение и профилактика, 2013.-N 1.-С.19-25.
2. Сельков С.А., Королёва Л.И., Тишков А.В., Аникин В.Б., Хромов-Борисов Н.Н. Применение современных статистических методов для оценки взаимосвязи интерферонового статуса здорового новорожденного и его матери. Инфекция и иммунитет. 2011, Т.1, №4, с.331-340
3. Шамшева О.В., Полеско И.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями. Детские инфекции. 2014.-N 2.-С.43-47.
4. Fritz M, Vats K, Goyal RK. Neonatal lupus and IUGR following alpha-interferon therapy during pregnancy. J Perinatol. 2005 Aug; 25(8): 552-4.
5. Raghupathy Raj, al-Azemi Majedah, and Azizieh Fawaz. Intrauterine Growth Restriction: Cytokine Profiles of Trophoblast Antigen-Stimulated Maternal Lymphocytes. Clinical and Developmental Immunology. Volume 2012 (2012), articles ID 734865, 10pages
6. Angelica D, Giovanni O, Vassilios F. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. J Maternal-Fetal Neonatal Med. 2012;25(S5):13–

терапии. Применение препарата Генферон Лайт в комплексе лечения тяжелых форм инфекции в неонатальном периоде позволяет сократить длительность антибиотикотерапии, а также уменьшить возможность хронизации процесса, реализации сепсиса. При этом выявляется не только более быстрое разрешение патологического очага, но и более полная элиминация возбудителя.

SUMMARY

The efficiency IFN treatment in newborns with intrauterine growth restriction

C.Z. Garayeva, N.J. Guliyev

Azerbaijan Medical University, department of children diseases, department of biochemistry

The article assesses the effectiveness of immunobiological drugs containing interferon alpha-2b, interferon status correction in newborns with intrauterine growth restriction (IUGR). For this purpose were examined 76 newborns with IUGR term, who diagnosed severe forms of infectious and inflammatory diseases. Babies with IUGR observed a significantly higher ability of leukocytes to produce interferon gamma and very low to the production of alpha-interferon. Monitoring indicators α IFN and γ IFN of newborn with IUGR may be justification for tactics immune in the first month of life. Our studies have shown a positive effect of the drug interferon-alpha-2b interferon in the process, which can improve the effect of ongoing basic treatment of postnatal complications in newborn with IUGR.

Поступила: 18.11.2016

К проблеме микст-инфекций, включая некультивируемые формы патогенов, и современные подходы к лабораторной диагностике и лечению острых кишечных инфекций

М.А. Раджабов¹, Ф.Э.Садыхова², А.Э.Али-заде³, Ш.Ш. Байрамова³, Э.М.Бабаева⁴
Республиканский Диагностический Центр, Баку¹; АзГИУВ
Им.А.Алиева², Институт Геологии и Геофизики АН Азербайджана³; Intertek, Баку⁴

Несмотря на высокие достижения медицинской науки в настоящем следует отметить возрастающую значимость проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ), что обусловлено не только широкой распространенностью данной патологии, но и ее тяжелыми последствиями [15].

Кроме того, сложность проблемы характеризуется многофакторностью данного положения, а именно: установленностью факта изменчивости микроорганизмов, в целом, и, особо, кишечной группы патогенов с образованием и широким распространением «атипичных» штаммов [1,2,3,4] и формированием резистентных штаммов [16].

Далее, установлен факт присутствия в организме человека «некультивируемых форм микроорганизмов» [5,6,7] с возможностью их активации и формирования патогенных бактерий в организме хозяина под действием цитокинов [8].

Имеются данные о «покоящихся» клетках с возможностью их рекультивации [9].

К отмеченному следует добавить, что в последние годы выявлен факт этиологической значимости новых ранее неизвестных групп и видов микроорганизмов, ранее рассматриваемых в качестве сапрофитов или комменсалов, способных вызывать разнообразные клинические проявления, нередко со смертельным исходом [10,11,12].

Резко увеличилось число заболеваний смешанной этиологии (микст-инфекции), что особо затрудняет вопрос об этиологической значимости того или иного выделенного штамма.

Так, *Kl. pneumoniae* вызывает воспаление легких, а в некоторых случаях бактерия пневмонии вызывает менингит, аппендицит,

пиемию, мастоидит, цистит, встречается в качестве возбудителя воспалительных процессов при смешанной инфекции [10,12].

Вместе с тем, они встречаются в составе микробных биоценозов в организме человека и животных (кишечник).

Протей (триба *Proteae*) является возбудителем пищевых токсикоинфекций, а в ассоциациях с другими грамотрицательными бактериями (*E. coli*, *Pseudomonas*), стафилококками или стрептококками, а также с анаэробными клостридиями осложняет течение гнойной и анаэробной инфекции.

Следует добавить, что относительно недавние исследования выявили, что микрофлора кишечника включает 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 (62%) являются абсолютно новыми. При этом, 80% (195 из 244) новых, ранее неизвестных таксономических групп, относятся к микроорганизмам, не растущим на питательных средах при выращивании их как в аэробных, так и анаэробных условиях. Это, так называемые некультивируемые патогены или «покоящиеся», что, возможно, составляет микст-инфекцию.

Вышеотмеченное, естественно, является затруднительным фактом при диагностике того или иного инфекционного процесса.

На основе собственных бактериологических исследований на базе Республиканского Диагностического Центра нами получены данные о динамике движения заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) по Республике и выявлен довольно значимый процент ОКИ неустановленной этиологии при применении классических бактериологических методов исследования с установлением микст-инфекции в 4,4% случаев в

следующих сочетаниях: *Kleb. pn* + *Proteus mirabilis*, *Yer. enteroc.* + *PSt* (*pseudotuberculosis*).

Но, следует отметить, что ОКИ неустановленной этиологии, возможно, говорит о наличии «некультивируемых» патогенов в составе нативного материала от больных ОКИ и составляет его «некультивируемую» форму, что следует расценивать, возможно, и как микст-инфекцию.

К проблеме изменчивости микроорганизмов следует отметить значимый ряд исследований [25,26,27,28,29] и выявленный нами факт формирования резистентных форм патогенов, выделяемых от больных ОКИ различных возрастных групп: от 0 до 80 и более лет с применением метода *BD Phoenix System User's Manual* [21] (таблица 1).

Таблица 1. Спектр резистентных штаммов энтеробактерий при острых кишечных инфекциях (ОКИ), выявленных в период 2012-2015 гг

Годы наблюдения	Общее кол-во исследованных проб	Название микроорганизмов	Кол-во полож. проб	%	Кол-во резистентных штаммов	%
2012-2013	349	<i>Kl. pneumoniae</i>	19	5,4	-	-
		<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,2	-	-
		<i>Ps. aeruginosa</i>	3	0,8	-	-
2014	1679	<i>Kl. pneumoniae</i>	69	4,1	8	11,5
		<i>Proteus mirabilis</i>	17	1,0	-	-
		<i>Ps. aeruginosa</i>	7	0,2	1	14,2
2015	1353	<i>Kl. pneumoniae</i>	52	1,2	17	32,6
		<i>Proteus mirabilis</i>	10	0,6	-	-
		<i>Ps. aeruginosa</i>	12	0,8	1	8,3
2012	40 сентябрь-декабрь	<i>E. coli</i>	5	10,5	-	-
2013	309 январь-декабрь	<i>E. coli</i>	23	7,4	-	-
2014	1679 январь-декабрь	<i>E. coli</i>	123	7,3	18	14,6
2015	1353	<i>E. coli</i>	87	6,5	8	9,0

Спектр резистентных штаммов был следующим: *Ps. aeruginosa* - 2 штамма, *Kl. pneumoniae* – 25 штаммов, *E.coli* – 26 штаммов в различные периоды исследования – 2012-2015 гг.

В этой связи, целью наших исследований было расширение спектра современных подходов к лабораторной диагностике и антибактериального скрининга антимикробных соединений.

Исходя из целевой установки наших исследований, были поставлены следующие задачи:

- апробирование применения современного метода детекции микроорганизмов – метода ионной хроматографии (ИХ) с более

широкими информационными возможностями относительно выявляемого спектра микроорганизмов в исследуемом материале;

- применение современных нанотехнологий: получение наночастиц исследуемых химических соединений с апробированием их антибактериальных возможностей относительно всей бактериальной флоры (микст-инфекции) в биопробе с применением метода ионной хроматографии (ИХ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве материала исследования (экспериментального) были нативные пробы от больных с ОКИ с исследованием классическими бактериологическими методами [5,9,13,14,19,20] на базе Республиканского Диагностического Центра

(г.Баку) и методом ионной хроматографии (ИХ) [17] на базе «Intertek».

Наноразмерные частицы антимиembroного соединения – цефтриаксона – получены в отделе «Геохимии нефти» Института Геологии и Геофизики АН Азербайджана с применением:

- Vibrator DDK-QM 945B
220/110 v.30 w 50Hz
Schutzart: P₂₁
Narva 9930 Brand – Esbisdort [22]

- Nanosizer Horiba – прибор, предназначенный для определения методом динамического рассеяния света (ДРС) размера частиц в диапазоне от 1 до 6000 нм с расчетом коэффициента диффузии [23]

- Параллельно с отмеченным была проведена гранулометрическая экспертиза частиц цефтриаксона с использованием электронной микроскопии (Jeol-40) в отделе «Аналитический Центр» Института Геологии и Геофизики АН Азербайджана [18].

Антибактериальный скрининг был проведен в эксперименте на модели антибиотика

цефтриаксона в наноформе с использованием метода ионной хроматографии при изучении нативной пробы от больных с ОКИ [17].

Результаты исследования.

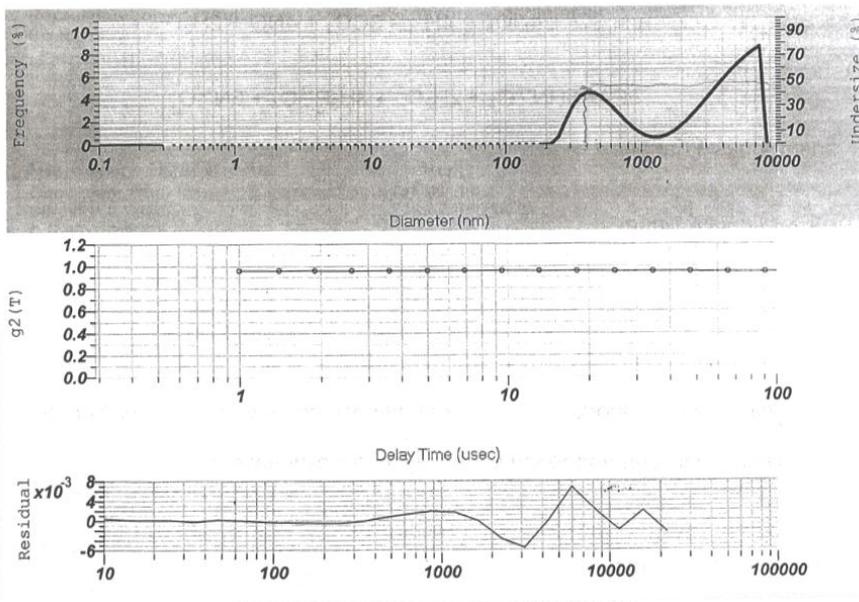
Результаты получения и измерения наночастиц цефтриаксона (антибиотик).

Были получены наночастицы цефтриаксона применением Vibrator-а DDK-QM 945B с последующим измерением полученных частиц 2-мя методами:

- методом ДРС – динамического рассеяния света с расчетом коэффициента диффузии.

Исследования размеров частиц в нанометровом диапазоне проводили методом динамического рассеяния света на наносайзере Horiba при температуре опыта : 20, 25, 30, 35⁰С и концентрации исследуемого вещества до 40%. Пробы готовились при следующем соотношении 18,15 – 18,18 мг препарата на 4 мл воды.

График 1



Цефтриаксон водный раствор.

При температуре опыта = 20⁰С, $\eta = 1,009$ mPa’s; Mean₁ = 481,2 нм, Mean₂ = 4514,7 нм, Geo Mean = 1913,1 нм, Mode₁ = 380,2 нм, frequency ~ 5%, Mode₂ = 6687,4 нм, frequency ~ 8%, Z-average ~ 3077,1 нм, K_{dif} = 1,399 x 10⁻¹³ m²/sec.

При температуре опыта = 35⁰С, $\eta = 0,721$ mPa’s; Mean = 4584,0 нм, Geo Mean = 4468,7 нм, Mode = 6721,0 нм, frequency ~ 18%, Z-average ~ 7770,8 нм, K_{dif} = 1,233 x 10⁻¹³ m²/sec. (графики 1,2).

Seftriakson после обработки на Vibrator DDR-GM Brand-Erbisdorf около минуты (графики 3,4,5).

При температуре опыта= 24,9⁰С, $\eta = 0,897$ mPa's; Mean₁= 3644,8 нм, Geo Mean= 3538,7 нм, Mode= 3403 нм, frequency~ 18%, frequency~ 8%, Z-average- 3901,9 нм, $K_{dif} = 1,389 \times 10^{-13}$ m²/sec.

При температуре опыта= 35,2⁰С, $\eta = 0,719$ mPa's; Mean= 775,0 нм, Geo Mean= 763,4 нм, Mode= 777,0 нм, frequency~ 25%, Z-average ~ 2348,2 нм, $K_{dif} = 8,263 \times 10^{-13}$ m²/sec.

График 2

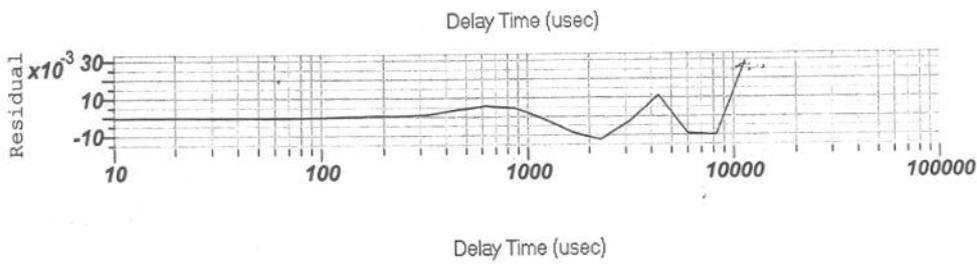
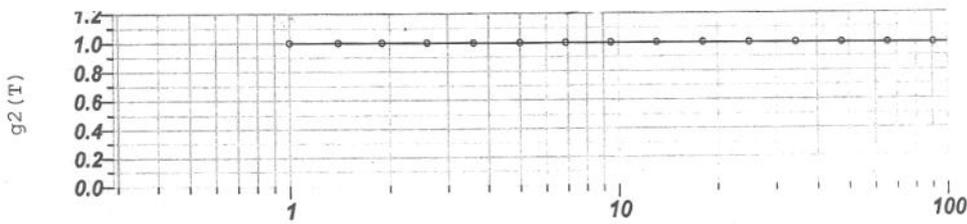
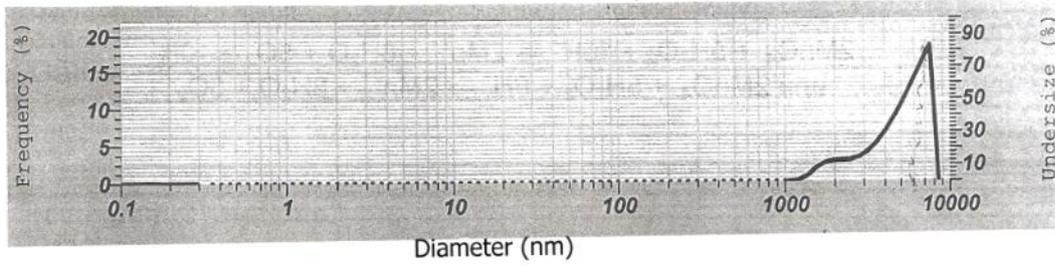


График 3

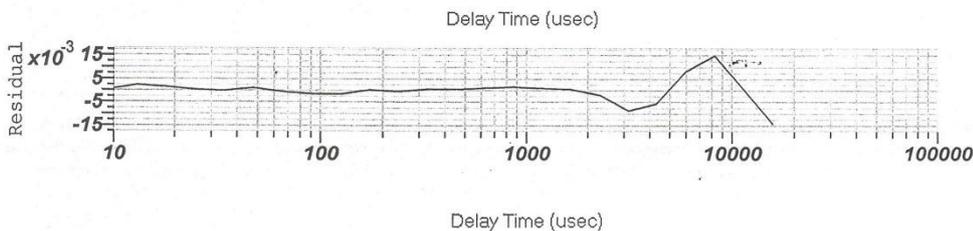
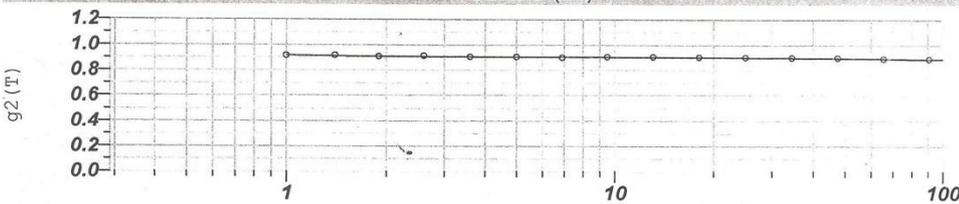
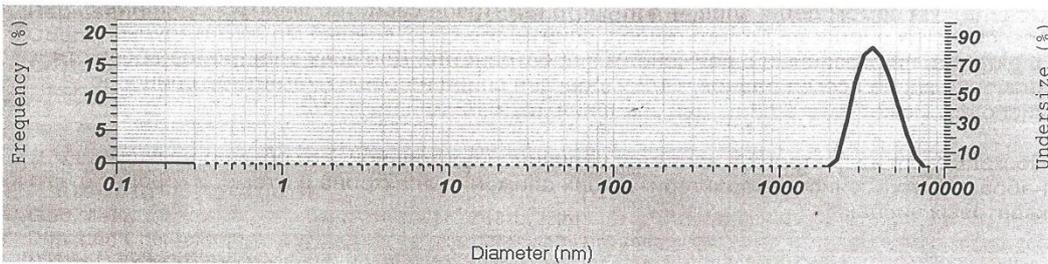


График 4

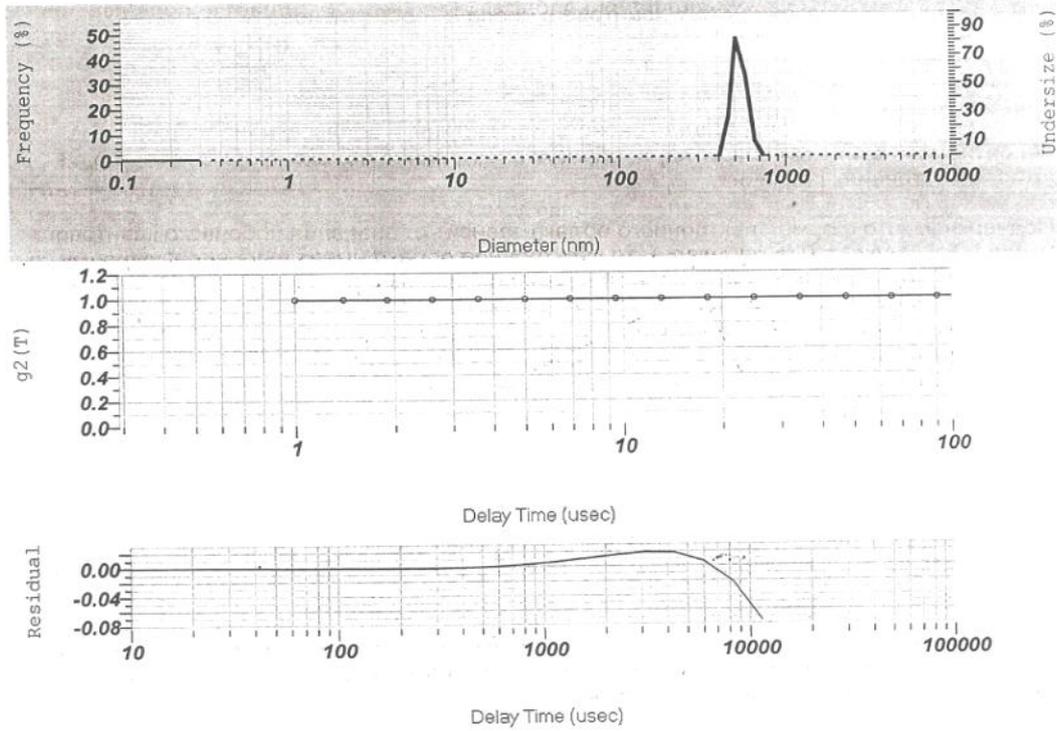
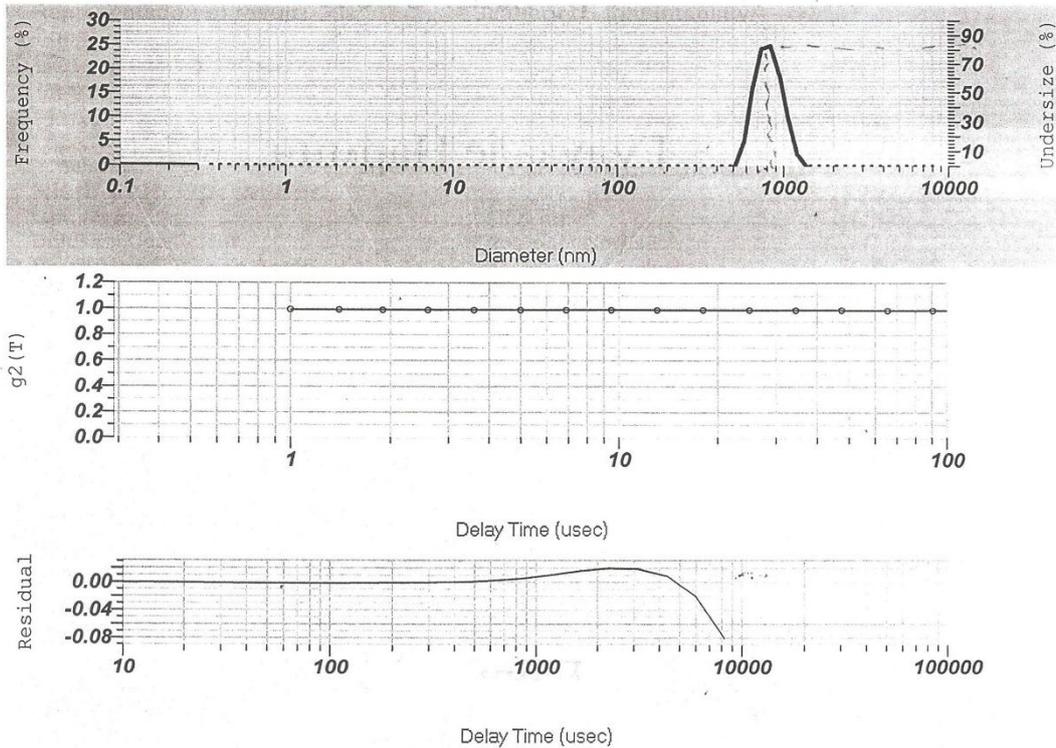


График 5



Далее, методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (Jeol-40) был проведен СЭМ-анализ антибиотика цефтриаксона, измельченного в течение 2 минут, с применением Vibrator-a DDK-QM 945B. Была выявлена неоднородность частиц с сохране-

нием порошкообразной структуры, что позволило определение размеров частиц: от 90 мкм до 0,5 мкм (Рис.1,2,3).

Далее был установлен спектр патогенов в нативной пробе от больных ОКИ общепринятыми бактериологическими методами с

параллельным исследованием пробы методом ионной хроматографии (ИХ).

Выделенные и идентифицированные патогены классическими методами бактериологии представлены штаммами *E. coli*, *Kl. sp.*, *Proteus mirabilis*.

Методом ионной хроматографии исследовались 2 пробы: нативная проба фекалий (50 мл) от больного с ОКИ – в качестве контроля и 2-ая проба с добавлением частиц цефтриаксона в наноформе, то есть метод ионной хроматографии был применен нами при антибактериальном скрининге относительно

выявленной флоры. Суть опыта заключалась в добавлении к 50 мл нативной пробы фекалий- 0,01 мг цефтриаксона в наноформе. Сопоставлением результатов изучения спектра выявленных патогенов классическим бактериологическим методом и методом ионной хроматографии выявлено:

- наличие более широкого спектра патогенов в исследованном образце методом ИХ, что можно расценивать как выявление анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов.

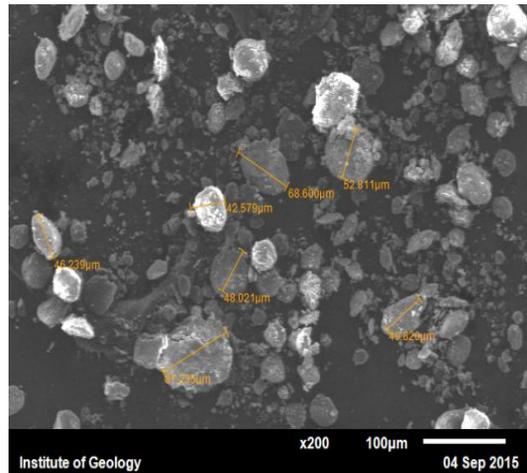
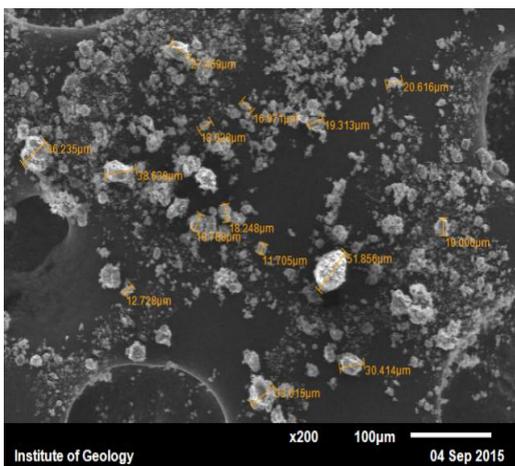


Рис.1 Цефтриаксон первичный образец Цефтриаксон измельчённый

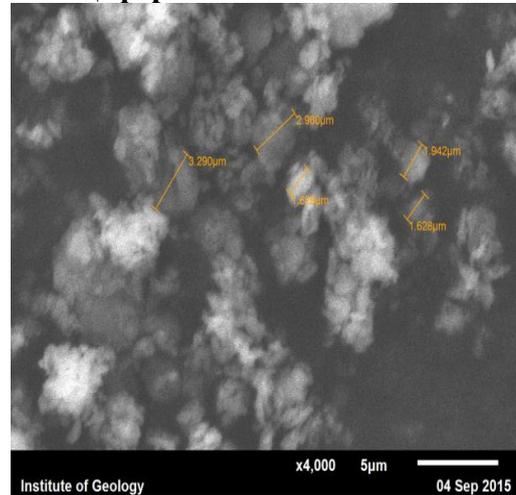
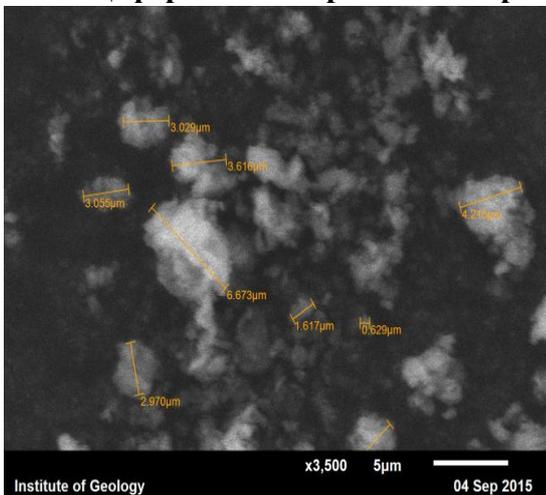


Рис.2 Цефтриаксон первичный образец Цефтриаксон измельчённый

Спектр продуктов метаболизма бактерий, выявленных методом ИХ, включал: уксусную кислоту (acetate) CH_3COOH - 2,269, муравьиную кислоту (formate) HCOOH - 0,17, масляную кислоту (butyrate) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ - 0,099, пропионовую кислоту (propionate) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ – 0,008, который соответствовал следующим патогенам: уксусная

кислота, муравьиная и пропионовая кислоты продуцируются некоторыми факультативными анаэробами: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* (pneumonia). Наличие масляной кислоты указывает на наличие облигатных анаэробных бактерий- в частности фузобактерий (график 6, таблица 2).

Обработка спектра :
Пиков не пропущено

Параметры обработки : Охупел по стехиометрии (Нормализован)
Количество итераций = 4

Эталон :
N Not defined 1-июн-1999 12:00 AM
Na Albite 1-июн-1999 12:00 AM
S FeS2 15-май-2012 01:03 PM

Элем...	Весов...	Атомн...	Соед.%	Формула
N K	10.34	13.26	39.86	N2O5
Na K	11.08	8.66	14.93	Na2O
S K	18.10	10.15	45.21	SO3
O	60.48	67.93		
Итого	100.00			

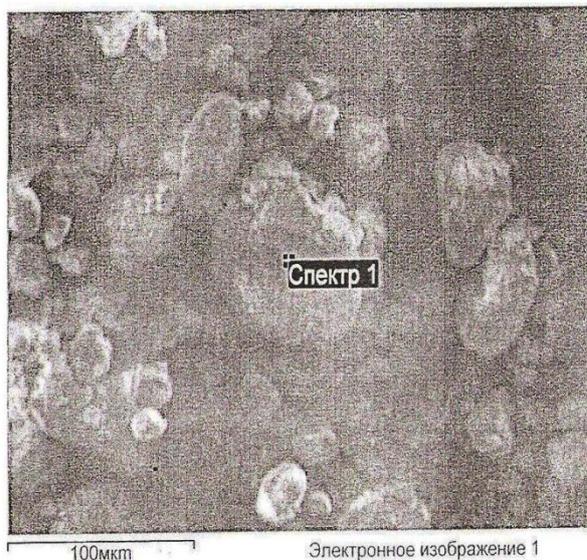


Рис. 3

Таблица 2. Результаты анализа

№	Анализ	Единицы	Результат	Метод	Спектр патогенов
1.	Муравьиная кислота HCOOH (formate)	мг/л	0,17	ion chromatography	St.aureus, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp.
2.	Уксусная кислота, CH ₃ COOH ₅ (acetate)	мг/л	2,269	ion chromatography	
3.	Пропионовая кислота CH ₃ CH ₂ COOH(propionate)	мг/л	0,008	ion chromatography	
4.	Масляная кислота, CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH ₂ (butyrate)	мг/л	0,099	ion chromatography	Fusobacterium
5.	Валерьяновая кислота CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH (valerate)	мг/л	<0,005	ion chromatography	

Кроме того, наряду с отмеченными изменениями на хроматограмме регистрируются «атипичные» пики, что, возможно, является проявлением «некультивируемых», «покоящихся» клеток патогенов.

По мнению А.Ю.Миронова (2011) [24], причина появления таких «атипичных» пиков неизвестна, однако, предполагается, что они являются отражением распада внутренних структур бактериальной клетки под действием антибиотика.

Таблица 2 отражает наличие отмеченных выше кислот и соответствующих им патогенов.

График 6 является хроматограммой детектированных кислот в исследуемой пробе.

Таблица 3 является указанием названия пиков выявленных кислот (по графику 6) с рядом их характеристик: время удерживания (Ret. Time, min) (Retention Time), высота пика в микросимменсах (μs), площадь пиков в микросимменсах в минуту (μs min), относительная площадь в процентах- Rel. Area % (Relative area), количество в мг/литр- Amount ppm- part per million – 1x10⁻⁶мг/литр.

График 6

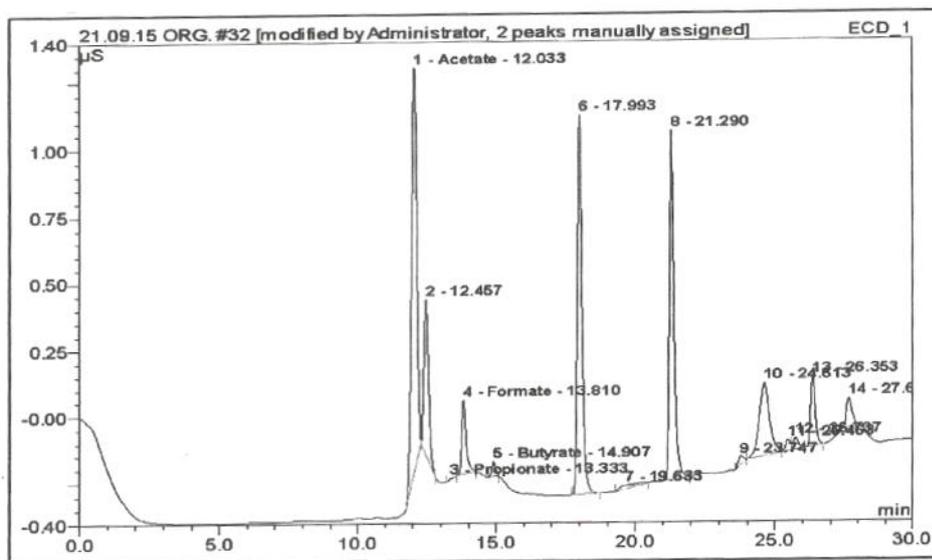


Таблица 3

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height μ S	Area μ S*min	Rel.Area %	Amount ppm	Type
1	12.03	Acetate	1.517	0.327	26.34	2.269	BMB^
2	12.46	n.a.	0.582	0.111	8.92	n.a.	bMB
3	13.33	Propionate	0.007	0.001	0.07	0.008	BMB*
4	13.81	Formate	0.276	0.050	4.00	0.170	BMB*
5	14.91	Butyrate	0.057	0.009	0.72	0.099	BMB*^
6	17.99	n.a.	1.421	0.275	22.09	n.a.	BMB
7	19.63	n.a.	0.013	0.009	0.75	n.a.	BMB
8	21.29	n.a.	1.309	0.243	19.56	n.a.	BMB
9	23.75	n.a.	0.032	0.006	0.51	n.a.	BMB*
10	24.61	n.a.	0.274	0.119	9.55	n.a.	bM*
11	25.46	n.a.	0.042	0.008	0.67	n.a.	M*
12	25.74	n.a.	0.046	0.010	0.77	n.a.	M*

Вторая часть исследования по изучению антибактериальных возможностей наночастиц цефтриаксона выявила снижение пика уксусной кислоты (1) с 12,033 до 12,227, зна-

чимое повышение пиков n. a (2) с 12,457 до 12,66 на хроматограмме (n. A- not available - неопределяемый).(по графикам 6,7)

Таблица 4. Названия пиков выявленных кислот

№	Анализ	Единицы	Результат	Метод
1.	Муравьиная кислота НСООН (formate)	мг/л	0,054	ion chromatography
2.	Уксусная кислота, СН ₃ СООН (acetate)	мг/л	0,466	ion chromatography
3.	Пропионовая кислота СН ₃ СН ₂ СООН (propionate)	мг/л	0,008	ion chromatography
4.	Масляная кислота, СН ₃ (СН ₂) ₂ СООН (butyrate)	мг/л	0,020	ion chromatography
5.	Валерьяновая кислота СН ₃ (СН ₂) ₃ СООН (valerate)	мг/л	<0,005	ion chromatography

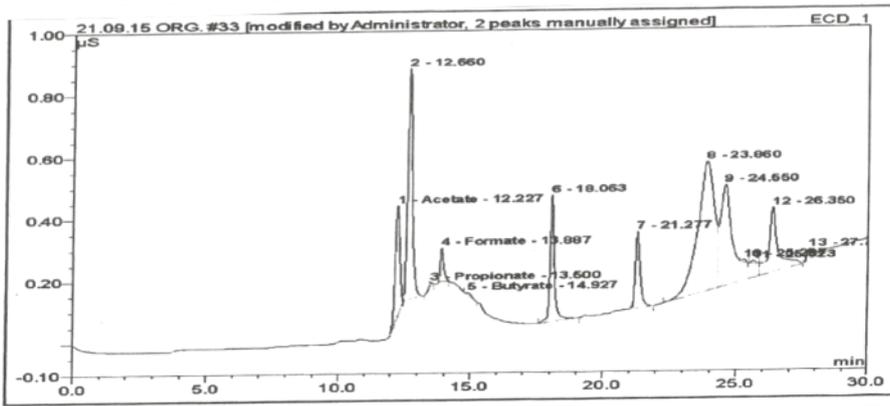


Таблица 5

No.	Ret.Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel.Area %	Amount ppm	Type
1	12.23	Acetate	0.362	0.073	7.50	0.466	BMB [^]
2	12.66	n.a.	0.742	0.155	16.02	n.a.	BMB*
3	13.50	Propionate	0.009	0.001	0.09	0.008	BMB*
4	13.89	Formate	0.108	0.016	1.63	0.054	BMB*
5	14.93	Butyrate	0.009	0.002	0.19	0.020	BMB* [^]
6	18.06	n.a.	0.408	0.080	8.23	n.a.	BMB
7	21.28	n.a.	0.246	0.051	5.25	n.a.	BMB
8	23.86	n.a.	0.417	0.299	30.82	n.a.	BM
9	24.55	n.a.	0.326	0.197	20.30	n.a.	M
10	25.29	n.a.	0.008	0.001	0.13	n.a.	Rd
11	25.62	n.a.	0.009	0.002	0.17	n.a.	Rd
12	26.35	n.a.	0.208	0.084	8.67	n.a.	MB
13	27.74	n.a.	0.036	0.010	1.02	n.a.	BMB
Total:			2.888	0.970	100.00	0.548	

Отмечено также некоторое увеличение пика пропионовой кислоты (3)- с 13,33 до 13,50, муравьиной кислоты (4) - с 13,81 до 13,89 и масляной кислоты (5) – с 14,91 до 14,93 (по таблице 4, и графику 7).

Что касается «атипичных» пиков (n. a) (6,7,8,9,10,11,12), то следует отметить, в ряде случаев, также увеличение содержания кислот под действием наночастиц цефтриаксона.(сравнение с данными таблицы 3).

Увеличение содержания кислот, по-видимому, является отражением распада анаэробных микроорганизмов в исследуемой пробе на более глубоком генетическом уровне с накоплением продуктов метаболизма или продуктов распада рибосомальной РНК под действием наночастиц (таблица 5). Отмеченное было выявлением определенных антибактериальных возможностей антимикробных соединений, в частности цефтриаксона в форме наночастиц.

Из полученных результатов следует вывод о возможности применения метода ионной

хроматографии при антибактериальном скрининге химических соединений, а предварительные данные об эффективности антимикробных соединений в форме наночастиц требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1.Haldane J. Disease and evolution // Ricerea Scient., 1949, Suppl.19, p.68-76.

2.Lederberg J. Infections disease as an evolutionary paradigm // Emerg. Infect. Dis., 1977, №3(4), p.417-423

3. имаков В.Д. Закономерности изменчивости микроорганизмов / В кн.: Изменчивость микроорганизмов. М.: Медгиз, 1956, с. 3-205 (7-22).

4.Гордина Р.В. Изменение бактерий паратифа В под влиянием Vi-бактериофага in vitro / В кн.: Изменчивость микроорганизмов / Под ред. В.Д.Тимакова. М.: Медгиз, 1956, с.188-196.

5.Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования /

Под ред. М.О.Биргера. М.: Медицина, 1982, 445с.

6. Дяченко С.С. Изменчивость микробов и диагностика инфекционного процесса / В кн.: Микробиологические методы диагностики инфекционных заболеваний. Киев: Госмедиздат УССР, 1962, 534с. (46-48).

7. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Идеи И.И.Мечникова и современная микробиология кишечника человека // ЖМЭИ, 2008, №5, с.23-29.

8. Романова Ю.М., Бошнаков Р.Х., Баскакова Т.В., Гинцбург А.Л. Механизмы активации патогенных бактерий в организме хомяка // ЖМЭИ, 2000, №4, с.7-11.

9. Поздеев О.К. Покоящиеся (некультивируемые) формы бактерий / В кн.: Медицинская микробиология / Под ред. В.И.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 736с. (79-88).

10. Актуальные проблемы нозокомиальных инфекций и лекарственной устойчивости микроорганизмов. Минск, 1986.

11. Manual of Clinical Microbiology. 4-th Eds. Washington, 1985.

12. Schmidt J., Naumann G. Microbiologische Fruh-und Schnell diagnostic Auflage. Jena, 1983.

13. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А.А.Воробьева. М.: МИА, 2008, 695с.

14. Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Микробиология и иммунология / Под ред. Зверева В.В. М., 2014, с.14-509.

15. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012, №3, с.56-59.

16. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А. и др. Разработка и апробация набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК метициллинчувствительного и метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*, а также метициллинрезистентных коагулозонегативных *Staphylococcus spp.* методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» // Клиническая лабораторная диагностика, 2013, №6, с.42-45.

17. Dionex. Ионная хроматографическая система ICS-2000. «Инструкция по эксплуатации». Dionex Corporation. США. Документ № 031857, издание № 01, март, 2003

18. Busch H. Berechnung der Bahn von Kathodenstrahlen im axialsymmetrischen elektromagnetischen Felde // dans Annalen der Physik, 1926, v.386, №25, p.974-993.

19. «Инструкция по применению «БЕРЛЕЗ» диагностикума эритроцитарного псевдотуберкулезного антигенного для РНГА, лиофилизата для диагностических целей (Утверждена Приказом Росздравнадзора от 12 октября 2007 г., № 3167-Пр.107).

20. «Инструкция по применению диагностикумов эритроцитарных кишечной синтетической антигенных, лиофилизата для диагностических целей» (Утверждена Приказом Росздравнадзора от 12 октября 2007 г., № 3168-Пр.107).

21. «BD Phoenix System User's Manual F.2 List of Reagents and Principles Employed in the Phoenix System» (“Resistance to the antimicrobial agent results in a reduction of the resazurin based indicator”).

22. Vibrator DDK-QM 945B, 220/110 v.30 w 50H2 Schutzart: P₂₁ Narva 3230, Brand – Esbisdort.

23. Анализатор наночастиц серии nanopartica Sz-100. Horiba Nanoparticle Analyzer scientific nano PARTICA sz-100 series.

24. Миронов А.Ю. Современные подходы к лабораторной диагностике анаэробной неклостридиальной инфекции (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика, 2011, №8, с.25-35.

25. Белобородов С.М., Леонов Б.В., Белобородова Н.В., Поздоровкина В.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие-жирные кислоты) в фолликулярной жидкости женщин, страдающих бесплодием // Акушерство и гинекология, 2001, №4, с.29-33.

26. Шуб Г.М., Ходакова Н.Г. Циркуляция метициллинрезистентных стафилококков в лечебных учреждениях разного профиля // ЖМЭИ, 2008, №1, с.66-68.

27. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // Инфекционная антимикробная терапия, 2003, №5(2), с.48-54.

28. Franklin D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* // *J Clin. Invest.*, 2003, v.111, p.1265-1286.

29. Williams J. Antibiotic resistance in hospital pathogens- acquisition or spread? // *Inter. J Antimicrob. Agents*, 2001, vol.18(3), p.295-298

SUMMARY

To a problem of mixed infections, including uncultivated forms of pathogens, and modern approaches to the laboratory diagnosis and treatment of acute intestinal infections

M.A. Rajabov¹, F.E. Sadikhova², A.E. Alizadeh³, S.S. Bayramova³, E.M. Babayeva⁴
Republican Diagnostic Center, Baku¹; AzGIUV

them. A. Alieva², Institute of Geology and Geophysics of the Academy of Azerbaijan Sciences³; Intertek, Baku⁴.

This article presents data on the results of applying the method of ion-phy chromium (ITS) in the diagnosis of acute intestinal infections (AII): marked by a broad-spectrum of detectable pathogens cue with detection of anaerobic and facultative anaerobic microorganisms on products of metabolism. In addition, the use of antibiotics in the form of nanoparticles with respect to bacterial pathogens have been identified their destructive capabilities at the genetic level.

Поступила: 09.11.2016

Эмоциональные нарушения у больных эссенциальной артериальной Гипертензией

Л.И. Абасова, Э.М. Абиева

НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики, г. Баку

Общепризнано, что эмоциональные (психологические) особенности у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) играют определенную провоцирующую роль в её развитии и оказывают в дальнейшем существенное влияние на ее течение.

Результаты эпидемиологических исследований по изучению эмоциональных нарушений у больных АГ выявили, что депрессивные, тревожно-депрессивные и невротические состояния отмечаются у 52% больных АГ [1,2].

Развитие эссенциальной АГ ассоциируется с наличием у пациентов повышенного уровня тревожности, что, возможно, является одним из предикторов ее возникновения и утяжеляет течение заболевания. В ряде работ установлено, что депрессивные и тревожно-депрессивные состояния являются одной из причин низкой приверженности больных АГ к лечению, выполнению немедикамен-

тозных рекомендаций, участию в программах реабилитации и вторичной профилактики [3,4].

В связи с этим представляется крайне важным изучение влияния эмоциональных (психологических) расстройств на течение и прогноз АГ.

Возможным патогенетическим механизмом, обуславливающим взаимосвязь повышенного уровня тревожности с АГ является активация ренин-ангиотензин-альдостеронового, норадренергической и серотонинергической систем. Так, при изучении связи между поведенческими характеристиками, наличием эссенциальной АГ и активностью ренина в плазме крови было показано, что пациенты с высоким уровнем ренина в плазме крови более чувствительны к эмоциональным стрессам, в то время как у пациентов с низкой активностью ренина в плазме наблюдаются показатели низкого эмоционального дистресса, что

существенно влияет на поведенческие и социальные характеристики этих больных [5].

Представляют интерес работы, посвященные изучению связи активности симпатической нервной системы с наличием симптомов тревоги и АГ. Так, при изучении функции норадренергической и серотонинергической систем у больных с посттравматическими стрессовыми нарушениями был сделан вывод о взаимосвязи между состоянием этих систем, уровнем панических и тревожных расстройств и величиной АД. Кроме того, при наличии у больных с АГ поражения органов-мишеней были отмечены достоверно большие проявления депрессивных расстройств [6].

Исследования поведенческих реакций, когнитивных функций и уровня тревожности у лиц обоего пола с повышенным и нормальным АД позволили сделать вывод, что больные с повышенным АД имеют более медленную скорость восприятия информации и худшую память, а также более высокий уровень тревожности и показателей шкалы, отражающей степень алекситимии (невозможность сформулировать свои жалобы), чем лица с нормальным АД [7]. Отмечено также, что указанные характеристики не зависят от возраста пациента и уровня его образования.

Таким образом, большинство исследователей выявили у больных с АГ повышенную частоту и большую выраженность различных эмоциональных (тревожных, депрессивных, тревожно-депрессивных и невротических) расстройств [8,9].

Взаимосвязь тревожности с АГ подтверждает также снижение АД при коррекции тревожных расстройств немедикаментозными методами или на фоне анксиолитической терапии. Так, было показано, что специальные занятия с психологом по коррекции поведения привели к достоверному снижению как систолического, так и диастолического АД у пациентов с эссенциальной АГ [10]. Оценивали также эффективность групповой релаксации и ее влияние на АД. Групповую релаксацию осуществляли короткими курсами, при этом у 80% пациентов она проводилась в дополнение к медикаментозной гипотензивной терапии. После короткого курса групповой релаксации снижение АД в среднем на 5 мм. рт. ст. было отмечено у 49% больных с АГ. Кроме того, по-

лученные результаты свидетельствуют, что релаксационная терапия приводит к уменьшению напряжения лобных мышц, тревожности и снижению концентрации альдостерона в плазме крови. Обращает на себя внимание тот факт, что 27% испытуемых из числа успешно закончивших короткий курс продолжали поддерживать заданные параметры релаксационной терапии, что привело к достоверному снижению АД на длительный срок [11]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что релаксационная терапия может быть использована как дополнительный метод снижения АД у пациентов с эссенциальной АГ.

Изучали возможность лечения АГ с помощью комбинации диуретиков с релаксационной терапией [12], а также эффективность лечения эссенциальной АГ при добавлении противотревожных препаратов в зависимости от личностных характеристик больных с эссенциальной АГ [13,14]. Так, аутотренинг был более эффективен у больных с АГ, отличавшихся оригинальностью мышления, склонностью к абстрактному мышлению, творческой деятельности. Дыхательно-релаксационная терапия более эффективна у больных, отличавшихся высоким уровнем контроля своего поведения, настойчивостью в достижении цели, а также склонностью к групповой деятельности [15]. Методика биологической обратной связи оказалась эффективной у лиц с такими особенностями личности, как радикализм, повышенная активность, склонность к экспериментированию, перемене деятельности [16].

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение дифференцированного подхода к назначению разных методов терапии способствует снижению АД, а также регрессу таких симптомов, как тревога, депрессия и усталость у больных с АГ.

Следовательно, использование психодиагностики целесообразно для оценки исходного психологического статуса больных с целью разработки дифференцированного подхода к назначению разных методов терапии в зависимости от личностных (эмоциональных) характеристик больных, что, в конечном счете, позволяют повысить эффективность лечения эссенциальной АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Markoviz I.H., Matthews K.A., Kannel W.B. et al. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension or hypertension? // *Jama*, 2003, vol.270, p.2439-2443
2. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Первичко Е.И., Барановская В.В. Артериальная гипертензия и тревожные расстройства // *Кардиология*, 2010, №2, с.95-99
3. Markoviz I.H., Matthews K.A., Wing R.R. et al. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged woman // *J. Hypertens*, 2001, v.9, p.399-406
4. Regier D.A. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders // *Br J Psychiatry*, 2013, v.173 (Suppl. 34), p.24-8
5. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. Депрессии в общемедицинской практике. М.: Берг, 2000, с. 65-72
6. Davies S.J., Ghahramani P., Jacson P.R. et al. Association of panic disorder and panic attack with hypertension // *Am J Med.*, 2014, v.107, p.310-316
7. Davies S.J., Ghahramani P., Jacson P.R. et al. Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension a case-control study // *ЖHypertens*, 2013, vol.15, p.1077-1082
8. Jula A., Salminen J.K., Saarijarvi S. Alexithymia: a facet of essential hypertension // *Hypertension*, 2009, vol.33, p. 1057-1061
9. Canino E., Cardona R., Monsalve P. et al. A behavioral treatment program as a therapy in the control of primary hypertension // *Acta Cient Venez*, 2012, vol.45, p.23-30
10. McGrady A. Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological variables in essential hypertension // *Biofeedback Self Regul.*, 2013, vol.19, p.51-66
11. Matsuo H., Watanabe S., Ishiguro M. et al. The efficacy of additveuse of etizolam in patients with essential hypertension and unspecified complaints // *Int J CHn Pharmacol Ther Toxicol.*, 2002, vol.30, p.51-56
12. Perini C., Smith D.H., Neutel J.M., et al. A repressive coping style protecting from emotional distress in low-remn essential hypertensives // *J Hypertens.*, 2014, vol.12, p.601-607
13. Southwick S.M., Krusta U.H., Bremner J.D. et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder // *Arch Gen Psychiat.*, 2007, vol.54, p.749-758
14. Bucholz K., Schorr U., Turan S. et al. Emotional irritability and anxiety in stress-sensitive persons at risk for essential hypertension // *Psychother Psychosom Med Psychol.*, 2009, vol.49, p.284-289
15. Jonas B.S., Franks P., Ingram D.D. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study // *Arch Fam Med.*, 2014, vol.6, p.43-49
16. Markovitz J.H., Matthews K.A., Wing R.R. et al. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women // *J Hypertens.*, 2012, vol.9, p.399-406.

SUMMARY

Emotional disorders in patients with essential arterial hypertension**L.Ā.Abasova, E.M.Abiyeva***Institute of Cardiology, the Republic of Azerbaijan, Baku*

Patients with arterial hypertension are characterized by higher frequency of emotional (psychological) disorders, worse quality of life and mood, lower activity. It is suggested that emotional disorders which are rather frequent in patients with arterial hypertension affect negatively on clinical course of disease. Moreover, symptoms of anxiety and depression are risk factors for developing arterial hypertension. Experimental data demonstrated that group relaxation training and a behavioral treatment program as a therapy of primary hypertension helped to control blood pressure and affect positively on emotional (psychological) disorders in patients with essential arterial hypertension.

Поступила: 30.11.2016

Бактериальный эндосимбиоз с эукариотами в эволюции бактерии

Э.М.Агаева, С.А.Мурадова, З.О.Караев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В настоящее время кандиды- одни из наиболее распространенных возбудителей оппортунистических микозов и системных инфекций у пациентов с иммунодефицитами [1,2,3].

Установлено, что геном кандид содержит до 6704 генов, из которых только 1000 являются необходимыми для их выживания в стандартных лабораторных условиях [4]. Удаление до 65% генов не снижает жизнеспособности микроорганизма. Другая часть регуляторных генов работает при тех или иных определенных условиях. 2460 генов имеют прокариотическое происхождение, обнаружено 952 генов эубактериальной гомологии, 216 генов архейной гомологии [4,5].

В настоящее время на дрожжах детально изучаются генетические механизмы регулирующие аутофагию. Аутофагия индуцибельный процесс происходящий с участием множества генов (atg). Так, для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome – related proteins) [6,7,8].

Ген APG1 *Candida albicans* кодирует необходимый белок, расположенный в вакуолях и участвующий при аутофагии в эндоцитозе [9]. Инактивация генов atg 6 и Bec1n 1 обуславливает прекращение аутофагии в клетке. Рядом исследователей установлено, что мутация этого гена не приводит к изменению основных фенотипических признаков у патогена (скорость роста, морфология, резистентность к антибиотикам, вирулентность) [10,11,12].

Ранее рядом авторов и нами установлено явление аутофагии у эукариотических микроорганизмов, включая кандиду. Явление аутофагии возникает при уменьшении питательных веществ в субстратах, отсутствии факторов роста, наличие в цитоплазме поврежденных органелл, частично денатурированных белков и их агрегатов или при воздействии антибиотиков [13,14,15,16].

При аутофагии цитоплазматический компонент с захваченными биомолекулами изолируется в двойную мембранную отсеку, образуя аутофагосому, и попадает в полость вакуолей. Внутренний интравакулярный пузырек (аутофагическое тело) из аутофагосомы поступает в полость вакуолей.

Вакуоли *Candida albicans* - универсальные органеллы, участвующие во многих аспектах обмена белка, клеточного гомеостаза, в процессах питания, роста и дифференциации.

Отмечается роль вакуолей в вторжениях бактерий в эукариотические клетки, в стрессоустойчивости, необходимом для выживания симбионта и обеспечения инвазивного роста гиф, а также для предотвращения воздействия клинко-терапевтических препаратов на симбионт. [17,18,19,20].

Некоторыми исследователями изучен эндосимбиоз бактерий внутри эукариотических микроорганизмов, что считается значительным эволюционным явлением, приведшим к адаптации прокариот в эукариотах и использовании их в качестве экологических ниш [21, 22, 23, 24]. Однако отсутствие достаточной документированной литературы о взаимодействии симбионтов, их роли в патогенезе заболеваний, побудило нас к проведению данных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ/ Нами проведено микробиологическое исследование патологического материала, полученного от больных гингивитом (30 образцов), гастритом (28 образцов), уретритом (52 образцов), кожным кандидозом и онихомикозом (22 образцов).

Культуру микроорганизмов получали посевом патологического материала на соответствующие питательные среды (МПА, кровяной агар, среда Сабуро, сахарный агар). Нативные мазки – препараты «раздавленной капли» готовили из колонии кандид, суспензированных в физиологическом растворе, покрывали покровным стеклом и микроско-

пировали с увеличением 1500 (окуляр15, объектив 100).

Препараты для электронной микроскопии готовили согласно известным протоколам [25]. Готовые препараты исследованы трансмиссивным электронным микроскопом (ТЭМ) JEM 1400 (Япония).

Идентификацию эндобактерий проводили на автоматическом микробиологическом анализаторе Biomerieux Vitek 2 (Франция).

Идентификацию эндосимбионтов в клетках кандид проводили методом ПЦР и секвенацией рибосомальных последовательностей 16S рНК и нуклеотидных последовательностей 23S рДНК ITS (регион). С этой целью нами произведено центрифугирование образцов при 1000 об/мин. получение надосадочной жидкости с последующим ультрацентрифугированием супернатанта с использованием фенол-хлороформа (метода Pellet). Выделяли ДНК и далее ПЦР и секвенацией определяли 23S рДНК ITS и 16S рРНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При бактериологическом исследовании патологического материала из слизистой оболочки ротовой полости больных гингивитом были идентифицированы *Candida* spp. 66,7%, *H.pylori* 22%, *Pseudomonas* 6,7%; из слизистой желудка больных гастритом 67,9% *Candida* spp и 57,17% *H.pylori*; из вагиналь-

ных тампонов у больных уретритом были выделены *S.albicans* 41% и *E.coli* 54%, что указывало на симбиоз этих микроорганизмов в патогенезе заболевания. Всего было изучено 168 культур грибов рода *Candida*.

Нами было отмечено, что при посеве грибов рода *Candida* на среду Сабуро сплошным газоном выявляются стерильные зоны с наличием в них мелких нехарактерных для кандид колоний. При микроскопическом исследовании этих нехарактерных для кандид колоний определены клетки кандид.

При приготовлении из данных колоний мазков «раздавленная капля» обнаруживали активное хаотичное движение неизвестных бактерий внутри вакуолей кандид, вызывающих, по нашему мнению, лизис кандид и появление стерильных зон (рис.1). Эндосимбионты были обнаружены во всех выделенных культурах грибов рода *Candida*, а также в старых культурах при их хранении на твердой питательной среде, в физиологическом растворе и в дистиллированной воде, т.е. их рост не зависил от наличия питательных веществ и они интенсивно продолжали размножаться внутри клеток кандид. Неидентифицированные бактерии размножались внутри вакуолей кандид.

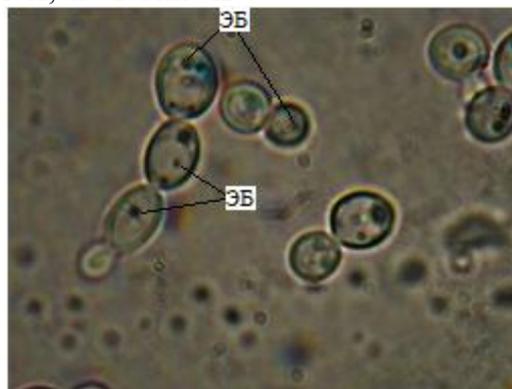


Рис. 1. Эндосимбиоз бактерий внутри грибов рода *Candida*. (препарат «раздавленной капли»)

Взаимоотношения неидентифицированных бактерий с грибами рода *Candida* в препарате «раздавленной капли» наблюдали в течение определенного времени. В первые дни в клетках грибов *Candida* образовывалась вакуоль, а через несколько дней внутри их отчетливо наблюдались

подвижные микроорганизмы (1-2 особей) (рис.1).

Растущие и подвижные особи неизвестных бактерий фиксировались на мембране вакуоли и оболочки клетки. Находящиеся на мембране вакуолей и оболочек клеток, они хорошо видны как в окрашен-

ных, так и неокрашенных препаратах (рис.2А, «раздавленная капля»).

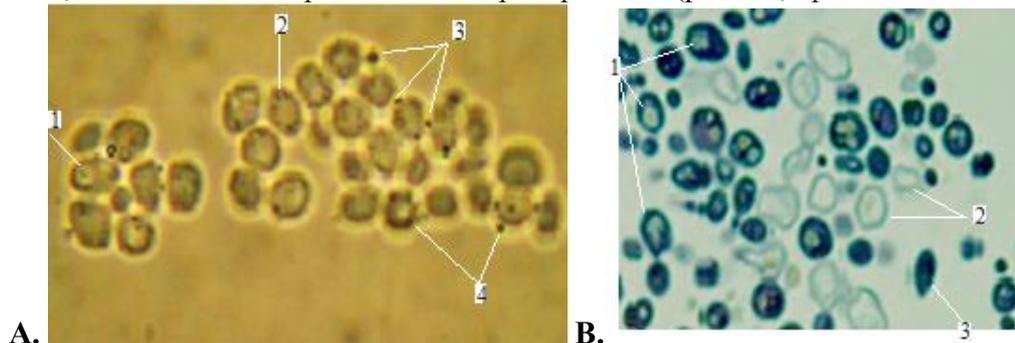


Рис.2. А - Эндобактерии фиксированные на мембране вакуоли и клеточной мембране (препарат «раздавленной капли»): 1- бактерия внутри вакуоли, 2-бактерии фиксированные на мембране крупной вакуоли, 3,4-бактерии фиксированные на оболочке клетки кандид; В - Тонкий срез грибов рода *Candida* под световым микроскопом. 1-слияние вакуолей кандид, 2-нежизнеспособные клетки, 3- «молодые» клетки.

В последующие дни число вакуолей становилось больше (2-4 и выше) и они имели разную величину, затем сливаясь друг с другом образовывали единую крупную вакуоль, охватывающую всю клетку. Формировались «пустые» нежизнеспособные клетки (рис.2 Б, тонкий срез под световым микроскопом).

По мере выхода зрелых эндосимбионтов из клеток гриба, происходят основательные

изменения в клетках-хозяина; в первую очередь нарушение целостности и прочности клеточной мембраны. Изменяются контуры клетки, возникают шаровидные сферопласты. На начальных стадиях развития бактерий, не смотря на изменение в клетках грибов, они ещё сохраняют жизнеспособность и могут размножаться. При этом эндобактерии передаются дочерним клеткам через вакуоли.

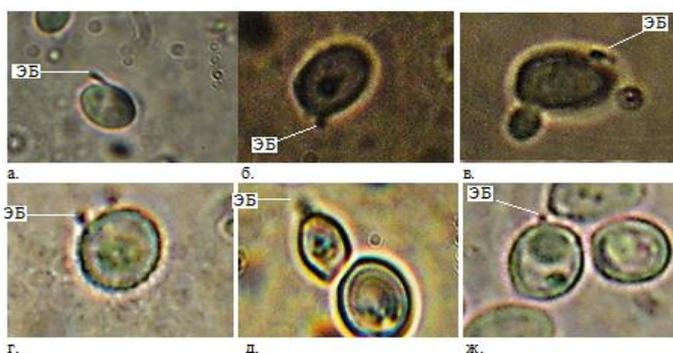


Рис.3. Выход эндобактерий из дрожжевых клеток (разные штаммы грибов рода *Candida*). ЭБ-эндобактерия

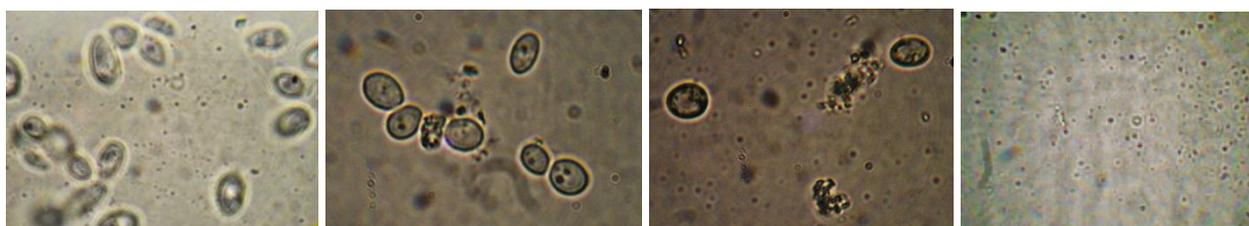


Рис.4. Последовательное увеличение эндосимбионтов в препарате «раздавленная капля» (срок наблюдения – 30 дней)

Конечный результат развития эндосимбионтов в клетках хозяина - это разрушенные остатки кандид, которые используются как питательная среда. При этом число клеток кандид уменьшается, а эндобактерий становится всё больше и больше (рис.4).

Таким образом, микроскопические исследования показали соответствующие изменения формы и размеров клеток кандид, а также их гибель, обусловленную эндосимбиозом бактерий.

Для подтверждения полученных результатов провели электронное микрофотографирование. Полученные данные подтвердили наши предположения. Размножение эндобактерий вызывает значительные изменения в клетках

Candida. Прежде всего наблюдается изменение пространственной реорганизации органелл с последующим образованием гомогенной структуры. По мере размножения бактерий и выхода их из клетки электронноплотная гомогенная структура кандид становится всё менее плотной. При выходе бактерий из клетки нарушается целостность клеточной стенки.

На рисунке 5 представлено электронно-микроскопическое изображение клеток грибов рода *Candida* и паразитирующих эндобактерий, выходящих из клетки кандиды. При этом происходит нарушение целостности клеточной стенки кандид.

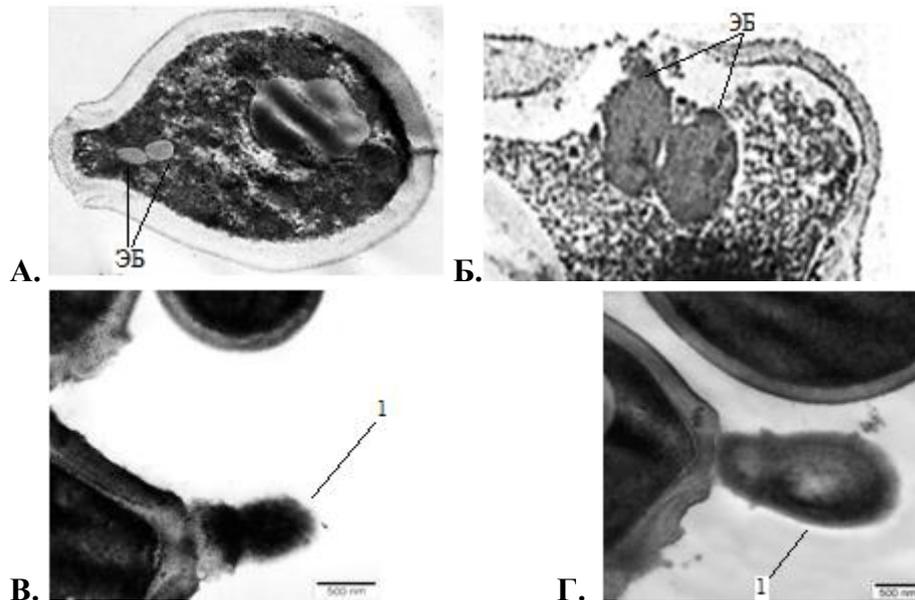


Рис.2.Электронно-микроскопическое изображение эндосимбионта. А-изображение двух эндобактерий внутри клетки кандиды; Б- фрагмент кандиды с 2-я эндобактериями; В и Г выход эндобактерий из кандиды-клетки. (ЭБ-эндобактерия)

Оптическая и электронная микроскопия культуры грибов рода *Candida* показали изменения эукариотической клетки при размножении в них эндобактерий.

Следующим этапом исследований была идентификация бактерий- симбионтов, которые при посеве на питательные среды не давали роста. При исследовании эндосимбионтов в 20-ти культурах грибов рода *Candida*, выделенных из различных биотопов, на анализаторе Vitek 2, в 10-ти (50%) культурах были идентифицированы *Pseudomonas fluorescens*, *E.coli*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Sphingomonas paucimobilis* и *Pasteurella pneumotropica*. В 10-ти культурах грибов ро-

да кандид эндобактерии не идентифицированы. В некоторых культурах кандид идентифицированы ассоциации бактерий *E.coli* и *Pseudomonas fluorescens*, в двух культурах *Pseudomonas fluorescens* и *Acinetobacter haemolyticus*, в одной *E.coli* и *Pasteurella pneumotropica* (Таблица 1).

Таким образом, на анализаторе Vitek 2 были идентифицированы эндосимбиотические бактерии, которые при последующих посевах на соответствующие селективные питательные среды не давали роста. Установлена ассоциация между грибами рода *Candida* и бактериями рода *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Sphingomonas*, *Acinetobacter*, *Pas-*

teurella, которые могли выжить в вакуолях эукариотических клеток Candida, защищаясь от экологических стрессов или иммунной системы хозяина и способствовать распространению бактерий в окружающей среде и внутри человеческой популяции.

Таблица 1. Идентификация культур рода candid и их эндосимбионтов (данные аппарата Vitek)

Патологический материал	Номера штаммов Грибов рода Candida	Идентифицированные грибы рода Candida	Идентифицированные эндобактерии
Слюна	26	C.albicans	H.pylori
Тампон из зева	2	C.albicans	неидентифицировано
Тампон из зева	10	C.albicans	неидентифицировано
Тампон из зева	11	C.tropicalis	Sphingomonas paucimobilis
Тампон из зева	12	Candida spp.	Sphingomonas paucimobilis
Тампон из зева	13	C.albicans	E.coli Pasteurella pneumotropica
Тампон из зева	19	Candida spp.	неидентифицировано
Тампон из зева	7	C.albicans	E.coli
Макрота	6	C.albicans	неидентифицировано
Макрота	14	Candida spp.	Pseudomonas fluorescens Acinetobacter haemolyticus
Макрота	18	C.albicans	E.coli Pseudomonas fluorescens
Фекалий	8	C.krusei	неидентифицировано
Фекалий	9	C.albicans	неидентифицировано
Фекалий	23	C.albicans	Sphingomonas paucimobilis
Фекалий	24	C.albicans	Sphingomonas paucimobilis
Вагинальный тампон	1	C.dubliniensis	E.coli Pseudomonas fluorescens
Вагинальный тампон	3	C.albicans	неидентифицировано
Вагинальный тампон	5	C.albicans	E.coli
Вагинальный тампон	17	C.albicans	неидентифицировано
Соскоб из ногтей	4	C.albicans	Pseudomonas fluorescens Acinetobacter haemolyticus
Зубной налёт	28	C.albicans	H.pylori
Дрожжи	25	Saccharomyces cerevisiae	неидентифицировано

Таблица 2. Результаты секвенирования генома микроорганизмов рода candida и их эндобактерий

Культура выделенная из	Номера штаммов(Candida)	ITS последовательности (2316S рДНК)	16S рРНК (rrs)
Вагинального тампона	1	Candida dubliniensis	Pseudomonas psychrotolerans
Вагинального тампона	5	Candida albicans	Pseudomonas psychrotolerans
Зева	7	Candida albicans	Pseudomonas psychrotolerans
Фекалий	9	Candida albicans	Pseudomonas psychrotolerans
Макроты	18	Candida albicans	Pseudomonas psychrotolerans

Для подтверждения полученных данных методом молекулярного типирования проводили идентификацию эндосимбионтов. С этой целью ПЦР и секвенированием гена 16S РНК (*trrS*) и нуклеотидной последовательности между 16S – и 23рДНК (ITS регионы) было исследовано 14 культур грибов рода *Candida*, из которых в 5 культурах идентифицированы *Pseudomonas psychrotolerans* (97% гомологии). Анализ ДНК по данным ген банка представлен в таблице 2.

Было установлено, что у одних и тех же больных при различных патологиях, обусловленных *S.albicans* экспрессируются гены, кодирующие факторы патогенности эндосимбионта с грибами рода *Candida*.

Грибы рода *Candida* являются патогенами и транзитными микроорганизмами представляют экологическую нишу для ряда бактерий *Pseudomonas fluorescens*, *E.coli*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Sphingomonas paucimobilis* и *Pasteurella pneumotropica*, *Pseudomonas psychrotolerans*. Наличие патогенетического эндосимбиоза между грибами и эндобактериями соответственно подтверждается выделением их в 80-90% случаев.

Располагаясь внутри кандид, бактерии приобретают устойчивость к измененным условиям среды (кислотность, желчные детергенты, температурные и др. стрессовые факторы).

Таким образом, внутриклеточный симбиоз прокариот внутри эукариот представляет собой эволюционное явление, обуславливающее адаптацию прокариот в экологических нишах, защиту от иммунной системы хозяина, стрессо- и антибиотикоустойчивость с последующим размножением и сохранением в течение длительного времени, а также передачей к новому хозяину. Всё это будет способствовать распространению бактерий в внешней среде и в человеческой популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1.Melphine M., Harriott M., Noverr C. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol.53, z.3914-3922

2.Гурова М.М., Новикова В.П. Факторы, влияющие на антифунгальную резистент-

ность у детей с хроническими гастродуоденитами // *Проб.Мед.Микол.*, 2010, №4, с.10-13.

3.Almirante B., Rodriguez D., Park B.J. et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002-2003 // *J.Clin/Microbiol.*, 2005, vol.43, p.1829-1835

4. Maureen E.H. The Chemical Genomic Portrait of Yeast: Uncovering a Phenotype for All Genes // *Science*, 2008, vol. 320, p. 362-365.

5.Cotton G.A., McInerney G.O. Eukaryotic genes of archaeobacterial origin are more important than the more numerous eubacterial genes, irrespective of function // *PNAS*, 2010, vol.107, p.17252-17255

6.Boland B., Kumar A., Lee S. et all, Autophagy induction and autophagosome clearance in Neurons: Relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease // *Nixon R.J.Neurosci.*, 2009, vol.28(27), p.6926-6937

7.Thumm M, Egner R, Koch B, Schlumberger M, Straub M, Veenhuis M, Wolf D H. Isolation of autophagocytosis mutants of *Saccharomyces cerevisiae* // *FEBS Lett.*, 1994, vol.349, p.275-280.

8.Tsukada M., Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* // *FEBS Lett.*, 1993, vol.333, p.169-174.

9. Veses V., Casanova M., Murgui A. et al. *Candida albicans* ABG1 gene is involved in endocytosis // *FEMS Yeast Res.*, 2009, vol.9, p.293-300.

10.Backer J.M. The regulation and function of Class III PI3Ks: novel roles for Vps34 // *Biochem J.*, 2008, vol.410, p.1-17.

11. Mizushima N. Autophagy: process and function // *Genes Dev.*, 2007, vol.21, p.2861-2873.

12. Xie Z., Klionsky D.J. Autophagosome formation: core machinery and adaptations // *Nat Cell Biol.*, 2007, vol.9, p.1102-1109.

13. Abeliovich H., KlionskyDJ. Autophagy in yeast: mechanistic insight and physiological function // *Microbiol.Mol.Biol.Rev.*, 2001, vol.63, p.463-479.

14.Clark S.L. Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studied with the elec-

tron microscope // *J.Biophys.Biochem.Cytol.*, 1957, vol.3, p.349-360.

15. Dunn W.A., Jr studies on the mechanisms of autophagy: formation of the autophagic vacuole // *J.Cell Biol.*, 1990, vol.110, p.1923-1933.

16. Horst M., Knecht E.C., Schu P.V. Import into and degradation of cytosolic proteins by isolated yeast vacuoles // *Mol.Biol.Cell.*, 1999, vol.10, p.2879-2889.

17. Johnston D.A., Eberle K.E., Sturtevant J.E., Palmer G.E. Role for endosomal and vacuolar GTPases in *Candida albicans* pathogenesis // *Infect Immun.*, 2009, vol.77(6), p.2343-55

18. Simon L., Bousquet J., Levesque R.C., Lalonde M. Origin and diversification of endomycorrhizal fungi and coincidence with vascular land plants // *Nature*, 1993, vol.363, p.67-69.

19. Biancotto V., Bandi C., Minerdi D. et al. An obligately endosymbiotic mycorrhizal fungus itself harbors obligately intracellular bacteria // *Appl Environ Microbiol.*, 1996, vol.62, p.3005-3010.

20. MacDonald R.M., Chandler M.R., Mosse B. The occurrence of bacterium-like organelles in vesicular- arbascular mycorrhizal fungi // *New Phytol.*, 1982, vol.90, p.659-663.

21. Siavoshi F., Saniee P. Vacuoles of *Candida* yeast as a specialized niche for *Helicobacter pylori* // *World J.Gastroenterol.*, 2014, vol.20 (18), p.5263-5273.

22. Dubois A., Boren T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism // *Cell Microbiol.*, 2007, vol.9, p.1108-1116.

23. Petersen A.M., Krogfelt K.A. *Helicobacter pylori*: fn invading microorganism? // *FEMS immunol Med.Microbiol.*, 2003, vol.36, p.117-126.

24. Chu Y.T., Wang Y.H., Wu J.J., Lei H.Y. Invasion and multiplication of *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells and implications

for antibiotic resistance // *Infect.Immun.*, 2010, vol.78, p.4157-4165.

25. Staniszevska M., Bondaryk M., Siennicka K., Kurzatkowski W. Ultrastructure of *Candida albicans* pleomorphic forms: phase-contrast microscopy, scanning and transmission electron microscopy // *Polich Jurnal of Microbiology*, 2012, vol.61, p.129-135

SUMMARY

Bacterial endosymbiosis with eukaryotes in the evolution of bacteria

E.M.Agayeva, S.A.Muradova, Z.O.Karayev
Azerbaijan medical university, Baku

It was determined light and electron microscopy endosymbiosis of bacteria to fungi of the genus *Candida*. On Analyzer Biomerieux Vitek identified microorganisms of the genus *Candida* (*C.albicans*, *C.kruseii*, *C.dubliniensis*, *C.*) and endosymbionts (*Pseudomonas*, *Escherichia*, *Sphingo-monas*, *Acinetobacter*, *Pasteurella*). Established an association between fungi of the genus *Candida* and endosymbionts. PCR and sequencing of 16S RNA gene (*rrs*) and the nucleotide sequence between the 16S - and 23rDNK (ITS regions) was studied 14 cultures of fungi *Candida*, of which 5 are identified cultures *Pseudomonas psychrotolerans* (97% homology). In the same patients with different pathologies caused by *C. albicans* former pressiruyutsya endosymbiont genes. Thus, intracellular symbiosis of prokaryotes in eukaryotes is an evolutionary phenomenon for causing environmental adaptation in prokaryotes nichah, protected from the host immune system stressors and antibiotic with after-blowing reproduction and preservation for a long time, as well as the transfer to the new owner.

Поступила: 19.11.2016

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

ОТКРЫТИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК, КАК ВАЖНАЯ ВЕХА ОСМЫСЛЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

М.К.Мамедов¹, А.А.Кадырова²,
Национальный центр онкологии, Национальный¹
НИИ медицинской профилактики², г.Баку

Хотя современная концепция о врожденном иммунитете (ВИМ), как о комплексе самых первых, скоординированных между собой и контролируемых иммунной системой, рекогнитивно-эффекторных и антиген-независимых реакций, развиваемых организмом в ответ на появление в нем "чужеродных" биологических объектов, сформировалась лишь в конце XX в, прежде большинство участников этих реакций рассматривалось в курсе иммунологии в разделе, посвященном неспецифическим (т.е. не связанным с какими-либо антигенами) механизмам противoinфекционной и противоопухолевой резистентности [Биомедицина, 2010, N.2, с.3].

В частности, еще со времен И.И.Мечникова было хорошо известно, что важнейшими "реализаторами" этих реакций являются макрофаги и микрофаги (так Мечников называл нейтрофилы и другие полиморфонуклеарные лимфоидные клетки). Однако, впечатляющие успехи в области изучения защитных реакций иммунной системы, связанных с антигенами и реализуемых лимфоцитами, на несколько десятилетий "оттеснили" на второй план вопрос о роли этих клеток в формировании иммунных реакций. Это, в итоге, способствовало развитию представления об иммунитете как о совокупности защитных механизмов, морфологическим носителем которых у позвоночных являются лишь лимфоциты, играющие центральную роль в формировании антигензависимых защитных реакций. В то же время, роль макрофагов и

"микрофагов" в границах этого представления оставалась не до конца ясной - считалось, что она ограничивалась их способностью к фагоцитозу или контактному цитотоксическому воздействию на патогены [Биомедицина, 2003, N.4, с.3].

Заметим, что еще на протяжении 60-х гг XX в при изучении механизмов противоопухолевого иммунитета было установлено, что лимфоциты, сенсibilизированные к антигенам конкретной опухоли, через определенное время обретают способность при контакте с клетками этой опухоли разрушать эти клетки. Этот феномен назвали "антитело-зависимой цитотоксичностью".

Вместе с тем, накапливались сведения о том, что защитные иммунологически обусловленные реакции, ассоциированные с опухолевыми антигенами, могут иметь несравненно меньшее протективное значение, нежели реакции, не связанные с такими антигенами.

Так, было показано, что цитотоксическое действие на опухолевые клетки могут оказывать и лимфоциты, не сенсibilизированные их антигенами. Особенностью такого действия лимфоцитов было то, что оно реализовывалось в более ранние сроки, нежели требовалось для сенсibilизации к антигенам опухоли в случае "антитело-зависимой цитотоксичности". Такое, не связанное с антигенами опухолей, действие лимфоцитов, стали называть "антитело-независимой" или чаще "естественной (спонтанной) цитотоксичностью".

Заметим, что уже к 1970 г российские исследователи Г.Я.Свет-Молдавский, И.Я.Черняховская и Е.Г.Славина впервые показали, что лимфоциты неиммунизированных (опухолевыми антигенами) мышей после обработки интерфероном приобретают способность подавлять размножение опухолевых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*.

Дальнейшее изучение механизмов "естественной" цитотоксичности лимфоцитов уже в 1973 г позволило американцам Рольфу Кислингу (Kiessling) и Хью Проссу (Pross) доказать и продемонстрировать существование естественной цитотоксичности лимфоцитов в отношении широкого спектра опухолевых клеток у животных.

В 1975 г Ева Кляйн (Klein) в США и Ганс Вигзель (Wigsel) в Швеции обнаружили у мышей особую (лишенную рецепторов Т- и В-клеток) популяцию лимфоцитов, которая по их мнению обуславливала естественную цитотоксичность в отношении многих штаммов опухолевых клеток. В том же году американец Роланд Херберман (Herberman) описал такую же популяцию О-лимфоцитов у человека [Биомедицина, 2006, N4, с.40].

Детально исследовав эти клетки, Херберман уже в 1976 г установил, что при контакте с клетками разных опухолей эти лимфоциты оказывают на них быстро развиваемое и выраженное цитотоксическое действие, приводящее их к гибели. Соответственно, он предложил выделить эти клетки в особую популяцию О-лимфоцитов и назвать их Natural killer cells - "естественными киллерными клетками" (ЕКК).

Вскоре было показано, что популяция ЕКК представлена так называемыми, "большими гранулосодержащими" лимфоцитами, которые выявляются в обычных мазках крови. По численности у человека они составляют около 20% всех лимфоцитов и примерно 6-8% всех лейкоцитов периферической крови.

Оказалось, что ЕКК, возникают из тех же клеток-предшественников, что и Т-лимфоциты, однако, истинные ЕКК обладают наиболее характерными для них маркерами CD56 и CD16. Цитотоксическую активность ЕКК во всем мире оценивают на модели опухолевых клеток-мишеней штамма К-562.

Популяция ЕКК гетерогенна в функционально-фенотипическом отношении и подразделяется на 3 основные субпопуляции: 1) NK- клетки, лизирующие гемопоэтические опухолевые клетки и клетки, инфицированные вирусами, 2) NC- цитотоксические клетки, лизирующие клетки солидных опухолей и 3) NCs- цитотоксические клетки, блокирующие синтетические процессы в клетках-мишенях. Эти субпопуляции функционируют в комплексной системе, осуществляя антитело-независимый и комплемент-независимый лизис нормальных и опухолевых клеток, не покрытых антителами.

Активность ЕКК в основном не зависит от антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Исключение составляют ЕКК, детерминирующие ранний иммунный ответ против вирусов, внутриклеточных бактерий и паразитов- они негативно контролируются антигенами 1 класса ГКГС, присутствующими на этих клетках. В то же время есть основания полагать, что активность ЕКК связана и с Fc-фрагментами IgG- это позволяет считать, что активность этих клеток частично сопряжена с антителами.

Вскоре после идентификации ЕКК было выяснено, что именно интерфероны являются основными "медиаторами", регулирующими активность этих клеток, а способность интерферонов повышать цитотоксическую активность ЕКК лежит в основе одного из основных механизмов противоопухолевой и антивирусной активности этих белков.

Сегодня известно, что ЕКК играют ведущую роль в обеспечении резистентности не только в отношении опухолей, но и патогенных простейших, возбудителей паразитарных инфекций и всех вирусов [Биомедицина, 2008, N.1, с.55].

Итак, открытие ЕКК, выяснение их основных функций и доказательство их тесной связи с системой интерферонов, в итоге, позволило не только логически завершить формирование общей и ныне общепризнанной концепции об иммунологически обусловленных механизмах защиты организма от инфекционных агентов и опухолевого роста.

Их идентификация позволила осознать, что в защите организма, обусловленной

функционированием иммунной системы, ЕКК (а также макрофаги и нейтрофилы), вместе с интерферонами и системой комплемента, формирующими основу ВИМ, играют столь же существенную роль, как и антитела, В-лимфоциты и Т-лимфоциты, формирующие основу приобретенного им-

мунитета. Это положение значительно приблизило нас к пониманию одного из важнейших принципов реализации защитных функций иммунной системы, вообще и ее звеньев, отвечающих за обеспечение как ВИМ, так и приобретенного иммунитета.

ХРОНИКА

К 70-ТИ ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Д.А.АЛИЕВА



30 марта 2016 г. исполняется 70 лет со дня рождения выдающегося азербайджанского ученого и врача-онколога, члена редакционного совета нашего журнала, Заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора, академика Джамиля Азиз оглы Алиева.

В 1978 г молодой доктор медицинских наук Д.А.Алиев, вернувшийся из г.Москвы, был избран руководителем отделения общей онкологии в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии в г.Баку, который ныне именуется Национальным центром онкологии (НЦО). С того момента его профессиональная судьба и научное творчество оказались неразрывно связанными с этим центром, в котором с 1980 г по 1990 г он работал заместителем директора по научной работе, а с 1990 г по настоящее

время является генеральным директором.

За эти годы полностью раскрылся и его природный потенциал клинициста, блистательно-го хирурга и крупного ученого. Им выполнено более десяти тысяч операций при опухолях молочной железы, органов головы, шеи, мягких тканей. При его личном участии разработаны оригинальные методы хирургических вмешательств и реабилитации онкологических больных. При его непосредственном участии его многочисленными учениками были выполнены циклы научных и, в том числе, пионерских работ, посвященных современным проблемам химиотерапии, лучевой и экспериментальной терапии злокачественных опухолей, биохимии и иммунологии злокачественного роста и эпидемиологии онкологических заболеваний в Азербайджане.

Его перу принадлежат десятки монографий, изданных на азербайджанском, русском и английском языках и более пятисот опубликованных работ, в том числе изданных за пределами Азербайджана.

Долгие годы Д.А.Алиев был Главным онкологом Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Председателем Экспертного совета по медицине ВАК при Президенте Азербайджанской Республики и ныне уже на протяжении четверти века возглавляет Диссертационный совет по онкологии и медицинской радиологии. По его инициативе и под его личным руководством более 20 лет регулярно издается "Азербайджанский журнал онкологии".

Д.А.Алиев создал и возглавляет научную школу онкологов Азербайджана, представленную несколькими десятками докторов наук и докторов философии и много сил отдает работе с молодым поколением врачей и исследователей. Более того, он ведет и большую государственную и общественную работу.

Результаты научных изысканий Д.А.Алиева получили признание не только в Азербайджане, но и за рубежом. Д.А.Алиев избран действительным членом Национальной Академии наук Азербайджанской Республики, Национальной Академии наук Грузии, Российской Академии медицинских наук, Российской Академии естественных наук, Европейской Академии

естественных наук, Международной Экоэнергетической Академии, Нью-Йоркской академии наук и ряда международных и авторитетных научных обществ по онкологии и радиологии.

Он является почетным профессором Хаммерсмитского госпиталя при Лондонском Королевском университете и Андерсеновского противоракового центра в Хьюстоне, членом правления Ассоциации онкологов стран СНГ и ряда других международных ассоциаций и обществ. Он неоднократно делал научные доклады на авторитетных конгрессах и симпозиумах, оперировал больных и делился своим опытом.

Д.А.Алиев был удостоен премии им.Н.Н.Петрова Академии медицинских наук СССР, премии Ю.Мамедалиева Национальной Академии наук Азербайджана, премии М.Топчибашева, Золотой медали Международной Экоэнергетической Академии.

Надо особо отметить, что неопенимой заслугой Д.А.Алиева является то, что благодаря его усилиям и настойчивости в Баку были выстроены и ныне на благо всего народа успешно функционируют новые современные многоэтажные здания Центра, оборудованные по последнему слову медицинской науки и техники.

Редакционная коллегия журнала "Биомедицина" от имени отделения биомедицины Международной Экоэнергетической Академии сердечно поздравляет Джамиля Азизовича Алиева со славным юбилеем и от всей души желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его благородной и многогранной деятельности.

Редакционная коллегия

ОБЪЯВЛЕНИЕ

Международная экоэнергетическая академия (МЭА) сообщает о том, что 17 марта 2016 г были проведены выборы академиков (действительных членов) и член-корреспондентов (ассоциированных членов) МЭА по отделению биомедицины.

По результатам этих выборов была избрана академиком МЭА:

Севда Гасан кызы Абдуллаева – доктор физико-математических наук, профессор, директор Центра высоких технологий Министерства связи и информации Азербайджанской Республики по специальности “биофизика” (г. Баку).

По результатам выборов были избраны член-корреспондентами МЭА:

Рафик Энвер оглы Чобанов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здравоохранения и организации здравоохранения Азербайджанского медицинского университета по специальности “паразитология” (г. Баку);

Эркин Исакович Мусабаев - доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-Исследовательского Института Вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по специальности “инфекционные болезни” (г. Ташкент).



**Проф. Севда Гасан кызы
Абдуллаева**



**Проф. Рафик Энвер
оглы Чобанов**



**Проф. Эркин Исако-
вич Мусабаев**