Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2019
Том 15, № 4
Приложение
Октябрь — декабрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2019
Volume 15, № 4
Supplement
October—December

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ им. В.И. РАЗУМОВСКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ. ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования, Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO, Open J-Gate и др. (подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41908

Адрес издателя:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала — на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

Свободная цена

Отпечатано в типографии _____.
410____, г. Саратов, ул. _____, д. __,
тел. _____
Подписано в печать 20.12.2019 г. Дата выхода в свет 31.12.2019 г.
Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 6,28. Уч.-изд. л. 7,78.
Тираж 500 экз. Заказ № _____.
© Саратовский научно-медицинский журнал, 2019

На обложке — фотография IV корпуса Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Саратовский научно-медицинский журнал

2019. Том 15, № 4
Приложение
Октябрь — декабрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research
2019. Volume 15, № 4
Suppl.
October—December

Главный редактор
П.В. Глыбочко, академик РАН,
В.М. Попков, профессор

Зам. главного редактора
А.С. Федонников, канд. мед. наук

Ответственный секретарь
О.А. Фомкина, д-р мед. наук

Редакционный совет:
Н.Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)
Л.А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)
В.В. Власов, профессор (Россия, Москва)
Н.Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)
П.В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)
Л.Л. Колесников, академик РАН (Россия, Москва)
Г.П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)
Д.В. Крысько, PhD, MD (Бельгия, Гент)
С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.А. Куркин, профессор (Россия, Самара)
М.А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)
А.Д. Макацария, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Е.Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)
В.И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)
А.А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)
И.Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)
Р.У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)
В.О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В.Г. Абламуниц, доцент (Россия, Санкт-Петербург)
И.В. Бабаченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Л. Бакулев, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Балязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)
Н.В. Болотова, профессор (Россия, Саратов)
С.Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)
С.А. Бугоркова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.И. Гриднев, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
М.С. Громов, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Губин, д-р мед. наук (Россия, Курган)
Д.А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)
Д.В. Дупляков, профессор (Россия, Самара)
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)
Т.Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)
В.В. Каштапан, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)
В.М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
В.Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)
А.Р. Киселев, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов)
И.В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)
Д.А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пятигорск)
А.В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)
М.М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)
В.Н. Красножен, профессор (Россия, Казань)
А.А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Л.А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)
В.В. Кутырев, академик РАН (Россия, Саратов)
В.Р. Кучма, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)
О.В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)
Т.И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва)
В.Г. Нинель, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Новочадов, профессор (Россия, Волгоград)
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)
И.М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)
И.Е. Поверенова, профессор (Россия, Самара)
В.М. Попков, профессор (Россия, Саратов)
М.Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Решетняк, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
О.В. Решетько, профессор (Россия, Саратов)
О.П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)
Н.Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)
О.В. Семячкина-Глушковская, доцент (Россия, Саратов)
В.Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)
Н.П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)
А.Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)
А.С. Федонников, канд. мед. наук (Россия, Саратов)
Т.А. Федорина, профессор (Россия, Самара)
О.А. Фомкина, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
С.А. Хотимченко, профессор (Россия, Москва)
Е.Ф. Чередников, профессор (Россия, Воронеж)
Ю.В. Черненков, профессор (Россия, Саратов)
Е.В. Черньшикова, доцент (Россия, Саратов)
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)
А.А. Шульдяков, профессор (Россия, Саратов)
А.Д. Эрлих, д-р мед. наук (Россия, Москва)
Р.И. Ягудина, профессор (Россия, Москва)
А.И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Заведующий отделом по выпуску журнала
О.М. Посненкова, д-р мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
Е.В. Феклистова
Компьютерная верстка, дизайн
А.В. Коваль

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф., Лукьянова С.Н.
ЭЭГ-ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ 965

Аникина М.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Аббасов Ф.А.
СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА РЕАБИЛИТАЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ 968

Барчуков В.Г., Кочетков О.А., Кузнецова Л.И., Максимов А.А.
АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНОЙ ПРАКТИКИ РЕГУЛИРОВАНИЯ БЕЗОПАСНОГО ОБРАЩЕНИЯ С ОТХОДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ТЕХНОГЕННЫЕ РАДИОНУКЛИДЫ С ОЧЕНЬ НИЗКИМИ УРОВНЯМИ АКТИВНОСТИ (ОБЗОР) 971

Даценко А.В.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИЗМЕНЕНИЙ ДАННЫХ ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРМОГРАФИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС 976

Добровольская Е.И., Нугис В.Ю., Снигирева Г.П., Козлова М.Г., Никитина В.А.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРЕХЦВЕТНОГО FISH-МЕТОДА ОКРАСКИ ХРОМОСОМ ПРИ АНАЛИЗЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 982

Карпова О.В., Удалов Ю.Д., Радионова Д.М.
СТВОЛОВОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 986

Курышева Н.И., Лепешкина Л.В., Абдуллова А.Р., Плиева Х.М.
НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ: ОЦЕНКА ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ 990

Лукьянова С.Н., Фомина Т.В., Веселовский И.А.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОЭФФЕКТОВ ТОКА МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ КАК СЛЕДСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПРОВОДНИКОВ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ГОЛОВЫ КРОЛИКА ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ПОЛЕМ НЕТЕПЛОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ 994

Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Аксененко А.В., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Брумберг В.А., Расторгуева А.А., Махова А.Е., Карасева Т.В., Ломоносова Е.Е., Добровольская Е.И., Удалов Ю.Д.
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ (ОПЫТ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ) 999

Шуленина Л.В., Михайлов В.Ф., Незнанова М.В., Салеева Д.В., Засухина Г.Д.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК NEAT1, MALAT1, GAS5, ROR, HOTAIR В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ ДО И ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ 1004

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 1009

CONTENTS

Torubarov F. S., Zvereva Z. F., Lukyanova S. N.
EEG INDICATORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL ADAPTATION 965

Anikina M. A., Bril E. V., Zimnyakova O. S., Abbasov F. A.
STRATEGY AND TACTICS FOR CERVICAL DYSTONIA REHABILITATION 968

Barchukov V. G., Kochetkov O. A., Kuznetsova L. I., Maksimov A. A.
ANALYSIS OF FOREIGN PRACTICES FOR THE SAFE MANAGEMENT REGULATION OF WASTE CONTAINING VERY LOW ACTIVE MANMADE RADIONUCLIDES (REVIEW) 971

Datsenko A. V.
DETERMINING THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN INFRARED THERMOGRAPHY DATA AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MICROVASCULATURE OF LABORATORY RATS' SKIN 976

Dobrovolskaya E. I., Nugis V. Yu., Snigiryova G. P., Kozlova M. G., Nikitina V. A.
USE OF THE TRICOLOR FISH-PAINTING METHOD OF CHROMOSOMES FOR THE ANALYSIS OF RADIATION-INDUCED CHROMOSOMAL ABERRATIONS: A PILOT STUDY. 982

Karpova O. V., Udalov Yu. D., Radionova D. M.
STEM HEMORRHAGIC STROKE: TREATMENT APPROACHES AND OPPORTUNITIES FOR REHABILITATION 986

Kurysheva N. I., Lepeshkina L. V., Abdullova A. R., Plieva Kh. M.
THE NEW METHOD FOR PRIMARY ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA TREATMENT: EVALUTION OF HYPOTENSIVE EFFICACY IN THE LONG-TERM PERIOD 990

Lukyanova S. N., Fomina T. V., Veselovskiy I. A.
EXPERIMENTAL STUDY OF THE BIOEFFECTS OF MICROPOLARIZATION CURRENT AS A RESULT OF THE USE OF METALLIC CONDUCTORS IN IRRADIATING A RABBIT'S HEAD WITH ELECTROMAGNETIC FIELD OF NON-THERMAL INTENSITY 994

Samoilov A. S., Astrelina T. A., Aksenenko A. V., Kobzeva I. V., Suchkova Yu. B., Nikitina V. A., Usupzhanova D. Yu., Brunchukov V. A., Brumberg V. A., Rastorgueva A. A., Makhova A. E., Karaseva T. V., Lomonosova E. E., Dobrovolskaya E. I., Udalov Yu. D.
APPLICATION OF CELL TECHNOLOGIES IN THERMAL BURN DAMAGE TO SKIN (PRACTICAL EXPERIENCE IN STATE RESEARCH CENTER — BURNASYAN FEDERAL MEDICAL BIOPHYSICAL CENTER OF FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY OF RUSSIA) 999

Shulenina L. V., Mikhailov V. F., Neznanova M. V., Saleeva D. V., Zasukhina G. D.
COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG NONCODING RNA NEAT1, MALAT1, GAS5, ROR, HOTAIR IN THE BLOOD OF PROSTATE CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER RADIOTHERAPY 1004

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 1009

УДК 614.8.086.54 Краткое сообщение

ЭЭГ-ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Ф. С. Торубаров *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, главный научный сотрудник лаборатории № 7 отдела 2, профессор, доктор медицинских наук;* ***З. Ф. Зверева*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории № 7 отдела 2, доктор медицинских наук;* ***С. Н. Лукьянова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории №32 отдела 7, профессор, доктор биологических наук.*

EEG INDICATORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN INDIVIDUALS WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL ADAPTATION

F. S. Torubarov — *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Senior Researcher of Laboratory № 7, Department 2, Professor, DSc;* ***Z. F. Zvereva —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Senior Researcher of Laboratory № 7, Department 2, DSc;* ***S. N. Lukyanova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Chief Researcher of Laboratory №32, Department 7, Professor, DSc.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Торубаров Ф. С., Зверева З. Ф., Лукьянова С. Н. **ЭЭГ-показатели состояния центральной нервной системы у лиц с различными уровнями психофизиологической адаптации. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 965–967.**

Цель: оценить по показателям электроэнцефалограмм (ЭЭГ) функциональную активность головного мозга и отдельных структурно-функциональных образований ЦНС при разных уровнях психофизиологической адаптации (ПФА) и выявить их вклад в формирование низкого уровня ПФА. *Материал и методы.* С помощью психологических и зрительно-моторных тестов, методики вариабельности сердечного ритма (ВСР) оценивали функциональное состояние (ФС) структурно-функциональных образований ЦНС: «кора», «корково-подкорковое взаимодействие», «центральная регуляция сердечно-сосудистой системы (ССС)»; по результатам оценки определяли интегральный уровень ПФА. С помощью ЭЭГ оценивали функциональную активность головного мозга и перечисленных образований ЦНС. *Результаты.* По мере снижения уровня ПФА в ЭЭГ нарастали показатели, расцениваемые как аномальные: IV тип ЭЭГ; неустойчивая динамика ЭЭГ; высокий индекс β1-активности; вспышки билатерально-синхронных волн. Максимальное число аномальных показателей ЭЭГ выявлено при низком ФС структурно-функционального образования «центральная регуляция ССС» у лиц с низким уровнем ПФА. *Заключение.* Выявление максимального количества аномальных показателей ЭЭГ при низком ФС структурно-функционального образования ЦНС «центральная регуляция ССС» у лиц с низким уровнем ПФА свидетельствовало об основном его вкладе в формирование низкого интегрального уровня ПФА.

Ключевые слова: психофизиологическая адаптация, ЭЭГ.

Torubarov FS, Zvereva ZF, Lukyanova SN. **EEG indicators of the central nervous system in individuals with different levels of psychophysiological adaptation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 965–967.**

The purpose of the study is to assess functional activity of the brain, individual structural and functional formations of the central nervous system at different levels of psychophysiological adaptation (PFA) and to identify their contribution to the formation of low PFA level. *Material and Methods.* Using psychological and visual-motor tests, methods of heart rate variability, functional state of structural and functional formations of the central nervous system: “cortex”, “cortical-subcortical interaction”, “central regulation of the cardiovascular system” was evaluated; the integral PFA level was determined using the evaluation results. EEG was used to evaluate brain functional activity and the listed CNS formations. *Results.* As the level of PFA in the EEG decreased, indicators regarded as the anomalous ones increased: type IV EEG; unstable EEG dynamics; high index of β1 activity; flashes of bilateral synchronous waves. The maximum number of abnormal EEG parameters was revealed at low FS of structural and functional formation “central regulation of the cardiovascular system” in persons with low PFA level. *Conclusion.* Identification of the maximum number of abnormal EEG indicators at low FS of structural and functional formation of the central nervous system “central regulation of the cardiovascular system” in persons with low PFA level testified to its main contribution to the formation of a low integral level of PFA.

Key words: psychophysiological adaptation, EEG.

Введение. В медицине труда первостепенная роль отводится оценке профессионального здоровья лиц, работающих в условиях опасных производств, с акцентом внимания на функциональное состояние (ФС) центральной нервной системы (ЦНС) для предупреждения развития заболеваний [1, 2].

Оценить ФС и функциональные резервы ЦНС дает возможность психофизиологическое обследование (ПФО) [3]. При проведении ПФО применяются следующие методики, позволяющие определить ФС структурно-функциональных образований ЦНС: «кора» — психологические методики; «корково-подкорковое взаимодействие» — психофизиологические (зрительно-моторные) тесты; «центральная регуляция сердечно-сосудистой системы (ССС)» — методика ВСР. По результатам тестирования определяется интегральный уровень ПФА [4, 5].

Под ПФА понимается ответ ЦНС на действие внешних и внутренних факторов, направленных на достижение максимально полезного приспособительного результата [5]. При снижении ПФА возникает необходимость повышения функциональных резервов ЦНС, что может быть достигнуто путем проведения реабилитационно-оздоровительных мероприятий (РОМ). Для назначения РОМ требуется тщательная оценка ФС ЦНС, включая оценку активности ее отдельных структурно-функциональных образований, а также оценку их вклада в формирование низкого уровня ПФА.

Для изучения ФС ЦНС в клинической практике давно и успешно используется анализ суммарной биоэлектрической активности мозга — ЭЭГ.

Цель: оценить по показателям электроэнцефалограмм (ЭЭГ) функциональную активность головного мозга и структурно-функциональных образований ЦНС («кора», «корково-подкорковое взаимодействие», «центральная регуляция ССС») при разных уровнях ПФА и выявить их вклад в формирование низкого уровня ПФА.

Материал и методы. С помощью аппаратно-программного комплекса «АПК ПФС-КОНТРОЛЬ» [4, 5] по специально разработанным программам, включающим психологические, психофизиологические и физиологические методики, проведено ПФО 1521 работника (49,3±11,2 года, 83 женщины) различных предприятий и учреждений. Все эти лица признаны при медицинском осмотре здоровыми либо имеющими заболевания в стадии компенсации. Оценивалась функциональная активность различных структурно-функциональных образований ЦНС и интегральный уровень ПФА. Выделены три группы лиц: с высоким, средним и низким уровнями ПФА.

У всех лиц проведено ЭЭГ-исследование. ЭЭГ регистрировали на компьютерном электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан» версии «Элитная-М» в 16 отведениях, расположенных по стандартной системе 10–20. Частота опроса 100 Гц, полоса пропускания от 0,5 до 35 Гц. Применялась монополярная схема отведения биопотенциалов с ипсилатеральными ушными референтными электродами. При анализе ЭЭГ-показателей оценивались: 1) тип ЭЭГ, отмечая нормальную работу мозга (I–III типы) либо наличие аномальных проявлений (тип IV) [6]; 2) динамика ЭЭГ — устойчивость/неустойчивость паттерна за короткий промежуток времени (1 мин) [7]; 3) высокий индекс низкочастотной β1-активности; 4) вспышки билатерально-синхронных волн (БСВ). Статистическая обработка проводилась по программе BIOSTAT, использовали критерий χ^2 при $p<0,05$.

Результаты. Анализировали показатели ЭЭГ у лиц с различными уровнями ПФА (табл. 1).

По мере снижения уровня ПФА в ЭЭГ нарастали показатели, расцениваемые как аномальные: IV тип ЭЭГ, неустойчивая динамика, высокий индекс β1-активности, вспышки БСВ.

Сравнивали аномальные показатели ЭЭГ при разных уровнях ПФА в различных структурно-функциональных образованиях ЦНС (табл. 2).

Отмечено нарастание аномальных показателей ЭЭГ в зависимости от уровня ПФА, которое в разных структурно-функциональных образованиях ЦНС происходило по-разному. В наименьшей степени эти показатели нарастали в структурно-функциональном образовании ЦНС «кора» (см. табл. 2). В этом случае возрастала частота только одного признака (неустойчивость динамики).

В структурно-функциональном образовании ЦНС «корково-подкорковое взаимодействие» (см. табл. 2) при среднем уровне ПФА отмечался один аномальный показатель (IV тип ЭЭГ), при низком уровне ПФА — три (IV тип ЭЭГ, неустойчивость динамики, вспышки БСВ).

В структурно-функциональном образовании ЦНС «центральная регуляция ССС» при среднем уровне ПФА выявлялись два аномальных показателя (IV тип ЭЭГ, высокий индекс низкочастотной β1-активности), при низком уровне ПФА — максимальное число аномальных показателей ЭЭГ (все четыре — IV тип ЭЭГ, высокий индекс низкочастотной β1-активности, неустойчивость динамики, вспышки БСВ).

Обсуждение. Из приведенных данных следует, что по мере снижения уровня ПФА среди характеристик ЭЭГ нарастала доля показателей, свидетельствовавших о дисфункциональных проявлениях.

Таблица 1

ЭЭГ-показатели у обследуемых лиц с разными уровнями ПФА, %

Интегральные уровни ПФА	n	Тип ЭЭГ		Динамика		Индекс β1		Вспышки БСВ	
		I, II, III (норма)	IV	устойчивая	неустойчивая	низкий	высокий	нет	есть
Высокий	268	81,7	18,3	64,9	35,1	70,2	29,8	70,2	29,8
Средний	649	68,9	31,1*	53,9	46,1*	62,6	37,4*	56,4	43,6*
Низкий	604	58,9	41,1*#	30,8	62,2*#	43,6	56,4*#	48,7	51,3*#

Примечание:*– значимые различия с высоким уровнем ПФА по χ^2 при $p<0,05$; # — значимые различия со средним уровнем ПФА по χ^2 при $p<0,05$.

Ответственный автор — Зверева Зоя Федоровна
Тел.: +7 (909) 9474258
E-mail: zvereva01@yandex.ru

Таблица 2

Показатели ЭЭГ в структурно-функциональных образованиях ЦНС при разных уровнях ПФА, %

Интегральные уровни ПФА	Структурно-функциональные образования	n	Тип ЭЭГ		Динамика		Индекс β1		Вспышки БСВ	
			I, II, III (норма)	IV	устойчивая	неустойчивая	низкий	высокий	нет	есть
Высокий	«кора»	214	80,8	19,2	64	36	67,3	32,7	69,6	30,4
	«корково-подкорковое взаимодействие»	154	79,2	20,8	65,6	34,4	66,2	33,8	62,3	37,7
	«центральная регуляция ССС»	150	82	18	63,3	36,7	71,3	28,7	68,7	31,3
Средний	«кора»	437	72,1	27,9	53,1	46,9*	68,9	31,1	56,8	43,2
	«корково-подкорковое взаимодействие»	578	67,8	32,2*	53,8	46,2	61,8	38,2	56,8	43,2
	«центральная регуляция ССС»	491	65,2	34,8*	50,7	49,3	56,4	43,6*	53,4	46,6*
Низкий	«кора»	132	72,3	27,7	33,6	66,4*	69,7	30,3	59,8	40,2
	«корково-подкорковое взаимодействие»	340	57,4	42,6*	29,1	70,9*	57,4	42,6	52,6	47,4*
	«центральная регуляция ССС»	441	54,8	45,2*	33,1	66,9*	46,5	53,5*	48,3	51,7*

Примечание: представлено сопоставление уровней ПФА — высокие, средние, низкие с одноименными уровнями активности рассматриваемых образований; * — значимые различия с высоким уровнем ПФА по χ^2 при $p<0,05$.

Увеличивалось число ЭЭГ IV типа, отличающихся от электроэнцефалографической нормы дезорганизацией α-активности, снижением либо повышением ее индекса, общей дизритмией с увеличением количества медленных волн. Все это свидетельствовало о нарушениях функций корковых и подкорковых структур [6, 8]. Возрастало число ЭЭГ с неустойчивой динамикой, свидетельствовавшей о неустойчивости нервных процессов [7], а также ЭЭГ с признаками нарушения функций стволовых структур (высоким индексом низкочастотной β1-активности, вспышками БСВ [6, 8]). В совокупности выявленные изменения суммарной биоэлектрической активности головного мозга свидетельствовали о нарушениях центральных регуляторных механизмов.

Для ответа на вопрос: какое структурно-функциональное образование ЦНС вносит наибольший вклад в формирование низкого уровня ПФА — проведено сравнение аномальных показателей ЭЭГ при разных уровнях ПФА в различных структурно-функциональных образованиях ЦНС. Максимальное количество аномальных характеристик ЭЭГ при низком уровне ПФА выявлено в структурно-функциональном образовании «центральная регуляция ССС», что свидетельствовало о его основном вкладе в формирование этого уровня ПФА.

Заключение. Показано, что по мере снижения уровня ПФА в ЭЭГ нарастали характеристики, расцениваемые как аномальные. Максимальное количество аномальных характеристик ЭЭГ выявлено при низком уровне ПФА в структурно-функциональном образовании «центральная регуляция ССС», что свидетельствовало о его основном вкладе в формирование низкого интегрального уровня ПФА. Выявленные изменения суммарной биоэлектрической активности головного мозга свидетельствовали о нарушениях центральных регуляторных механизмов.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — Ф.С. Торубаров; получение и обработка данных, написание статьи — З.Ф. Зверева; анализ и интерпретация результатов — Ф.С. Торубаров, З.Ф. Зверева, С.Н. Лукьянова.

References (Литература)

1. Izmerov NF, Kasparov AA. Occupational Medicine. Moscow: Medicine, 2002; 392 p. Russian (Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. М.: Медицина, 2002; 392 с.).
2. Shardakova EF, Yushkova OE, Elizarova VV, Lagutina GN. Physiological assessment of physical and neuropsychic overloads in labor medicine. Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology 2018 (3): 7–20. Russian (Шардакова Э.Ф., Юшкова О.Е., Елизарова В.В., Лагутина Г.Н. Физиологическая оценка физических и нервно-психических перегрузок в медицине труда. Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология 2018; (3): 7–20).
3. Berezin FB. Psychological and psychophysiological adaptation of man. Leningrad: Nauka, 1988; 270 p. Russian (Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988; 270 с.).
4. Bobrov AF. Information technology in occupational medicine. Occupational medicine and industrial ecology 2013 (9): 44–8. Russian (Бобров А.Ф. Информационные технологии в медицине труда. Медицина труда и промышленная экология 2013 (9): 44–8).
5. Bobrov AF, Bushmanov AYu, Sedin VI, Scheblanov VYu. System evaluation of results of psychophysiological examinations. Medicine of extreme situations 2015 (3): 13–9. Russian (Бобров А.Ф., Бушманов А.Ю., Седин В.И., Щебланов В.Ю. Системная оценка результатов психофизиологических обследований. Медицина экстремальных ситуаций 2015 (3): 13–9).
6. Zhirmunskaya EA, Losev VS. Systems of description and classification of human electroencephalograms. Moscow: Nauka, 1984; 80 p. Russian (Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. М.: Наука, 1984; 80 с.).
7. Lukyanova SN. Bioelectric activity of the cortex and some subcortical formations in experimental neurosis. Journal of higher nervous activity 1976; XXVI (3): 539–47. Russian (Лукьянова С.Н. Биоэлектрическая активность коры и некоторых подкорковых образований при экспериментальном неврозе Журнал высшей нервной деятельности 1976; XXVI (3): 539–47.)
8. Zenkov LR. Clinical electroencephalography with elements of epileptology. A guide for physicians. Moscow: Medpress-inform, 2016; 360 p. Russian (Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2016; 360 с.).

УДК 616.8–08 Авторское мнение

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА РЕАБИЛИТАЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

М.А. Аникина *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая отделением неврологии и нейрореабилитации; Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии, кандидат медицинских наук;* ***Е.В. Бриль*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья, кандидат медицинских наук;* ***О.С. Зимнякова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, невролог Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья, кандидат медицинских наук;* ***Ф.А. Аббасов*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, врач-невролог; Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, аспирант кафедры неврологии с курсом нейрохирургии.*

STRATEGY AND TACTICS FOR CERVICAL DYSTONIA REHABILITATION

M.A. Anikina *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Department of Neurology and Neurorehabilitation; Medico-biological University of Innovation and Continuing Education, Assistant of Department of Neurology with Neurosurgery Course, PhD;* ***E.V. Bril*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, PhD;* ***O.S. Zimnyakova*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Neurologist of Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, PhD;* ***F.A. Abbasov*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Neurologist; Medico-biological University of Innovation and Continuing Education, Graduate student of Department of Neurology with Neurosurgery Course.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Аникина М.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Аббасов Ф.А. **Стратегия и тактика реабилитации цервикальной дистонии. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 968–970.**

Реабилитация пациентов с цервикальной дистонией не ограничивается миорелаксацией мышц-мишеней, а включает комплексные мероприятия по коррекции моторных и немоторных симптомов для достижения более высокого уровня социальной адаптации. В статье рассмотрены наиболее эффективные с точки зрения патогенеза дистонии реабилитационные методики, а также обсуждены проблемы применения реабилитационных программ с точки зрения реальной клинической практики.

Ключевые слова: дистония, реабилитация, ботулинотерапия.

Anikina MA, Bril EV, Zimnyakova OS, Abbasov FA. **Strategy and tactics for cervical dystonia rehabilitation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 968–970.**

Rehabilitation of patients with cervical dystonia is not limited to muscle relaxation, but includes comprehensive measures to correct motor and non-motor symptoms to achieve higher level of social adaptation. The article discusses the most effective rehabilitation techniques from the point of view of pathogenesis of dystonia, and highlights the problems related to the use of rehabilitation programs from the point of view of real clinical practice.

Key words: dystonia, rehabilitation, botulinum therapy.

Реабилитация и лечение, следуя в едином направлении, имеют принципиальные различия в эмоционально-волевой включенности пациента в процесс. Руководствуясь принципом максимального достижения социальной и бытовой адаптации индивидуума, реабилитация не может протекать вне связей пациента с внешними и внутренними фокусами влияния, такими как положение в семье и обществе, личностные стратегии преодоления трудностей, внутренняя картина болезни, финансовые и духовные ресурсы, опыт получения вторичной выгоды от состояния нездоровья, определяя возможности функционирования.

Современные исследования в области нейровизуализации позволяют подтвердить наличие особенностей нейроанатомии и функционирования отдельных регионов головного мозга у пациентов с цервикальной дистонией по сравнению с группой контроля [1]. По данным проанализированных источников, цервикальная дистония представляется результатом частного случая перераспределения нейрональной активности между соматосенсорной и моторной корой [2, 3], базальными ядрами [4–6] и мозжечком [7], что объясняет наличие как моторных, так и немоторных симптомов дистонии, включая особенности личностной организации, скорости и качества аффективных реакций, а также регуляции когнитивной деятельности [8, 9]. В результате этого основной дефект можно описать как недостаточность функционирования специфических зон с викарной активацией неспецифических регионов мозга. Таким образом, функция осуществляется технически верно, а абстрактно, «эскизно», приводя к нарушению исполнения и контроля деталей [9].

Как частный пример, активация лимбической коры в процессе переживания эмоций или сенсорная стимуляция может вызывать дополнительное усиление дистонического движения, поскольку снижается специфичность активации различных зон. Однако тяжесть моторных и немоторных симптомов не пропорциональна [9].

В реабилитации дистонии ключевую роль играют методики специфического тренинга и нейромодуляции с закреплением «навыка» специфической активации и сдерживанием сопутствующей активации неспецифических для задания зон.

Ботулинический токсин типа А в лечении цервикальной дистонии не только обеспечивает миорелаксирующий эффект целевых мышц, но и обладает непрямым центральным нейромодулирующим действием с нормализацией активации регионов мозга, адекватно произвольному выполнению задач. Этот

Ответственный автор — Бриль Екатерина Витальевна
Тел.: +7 (916) 1488871
E-mail: e.brill@inbox.ru

эффект прослеживался с помощью функциональной МРТ как для двигательной, так и для соматосенсорной коры [10]. В частности, у пациентов с дистонией обнаружен дефицит в зрительно-пространственных и регуляторных связях [3, 11, 12], который можно модулировать сенсорными жестами и/или введением ботулотоксина [7].

К числу методик, воздействующих на соматосенсорный дефицит при цервикальной дистонии, относятся также транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [13], оказывающая прямой ремодулирующий эффект при воздействии на соматосенсорную, дополнительную моторную кору и мозжечок, и ритмическая периферическая магнитная симуляция (рПМС) [14, 15]. Данные методики оказывают ремодулирующий эффект на моторные и сенсорные пути по методу обратной биологической связи и кинезиотейпирования [16, 17], обеспечивая увеличение проприоцептивной импульсации с улучшением затылочно-теменного взаимодействия наподобие сенсорных жестов [18].

Изначально существующие проблемы организации, исполнения и контроля за выполнением движений у пациентов с цервикальной дистонией являются основой закрепления патологического мышечного паттерна. В свою очередь, путем нейромодуляции ботулиническим токсином создается своеобразное «терапевтическое окно», в рамках которого необходимо разработать, детально выполнить и закрепить новый моторный стереотип, отвечающий требованиям реабилитации.

Комплексное применение методик впервые позволило поставить задачу синхронизации активности мышц региона: не только ограничения избыточного сокращения мышц — участниц патологического паттерна, но и мышц, викарно «выключенных» из двигательного процесса — от поверхностно расположенных слоев до глубоких стабилизаторов, что достигается ритмической периферической магнитной стимуляцией в едином диапазоне частоты на все группы мышц.

Воздействие рПМС на весь регион и весь мышечный пласт непосредственно после коррекции ботулиническим протеином значительно дополняет его терапевтический эффект за счет единой активации мышц, исходно находящихся в гипертонусе и в викарном гипотонусе, приводя их в состояние, близкое к физиологическому равновесию. В исследованиях показан эффект высокоинтенсивных импульсных магнитных полей с напряжением электромагнитного поля от 0,8 до 3 Тл, с проникновением на глубину более 5 см, в виде возбуждения волокон периферических нервов, ритмического сокращения скелетной мускулатуры, гладких мышц сосудов и стенок внутренних органов, что также, помимо нейро- и миотонического действия, выражается в обезболивающем, противоотечном, противовоспалительном и трофическом эффектах [19]. Кроме того, в исследованиях показано улучшение сенсорного восприятия и увеличение контроля и программирования движений за счет активации соматосенсорной теменной коры [14], а также отмечена длительность этих эффектов за счет эффектов нейромодуляции и нейропластичности, подтвержденных данными функциональной МРТ, транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорными вызванными потенциалами [15].

Обучение новой двигательной программе состоит из трех этапов, которые представляют собой переход от максимального участия коры головного мозга в организации и детализации нового процесса через практику с сопоставлением ожиданий и реальности в отработанный и закрепленный навык, который реализуется при минимальном участии коры. Нейромодуляция и подготовительный этап воспроизводят эффект «чистого листа» для занятий с физическим терапевтом. Новая двигательная программа должна быть закреплена настолько, чтобы вытеснить старый стереотип.

На данном этапе физический тренинг выполняется в рамках кинезиотейпирования ключевых мышц обеих половин шеи и верхнего плечевого пояса для обеспечения синхронизации проприоцептивного потока [20], что обеспечивает повышенный контроль со стороны коры, необходимый на этапе понимания и отработки программы. Периодические сеансы рПСМ позволяют поддерживать симметричное вовлечение мышц в новый двигательный паттерн и снижают вероятность гиперактивации дистонических мышц.

Необходимость психологического сопровождения пациентов с цервикальной дистонией и проведения психокоррекции или медикаментозного лечения у психиатра вызвана как особенностью организации когнитивных навыков с наличием немоторных проявлений дистонии [8, 9], так и частотой преморбидных нейропсихиатрических дефектов, предположительно не связанных с заболеванием и выступающих в роли коморбидной патологии [21, 22].

Предпосылками к этому стали работы по определению нейропсихиатрических изменений, ассоциированных с дистонией, в части случаев сохраняющихся после эффективной коррекции моторного синдрома препаратами ботулинического токсина или после глубокой стимуляции головного мозга [23], а также выявляющихся на преморбидной стадии заболевания [24]. Исследование качества жизни пациентов с цервикальной дистонией показало диссонанс между оценкой этого параметра по болезнь-специфическим и общим шкалам. Установлено, что эффективность проводимого лечения не влияет на общий рейтинг качества жизни [25, 26]. Кроме того, именно этот преморбидный аффективный фон в части случаев может быть причиной постуральных изменений [27] как фактора риска развития клонической формы мышечной дистонии.

При проведении когнитивно-поведенческой терапии или структурного интервьюирования совершенно необходимым становится период реабилитационной реиндукации (переобучения) как на моторном, так и наиболее важном — соматосенсорном уровне с активным осознанным участием пациента [28].

Когнитивно-поведенческая терапия в рамках данной программы направлена на возможность постоянной и непрерывной самореабилитации при перемещении локуса контроля с физического терапевта на самого пациента.

В 2017–2018 гг. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, на базе отделения неврологии и нейрореабилитации, проведено обзорное исследование когорты пациентов с идиопатической цервикальной дистонией, имевшее целью определить возможность проведения реабилитации цервикальной дистонии по сформированному протоколу.

Оценивались 96 динамических визитов пациентов с идиопатической цервикальной дистонией (32 пациента). По данным патопсихологического исследования на основе опросника Шмишека [29], характерными типами когорты являются демонстратив-

ный, аффективно-экзальтированный и эмотивный. Пациенты склонны эмоционально и нерационально переживать сложные жизненные ситуации, включая моторный неврологический дефект. Характерными их чертами являются перенос ответственности на окружение, избегание конструктивного решения проблем, дефицит планирования. Дополнительно для всех пациентов был типичен акцент на внешние параметры, такие как право на получение дорогостоящего лечения (ботулинический токсин) и используемых доз препарата. Пациенты заостряли внимание на более частых визитах, стабильности или повышении доз препаратов, стоимости препарата (вне контекста индивидуального эффекта). В лечении отмечается склонность к выбору пассивных методик: аппаратной физиотерапии, бальнеотерапии, массажа, остеопатии, иглорефлексотерапии.

Интерес к методам реабилитации с доказанной эффективностью, но требующим постоянного выполнения и внутреннего контроля, был крайне низким и составил 15,6%, несмотря на отсутствие финансового обременения в рамках клинической программы. Клиническая и научная работа по данному направлению продолжена в рамках диссертационного исследования.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи, утверждение рукописи для публикации — М.А. Аникина, Е.В. Бриль, О.С. Зимнякова, Ф.А. Аббасов.

References (Литература)

1. Berman BD, Honce JM, Shelton E, et al. Isolated focal dystonia phenotypes are associated with distinct patterns of altered microstructure. Neuro Image 2018; 19: 805–12.

2. Kanovsky P, Rosales RS. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia — with special reference to botulinum toxin therapy. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17: 11–4.

3. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. Lancet Neurol 2014; 13: 100–12.

4. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain 1994; 117: 859–76.

5. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. Brain 1998; 121: 1195–212.

6. Gregori B, Agostino R, Bologna M, et al. Fast voluntary neck movements in patients with cervical dystonia: a kinematic study before and after therapy with botulinum toxin type A. Clin Neurophisiol 2008; 119: 273–80.

7. Mahajan A, Zillgitt A, Bowyer SM, et al. Sensory Trick in a Patient with Cervical Dystonia: Insights from Magnetoencephalography. Brain Sci 2018; 8 (4): 51.

8. Foley JA, Vinke RS, Limousin P, et al. Relationship of Cognitive Function to Motor Symptoms and Mood Disorders in Patients with Isolated Dystonia. J Neural Transm (Vienna) 2017 Sep; 124 (9): 1097–104.

9. Czekoova K, Zemankova P, Shaw DJ, et al. Social cognition and idiopathic isolated cervical dystonia. Clin Rehabil 2017 Aug; 31 (8): 1098–106.

10. Veverka T, Hlustik P, Hok P, et al. Sensorimotor modulation by botulinum toxin A in post-stroke arm spasticity: Passive hand movement. J Neurol Sci 2014 Nov; 346 (1-2): 276–83.

11. Kagi G, Katschnig P, Fiorio M, et al. Sensory Tricks in Primary Cervical Dystonia Depend on Visuotactile Temporal Discrimination. Mov Disord 2013; 28: 356–61.

12. Ramos VFML, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: Ordering the complexity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 987–93.

13. Koch G, Porcacchia P, Ponzo V, et al. Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients. Brain Stimul 2014; 7: 564–72.

14. Krewer C, Hartl S, Müller F, et al. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation on Upper-Limb Spasticity and Impairment in Patients With Spastic Hemiparesis: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2014; 95: 1039–47.

15. Gallasch E, Christova M, Kunz A, et al. Modulation of sensorimotor cortex by repetitive peripheral magnetic stimulation. Frontiers in Human Neuroscience 2015; 9: 407.

16. Pelosin E, Avanzino L, Marchese R, et al. Kinesiotaping reduces pain and modulates sensory function in patients with focal dystonia: a randomized crossover pilot study. Neurorehabil Neural Repair 2013 Oct; 27 (8): 722–31.

17. Tinazzi M, Farina S, Bhatia K, et al. TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2005; 64 (11): 1946–8.

18. Wikstrom H, Roine RO, Aronen HJ, et al. Specific changes in somatosensory evoked magnetic fields during recovery from sensorimotor stroke. Ann Neurol 2000; 47: 353–60.

19. Zhivolupov SA, Rashidov NA, Mikhaylenko AA, et al. Magnetic stimulation in neurology (theoretical basis, diagnostic opportunities, therapeutic efficacy). Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2011; (1) 33: 215–21. Russian (Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Михайленко А.А. и др. Магнитная стимуляция в неврологии (теоретические основы, диагностические возможности, терапевтическая эффективность). Вестник Российской военно-медицинской академии 2011; 1 (33): 215–21).

20. Giray E, Karadag-Saygi E, Mansiz-Kaplan B, et al. A randomized, single-blinded pilot study evaluating the effects of kinesiology taping and the tape application techniques in addition to therapeutic exercises in the treatment of congenital muscular torticollis. Clin Rehabil 2017 Aug; 31 (8): 1098–106.

21. Comella CL, Perlmutter JS, Jinnah HA, et al. Clinimetric testing of the comprehensive cervical dystonia rating scale. Mov Disord 2016; 31 (4): 563–9.

22. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. Parkinsonism Relat Disord 2016 Sep; 30: 7–12.

23. Jahanshahi M, Marsden CD. A longitudinal follow-up study of depression, disability, and body concept in torticollis. Behavioural Neurology 1990; 3 (4): 233–46.

24. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, et al. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. Mov Disord 2007 Apr; 22 (5): 666–72.

25. Kongsaengdao S, Maneeton B, Maneeton N. Quality of life in cervical dystonia after treatment with botulinum toxin A: a 24-week prospective study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017; 13: 127–32.

26. Moll M, Rosenthal D, Hefter H. Quality of life in long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia: Results of a cross sectional study. Parkinsonism Relat Disord 2018; (18): 30330–4.

27. Bolbecker AR, Hong SL, Kent JS, et al. Postural Control in Bipolar Disorder: Increased Sway Area and Decreased Dynamical Complexity. PLoS ONE 2011; 6 (5): e19824.

28. Avanzino L, Fiorio M. Proprioceptive Dysfunction in Focal Dystonia: From Experimental Evidence to Rehabilitation Strategies. Frontiers in Human Neuroscience 2014; 8: 1000.

29. Schmieschek H. Questionnaire for the determination of accentuated personalities. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz) 1970 Oct; 22 (10): 378–81.

УДК 613.648.4 Обзор

АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНОЙ ПРАКТИКИ РЕГУЛИРОВАНИЯ БЕЗОПАСНОГО ОБРАЩЕНИЯ С ОТХОДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ТЕХНОГЕННЫЕ РАДИОНУКЛИДЫ С ОЧЕНЬ НИЗКИМИ УРОВНЯМИ АКТИВНОСТИ (ОБЗОР)

В. Г. Барчуков *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией, профессор, доктор медицинских наук;* ***О. А. Кочетков*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник, кандидат технических наук;* ***Л. И. Кузнецова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, старший научный сотрудник;* ***А. А. Максимов*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, инженер-исследователь.*

ANALYSIS OF FOREIGN PRACTICES FOR THE SAFE MANAGEMENT REGULATION OF WASTE CONTAINING VERY LOW ACTIVE MANMADE RADIONUCLIDES (REVIEW)

V. G. Barchukov *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Laboratory, Professor, DSc;* ***O. A. Kochetkov*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Leading Researcher, PhD;* ***L. I. Kuznetsova*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Senior Researcher;* ***A. A. Maksimov*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Research Engineer.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Барчуков В. Г., Кочетков О. А., Кузнецова Л. И., Максимов А. А. **Анализ зарубежной практики регулирования безопасного обращения с отходами, содержащими техногенные радионуклиды с очень низкими уровнями активности (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 971–976.**

В настоящее время вокруг отходов, которые имеют уровни удельной активности ниже отнесения к твердым радиоактивным отходам (ТРО), но выше уровней, разрешенных для неограниченного использования, возник правовой вакуум, что определяет необходимость поиска законодательных и нормативных решений. В качестве примера для наиболее приемлемого решения в обзоре рассматривается практика решения аналогичных задач в странах с развитой атомной энергетикой, а также оцениваются рекомендации международных организаций по формированию системы безопасного обращения с такой категорией отходов. Исходя из представленного в обзоре материала, представляется, что наиболее логичным и учитывающим практику обращения с радиоактивными отходами в настоящее время в России может быть выделение этого вида отходов в отдельную категорию с установлением законодательно-нормативных требований по безопасному обращению с ней.

Ключевые слова: радиоактивные отходы, регулирование обращения с низкоактивными отходами.

Barchukov VG, Kochetkov OA, Kuznetsova LI, Maksimov AA. **Analysis of foreign practices for the safe management regulation of waste containing very low active manmade radionuclides (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 971–976.**

Today, wastes that have specific activities lower than those assigned to solid radioactive waste, but higher than levels permitted for unrestricted use are enclosed in a legal vacuum. This fact necessitates searching for legislative and regulatory solutions. In order to find the most acceptable solution, this review examines the practice of solving similar problems in countries with developed nuclear energy. Recommendations of international organizations on the development of a safe management system of such waste are reviewed as well. Based on the information presented in this review, the allocation of this waste category including the establishment of legislative and regulatory requirements for its safe management seems the most logical and taking into account the current practice of waste management in Russia.

Key words: radioactive waste, regulation of low-level waste management.

Введение. При эксплуатации и в особенности при снятии с эксплуатации атомных объектов образуется большое количество отходов и материалов с очень низким уровнем активности. Выбор экономичного и экологически безопасного способа обращения с такими материалами сопряжен с определенными трудностями, обусловленными их специфическими особенностями: очень малым радиационным воздействием на человека при весьма значительных исходных количествах. Поэтому, с одной стороны, отходы с такой низкой радиоактивностью неэкономично размещать в специализированных дорогостоящих хранилищах и могильниках радиоактивных отходов (РАО), а с другой стороны, есть определенные опасения в безопасности направления их на полигоны захоронения обычных (нерадиоактивных) отходов либо отнесения таких отходов к материалам для ограниченного или неограниченного повторного использования.

Ответственный автор — Барчуков Валерий Гаврилович
Тел.: +7 (916) 4364315
E-mail: barchval@yandex.ru

Существующая в России классификация РАО [1, 2] имеет особенности. Эти особенности состоят в том, что в России к твердым радиоактивным отходам (ТРО) относятся отходы, у которых уровень удельной активности превышает величины минимально значимой удельной активности (МЗУА). Для освобождения из-под радиационного контроля взяты уровни удельной активности, которые отвечают критериям освобождения, изъятия или исключения из-под регулирующего контроля в контексте радиационной защиты, представленные в Приложении 3 ОСПОРБ-99/2010 [3].

Таким образом, очевиден правовой вакуум, возникший вокруг отходов, которые имеют уровни удельной активности ниже отнесения к ТРО, но выше уровней, разрешенных для неограниченного использования, что определяет необходимость поиска законодательных и нормативных решений, в частности предлагаемых в работе Е. А. Иванова, Д. А. Шарова, А. В. Курындина (2018) [4]. Тем более это может быть актуально для возможности законодательно-нормативного решения вопроса о совместном захоронении отмеченной категории отходов и катего-

рии «очень низкоактивные радиоактивные отходы» [5]. Для принятия взвешенного решения по данному вопросу целесообразно рассмотреть накопленный к настоящему времени опыт решения аналогичных задач в других странах, а также оценить рекомендации международных организаций по формированию системы безопасного обращения с такой категорией отходов.

Чтобы найти приемлемое экологически безопасное и экономически низкозатратное решение вопроса обращения с отходами, содержащими техногенные радионуклиды, проведен анализ практики решений аналогичных ситуаций в странах с развитой атомной энергетикой и рекомендаций МАГАТЭ.

1. Международные подходы к организации обращения с отходами, содержащими техногенные радионуклиды с очень низкими уровнями активности. К настоящему времени проблема закрытия объектов с истекшими сроками эксплуатации, дезактивации и реабилитации производственных территорий с последующим удалением образовавшихся РАО является актуальной для всех стран с развитой атомной энергетикой. При этом особую значимость имеют вопросы регулирования безопасности при обращении с отходами, уровни активности которых ниже или на границе отнесения их к РАО, а также возможности и условия вывода их из-под регулирующего контроля.

Согласно мировой практике и глоссарию МАГАТЭ [6] отходы, образующиеся при производстве и реабилитации радиационно загрязненных территорий, содержащие техногенные радионуклиды с низкими уровнями удельной активности, называются очень низкоактивными отходами, сокращенно VLLW. Учитывая интерес стран к этой проблеме, в целях достижения международного согласия в подходах, критериях и количественных параметрах, необходимых для принятия оптимальных решений по всем аспектам обращения с такими отходами, МАГАТЭ организовало ее системное изучение. В первую очередь потребовалось определение нижней границы удельной активности отнесения к этой категории отходов. Эта проблема тем более актуальна в связи с необходимостью определиться, с какими уровнями активности можно без вреда для населения и окружающей среды снимать такие отходы с регулирующего контроля. Другими словами, необходимо установление требований к процедуре их изъятия из-под регулирующего контроля.

Хронологически уже в 1988 г. МАГАТЭ издало руководство по безопасности №89 «Принципы изъятия источников излучения и видов работ из-под регулирующего контроля» [7]. Этот документ в основном определил круг проблем, связанных с обеспечением безопасного обращения с такими отходами. В последующие годы изучение проблемы активно и детально продолжалось. В исследованиях обозначились два направления: дальнейшее развитие общих принципов процедуры изъятия (т. е. ее «идеологии») и установление регламентирующих количественных параметров.

Следующим важным шагом в формировании понимания, как должна быть построена система безопасного обращения с такими отходами, стала серия публикаций МАГАТЭ по программе RADWASS (Radioactive Waste Safety Standards). Основной целью этих рекомендаций является помощь странам в разработке нормативных документов по безопасному обращению с радиоактивными отходами, включая безопасное захоронение отходов. Например, по этой программе МАГАТЭ разработало классификацию отходов в зависимости от возможного способа их захоронения [8], в которой введена новая категория отходов: «отходы, выведенные из-под регулирующего контроля» (Exempt Waste) с удельной активностью ниже уровней выведения из-под регулирующего контроля (Clearance Levels).

В ходе работ в рамках программы RADWASS было высказано предложение о целесообразности введения в практику такой категории РАО, как очень низкоактивные отходы (ОНАО). Однако однозначного мнения по обращению с этой категорией промышленных отходов в настоящее время еще нет. Попытки разработать официальные рекомендации МАГАТЭ по вопросам выведения ОНАО из-под регулирующего контроля с указанием безопасных предельных уровней радионуклидов не прекращаются до настоящего времени. В частности, под эгидой МАГАТЭ проведен ряд крупных рабочих совещаний (уровня конференции), постоянно организуются технические комитеты и другие мероприятия. Выпущено несколько научно-технических материалов уровня «технический документ» или «рабочий документ».

2. Классификация РАО и международные подходы по обоснованию необходимости выделения категории промышленных отходов, содержащих радионуклиды с очень низкими уровнями удельной активности. Для совершенствования и создания сопряженной законодательно-нормативной базы государств — членов МАГАТЭ в области регулирования радиационной защиты и безопасности, а также практической реализации основных международных норм безопасности, опубликованных в серии изданий МАГАТЭ по безопасности, был подготовлен технический документ IAEA TECDOC 1067 [9]. В этом документе отмечено, что одним из основных этапов процесса обращения с радиоактивными отходами является их классификация.

В 2009 г. в серии стандартов безопасности МАГАТЭ для защиты человека и окружающей среды разработано руководство №GSG-1 «Классификация радиоактивных отходов» [10]. В этом документе представлен новый вариант классификации РАО. Классификация была модифицирована так, чтобы отражать опыт, накопленный при разработке, осуществлении контроля и оценке безопасности могильников (предприятий по захоронению). Определен довольно обширный диапазон классов отходов, сформулированы граничные условия между классами.

Эта классификация более гибко, точнее и технологичнее позволяет распределить РАО и материалы, содержащие низкие уровни радионуклидов. В классификации выделяется 6 классов отходов:

1. *Изъятые отходы (EW).* К ним относятся отходы, отвечающие критериям освобождения, изъятия или исключения из регулирующего контроля в контексте радиационной защиты.

2. *Очень короткоживущие отходы (VSLW).* Имеются в виду отходы, которые можно хранить до распада в ограниченный несколькими годами промежуток времени, а впоследствии освободить в соответствии с правилами, установленными регулирующим органом для неконтролируемого захоронения, использования или выброса. В этот класс обычно входят радиоактивные отходы, содержащие главным образом радионуклиды с короткими периодами полураспада, часто используемые в исследовательских и медицинских целях.

3. *Очень низкоактивные (низкоуровневые) отходы (VLLW).* Это отходы, не отвечающие критерию, определяющему EW, но не требующие герметичности и изоляции высокого уровня и, следовательно, пригодные для захоронения в приповерхностных хранилищах типа свалок, с ограниченным регулирующим контролем. Такие могильники типа свалок могут содержать и другие опасные отходы. Типичными отходами из данного класса являются почва и строительный мусор с низкими концентрациями активности.

4–6. *Три категории собственно радиоактивных отходов.* В их числе: низкоактивные отходы (LLW), среднеактивные отходы (ILW) и высокоуровневые (высокоактивные) отходы (HLW).

Если говорить о трех последних категориях, то в настоящее время сформированы относительно устойчивые понятия по организации системы обращения с ними, за исключением вопросов изоляции (захоронения) РАО, содержащих высокоактивные долгоживущие радионуклиды. Этому способствовало то обстоятельство, что уже с создания МАГАТЭ в 1957 г. проблема обращения с РАО стала важным элементом программ Агентства.

В течение ряда лет комитеты МАГАТЭ по стандартам радиационной безопасности (RASSC) и безопасности радиоактивных отходов (WASSC) работали над проектом создания руководства по безопасности, направленного на определение политики и стратегии обращения с отходами, содержащими очень низкие уровни активности. В рамках этих работ подготовлено международное соглашение о радиологических критериях для радионуклидов в товарах потребления, устанавливающее значения удельной активности для радионуклидов искусственного и естественного происхождения в больших количествах материалов, которые нужно использовать при выполнении требований ОСБ для исключения, освобождения и дезактивации. Полученные и опубликованные численные характеристики по каждому радионуклиду опубликованы и в настоящее время приняты в России, что нашло свое отражение в Приложении 3 ОСПОРБ-99/2010 [3].

Обоснование этих величин активности представлено консультативной группой МАГАТЭ, которая показала, что непревышение дозы 10 мкЗв в год может быть достигнуто, если загрязненных радионуклидами отходов с уровнями активности ниже НАО будет 10% от всех размещаемых на полигоне отходов [11]. К таким же заключениям пришли и другие авторы, использовавшие для расчета другие подходы [12–14].

3. Регулирующие аспекты обеспечения радиационной безопасности при обращении с отходами, содержащими радионуклиды по уровню удельной активности ниже категории НАО, в странах с развитой атомной энергетикой. В настоящее время в странах с развитой атомной энергетикой проблема обоснования и установления предельно допустимого уровня активности, ниже которого отходы можно считать радиационно безопасными и исключить тем самым необоснованные затраты на создание и использование средств защиты при транспортировке, переработке, хранении и захоронении их, приобретает особую актуальность. Национальные нормативно-регулирующие документы содержат значения предельно допустимой активности, устанавливающие условную границу между радиоактивными и нерадиоактивными веществами, но в зависимости от сложившейся системы обращения с радиоактивными отходами и способами захоронения они в каждой стране имеют свои особенности.

Наиболее просты в понимании и соответственно в исполнении подходы по обращению с очень низкоактивными отходами (ОНАО) в Великобритании. В законодательном акте «Об обращении с радиоактивными веществами» [15] указывается, что отходы с очень низким уровнем удельной активности (менее 0,4 Бк/г) могут быть выведены из сферы регулирования безопасности и являются нерадиоактивными. При этом в категории НАО выделяют подкатегорию ОНАО. Сюда относятся отходы, имеющие удельную активностью от 0,4 Бк/г до 4 Бк/г. Эти отходы могут быть захоронены на обычной или муниципальной свалке после получения разрешения (лицензии) органа регулирования безопасности. При этом удельная активность альфа-излучающих нуклидов в этих отходах не должна превышать 0,4 Бк/г. Ограничивающим критерием является и общая радиоактивная емкость планируемых к захоронению отходов.

В случае малых объемов (содержимое «мусорного ящика») малообъемные ОНАО можно захоронить на участке, не имеющем специального предназначения, вместе с муниципальными, коммерческими или промышленными отходами (захоронение «мусорного ящика»); каждый 0,1 м^3 отходов должен содержать менее 400 кБк общей активности, или отдельные элементы содержат менее 40 кБк общей активности. Для отходов, содержащих углерод-14 или водород-3 (тритий), эти показатели не должны превышать 4000 кБк, вместе взятых. В случае захоронения крупных объемов (крупнообъемные ОНАО) эти радиоактивные отходы должны передаваться на лицензированную площадку окончательной изоляции.

В Швеции, следуя рекомендациям международных организаций, выделяют отходы, содержащие радионуклиды с очень малыми уровнями активности. Такие отходы снимаются с регулирующего контроля в следующих случаях:

— если по поверхностному загрязнению они не превышают 4 Бк/см^2 для бета-гамма-излучающих нуклидов (усредненное для 0,01 м^2) и 0,4 Бк/см^2 для альфа-излучающих нуклидов (усредненное для 0,01 м^2), однако для ограниченных площадей (менее 0,001 м^2) допускаются величины загрязнения в 10 раз выше;

— если по удельной активности они не более 0,5 Бк/г (исключая естественные радионуклиды) [16].

Удельная активность отходов (условно радиоактивные), разрешенных для захоронения на муниципальной свалке, не должна превышать 5 Бк/г для бета-гамма-излучающих нуклидов и 0,5 Бк/г для альфа-излучающих нуклидов. При этом предел полной активности отходов для захоронения не должен превышать 1 ГБк/год для всей площадки.

Загрязненный лом разрешается для повторного использования к переплавке на промышленных печах с уровнями удельной активности менее 1 Бк/г. При этом допуск осуществляется партиями с таким расчетом, что средняя активность на партию не превысит 0,5 Бк/г. Загрязненный лом с большими уровнями осуществляется в радиологически контролируемой печи в Студсваике (Щвеция). При этом шлак и фильтры обрабатываются, как РАО, а полученные слитки (доминирует Co^{60}) выдерживаются для естественного распада.

Отходы с очень низкими уровнями активности разрешено размещать для окончательной изоляции

совместно с отходами, содержащими радионуклиды с уровнем активности, соответствующей нижней трети НАО, в поверхностных хранилищах на площадках вблизи их образования, поэтому атомные станции Ringhals, Forsmark и Oskarshamn, а также площадка Studsvik имеют для них хранилища со следующими характеристиками:

— период потенциальной опасности — не более ста лет после закрытия могильника;

— отсутствие смешанных отходов;

— радиационная емкость полигона не должна превышать 200 ГБк, при этом допускается до 10% Cs^{137} и не более 0,1% альфа-активных радионуклидов;

— период пассивного контроля (мониторинга) за могильником — 50 лет после его закрытия.

В Германии допустимые уровни неограниченного использования и критерии к ограничению использования радиоактивных материалов установлены в Постановлении о радиационной защите от 13 октября 1976 г. [17], в которое 18 августа 1997 г. был внесен ряд изменений и дополнений.

Нормативными документами Германии допускаются переработка и повторное использование материалов, загрязненных радионуклидами в ядерном секторе, если это технически возможно и экономически оправдано. Ограничивающими критериями являются:

— по поверхностному загрязнению: бета-гамма-активность 0,5 Бк/см^2, бета-гамма-низкоэнергетическая активность 5 Бк/см^2, альфа-активность 0,05 Бк/см^2;

— по удельной активности: бета-гамма-активность 0,1 Бк/г, если материал используется как вторичное сырье и если, поступая на переплавку, он может содержать активность до 1 Бк/г.

По специальному разрешению регулирующих органов критерии для захоронения отходов, содержащих радионуклиды с очень низкими уровнями удельной активности, могут быть повышены, о чем свидетельствует пример декомиссии на участке MZFR в Карлсруэ, где были обоснованы следующие критерии:

— по поверхностному загрязнению: бета-гамма-активность 0,5 Бк/см^2, альфа-активность 0,05 Бк/см^2;

— по удельной активности: бета-гамма-активность 0,5 Бк/г.

Принятая во Франции классификация РАО основана на их радиоактивности, радионуклидном составе, физических и химических свойствах, периоде полураспада содержащихся в них изотопов [18], где радиотоксичность отходов определяет предполагаемый способ их захоронения.

Основным критерием являются не результаты измерений, а в первую очередь источник отходов на предприятии. Французское законодательство требует от всех ядерных объектов проведения зонирования на предприятии, устанавливающего зоны ядерных отходов и зоны промышленных отходов. Зоной ядерных отходов являются помещения, где предметы радиоактивно загрязнены или потенциально могут быть загрязнены. Отходы, образовавшиеся в чистой зоне, по их происхождению исключены из-под регулирующего контроля.

В группу коротко- и долгоживущих очень низко активных отходов включены отходы, активность которых составляет менее 100 Бк/г для искусственных радионуклидов или 500 Бк/г для природных радионуклидов. Сталкиваются с этими отходами в основном при выводе из эксплуатации АЭС или на обычных промышленных площадках, где размещаются низкоактивные вещества. К этой категории относятся также отходы, содержащие радий, используемый для получения радона.

ОНАО выделены в отдельную категорию. В настоящее время эти отходы отправляются в хранилище Morvilliers (управляет компания по обращению с РАО, ANDRA). Граница между ОНАО и НАО определяется, как и в других странах, путем установления верхних пределов удельной активности (A_{maxi}) для i-го нуклида в упаковке. Для ОНАО этот индекс в среднем по отходам должен быть меньше 1 (I<1). Однако для любой отдельной упаковки он может быть более 1, но не должен превышать 10 (I<10).

США в настоящее время имеют, пожалуй, самую разветвленную и сложную в мире нормативную базу по безопасности захоронений опасных отходов, в том числе содержащих радионуклиды. Это обусловлено тем, что страна имеет три основные организации по регулированию атомной энергии: Nuclear Regulatory Commission (NRC) (Комиссия по ядерному регулированию), Department of Energy (DOE) (Департамент (Министерство) энергетики) и Environmental Protection Agency (EPA) (Агентство по охране окружающей среды). Все три организации имеют свою нормативную базу по регулированию в атомной энергетике. Нормативные документы высшего уровня входят в систему федеральных документов США — Code of Federal Regulations (CFR). При этом имеются также документы, согласованные всеми тремя организациями. Например, в области безопасного обращения с РАО и отработанным ядерным топливом DOE разработан документ [19] в сотрудничестве с NRC и EPA.

Интересно отметить, что согласно этому документу в США выделяют категорию отходов низкой активности — low activity waste (LAW). Эта категория отличается от упомянутой категории низкоактивных отходов (отходов низкого уровня) — low level waste (LLW) тем, что к ней отнесены большие объемы отходов, образующихся при реабилитации загрязненных объектов и территорий. Таким образом, можно считать, что отходы низкой активности (LAW) США аналогичны рассматриваемым ОНАО.

В документе [20] разработана классификация отходов, которые могут быть захоронены в приповерхностные могильники. Эта классификация учитывает вид радионуклидов и их уровень объемной активности. Среди отходов, захораниваемых в приповерхностных хранилищах, выделяют несколько классов.

Класс А: отходы, удовлетворяющие минимальным требованиям к инженерным барьерам. Они хранятся отдельно от отходов других классов. В этот класс включаются отходы, удовлетворяющие следующим требованиям:

— содержать долгоживущие радионуклиды, разрешенные к приповерхностному захоронению, с концентрацией меньше 0,1 их разрешенной для приповерхностного захоронения величины;

— содержать короткоживущие радионуклиды, разрешенные к приповерхностному захоронению с концентрацией величин, приведенных в колонке А;

— не содержать радионуклиды, не разрешенные для приповерхностного захоронения.

Класс В: отходы, требующие при захоронении более жестких условий к инженерным барьерам. Они должны отвечать требованиям минимального объ-

ема и стабильности. В этот класс относятся отходы, удовлетворяющие следующим требованиям:

— как и класс А, должны содержать долгоживущие радионуклиды, разрешенные к приповерхностному захоронению, с концентрацией меньше 0,1 их разрешенной для приповерхностного захоронения величины;

— удельная активность короткоживущих радионуклидов, разрешенных к приповерхностному захоронению, должна быть меньше величин, приведенных в колонке С, и больше величин, приведенных в колонке А;

— не содержать радионуклиды, не разрешенные для приповерхностного захоронения.

Класс С: отходы, которые наряду с высокими требованиями к инженерным барьерам должны иметь дополнительные меры для защиты от случайного проникновения. В этот класс относятся отходы, удовлетворяющие следующим требованиям:

— концентрация долгоживущих радионуклидов, разрешенных к приповерхностному захоронению, должна быть в интервале от 0,1 до 1,0 их разрешенной для приповерхностного захоронения величины;

— концентрация короткоживущих радионуклидов, разрешенных к приповерхностному захоронению, должна быть в интервале величин, указанных в колонке С;

— не содержать радионуклиды, не разрешенные для приповерхностного захоронения.

Для допуска к повторному использованию ценных материалов используются следующие критерии: поверхностное загрязнение и удельная активность:

— бета-гамма активность не более 5000 распадов в минуту (расп/мин) на 100 см^2. Усредненный максимум для 1 м^{2}0,83 Бк/см^2. На отдельных участках, не превышающих 100 см^2, разрешается максимально 15000 расп/мин на 100 см^2, при условии что более 1000 расп/мин может быть удалено;

— альфа-активность от природного урана, U-235, U-238 и сопутствующих продуктов распада разрешена до уровней выше отмеченной бета-гамма-активности. Для трансурановых элементов, различных нуклидов радия, тория и йода существуют более строгие ограничения.

Заключение. Анализируя рассмотренные материалы, можно сделать вывод: в странах с развитой атомной энергетикой имеются различные подходы к безопасному обращению с категорией отходов, содержащих радионуклиды с очень низкими уровнями удельной активности. Однако общим для всех является положение, что решать эту проблему необходимо с позиции обеспечения безопасности при окончательной изоляции таких отходов. В рекомендациях МАГАТЭ сделана попытка интегрировать практику обращения с такими отходами. При этом основным критерием, обеспечивающим их безопасность, является уровень удельной активности радионуклидов, ниже которого обращение с отходами не требует каких-либо ограничений. Верхняя граница этой категории отходов регулирующими документами МАГАТЭ четко не определена и зависит от сформировавшихся подходов по обеспечению безопасности в конкретной стране и сложившейся системы обращения с ними.

Рассматривая конкретные страны, где проблемы обращения с такой категорией отходов актуальна, можно заключить, что в основе всех подходов лежат требования по безопасной окончательной изоляции этой категории отходов в сочетании с минимальными экономическими затратами. В качестве критериев безопасности берут, как правило, несколько показателей. В частности, в Великобритании снятие отходов с регулирующего контроля, содержащих техногенные радионуклиды с очень низкими уровнями удельной активности, регулируется величиной удельной активности радионуклидов и общей активностью в партии, освобождаемой из-под радиационного контроля. В Швеции, где из атомной промышленности в основном это атомная энергетика, критерием, наряду с удельной активностью, является загрязненность и общая активность радионуклидов на полигоне. В Германии величина удельной активности может меняться в сторону увеличения в зависимости от способа окончательной изоляции. Во Франции, наиболее широкомасштабно работающей с источниками ионизирующего излучения, верхним критерием является, как и в России, установленный минимальный уровень удельной активности радионуклидов в отходах, а нижним источник их происхождения. Если отходы идут из чистой зоны, то они размещаются на обычном полигоне, а если с зоны ограниченного доступа и имеют уровни удельной активности ниже организационно определенного верхнего предела, то их направляют на окончательную изоляцию на специализированный полигон.

Таким образом, решение по обращению с этой категорией отходов в России, основанное на имеющейся международной практике, напрямую не вытекает. Наиболее логичным и учитывающим практику обращения с РАО в настоящее время в России могло быть выделение этой категории отходов с установлением законодательно-нормативных требований по безопасному обращению с ней. Такие отходы должны быть отнесены к ТРО, что, в свою очередь, потребует решения ряда законодательно-нормативных требований и в то же время упростит выведение радиационно опасных объектов из эксплуатации, проведение реабилитационных мероприятий и окончательную их изоляцию. При этом они могут быть размещены на одном полигоне вместе с нижней частью низкоактивных отходов (ОНРАО), что также упростит их радиационный контроль. Учитывая, что эти категории отходов составляют 90–95 % всех ТРО, такой подход, без ущерба для обеспечения радиационной безопасности, позволит снизить и экономические затраты на их окончательную изоляцию.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — В. Г. Барчуков, О. А. Кочетков, Л. И. Кузнецова, А. А. Максимов; утверждение рукописи для публикации — В. Г. Барчуков, О. А. Кочетков.

References (Литература)

1. On the Management of Radioactive Waste and Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation: Federal Law of July 11, 2011 No. 190-FZ (with account of Federal Law of July 2, 2013 No. 188-FZ “On Amendments to the Federal Law “On the State Atomic Energy Corporation Rosatom” and Certain Legislative Acts of the Russian Federation”). Russian (Об обращении с радиоактивными отходами и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: Федеральный закон от 11 июля 2011 г. №190-ФЗ в ред. Федерального закона от 2 июля 2013 г. №188-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О Государственной корпорации по атомной энергии “Росатом”» и отдельные законодательные акты Российской Федерации»).

2. On Criteria Used to Define Solid, Liquid and Gaseous Waste as Radioactive Waste, Criteria Used to Define Radioactive Waste as Special Radioactive Waste and Removable Radioactive Waste, Criteria for the Classification of Removable

Radioactive Waste: The Resolution of the Government of the Russian Federation of October 19, 2012 No. 1069 (with account of the Resolution of the Government of the Russian Federation of February 4, 2015 No. 95). Russian (О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов: постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 г. №1069 в ред. постановления Правительства РФ от 4 февраля 2015 г. №95).

3. Basic Sanitary Rules of Radiation Safety (OSPORB-99/2010) (with account of the Amendment No. 1 to OSPORB-99/2010 introduced by the resolution of the Chief Public Health Official of the Russian Federation of September 16, 2013 No. 43). M., 2010. Russian (СанПиН 2.6.1.2612–10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) (в ред. изменений №1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16 сентября 2013 г. №43). М.: Роспотребнадзор, 2010).

4. Ivanov EA, Sharov DA, Kuryndin AV. Actual Problems of Classification of Radioactive Waste Generated During Nuclear Energy Application. Nuclear and Radiation Safety Journal 2018; (2): 11–24. Russian (Иванов Е.А., Шаров Д.А., Курындин А.В. Актуальные проблемы классификации удаляемых твердых радиоактивных отходов, образующихся при использовании атомной энергии. Ядерная и радиационная безопасность 2018; (2): 11–24).

5. Asmolov VG, Ivanov EA, Barchukov VG, et al. Very Low Level Radioactive Wastes in the System of Safe Radioactive Waste Management. Rosenergoatom Journal 2014; (10): 30–3. Russian (Асмолов В.Г., Иванов Е.А., Барчуков В.Г. и др. Очень низкоактивные радиоактивные отходы в системе безопасного обращения с радиоактивными отходами. Журнал Росэнергоатом 2014; (10): 30–3).

6. IAEA Safety Glossary. Terminology used in Nuclear, Radiation, Radioactive Waste and Transport Safety: Version 2.0. Vienna, 2006.

7. IAEA, Safety Series No. 89. Principles for the Exemption of Radiation Sources and Practices from Regulatory Control. Vienna, 1988.

8. IAEA, Safety Series No. 111-G-I. I. Classification of Radioactive Waste: A Safety Guide. Vienna, 1994.

9. IAEA TECDOC No. 1067. Organization and Implementation of a National Regulatory Infrastructure Governing Protection against Ionizing Radiation and the Safety of Radiation Sources: Interim Report for Comment. Vienna, 1999.

10. IAEA, Safety Standards Series No. GSG-1. Classification of radioactive waste: safety guide. Vienna, 2009.

11. IAEA TECDOC No. 401. Exemption of radiation sources and practices from regulatory control; Application of the principles to low-level radioactive waste disposal in the terrestrial environment. Vienna, 1987.

12. Sumerling TJ, Sweeney BJ. A review of the Justification for Exemption Orders, and for Other Low-Level Radioactive Waste Disposal Practices. ANS Report 1987; (683-1).

13. UKDOE Report RW-87.069, Department of Environment. London, 1987.

14. Neuder SM, Kennedy WE. Onsite Disposal of Radioactive Waste. NUREG-1101. Vol. 2. U.S. Nuclear Regulatory Commission. Washington DC, 1987.

15. Radioactive Substances Act, 1993 (Statutory Instrument 2010 No. 675 Environmental Permitting (England and Wales) Regulations).

16. OECDJ 996 The international INTRAVAL Project, Final results, Swedish Nuclear Power Inspectorate and OECD/NEA. Paris, 1996.

17. Ordinance respecting protection against injury from ionizing radiations (Radiation Protection Ordinance) of 13 October 1976 (with account of the Ordinance to amend the Radiation Protection Ordinance (of 13 Oct. 1976) of 18 August, 1997), Bundesgesetzblatt.

18. Basic Safety Regulation. Regulation No. 1.2. SINN 3210, 1984.

19. Second National Report for the Joint Convention on the Safety of Spent Fuel Management and on the Safety of Radioactive Waste Management, DOE/EM-0654, 2005.

20. U.S. Nuclear Regulatory Commission Licensing Requirements for Land Disposal of Radioactive Waste: Code of Federal Regulations, Title 10, Part 61. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1987.

УДК 612.563+57.089+57.084 Оригинальная статья

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ИЗМЕНЕНИЙ ДАННЫХ ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРМОГРАФИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

А.В. Даценко *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией экспериментальной патологии и статистического прогнозирования, доктор медицинских наук.*

DETERMINING THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN INFRARED THERMOGRAPHY DATA AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MICROVASCULATURE OF LABORATORY RATS' SKIN

A.V. Datsenko *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Laboratory of Experimental Pathology and Statistical Prediction, DSc.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Даценко А.В. **Определение взаимосвязей изменений данных инфракрасной термографии и морфометрических параметров микроциркуляторного русла кожи лабораторных крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 976–982.**

Цель: определение количественных морфофункциональных взаимосвязей изменений морфометрических параметров микроциркуляторного русла и показателей дистанционной инфракрасной термографии кожи хвоста лабораторных крыс. *Материал и методы*. С помощью инфракрасной термографии измеряли температуру поверхности кожи у основания хвоста 32 крыс и забирали материал для подготовки гистологических препаратов тех же участков кожи. При морфометрическом исследовании определяли диаметр микрососудов поверхностных и более глубоких слоев дермы. *Результаты*. Изменения морфофункциональных показателей характеризовались корреляционными связями средней силы. Уменьшение просвета функционирующих микрососудов

на 10% сопровождалось снижением температуры поверхности кожи на 0,3 ºС. Понижение температурных показателей до –2 ºС обусловлено сокращением кровотока при дилатации микрососудов до 60% с признаками застойного полнокровия и стаза. Повышение температуры поверхности кожи на 0,6 ºС сопровождалось усилением периферического кровотока в виде расширения просвета микрососудов на 5–10%. При возрастании температуры поверхности кожи на 2,4 ºС происходило практически двукратное увеличение диаметра микрососудов. *Заключение.* Данные инфракрасной термографии можно использовать в качестве критерия для диагностической и прогностической оценки состояния и степени выраженности изменений кожного периферического кровотока у лабораторных крыс.

Ключевые слова: инфракрасная термография, тепловидение, микроциркуляторное русло кожи крысы.

***Datsenko AV.* Determining the relationship of changes in infrared thermography data and morphometric parameters of the microvasculature of laboratory rats' skin. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 976–982.**

Purpose: determination of quantitative morphological and functional relationships between changes in the morphometric parameters of the microvasculature and indicators of remote infrared thermography of the tail skin of laboratory rats. *Material and Methods.* Using infrared thermography, the skin surface temperature was measured at the base of the tail of 32 rats and material was taken to prepare histological preparations of the same skin areas. A morphometric study determined the diameter of the microvessels of the superficial and deeper layers of the dermis. *Results*. Changes in morphological and functional indicators were characterized by correlation bonds of medium strength. A 10% decrease in the lumen of functioning microvessels was accompanied by a 0.3 ºC decrease in skin surface temperature. The decrease in temperature indicators to –2 ºC was due to a decrease in blood flow during microvascular dilatation to 60% with signs of congestive congestion and stasis. An increase in skin surface temperature by 0.6 °C was accompanied by an increase in peripheral blood flow in the form of an expansion of the microvessel lumen by 5–10%. With an increase in skin surface temperature by 2.4 °C, there was an almost twofold increase in the diameter of microvessels. *Conclusion*. Infrared thermography data can be used as a criterion for diagnostic and prognostic assessment of the status and severity of changes in cutaneous peripheral blood flow in laboratory rats.

Key words: infrared thermography, thermal imaging, rat skin microvasculature.

Введение. Острые эффекты во время и в ранние сроки после воздействия экстремальных факторов разной природы в основном проявляются качественно однотипными, в зависимости от степени выраженности, функциональными кратковременными, обратимыми или стойкими неспецифическими изменениями и нарушениями системы кровообращения, преимущественно периферической ее части, включающей систему микроциркуляции крови. Функциональные и патологические перестройки рабочих клеточных и тканевых структур центральной нервной системы (ЦНС) и жизненно важных внутренних органов при этом обусловлены возникающей гипоксией из-за изменений периферического кровотока, приводящих к ограничениям поступления кислорода, удаления углекислого газа и метаболитов. В конечном итоге в ранние сроки после воздействия преимущественно сосудистые нарушения определяют отклонения в состоянии работоспособности и физической выносливости организма.

При проведении комплексных экспериментальных медико-биологических исследований по оценке эффектов неблагоприятного действия на биообъекты малоизученных, в том числе экстремальных факторов различной природы одними из основных показателей состояния организма являются данные об изменениях температуры тела во время, в ранние сроки и в динамике после воздействия.

Температура поверхности тела является интегральным показателем здоровья, функционального состояния человека и широко используется в качестве критерия при решении задач медицинской диагностики [1]. Любое патологическое состояние локально или генерализованно затрагивает процессы теплопродукции и теплообмена в организме [2]. Основным фактором, определяющим температуру органов и частей тела живого организма, является уровень тканевого кровотока по сосудам микроциркуляторного русла (МЦР).

Ответственный автор — Даценко Алексей Валентинович
Тел.: +7 (905) 5543783
E-mail: av.datsenko@fmbcfmba.ru, lab92@mail.ru

Одним из способов измерения температуры является метод дистанционной инфракрасной термографии (ИКТ), позволяющий в динамике количественно бесконтактно (неинвазивно) оценить состояние периферической гемодинамики у биообъектов, находящихся в свободном поведении без применения наркоза и инструментальных процедур [3]. Наиболее подходящим объектом для термографического исследования является хвост лабораторных крыс, кожа которого выполняет основную функцию терморегуляции у грызунов и на котором отсутствует густой волосяной покров, что не требует проведения предварительной депиляции.

В экспериментальных медицинских исследованиях по оценке эффективности и безопасности воздействия различных факторов объективными количественными показателями состояния микроциркуляции крови являются морфометрические параметры МЦР на гистологических препаратах органов и тканей биообъектов, которые характеризуют тонус (констрикция, дилатация) и степень кровенаполнения микрососудов ткани [4].

Цель: определение количественных морфофункциональных взаимосвязей изменений морфометрических параметров микроциркуляторного русла и показателей дистанционной инфракрасной термографии поверхности кожи хвоста лабораторных крыс.

Материал и методы. В качестве объектов термографических и гистологических исследований использовали 32 белых беспородных крыс-самцов весом 160–180 г, полученных из питомника ООО «БИТИС» (Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, д. Шапилово). Животных содержали в стандартных конвенциональных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище (комбикорм).

Неинвазивную динамическую ИКТ поверхности кожи хвоста крыс проводили с помощью тепловизора Flir SC660 (Flir, Швеция) в лабораторных условиях при температуре воздуха 18–24 °С и относительной влажности 60–75%. Расстояние от объектива тепловизора до объекта исследования составляло 50 см. Температурные показатели поверхности кожи ре-

гистрировали на участке хвоста на удалении 1 см от его основания (рис. 1).

Материал для гистологического исследования брали после термографического обследования у наркотизированных крыс после внутрибрюшинного введения препарата Золетил-100 из расчета 50 мг/кг. Участок проксимальной части хвоста на удалении 1 см от его основания толщиной 0,3–0,5 см фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Проводку и заливку материала в парафиновые блоки проводили с помощью тканевого процессора Shandon Excelsior ES и заливочной станции Microm TS-350 (Thermo Scientific, США). Парафиновые поперечные срезы кожи готовили с помощью ротационного микротома Microm HM-355S, которые окрашивали гематоксилином и эозином в автомате карусельного Shandon Varistain 24–4.

Основным морфометрическим показателем состояний вазоконстрикции и вазодилатации является поперечный диаметр сосудов. Морфометрическое исследование гистологических препаратов кожи биообъектов включало определение поперечного диаметра микрососудов (капилляров, прекапилляров, посткапилляров, артериол и венул), содержащих эритроциты, поверхностного слоя дермы (на глубине до 30 мкм от сосочкового слоя эпидермиса) и более глубокого слоя на удалении от 30 до 120 мкм от нижнего края эпидермиса при увеличении объектива микроскопа 40 не менее чем в 10 полях зрения (рис. 2). Для каждого биообъекта определяли среднее значение диаметра функционирующих микрососудов капиллярного типа, расположенных на разной глубине от поверхности кожи.

Современные функциональные тесты для оценки состояния микроциркуляции крови основаны на физических принципах регистрации движения и определения количества эритроцитов внутри микрососудов [5]. Это подтверждает целесообразность проведения избирательного морфометрического исследования микрососудов, содержащих красные кровяные клетки (эритроциты) в МЦР органов и тканей на гистологических препаратах. Результаты термографических и морфометрических исследований микроциркуляции крови также были сопоставлены с ранее полученными данными лазерной допплеровской флоуметрической (ЛДФ) оценки периферического кожного кровотока [6].

Для сравнительного анализа и сопоставления экспериментальных данных использовали показатели разности и отношения индивидуальных термографических и морфометрических параметров к соответствующим средним значениям группы биообъектов. Морфофункциональные зависимости определяли с помощью статистических методов корреляционно-регрессионного анализа (встроенные статистические функции офисного пакета Microsoft Excel и прикладное программное обеспечение StatBase).

Процедуры экспериментов на животных соответствовали требованиям Хельсинкской декларации 1975 г. (пересмотр 1983 г.).

Результаты. Температура поверхности кожи у основания хвоста экспериментальных биообъектов находилась в пределах 28,6–32,4 ºС. Диапазон температурных изменений относительно среднего значения 30,3 ºС составлял ±2,0 ºС. Диаметр просвета микрососудов кожи крыс в среднем был равен 6,0 мкм при диапазоне варьирования 1,1–18,9 мкм. При этом диаметр микрососудов у биообъектов в целом однотипно изменялся в зависимости от глубины

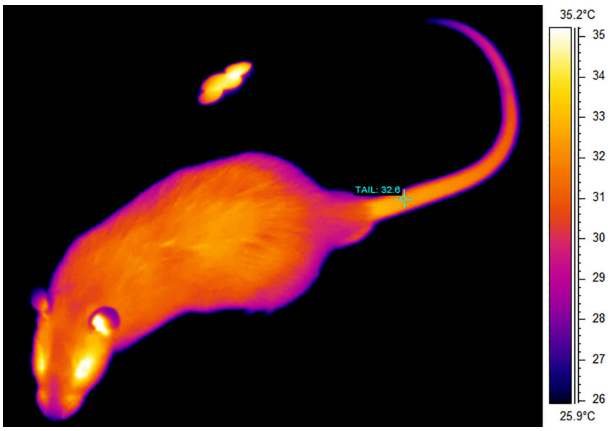


Рис. 1. Дистанционная инфракрасная термография поверхности кожи хвоста крыс

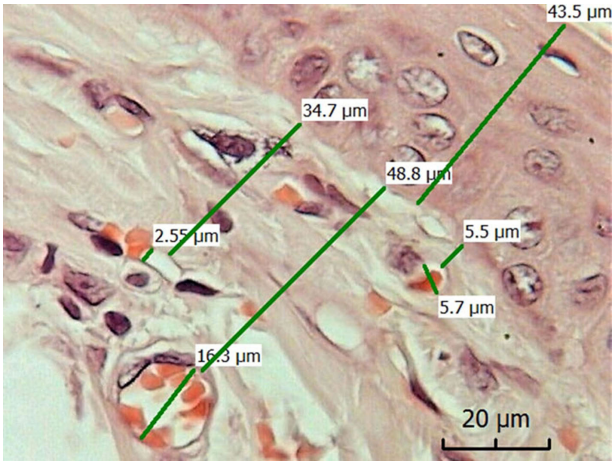


Рис. 2 Морфометрические параметры микроциркуляторного русла кожи хвоста крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. 40

их расположения в дерме кожи, что соответствует анатомической структуре сосудистой сети основных жизненно важных органов. В толще органа находятся более крупные магистральные, артериолярные и венулярные сосуды, а капиллярные микрососуды в основном преобладают в поверхностных слоях дермы кожи. Эволюционно данная структура сосудистой сети обеспечивает защиту крупных сосудов и минимизацию кровопотери при травматических повреждениях и ранениях с нарушением целостности кожных покровов.

Для оценки взаимосвязей изменений температуры и диаметра сосудов МЦР были определены морфофункциональные корреляции и статистические зависимости изменений термографических показателей поверхности кожи и морфометрических параметров состояния кожной периферической гемодинамики у экспериментальных биообъектов. Установлены однотипные парные параболические регрессионные кривые изменений показателей температуры поверхности кожи хвоста крыс в зависимости от диаметра микрососудов, расположенных на разной глубине от поверхности кожи, при использовании в качестве исходных данных отношения индивидуальных показателей к среднегрупповым статистическим параметрам (рис. 3).

Зависимости характеризовались корреляционной связью средней силы (коэффициент корреля-

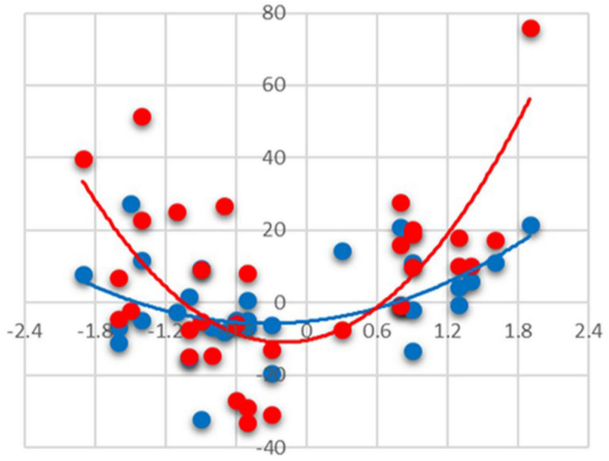


Рис. 3. Зависимости изменений диаметра микрососудов дермы и температурных показателей поверхности кожи хвоста

Примечание: по оси абсцисс — отрицательный и положительный прирост температуры (ºС); по оси ординат — изменения диаметра микрососудов относительно среднегрупповых показателей (%); красные линии и точки — полиномиальный тренд и индивидуальные средние значения для микрососудов глубокого слоя дермы (более 30 мкм); синие — поверхностного слоя (менее 30 мкм).

ции r=0,47 для поверхностного слоя дермы и r=0,69 для глубокого слоя). Значительно лучшие статистические показатели аппроксимации были получены при сопоставлении данных ИКТ и морфометрических параметров микрососудов глубоких слоев кожи по сравнению с поверхностной сосудистой сетью.

Уравнение регрессии изменений диаметра сосудов МЦР более глубоких слоев кожи хвоста крыс в зависимости от величин прироста температуры имеет вид:

$$\Delta D = -10{,}4 + 6{,}0\ \Delta T + 15{,}4\ \Delta T^2$$

(коэффициент детерминации R^2=47,5%; r=0,69; коэффициент Фишера для модели F=13,1; степени свободы DF=2/29; уровень значимости p<0,001),
где ΔT — прирост (отрицательный или положительный) температуры поверхности кожи хвоста (°С); ΔD — изменения диаметра микрососудов относительно среднегруппового показателя (%).

Установленная параболическая регрессионная зависимость свидетельствует о том, что уменьшение просвета функционирующих микрососудов на 10% сопровождалось снижением температуры поверхности кожи на 0,3 ºС. Дальнейшее снижение температурных показателей до –2 ºС обусловлено в большей степени более выраженными явлениями сокращения кровотока при дилатации микрососудов до 60% с признаками нарастающего застойного полнокровия, стаза, вплоть до сладж-феномена. Повышение температуры поверхности кожи на 0,6 ºС сопровождалось показателями усиления периферического кровотока в виде расширения просвета микрососудов на 5–10%. При возрастании температуры поверхности кожных покровов на 2,4 ºС происходило практически двукратное увеличение диаметра микрососудов на 80–90%. Подобные явления функциональной гиперемии и усиления микрокровотока могут иметь место на начальных этапах эритемы, местных воспалительных процессов, при максимальных функциональных и физических нагрузках.

Существенно большее влияние на температурные показатели поверхности кожи хвоста экспериментальных биообъектов оказывают изменения просвета более крупных микрососудов, в основном посткапилляров и венул, расположенных в глубоких слоях дермы кожи, за счет того, что в их просвете одновременно может находиться несколько эритроцитов. В просвете капилляров, преобладающих в поверхностных слоях дермы, могут отсутствовать или располагаться единичные часто меняющие свою форму (в основном вытянутые вдоль продольной оси сосуда) эритроциты.

В ранее проведенных сравнительных исследованиях изменений термографических и флоуметрических показателей кожной периферической гемодинамики установлено, что снижение тканевого кровотока сопровождалось уменьшением температуры, при усилении перфузии крови по путям микроциркуляции происходило увеличение температуры поверхности кожных покровов хвоста лабораторных крыс. Сопоставление выявленной параметрической зависимости с результатами морфометрического анализа сосудов МЦР кожи (рис. 4) свидетельствует о том, что снижение уровня периферического кровотока и уменьшение температуры поверхности кожи, указывающие, в частности, на развитие гипоксии, могут происходить не столько за счет сужения просвета, констрикции и спазма кожных сосудов, сколько за счет застойного полнокровия, венозной гиперемии, стазов с повышенной агрегацией эритроцитов, процессов сладж-феномена. В данных случаях просвет сосудов увеличивается, имеется дилатация разной степени выраженности, вплоть до их паретического расширения.

Обсуждение. В настоящее время наиболее совершенным методом регистрации температурных показателей тела человека считается метод ИКТ [3, 7, 8]. ИКТ является неинвазивным диагностическим инструментом и методом мониторинга, позволяющим оценивать физиологические изменения, распределение температуры изучаемой поверхности; определенные анатомические перестройки также фиксируют на термоизображении. Обработка термограмм и сопоставление со статусом болезни позволя-

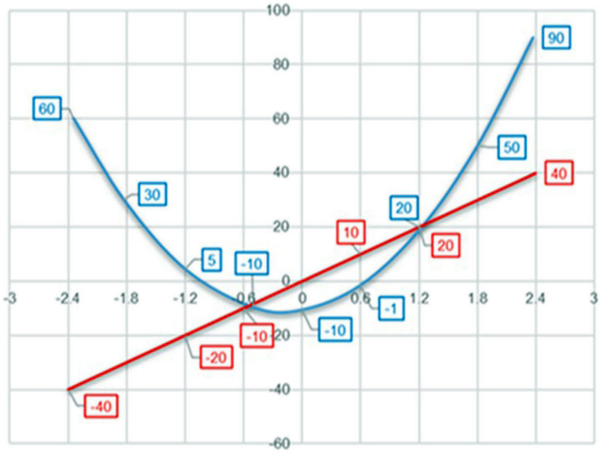


Рис. 4. Зависимости изменений микроциркуляции крови, диаметра микрососудов дермы и температуры поверхности кожи хвоста лабораторных крыс

Примечание: по оси абсцисс — отрицательный и положительный прирост температуры (ºС); по оси ординат — изменения уровня периферического кровотока по данным лазерной допплеровской флоуметрии и морфометрических параметров диаметра микрососудов (%); красные линии и цифры в рамках — изменения уровня микроциркуляции крови по данным лазерной допплеровской флоуметрии; синие — изменения диаметра микрососудов дермы.

ет контролировать течение заболеваний и оценивать эффективность их лечения. Термография помогает идентифицировать изображение без надлежащих настроек освещения [2, 7, 9].

Определение точных фактических температур биообъектов, особенно в полевых условиях, считается трудной задачей. Это связано в определенной мере с физическими основами ИКТ, которая должна учитывать в совокупности несколько параметров, позволяющих произвести измерение абсолютной температуры. На температурные показатели оказывают влияние, в частности, факторы окружающей среды. В связи с этим абсолютные термографические измерения производят только в тех случаях, когда требуется очень точное измерение температуры. Поскольку практически всегда нецелесообразно определять точную температуру каждого биообъекта, в качестве альтернативы используют более практичный метод сравнительной количественной термографии, который является эффективным методом для оценки состояния биообъектов путем сравнения индивидуальных значений температуры животных экспериментальной группы с «эталонными» средними значениями контрольных групп или выбранной группы сравнения. Показателями сравнения являются разницы температур. При этом условия окружающей среды для подопытных и контрольных экспериментальных биообъектов должны быть одинаковыми. Разность температур для конкретного биообъекта фиксируется как превышение или понижение уровня температуры относительно среднего значения контрольной группы. Количественное измерение дает возможность определить степень выраженности изменений или тяжести повреждений.

При применении ИКТ для контроля состояния и диагностики патологии у биообъектов необходимо использовать критерии оценки, которые позволяют идентифицировать уровни температуры или анатомические области с измененной температурой по отношению к уровню критичности, и они могут быть применены к группам подобных биообъектов. Тепловизор позволяет пользоваться критерием разности температуры и классифицировать разной степени выраженности аномалии по температурным показателям. Эти критерии указывают на превышение или понижение температуры выше или ниже определенного базисного (контрольного) уровня. Интерпретация термограммы представляет собой процесс сравнения показателей температуры биообъекта с критериями оценки по заданным градациям функциональных изменений и патологических состояний организма.

Основными факторами, влияющими на изменения температуры кожи, являются состояние сосудистой системы и уровень микроциркуляции крови. Увеличение притока крови или его уменьшение, вызванное сужением сосудов или их закупоркой, приводят к возникновению изменений локальной температуры. Наличие патологических процессов ведет к изменениям величины и распределения температуры, причем эти изменения часто опережают другие клинические проявления, что важно для ранней диагностики и своевременного лечения заболеваний [7, 8, 10]. Данные динамического дистанционного термографического исследования разных видов животных используют для оценки нарушений периферического кровообращения [11]. ИКТ кожи хвоста мыши предоставляет информацию о вазомоторном тонусе сосудистой сети [3].

Одним из наиболее надежных применений ИКТ является оценка роли термоэффекта в оболочках специализированных органов с потерей тепла, таких как хвост у мышей и крыс, ухо у морских свинок и кроликов, руки у людей [3]. В частности, ИКТ используют в качестве меры вазомоторного тонуса для выявления наличия или отсутствия вазоконстрикции или вазодилатации. Кожа играет важную роль в регулировании температуры (терморегуляции) и является самым большим органом в организме человека. Кожа также защищает другие органы от различных травм (механических воздействий, различных излучений, химикатов и т. д.).

Значительную часть поверхности кожи экспериментальных биообъектов покрывает шерсть. У крыс все тело, кроме хвоста, кистей и ступней, густо покрыто волосами. Бритье и процедуры удаления волос раздражают кожу и могут привести к воспалению и локальным изменениям температуры. Кожа хвоста разных линий лабораторных крыс не содержит волос и потовых желез. Хвост практически постоянно находится в поле зрения при любом положении животного (за исключением позиций, когда биообъект сидит на нем) и может быть без дополнительных помех и искажений, а также без депиляции использован для дистанционной бесконтактной термографической оценки микрососудистых изменений и нарушений.

ИКТ использовали для неинвазивной оценки реакции острого стресса у различных видов животных [12, 13]. Когнитивные и аффективные состояния сильно влияли на кровоток. При термографических исследованиях острых реакций на стресс выявлено значительное снижение температуры кожи хвоста и повышение температуры глаз, коррелирующих с показателями тревожно-фобических состояний при тестировании мышей и крыс в «Открытом поле» и «Приподнятом крестообразном лабиринте» [14, 15].

В последнее время наблюдается устойчивый рост использования тепловизионных камер для выявления корреляционных взаимосвязей между изменениями различных физиологических показателей и параметрами температуры кожи [7]. Корреляционная связь установлена между изменениями температуры ядра и данными ИКТ фронтальной и боковой поверхности лица и лба [16]. С помощью ИКТ регистрируют температуру поверхности областей и частей тела человека и животных, которая по абсолютным величинам отличается от температуры ядра тела живых организмов. При этом необходимо учитывать, что различные процедуры измерений внутренней температуры тела биообъектов (ручные манипуляции, относительно длительная иммобилизация, использование инородных тел в виде ректальных и ушных термометров, контактных аппликаторов, операции под общим наркозом для имплантации и вживления термодатчиков) сами по себе являются стрессирующими и могут вызывать существенные температурные изменения и послеоперационные осложнения у лабораторных животных.

Корреляционные взаимосвязи установлены между термографическими показателями и данными измерений с помощью ЛДФ кожной тканевой перфузии [17]. С помощью ИКТ орбитальной области возможно неинвазивное косвенное измерение температуры мозга [18]. Различные эмоциональные нагрузки приводят к тому, что кровь течет из смежных областей лица в мозг, что приводит к изменению температуры лица. Различные области лица (кожа края носа, над глазами и в центре лба) являются эффективны-

ми индикаторами температуры. Проведены экспериментальные исследования на крысах для определения временной зависимости цереброкортикального микропотока, измеряемого с помощью ЛДФ, и изменений температуры поверхности мозга с использованием инфракрасной камеры. Выявлена значительная положительная корреляция между максимальными изменениями перфузии и температуры мозга [19].

Результатами проведенного исследования подтверждаются данные о том, что в регуляции температуры кожи в основном участвуют более крупные микрососуды, расположенные глубже в дерме [5]. Исходя из установленных зависимостей, отмечено, что снижение температуры поверхности кожи хвоста не сопровождалось существенным уменьшением просвета капиллярных микрососудов, характеризующим сокращение тканевого кровотока в результате вазоконстрикции. Необходимо указать, что сосуды капиллярного типа, составляющие подавляющую часть МЦР, не имеют нервно-мышечного аппарата, позволяющего им активно сокращаться [20]. Изменения их просвета носят пассивный характер и зависят от степени их кровенаполнения, онкотического давления, оказываемого на стенки сосудов со стороны окружающей ткани, а также наличия в тканях и в содержимом сосудов биологически активных гуморальных факторов, влияющих в основном на проницаемость стенок гистогематических барьеров. В частности, существенное уменьшение диаметра капилляров может иметь место только при отсутствии в их просвете клеток красной крови (эритроцитов). Снижение капиллярного кровотока, регистрируемого с помощью физиологических методов исследования типа ЛДФ, происходит за счет спазма артериол и прекапиллярных сфинктеров, уменьшения количества функционирующих микрососудов, снижения их кровенаполнения и шунтирования кровотока по артериоловенулярным анастомозам. Вазоконстрикция характерна для артериолярного звена, составляющего малую часть МЦР и редко встречающегося на гистологических препаратах кожи. Явления спазма артериол и морфологические эквиваленты активных вазомоций также практически не встречаются даже при исследовании тотальных препаратов серозных оболочек, где в отличие от гистологических срезов все компоненты МЦР представлены на плоскости как единое целое.

Использование динамической дистанционной ИКТ биообъектов может найти применение для оценки эффективности и безопасности широкого спектра воздействий полезных или вредных и опасных факторов на живой организм, связанных с тепловыми и холодовыми экстремальными нагрузками; лечебными и физиотерапевтическими процедурами; экстремальными климатическими условиями; ионизирующими и неионизирующими излучениями, включая оптические, электромагнитные поля тепловых и нетепловых уровней мощности, магнитными, ультразвуковыми, барическими факторами; действием различных фармакологических средств, химических и биологически активных веществ. Внедрение ИКТ в экспериментальную медицину является одним из направлений развития высокоэффективных методов диагностики, обеспечивающих контроль температурного состояния биообъектов без какого-либо вмешательства и выявление патологических изменений на ранней стадии их развития.

В экспериментальной медицине ИКТ может быть использована в качестве метода изучения физиологии и патологии периферических сосудов, позволяющего наглядно и бесконтактно контролировать эффективность и безопасность воздействия на живой организм различных факторов, объективно определять степень тяжести повреждений и прогнозировать состояние подопытных биообъектов в динамике после воздействия, включая возможности оценки риска развития отдаленных последствий и определения эффективных способов коррекции сосудистых нарушений.

Заключение. Определены параметры регрессионных зависимостей изменений термографических данных и морфометрических показателей диаметра сосудов МЦР ткани кожи хвоста лабораторных крыс. Морфофункциональные взаимосвязи для микрососудов, расположенных на разной глубине от поверхности кожи, были идентичными и характеризовались корреляционными связями средней силы. Установленная параболическая регрессионная зависимость свидетельствует о том, что уменьшение просвета функционирующих микрососудов на 10% сопровождалось снижением температуры поверхности кожи на 0,3 ºС. Снижение температурных показателей до –2 ºС было обусловлено в большей степени наличием более выраженных явлений сокращения кровотока при дилатации микрососудов до 60% с признаками нарастающего застойного полнокровия и стаза. Повышение температуры поверхности кожи на 0,6 ºС сопровождалось показателями усиления периферического кровотока в виде расширения просвета микрососудов на 5–10%. При возрастании температуры поверхности кожных покровов на 2,4 ºС происходило практически двукратное увеличение диаметра микрососудов на 80–90%.

Установленные диапазоны изменений термографических показателей являются градациями прогностических температурных параметров, характеризующих состояния и изменения периферического кровотока в коже у лабораторных крыс. Метод ИКТ позволяет проводить оценку степени выраженности изменений микроциркуляции крови кожных покровов и на основе параметрических зависимостей прогнозировать вероятность возникновения острых нарушений периферической гемодинамики у экспериментальных биообъектов во время и в ранние сроки после воздействия различных экстремальных факторов.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи, утверждение рукописи для публикации — А. В. Даценко.

References (Литература)

1. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. Physiol Meas 2012; 33 (3): 33–46.
2. Morozov AM, Mokhov EM, Kadykov VA, Panova AV. Medical thermography: capabilities and perspectives. Kazan Medical Journal 2018; 99 (2): 264–70. Russian (Морозов А. М., Мохов Е. М., Кадыков В. А., Панова А. В. Медицинская термография: возможности и перспективы. Казанский медицинский журнал 2018; 99 (2): 264–70).
3. Meyer CW, Ootsuka Y, Romanovsky AA. Body temperature measurements for metabolic phenotyping in mice. Front Physiol 2017; 8: 520.
4. Datsenko AV, Shikhodyrov VV. Automatic image analysis in the study of the microcirculatory bed. Arkhiv Patologii 1986; 48 (10): 75–8. Russian (Даценко А. В., Шиходыров В. В. Автоматический анализ изображений в исследовании микроциркуляторного русла. Архив патологии 1986; 48 (10): 75–8).

5. Allen J, Howell K. Microvascular imaging: Techniques and opportunities for clinical physiological measurements. Physiol Meas 2014; 35 (7): 91–141.
6. Datsenko AV, Fomina TV, Dyoshin IA, Kazmin VI. Investigation of the relationship between changes in thermographic and flowmetric parameters of skin peripheral hemodynamics in laboratory rats. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (4): 901–7. Russian (Даценко А.В., Фомина Т.В., Дёшин И.А., Казьмин В.И. Исследование взаимосвязи изменений термографических и флоуметрических показателей состояния кожной периферической гемодинамики у лабораторных крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (4): 901–7).
7. Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jayakumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography: A review. Infrared Physics & Technology 2012; 55 (4): 221–35.
8. Kozhevnikova IS, Pankov MN, Gribanov AV, et al. The use of infrared thermography in modern medicine (Literature review). Human Ecology 2017; (2): 39–46. Russian (Кожевникова И.С., Панков М.Н., Грибанов А.В. и др. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). Экология человека 2017; (2): 39–46).
9. Kumar US, Sudharsan NM. Non invasive detection of abnormalities using thermal image. Int J Pharm Technol 2017; 9 (2): 29524–32.
10. Potekhina YuP, Golovanova MV. The reasons of the change of local body temperature. Medical Almanac 2010; 11 (2): 297–8. Russian (Потехина Ю.П., Голованова М.В. Причины изменения локальной температуры тела. Медицинский альманах 2010; 11 (2): 297–8).
11. Konoplev VA, Gorokhov VE, Bokarev AV, Kovalev SP. Infrared thermography of the pathology of the distal part of the limbs of household and agricultural animals. International bulletin of Veterinary Medicine 2018; (1): 93–7. Russian (Коноплев В.А., Горохов В.Е., Бокарев А.В. Инфракрасная термография патологии дистальной части конечностей домашних и сельскохозяйственных животных. Международный вестник ветеринарии 2018; (1): 93–7).
12. Rekant SI, Lyons MA, Pacheco JM, et al. Veterinary applications of infrared thermography. Am J Vet Res 2016; 77 (1): 98–107.
13. Stewart M, Webstert JR, Schaefer AL, et al. Infrared thermography as a non-invasive tool to study animal welfare. Anim Welfare 2005; 14 (4): 319–25.
14. Vianna DM, Carrive P. Changes in cutaneous and body temperature during and after conditioned fear to context in the rat. Eur J Neurosci 2005; 21 (9): 2505–12.
15. Lecorps B, Rödel HG, Féron C. Assessment of anxiety in open field and elevated plus maze using infrared thermography. Physiol Behav 2016; 157: 209–16.
16. Cheung BM, Chan LS, Lauder IJ, Kumana CR. Detection of body temperature with infrared thermography: accuracy in detection of fever. Hong Kong Med J 2012; 18 (3): 31–4.
17. Sagaidachnyi AA, Fomin AV. Analysis of time derivative of the temperature response of fingers on the brachial occlusion and its relationship with hemodynamic parameters. Regional blood circulation and microcirculation 2017; 16 (3): 31–40. Russian (Сагайдачный А.А., Фомин А.В. Анализ временной производной температурной реакции пальцев рук на плечевую окклюзию и ее взаимосвязь с параметрами гемодинамики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2017; 16 (3): 31–40).
18. DiLeo T, Roberge RJ, Kim JH. Effect of wearing an N95 filtering facepiece respirator on superomedial orbital infrared indirect brain temperature measurements. J Clin Monit Comput 2017; 31 (1): 67–73.
19. Zębala M, Kaczmarska K, Bogucki J, et al. Intraoperative assessment of cerebral blood flow changes in normal and pathological brain tissue using an infrared camera. Quantitative Infrared Thermography Journal 2018; 15 (2): 240–51.
20. Khugaeva VK. Legends and real pattern of microcirculation. Pathogenesis 2013; 11 (2): 32–41. Russian (Хугаева В.К. Легенды и реальные закономерности микроциркуляции. Патогенез 2013; 11 (2): 32–41).

УДК [57+61]:575.224.232:616–00 Оригинальная статья

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРЕХЦВЕТНОГО FISH-МЕТОДА ОКРАСКИ ХРОМОСОМ ПРИ АНАЛИЗЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.И. Добровольская *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, врач-генетик специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии;* ***В.Ю. Нугис*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией радиационной гематологии и цитогенетики, доктор биологических наук;* ***Г.П. Снигирева*** *— ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики, доктор биологических наук;* ***М.Г. Козлова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, научный сотрудник лаборатории радиационной гематологии и цитогенетики;* ***В.А. Никитина*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории радиационной гематологии и цитогенетики, биолог криобанка Центра биомедицинских технологий, кандидат медицинских наук.*

USE OF THE TRICOLOR FISH-PAINTING METHOD OF CHROMOSOMES FOR THE ANALYSIS OF RADIATION-INDUCED CHROMOSOMAL ABERRATIONS: A PILOT STUDY

E.I. Dobrovolskaya *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Doctor-geneticist of Specialized Laboratory of Cytology, Genetics and Immunology;* ***V.Yu. Nugis*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Laboratory of Radiation Hematology and Cytogenetics, DSc;* ***G.P. Snigiryova*** *— Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Head of Laboratory of Molecular Biology and Cytogenetics, DSc;* ***M.G. Kozlova*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Researcher of Laboratory of Radiation Hematology and Cytogenetics;* ***V.A. Nikitina —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Leading Researcher of Laboratory of Radiation Hematology and Cytogenetics, Biologist of Specialized Laboratory of Cytology, Genetics and Immunology of Center for Biomedical Technologies, PhD.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Добровольская Е.И., Нугис В.Ю., Снигирева Г.П., Козлова М.Г., Никитина В.А. **Использование трехцветного FISH-метода окраски хромосом при анализе радиационно-индуцированных аберраций хромосом: пилотное исследование. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 982–985.**

Цель: сравнить частоты радиационно-индуцированных транслокаций, выявляемых с помощью трехцветного FISH-метода, при использовании различных наборов ДНК-зондов. *Материал и методы*. Материалом для цитогенетического исследования послужила венозная кровь одного здорового донора мужского пола, подвергнутая гамма-облучению in vitro в дозах 0,1–3,0 Гр. Культивирование лимфоцитов и приготовление препаратов хромосом осуществляли с помощью вариантов стандартных методик. Хромосомы окрашивали раздельно трехцветными ДНК-зондами: для 1, 4 и 12 пар и для 2, 3 и 8 пар. *Результаты.* Возрастание дозы вызывало увеличение частоты транслокаций при использовании обоих наборов ДНК-зондов. При применении любого из них частоты FISH-регистрируемых транслокаций во всех клетках (стабильных и нестабильных) существенно не отличались от аналогичной величины только в стабильных клетках. Сравнение частот транслокаций, выявляемых с помощью ДНК-зондов разных видов, также показало отсутствие статистически существенных различий как во всех, так и в стабильных клетках. *Заключение.* Использование двух выбранных наборов ДНК-зондов продемонстрировало отсутствие значимых различий между ними по наблюдаемым частотам индуцированных радиацией транслокаций хромосом.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, FISH-метод, транслокация, облучение.

***Dobrovolskaya EI, Nugis VYu, Snigiryova GP, Kozlova MG, Nikitina VA.* Use of the tricolor FISH-painting method of chromosomes for the analysis of radiation-induced chromosomal aberrations: a pilot study. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 982–985.**

Purpose: to compare the frequency of radiation-induced translocations detected by three-color FISH-method using different sets of DNA probes. *Material and Methods*. The material for the cytogenetic study was venous blood of one healthy male donor subjected to in vitro gamma-radiation in doses of 0.1–3.0 Gy. Cultivation of lymphocytes and preparation of chromosome specimens were carried out using variants of standard techniques. Chromosomes were stained separately with three-color DNA probes: for 1, 4 and 12 pairs and for 2, 3 and 8 pairs. *Results*. The increase of dose produced frequency of translocations growth when using both sets of DNA probes. When using any of them, the frequencies of FISH-registered translocations in all cells (stable and unstable) did not differ significantly from the same value only in stable cells. A comparison of the translocation frequencies detected using DNA probes of different species also showed absence of statistically significant differences in both all and stable cells. C*onclusion.* The use of two selected sets of DNA probes demonstrated absence of significant differences between them in the observed frequencies of radiation-induced chromosome translocations.

Key words: peripheral blood lymphocyte culture, FISH-method, translocation, irradiation.

Введение. Подсчет аберраций хромосом с помощью их классической окраски в культурах лимфоцитов периферической крови является общепринятым методом биологической индикации дозы в ближайшие сроки после острого внешнего облучения в дозах, вызывающих развитие острой лучевой болезни, и основан на определении частоты дицентриков, которая имеют тенденцию к снижению с течением времени [1]. Для ретроспективной оценки дозы или ее индикации при пролонгированном/хроническом облучении рекомендуется использовать FISH-окрашивание хромосом [1], которое позволяет выявлять реципрокные транслокации, не представляющие механического препятствия для протекания митоза и относящиеся поэтому к стабильному (во времени) типу перестроек хромосом. Для оценки дозы по средней частоте дицентриков обычно используют кривые «доза — эффект», полученные по результатам облучения крови здоровых доноров in vitro. Аналогичным образом предложено поступать и для ретроспективной оценки дозы по частотам реципрокных транслокаций с помощью FISH-метода.

До настоящего времени основным для цитогенетической ретроспективной оценки дозы является одноцветный вариант FISH-методики с использованием комплементарных к ДНК хромосом ДНК-зондов с присоединенным каким-то одним флуорохромным красителем. При этом обычно выбирают хромосомы из групп A, B и C, так как они являются наиболее крупными в кариотипе человека. С другой стороны, исследователи, по-видимому, не хотят ограничиваться наибольшими хромосомами только из группы A, хотя в целом большинство исходит из гипотезы о зависимости вероятности вовлечения каждой данной хромосомы в перестройку только от количества содержащееся в ней ДНК. Однако было бы интересно и полезно узнать, насколько может повлиять на чувствительность FISH-метода регистрация обменов не только между тремя выбранными FISH-окрашенными и контрокрашенными хромосомами, но и между самими этими FISH-окрашенными хромосомами.

Цель: сравнить частоты радиационно-индуцированных транслокаций, выявляемых с помощью трехцветного FISH-метода, при использовании различных наборов ДНК-зондов.

Материал и методы. Материалом для данного первичного цитогенетического исследования послужила полученная из кубитальной вены кровь одного здорового донора мужского пола (возраст — 41 год). Радиационное воздействие производилось in vitro при комнатной температуре гамма-лучами ^{60}Co на терапевтической установке «Луч» в дозах 0,10; 0,15; 0,25; 0,35; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00 и 3,00 Гр (мощность дозы равнялась 0,5 Гр/мин). Одна проба осталась необлученной для регистрации контрольного уровня аберраций хромосом. Облученная и необлученная кровь использована для постановки в стерильных условиях 50-часовых культур лимфоцитов периферической крови в соответствии с принятой в лаборатории методикой, которая в целом аналогична подходу, представленному в рекомендациях МАГАТЭ (2011) [1]. Препараты хромосом также готовили стандартным способом. При выполнении трехцветного FISH-метода окрашивания хромосом использовали готовые наборы ДНК-зондов к парам целых хромосом №1, 4, 12 и №2, 3, 8 (контркраситель DAPI) фирмы MetaSystems. Следует отметить, что по суммарному относительному содержанию ДНК оба эти набора близки друг к другу. Доля ДНК в них по отношению к диплоидному набору хромосом у мужчин равняется 0,1917 и 0,1966 соответственно. При обработке и окраске препаратов хромосом руководствовались прилагаемой к набору фирменной инструкцией.

В настоящем первичном исследовании решили ограничиться сравнением выхода радиационно-ин-

Ответственный автор — Нугис Владимир Юрьевич
Тел.: +7 (925) 8463120
E-mail: nugisvju@list.ru

дуцированных транслокаций при использовании различных наборов ДНК-зондов и во всех (стабильных и неаберрантных) и нестабильных клетках, причем учитывали аберрации с участием как FISH-окрашенных, так и контрокрашенных хромосом. Для этого применен G-критерий знаков для двух связанных выборок при критическом уровне значимости, равном 0,05 (пакет статистических программ Statistica 6).

Результаты. В табл. 1 представлены результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови выбранного здорового донора при использовании трехцветного FISH-окрашивания с помощью ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом. Аналогичные данные приведены в табл. 2 для ДНК-зондов к 2, 3 и 8 парам хромосом. Показаны данные для аберраций хромосом, в образовании которых участвовали FISH-окрашенные структуры.

Обсуждение. Наряду с ожидаемыми транслокациями между FISH- и контрокрашенными хромосомами и между разными FISH-окрашенными хромосомами при достаточно больших дозах (больше 1 Гр) встречались редкие и интересные находки в виде клеток с наблюдавшимся обменом дисталь-

Таблица 1

Результаты цитогенетического трехцветного FISH-анализа культур лимфоцитов периферической крови здорового донора в контроле и после гамма-облучения in vitro при использовании ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом

Доза, Гр	Число проанализированных клеток	Число стабильных клеток	Число транслокаций		Частота транслокаций на 100 клеток		Частота инсерций на 100 клеток	Частота инверсий на 100 клеток	Частота дицентриков на 100 клеток	Частота центрических колец на 100 клеток	Частота ацентриков на 100 клеток	Частота транслокаций на 100 клеток на весь геном	
			полных	неполных	все клетки	стабильные клетки						все клетки	стабильные клетки
0	1018	1016	3	0	0,3	0,3	0	0	0	0	0,1	0,9	0,9
0,10	611	609	3	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0,2	1,4	1,4
0,15	366	362	2	0	0,6	0,6	0	0	0,3	0	0	1,6	1,6
0,25	668	661	6	0	0,9	0,9	0	0	0,3	0	0	2,6	2,7
0,35	636	634	8	1	1,4	1,4	0	0	0,2	0	0,6	4,1	4,2
0,50	1116	1107	14,5	0	1,3	1,3	0	0	0,2	0	0,4	3,8	3,8
0,75	511	498	20	2	4,3	4,2	0	0	0,8	0	0	12,6	12,4
1,00	969	915	42	2	4,5	4,6	0	0	2,2	0	0,8	13,3	13,4
1,50	442	416	33	3	8,1	8,4	0	0,2	1,1	0	0,9	23,8	24,6
2,00	372	300	36	1	10,0	8,3	0	0	5,1	0	3,8	29,1	24,4
3,00	428	236	106,5	3	25,6	23,1	0,2	0,2	15,2	1,2	13,1	74,9	67,6

Примечание: при определении стабильности клеток учитывали аберрации не только по FISH-окрашенным, но и по контрокрашенным хромосомам.

Таблица 2

Результаты цитогенетического трехцветного FISH-анализа культур лимфоцитов периферической крови здорового донора в контроле и после гамма-облучения in vitro при использовании ДНК-зондов к 2, 3 и 8 парам хромосом

Доза, Гр	Число проанализированных клеток	Число стабильных клеток	Число транслокаций		Частота транслокаций на 100 клеток		Частота инсерций на 100 клеток	Частота инверсий на 100 клеток	Частота дицентриков на 100 клеток	Частота центрических колец на 100 клеток	Частота ацентриков на 100 клеток	Частота транслокаций на 100 клеток на весь геном	
			полных	неполных	все клетки	стабильные клетки						все клетки	стабильные клетки
0	175	174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,10	688	686	3	0	0,4	0,4	0	0	0	0	0,2	1,2	1,2
0,15	509	508	2	0	0,4	0,2	0	0	0	0	0,4	1,1	0,6
0,25	952	948	6	0	0,6	0,6	0	0,1	0,2	0	0	1,8	1,8
0,35	1005	1000	10	0	1,0	0,9	0	0	0,1	0	0,5	2,9	2,6
0,50	1093	1075	18	1	1,7	1,8	0,1	0	0,6	0	0,6	5,0	5,1
0,75	1100	1045	24	0	2,2	2,1	0	0	0,9	0,2	0,5	6,2	6,0
1,00	438	414	16	0	3,6	3,6	0	0	0,9	0	0,5	10,5	10,4
1,50	374	335	26	0	7,0	6,9	0	0	3,5	0	1,1	19,9	19,7
2,00	546	470	62,5	3	12,0	10,7	0	0,9	5,1	0,4	3,5	34,4	30,8
3,00	565	362	146	3	26,4	21,0	1,4	0,4	12,2	0,5	10,4	75,5	60,1

Примечание: при определении стабильности клеток учитывали аберрации не только по FISH-окрашенным, но и по контрокрашенным хромосомам.

ными участками между тремя хромосомами как бы «по кругу». Например, найдена метафаза, в которой часть хромосомы 3 присоединилась к хромосоме 8, часть хромосомы 8 присоединилась к контрокрашенной хромосоме, а часть контрокрашенной хромосомы присоединилась к 3-й хромосоме. В этом случае произошло три разрыва в трех хромосомах, что может быть зарегистрировано только при рассматриваемом трехцветном FISH-методе. Возникает вопрос: сколько же образуется в этом случае транслокаций? Действительно, при одной обычной транслокации происходит два разрыва в двух хромосомах, при двух независимых транслокациях — четыре разрыва в четырех хромосомах. Поэтому мы посчитали возможным обозначить обнаруженный феномен как 1,5 транслокации, хотя в статье [2] авторы предлагают считать, что имеется 2 транслокации. В связи с тем что мы приняли решение так учитывать данные взаимосвязанные транслокации, в табл. 1 и 2 имеются парадоксальные количества транслокаций в виде целого числа с половиной: N,5 (N — целое число).

Основное предположение, лежавшее в основе предложения использовать FISH-метод для ретроспективной оценки дозы, заключалось в стабильности их частоты во времени. Однако продолжительные цитогенетические наблюдения за лицами, пострадавшими в результате реальных радиационных аварий на Чернобыльской АЭС (1986 г.) [3] и в г. Гойянии, Бразилия (1987 г.) [4], показали, что данное первоначальное положение о сохранности индуцированных частот стабильных перестроек с течением времени после облучения оказалось соответствующим действительности только до уровня доз 0,8–2 Гр, хотя на практике в подавляющем большинстве случаев при необходимости осуществления ретроспективной оценки дозы этого, по-видимому, вполне достаточно.

В целом упомянутое снижение уровней реципрокных транслокаций при реальном наблюдении за облученными лицами по сравнению с ожидаемыми по результатам исходного определения частот дицентриков в ближайшие сроки после облучения обусловлено совместным нахождением стабильных и нестабильных аберраций в одних и тех же клетках и их совместной элиминацией при репродуктивной гибели клеток из-за наличия нестабильных перестроек хромосом. Поэтому некоторые авторы предложили при ретроспективной оценке по FISH-методу подсчитывать перестройки хромосом только в стабильных клетках**.**

Проведенное на материале данной работы сравнение между собой частот транслокаций в стабильных и нестабильных клетках и при использовании разных наборов ДНК-зондов с использованием G-критерия знаков для двух связанных выборок позволило продемонстрировать следующее:

1. При применении любого из двух наборов ДНК-зондов частоты FISH-регистрируемых транслокаций во всех (стабильных и нестабильных) клетках существенно не отличались от аналогичной величины только в стабильных клетках: p=0,724 и 0,131 для 1, 4 и 12 и для 2, 3 и 8 пар хромосом соответственно.

2. При объединении всех данных независимо от выбранного набора ДНК-проб в диапазоне всех доз радиационного воздействия от 0,1 до 3,0 Гр частоты транслокаций во всех и стабильных клетках также значимо не различались друг от друга с p=0,628. Однако при сужении диапазона доз (0,75–3,0 Гр) уровень значимости снижался до p=0,114.

3. При сравнении частот транслокаций, выявляемых с помощью разных наборов ДНК зондов для 1, 4 и 12 и для 2, 3 и 8 пар хромосом, статистически существенные различия также отсутствовали как во всех, так и в стабильных клетках: p=0,343 и 0,114 соответственно.

Проведенное исследование является только началом запланированной работы по построению зависимостей «доза — эффект» для частот транслокаций, выявляемых с помощью трехцветного FISH-метода. Ясно, что для получения статистически надежных зависимостей и выявления других связанных эффектов необходимо продолжение работы с использованием облученной in vitro крови других доноров.

Заключение. Использование двух выбранных наборов ДНК-зондов продемонстрировало отсутствие значимых различий между ними по наблюдаемым частотам индуцированных радиацией транслокаций хромосом.

Конфликт интересов не заявляется. Работа финансировалась из бюджета по теме НИР.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — В.Ю. Нугис, Г.П. Снигирева; получение и обработка данных — Е.И. Добровольская, М.Г. Козлова, В.А. Никитина; анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Е.И. Добровольская, В.Ю. Нугис; утверждение рукописи для публикации — В.Ю. Нугис.

References (Литература)

1. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011; 229 p.
2. Suto Y, Akiyama M, Noda T, Hirai M. Construction of a cytogenetic dose — response curve for low-dose range gamma-irradiation in human peripheral blood lymphocytes using three-color FISH. Mutat Res/Genet Toxicol and Environmental Mutagenesis 2015; 794: 32–8.
3. Sevankaev AV, Khvostunov IK, Mikhailova GF, et al. Novel data set for retrospective biodosimetry using both conventional and FISH chromosome analysis after high accidental overexposure. Applied Radiation and Isotopes 2000; 52 (5): 1149–52.
4. Natarajan AT, Santos SJ, Darroudi F, et al. Cesium-induced chromosome aberrations analysed by fluorescence in situ hybridization: Eight years follow up of the Goiania radiation accident victims. Mutat Res 1998; 400 (1): 299–312.

УДК 616–009.11 Клинический случай

СТВОЛОВОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

О.В. Карпова *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая отделением для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии, врач-невролог, кандидат медицинских наук;* ***Ю.Д. Удалов*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заместитель генерального директора по медицинской части, доцент, доктор медицинских наук;* ***Д.М. Радионова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии.*

STEM HEMORRHAGIC STROKE: TREATMENT APPROACHES AND OPPORTUNITIES FOR REHABILITATION

O.V. Karpova *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Neurological Department, Assistant of Department of Neurology with Neurosurgical Course, Neurologist, PhD;* ***Yu.D. Udalov*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Deputy Director for Medical Affairs, Associate Professor, DSc;* ***D.M. Radionova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Resident of Department of Neurology with Neurosurgical Course.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Карпова О.В., Удалов Ю.Д., Радионова Д.М. **Стволовой геморрагический инсульт: подходы к лечению и возможности восстановления. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 986–989.**

В настоящее время нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации у взрослых, обусловливая до 80% частичной и до 10% полной нетрудоспособности из числа пролеченных пациентов. Применение современных прорывных высокотехнологичных методов, наряду с традиционными методами лечения гематом и ранним индивидуальным реабилитационно-восстановительным комплексным лечением, позволяет улучшить исходы глубинно расположенных гематом, снизив летальность при их развитии в два и более раз. Приводим собственное наблюдение пациентки с развитием стволового геморрагического инсульта на фоне длительно текущей, некорригируемой артериальной гипертензии, у которой на фоне медикаментозной терапии и реабилитационно-восстановительных мероприятий, разработанных по индивидуальной программе, были полностью восстановлены навыки к самообслуживанию и трудоспособность.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, эффективность лечения, реабилитация.

Karpova OV, Udalov YuD, Radionova DM. **Stem hemorrhagic stroke: treatment approaches and opportunities for rehabilitation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 986–989.**

Nowadays alongside with high mortality, cerebral circulation disorders are the leading cause of disability in adults, causing up to 80% of partial and up to 10% of total disability among treated patients. The use of modern breakthroughs high-tech hematoma treatment methods along with traditional methods of treatment and early individual rehabilitation complex treatment can improve the outcomes for patients with deep-seated hematomas, reducing mortality by two or more times. We have carried out monitoring of the patient with the development of stem stroke accompanied by long-term untreated arterial hypertension. With the help of drug therapy and rehabilitation measures developed under the individual program, the patient's self-service skills and ability to work have been fully recovered.

Key words: hemorrhagic stroke (hemorrhage), treatment effectiveness, rehabilitation.

Введение. По данным ВОЗ, заболеваемость инсультами за последние десять лет возросла от 1,5 до 5,1 случая на 1000 населения [1]. В России, согласно результатам статистического анализа, заболеваемость составляет до 500 тыс. человек (3:1000) [2–4]. В США ежегодно заболевают 750 тыс. человек, а в Великобритании 150 тыс. человек (из которых 30% погибают в течение первого года) [2].

В мире смертность от цереброваскулярных заболеваний является второй по частоте причиной, унося жизни около 5 млн человек ежегодно и уступая лишь смертности от кардиальной патологии и онкологических заболеваний различной локализации, достигая в экономически развитых странах 11–12% [1].

По данным статистического анализа, в США при рассмотрении отдельно от других сердечно-сосудистых заболеваний инсульт занимает пятое место среди всех причин смертности, уступая кардиальной патологии, онкологическим заболеваниям, хроническим заболеваниям нижних дыхательных путей и несчастным случаям/травмам [5, 6].

Ответственный автор — Карпова Ольга Валентиновна
Тел.: +7 (916) 5579574
E-mail: dr.ovkarpova@yandex.ru

В развитых странах смертность от инсульта стоит на третьем месте.

В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%), составляя 374 случая на 100 тыс. населения [2, 3, 7]).

Наряду с высокой смертностью, нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации у взрослых, обусловливая до 80% частичной и до 10% полной нетрудоспособности из числа выживших [1, 3, 6, 7].

В 2009 г. S.C. Johnston с соавт. [8] выполнили систематический обзор, в котором проанализировали смертность, обусловленную инсультами, и количество утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации вследствие перенесенного инсульта (DALY, Disability-Adjusted Life Years), в 195 странах из разных регионов мира. В результате исследования выявлена прямая закономерность между низким экономическим развитием страны и увеличением медицинской и социальной нагрузки вследствие инсульта. При этом различия в суммарном «бремени болезни» между более «богатыми» и более «бедными» странами достигали 10-кратных

размеров (в США материальные потери «от инсультов» составляют от 7,5 до 11,2 млрд долларов в год; в России — от 16,5 до 22 млрд долларов в год [2, 9]).

Наиболее тяжелыми и инвалидизирующими среди различных видов нарушений мозгового кровообращения являются кровоизлияния [2, 10]. Частота их варьируется от 10 до 20 случаев на 100 тыс. населения и составляет в среднем 9,3±0,5% [3, 7]. Летальность при геморрагических инсультах у лиц, не требующих искусственной вентиляции легких, составляет от 25% и до 70–80% у лиц, находящихся на ИВЛ [10]. По данным консолидированных мировых исследований, от 35 до 50% больных умирают в первые 30 суток после развития кровоизлияния, при этом половина из них в первые двое суток [5, 10–12]. Высокие цифры летальности при геморрагическом инсульте обусловлены либо возможным развитием генерализованного судорожного синдрома в первые сутки, сопровождающегося нарушением дыхания; либо каскадом необратимых биологических реакций, нарастающих к концу первой недели заболевания (дислокационный синдром с вклинением, гемотампонада желудочковой системы с формированием острой обструктивной гидроцефалии), а также развитием осложнений, связанных с вынужденной иммобилизацией пациента или подключением к аппарату ИВЛ (вентилятор-ассоциированная пневмония, пролежни, развитие сердечной, почечной, печеночной недостаточности).

Вне зависимости от первичной или вторичной этиологии кровоизлияния, из геморрагических инсультов наиболее опасными и приводящими к мгновенной смерти являются кровоизлияния в ствол головного мозга, поскольку нарушается работа жизненно важных центров кровообращения, дыхания, терморегуляции.

Описание клинического случая. Больная К. 57 лет госпитализирована в экстренном порядке 28.04.2018: доставлена в сопровождении реанимационной бригады.

Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами артериального давления (АД) до 220 и 100 мм рт. ст. Постоянно гипотензивную терапию не принимала. В марте 2018 г. перенесла острый наружный левосторонний отит. Проходила амбулаторное лечение по месту прикрепления. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, однако сохранялись жалобы на «звон» в левом ухе. Осмотрена неврологом, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ). 28.04.2018, во время проведения МРТ, у пациентки развился гипертонический криз с повышением АД до 280 и 120 мм рт. ст., отмечалось угнетение сознания до сопора — комы I. Сотрудниками медицинского центра была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Больная доставлена в экстренном порядке в Красногорскую городскую больницу № 1.

Для дальнейшего лечения, по настоянию родственников, больная переведена в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. При поступлении в экстренном порядке проведена МРТ головного мозга, выявлена внутримозговая гематома моста в острой фазе объемом 7 см^3.

При поступлении общее состояние оценивалось как тяжелое. Дыхание аппаратное, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через оротрахеальную трубку. При аускультации — проводится во все отделы, с жестким оттенком, хрипы единичные проводные в проекции крупных бронхов. Сатурация 97%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС)=пульс=82 уд/мин. Артериальное давление зафиксировано на уровне 150/100 мм рт. ст. Живот равномерно увеличен в объеме за счет слабости мышц брюшного пресса, при пальпации мягкий, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Мочеиспускание самостоятельное, в памперс.

В неврологическом статусе (осмотр на фоне остаточной седации): уровень сознания сопор — кома I (Шкала комы Глазго (ШКГ) — 9 баллов, Шкала Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) — 7 баллов, (E=0: глаза остаются закрытыми даже при действии болевых раздражителей; M=2: сгибательная реакция в ответ на боль; B=4: зрачковые и корнеальные рефлексы сохранны; R=1: дыхание чаще заданного ритма (ИВЛ)), Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) — 4 балла); менингеальных знаков нет. Черепно-мозговые нервы (ЧМН): зрачки центрированы, равные, круглые; фотореакции сохранены; лицо симметрично; спонтанного нистагма нет; бульбарная группа адекватной оценке не доступна; глоточный рефлекс оценке не доступен в связи с наличием оротрахеальной трубки; язык из полости рта не выводит. Двигательная система: сгибательный ответ на боль; мышечный тонус диффузно снижен; сухожильные рефлексы низкие, равные. Патологические стопные знаки: симптом Бабинского положительный с обеих сторон. Чувствительная, координаторная сферы адекватной оценке не доступны. Функции тазовых органов (ФТО) не контролирует. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) — 30. Индекс Бартел — 0. Ривермид — 0. Модифицированная шкала Рэнкина — 5.

Динамика состояния. Пациентка доставлена в тяжелом состоянии с протекцией дыхательной функции ИВЛ. По тяжести состояния размещена в нейрореанимационном отделении. В экстренном порядке выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и МРТ головного мозга с ангиографией: верифицировано острое гипертензивное внутримозговое кровоизлияние в области моста объемом 7 см^3 со слабо выраженным перифокальным отеком вазогенного характера без признаков окклюзионного синдрома. Пациентка консультирована нейрохирургом; принимая во внимание тяжесть состояния и локализацию кровоизлияния, оперативное вмешательство не проводилось. Рекомендовано проведение консервативной терапии, контроль МСКТ в динамике через 12 часов или при нарастании неврологического дефицита.

Учитывая нарушение дыхательной функции и необходимость продленной ИВЛ, в условиях нейрореанимационного отделения 28.04.2018 выполнена чрескожная пункционно-дилатационная трахеостомия. Начата базисная терапия, в том числе: гипотермия с наружным охлаждением (системой Blanketrol), осмотерапия, коррекция гипертензии, нейростимуляционная и нейротрофическая терапия, пневмокомпрессия нижних конечностей.

По данным контроля МСКТ головного мозга в динамике от 29.04.2018 (2-е сутки заболевания), на фоне нарастания показателей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, обусловленной присоединением двусторонней пневмонии, отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров гематомы в мосту с распространением

на ножки мозга с 26x12x14 мм до 34x16x17 мм плотностью 64 HU, объемом около 4,5 мл, перифокальный отек умеренно выражен. В связи с этим принято решение об усилении осмотерапии, начата антибактериальная терапия (АБТ). Ввиду нестабильности показателей гемодинамики назначена заместительная гормональная терапия (гидрокортизон, флудрокортизон, L-тироксин).

В течение последующих десяти дней сохранялось тяжелое состояние пациентки, обусловленное полиорганной дисфункцией, преимущественной церебральной недостаточностью, а также дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. Проводились: эмпирическая антибиотикотерапия (АБТ) с последующей коррекцией по результатам посевов, гипотермия с церебропротективной целью, ИВЛ, симптоматическая терапия. Однако уровень сознания сохранялся угнетенным до комы II.

В динамике по данным контроля МСКТ головного мозга от 01.05.2018 (на 4-е сутки) и от 05.05.2018 (8-е сутки): без существенной динамики, новых очаговых изменений не выявлено.

По данным контроля рентгенографии ОГК от 07.05.2018 (на 10-е сутки): положительная динамика течения пневмонии, признаки двустороннего «малого» гидроторакса.

На 14-й день от начала заболевания (11.05.2018) отмечена положительная динамика в состоянии пациентки. В неврологическом статусе: уровень сознания — сопор– кома I. Уменьшились явления полиорганной дисфункции с сохранением субкомпенсированной дыхательной недостаточности, обусловленной течением пневмонии. На фоне коррекции АБТ не отмечали эпизодов лихорадки, маркеры воспаления в динамике снижались. Запланировано плановое снижение степени респираторной поддержки.

По данным контроля МСКТ головного мозга: по сравнению с МСКТ-исследованием от 05.05.2018 наличествует типичная инволюция геморрагического содержимого до 32x13x12 мм. Полисинусит, признаки двустороннего отита (в связи с чем дополнительно осмотрена оториноларингологом с дальнейшим динамическим наблюдением).

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ): выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга (не исключается усиленная реакция (ЭЭГ-активация) ретикулярной формации ствола головного мозга); отчетливого регионального замедления, эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их субклинических паттернов не выявлено.

К середине третьей недели от начала заболевания (17–19-е сутки), на фоне стабилизации соматического состояния, купирования проявлений полиорганной недостаточности и закономерной инволюции геморрагического инсульта, при дальнейшем наблюдении отмечалась положительная динамика в виде нарастания уровня сознания до ясного; пациентка начала выполнять простые доступные инструкции (двигала правыми конечностями, закрывала по команде глаза, пыталась выводить язык, сжимала в кулак кисть). Однако отмечался грубый тетрапарез, более выраженный слева. Были усилены реабилитационные мероприятия, занятия с нейропсихологом, логопедом-афазилогом, пассивная лечебная физкультура (ЛФК), механотерапия, начата вертикализация.

На 20-е сутки заболевания, 17.05.2018, по стабилизации состояния пациентка переведена в неврологическое отделение для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

На момент перевода восстановился уровень сознания, пациентка понимала обращенную речь, выполняла доступные инструкции, сохранялся грубый тетрапарез, более выраженный в левых конечностях, в ногах до 2 баллов, в руке слева до 2 баллов проксимально, дистально до 1 балла. В правой руке сила мышц до 3,5 балла проксимально, дистально до 2 баллов (Модифицированная шкала Рэнкина — 4, Шкала NIHSS — 18, Шкала Ривермид — 0). Общее состояние оставалось тяжелым; стабильное. Питание продолжено через назогастральный зонд. Дыхание самостоятельное, через трахеостомическую канюлю (ТСК), без признаков дыхательной недостаточности. Мочеотведение по уретральному катетеру (нейрогенный мочевой пузырь).

В отделении продолжена симптоматическая, нейростимуляционная, нейротрофическая терапия; с постепенным снижением уменьшена и в дальнейшем нивелирована гормонотерапия (по согласованию с эндокринологом при динамическом наблюдении); продолжена и расширена индивидуальная программа реабилитационно-восстановительных мероприятий (расширены: нагрузка и интенсивность, спектр занятий).

Через 1 месяц от начала заболевания в состоянии пациентки отмечалась следующая динамика:

— в неврологическом статусе: наросла сила в конечностях (руках и ногах) до 3,5 балла (справа), до 3 баллов (слева);

— расширен двигательный режим: при опоре руками на брусья или ходунки и с поддержкой инструктора ЛФК пациентка встает с кресла, проходит 5–10 метров;

— продолжены тренировки самостоятельного глотания (глотает с раздутой манжетой, удален назогастральный зонд, дыхание — ТСК), тренировки самостоятельного мочеиспускания (фармакологическая и физиотерапевтическая стимуляция мочевого пузыря, временное перекрытие уретрального катетера).

В соматическом статусе: общее состояние средней степени тяжести. Стабилизация гемодинамики. Отмечался кратковременный эпизод субфебрилитета, обусловленный виражом мочевой инфекции, купированной по согласованию с клиническим фармакологом АБТ (сульперазон 2 г 2 раза в/в капельно), с дальнейшей коррекцией по данным результатов посевов биологических жидкостей и с дополнительным проведением иммунокоррекции (иммуноглобулин 50 мг 2 раза в день в/в капельно).

14.06.2018 (47-й день заболевания) на фоне подъема АД, обусловленного семейной психотравмирующей ситуацией, в неврологическом статусе отмечены гипоэстезия и снижение силы в правой руке до 1 балла. В экстренном порядке выполнена МРТ головного мозга: верифицирован ишемический инсульт (лакунарный подтип) в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) с формированием множественных инфарктов в левых лобной, теменной и затылочных долях.

Повторно переведена в нейрореанимационное отделение, где находилась до 18.06.2018. В дальнейшем, по стабилизации состояния, пациентка переведена в неврологическое отделение для лечения больных с ОНМК.

На 54-й день заболевания (21.06.2018), на фоне проводимых мероприятий, в неврологическом статусе отмечается положительная динамика в виде

расширения двигательного режима: самостоятельно встает, проходит по коридору без поддержки 20–30 метров. В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована, эмоционально лабильна, критика несколько снижена. ЧМН: зрачки, глазные щели D=S, глазодвигательных нарушений нет; глотание самостоятельное; речь — умеренная дизартрия. Двигательная система: тетрапарез (в ногах мышечная сила до 3,5 балла; в левой руке до 3,5 балла проксимально, дистально 3,5–4 балла; в правой руке проксимально 3,5 балла, дистально 3 балла).

На 67-й день (29.06.2018) отмечалось значительное уменьшение выраженности неврологического дефицита: увеличилась сила в нижних конечностях до 4 баллов; расширен двигательный режим: самостоятельно встает с кровати, проходит по коридору без поддержки 40–60 метров, поднимается по лестнице (проходит один пролет); стабилизировался эмоциональный фон.

На 68-е сутки пациентка К. выписана в ясном сознании с незначительным неврологическим дефицитом. Получила рекомендации по дальнейшему комплексу мероприятий для полного восстановления.

На момент выписки: Модифицированная шкала Рэнкина — 3, Шкала NIHSS — 8, Шкала Ривермид — 8.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ПРИ ВЫПИСКЕ:

Основное заболевание. Геморрагический инсульт от 28.04.2018 по типу паренхиматозного кровоизлияния в мосту, частично в правой ножке мозга, объемом 7 см^3. Грубый тетрапарез, бульбарные, глазодвигательные нарушения. Ранний восстановительный период.

Ишемический инсульт (лакунарный подтип) в бассейне левой СМА, ЗМА с формированием множественных лакунарных инфарктов в левых лобной, теменной и затылочных долях от 14.06.2018. Умеренная дизартрия.

Фоновое заболевание. Гипертоническая болезнь 3-й степени, III стадия, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Атеросклероз церебральных артерий: стеноз правой внутренней сонной артерии до 50%, правой наружной сонной артерии (НСА) до 33%, стеноз левой НСА 45%, позвоночной артерии 50%.

Осложнения. Двусторонняя нижнедолевая пневмония от 12.05.2018, выздоровление. Катаральный правосторонний гайморит от 08.06.2018, выздоровление.

Сопутствующие заболевания. Органическое эмоционально-лабильное расстройство.

Операции. Чрескожная пункционно-дилатационная трахеостомия от 28.04.2018. Деканюляция от 06.06.2018.

Заключение. Безусловно, ведущую роль в предотвращении развития внутримозговых кровоизлияний играет своевременное и рациональное лечение артериальной гипертензии. В настоящее время применение современных высокотехнологичных методов лечения, с привлечением мультидисциплинарных бригад, включающих в свою работу унифицированные подходы к специализированному базисному и оперативному лечению с малоинвазивными доступами и ранним проведением индивидуально подобранных реабилитационно-восстановительных мероприятий, позволяет врачам добиться максимального клинического эффекта в части снижения инвалидизации пациентов после перенесенных геморрагических инсультов глубинной локализации.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — О. В. Карпова, Д. М. Радионова; утверждение рукописи для публикации — Ю. Д. Удалов.

References (Литература)

1. Stroke Statistics in Korea. Part I: Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. J Stroke 2013 Jan; 15 (1): 2–20. Published online 2013 Jan 31.
2. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke epidemiology in Russia. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003; (Suppl. Stroke); 8: 4–9. Russian (Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2003 (Приложение «Инсульт»); 8: 4–9.
3. Suslina ZA, Varakin YuYa. Epidemiological aspects of stroke study: Time to sum up. Annals of clinical and experimental neurology 2007; 1 (2): 22–8. Russian (Суслина З. А., Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта: Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1 (2): 22–8).
4. Johansson K, Jansson JH, Johansson L, et al. Factor XII as a Risk Marker for Hemorrhagic Stroke: A Prospective Cohort Study. Cerebrovascular Diseases Extra 2017 Jan-Apr; 7 (1): 84–94.
5. Alberts MJ. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. Cerebrovascular Diseases 2002; 13 (1): 12–6.
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009 Apr; 8 (4): 355–69.
7. Vereshchagin NV, Varakin YuYa. Stroke registers in Russia: results and methodological aspects of the problem. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Suppl. Stroke) 2001; 1: 34–40. Russian (Верещагин Н. В., Варакин Ю. Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (Приложение «Инсульт») 2001; 1: 34–40.
8. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. Lancet Neurol 2009 Apr; 8 (4): 345–54.
9. Suslina ZA, Tanashyan MM. Antithrombotic therapy of ischemic cerebral circulation disorders from the standpoint of evidence-based medicine. Moscow: MIA, 2009; 224 p. Russian (Суслина З. А., Танашян М. М. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. М.: Мед. информ. агентство, 2009; 224 с.).
10. Piradov MA. Hemorrhagic stroke: new approaches to diagnosis and treatment. Atmosphere: Nervous 2005; (1): 17–9. Russian (Пирадов М. А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению. Атмосфера: Нервные болезни 2005; (1): 17–9).
11. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of stroke incidence using information technologies. Fundamental research 2012; (8-2): 424–7. Russian (Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования 2012; (8-2): 424–7).
12. Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390: 1260–344.

УДК 61:617.7–007.681 Оригинальная статья

НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЗАКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ: ОЦЕНКА ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Н.И. Курышева *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Центр офтальмологии ФМБА России, руководитель консультативно-диагностического отдела, профессор, доктор медицинских наук;* ***Л.В. Лепешкина —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Центр офтальмологии ФМБА России, врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела;* ***А.Р. Абдуллова —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Центр офтальмологии ФМБА России, врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела;* ***Х.М. Плиева —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Центр офтальмологии ФМБА России, врач-офтальмолог консультативно-диагностического отдела.*

THE NEW METHOD FOR PRIMARY ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA TREATMENT: EVALUTION OF HYPOTENSIVE EFFICACY IN THE LONG-TERM PERIOD

N.I. Kurysheva — *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Center of Ophthalmology, Head of Diagnostic Department, Professor, DSc;* ***L.V. Lepeshkina —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Center of Ophthalmology, Ophthalmologist of Diagnostic Department;* ***A.R. Abdullova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Center of Ophthalmology, Ophthalmologist of Diagnostic Department;* ***Kh.M. Plieva —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Center of Ophthalmology, Ophthalmologist of Diagnostic Department.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Курышева Н.И., Лепешкина Л.В., Абдуллова А.Р., Плиева Х.М. **Новый способ лечения первичной закрытоугольной глаукомы: оценка гипотензивного эффекта в отдаленном периоде. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 990–994.**

Цель: разработать новый алгоритм лечения больных с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) на основе двух этапов лечения: периферической лазерной иридотомии (ПЛИТ) и селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) — и оценить его гипотензивный и функциональный эффект в отдаленном периоде. *Материал и методы.* Оценка гипотензивной эффективности СЛТ (снижение ВГД ≥20% от исходного без местных гипотензивных препаратов) выполнена на 70 глазах с начальной стадией ПЗУГ в сроки не ранее месяца после лазерной иридотомии и на 75 глазах с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Учитывалось также количество гипотензивных препаратов, необходимых для снижения ВГД ≥20% от исходного. Скорость прогрессирования глаукомной оптиконейропатии (ГОН) оценивали по изменению средней световой чувствительности (MD), толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ее ганглиозного комплекса (ГКС). Период наблюдения составил 6 лет. *Результаты.* В отдаленном периоде отмечалось снижение ВГД после СЛТ в обеих группах, однако при ПЗУГ гипотензивный эффект был более выражен и составил 38,5% по сравнению с 28,0% при ПОУГ. Спустя 6 лет при ПЗУГ требовалось достоверно меньшее количество капель, чем при ПОУГ (p=0,035). Скорость прогрессирования ГОН не отличалась в обеих группах (p=0,461). *Заключение.* Разработанный метод последовательного лазерного лечения ПЗУГ позволяет добиться эффективного снижения ВГД и стабилизации ГОН в отдаленном периоде, не уступая таковому эффекту при ПОУГ.

Ключевые слова: селективная лазерная трабекулопластика, первичная закрытоугольная глаукома, первичная открытоугольная глаукома, прогрессирование глаукомы.

Kurysheva NI, Lepeshkina LV, Abdullova AR, Plieva KhM. **The new method for primary angle-closure glaucoma treatment: evolution of hypotensive efficacy in the long-term period. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 990–994.**

Purpose: to work out a new algorithm of primary angle closure glaucoma (PACG) treatment based on the two steps of treatment: peripheral laser iridotomy (PLIT) and selective laser trabeculoplasty (SLT) — and evaluate its hypotensive and functional effect over the long term period. *Material and Methods.* SLT hypotensive efficiency was evaluated on the sample of 70 eyes with the initial PACG after PI performed not earlier than one month before SLT and in 75 eyes with initial POAG. The quantities of hypotensive medication, necessary for decreasing IOP ≥20%, were also considered. Rate of progression (ROP) was assessed using MD index, RNFL and GCC thickness. The follow-up period was 6 years. *Results.* IOP decreased significantly after SLT in both groups over the long-term period. Hypotensive effect was more pronounced in PACG — 38.5% compared to POAG — 28%. After 6 years, less hypotensive eye drops were required for achieving the hypotensive efficacy in PACG than in POAG (p=0.035). There was no significant difference in ROP between PACG and POAG (p=0.461). *Conclusion.* The developed method of consequent laser treatment of PACG leads to effective IOP reduction and preserves glaucoma progression that does not differ from POAG.

Key words: selective laser trabeculoplasty, primary angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma, glaucoma progression.

Введение. Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) относится к одной из наиболее тяжелых форм глаукомы. Количество больных ПЗУГ в мире составляет 16 млн [1], причем четверть всех больных слепы на один глаз, а 4 миллиона имеют двустороннюю слепоту [2]. Основным методом лечения данной формы глаукомы является лазерная иридотомия (ЛИТ) [3]. Однако большинство больных после ее проведения нуждаются в назначении местных гипотензивных препаратов. Другим методом лечения ПЗУГ является факоэмульсификация катаракты (ФЭК), или удаление прозрачного хрусталика, что впоследствии также требует применения местных гипотензивных капель [4]. Альтернативным методом лечения ПЗУГ с некомпенсированным офтальмотонусом после ЛИТ является селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ). В литературе имеется лишь несколько публикаций, в которых показана эффективность данного

Ответственный автор — Курышева Наталия Ивановна
Тел.: +7 (916) 6642313
E-mail: e-natalia@list.ru

метода лечения ПЗУГ [5] и рекомендовано ее проведение в качестве алгоритма лечения [6].

В настоящее время СЛТ является наиболее распространенным методом лазерного лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [7]. Сравнительная эффективность СЛТ при ПЗУГ и ПОУГ в отдаленные сроки не исследовалась. В литературе также отсутствуют наблюдения об отдаленной эффективности СЛТ при ПЗУГ после ранее выполненной лазерной иридотомии.

Цель: разработать новый алгоритм лечения больных с первичной закрытоугольной глаукомой на основе двух этапов лечения: периферической лазерной иридотомии и селективной лазерной трабекулопластики — и оценить его гипотензивный и функциональный эффект в отдаленном периоде.

Материал и методы. СЛТ выполнена на 70 глазах с начальной ПЗУГ и на 75 глазах с начальной ПОУГ. Критерии исключения: развитая и далеко зашедшая стадии глаукомы, закрытие угла передней камеры (УПК) ≤180°, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, наличие псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС), дистрофические заболевания роговицы. В целях стандартизации исключали пациентов с площадью диска зрительного нерва (ДЗН) менее 1,5 и более 2,5 мм² (по данным оптической когерентной томографии — ОКТ). Стадию глаукомы определяли по изменениям центрального поля зрения согласно классификации Mills [8]. Клиническое исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в Правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях.

Объем предоперационного обследования включал авторефрактометрию, визометрию, гониоскопию, ОКТ (протокол GCC, ONH), ОКТ переднего отрезка глаза с определением размеров УПК (Optovue Rtvue 100, CA), пахиметрию (SP-100 Tomey, Германия), биометрию (Lenstar LS 900, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария), периметрию (Humphrey, Carl-Zeiss Meditec. Dublin, CA) SITA Standard 24–2, биомикроскопию, тонометрию (ORA, Reichert, USA).

Исследования выполнены в сроки: до СЛТ, 6 месяцев после СЛТ и ежегодно в период до 6 лет.

У больных ПЗУГ первым этапом проводилась периферическая лазерная иридотомия (ПЛИТ). СЛТ осуществлялась не ранее чем через месяц после ЛИТ при условии открытия угла передней камеры не менее чем на 180°, а также отсутствия гониосинехий, что подтверждалось данными гониоскопии угла переднее камеры.

СЛТ осуществляли по стандартной методике: 50–80 лазерных аппликаций выполняли на протяжении 180–360° на ND: YAG лазере Laserex Solo (Ellex Medical Lasers Limited, Adelaide, Австралия), уровень энергии импульса варьировался от 0,6 до 1,0 мДж в зависимости от степени пигментации трабекул. Предоперационная подготовка включала однократную инстилляцию фотила (по показаниям). В качестве капельной анестезии использовался 0,5%-й раствор проксиметакаина. Воспалительная реакция после СЛТ оценивалась в баллах: нет воспаления — 0, снижена реакция зрачка на свет — 1, смешанная инъекция — 2, преципитаты и феномен Тиндаль во влаге передней камеры — 3. С целью профилактики возможного реактивного воспаления всем больным тотчас после СЛТ, а также в ряде случаев (по показаниям) в первые сутки после СЛТ и в течение первых трех суток назначали 0,1%-й индоколлир, с целью профилактики реактивной гипертензии назначали ингибиторы карбоангидразы однократно в день операции. Под гипотензивным эффектом («успехом») СЛТ понимали снижение ВГД ≥20% от исходного при условии отсутствия дополнительного гипотензивного лечения, к которым в данном исследовании не относили факоэмульсификацию катаракты.

Скорость прогрессирования (ROP, дБ/год) оценивалась по данным GPA (Glaucoma Progression Analysis) методом стандартной автоматизированной периметрии (САП) [9]. Для каждого исследуемого глаза применялся линейный регрессионный анализ индекса MD, исходя из которого скорость прогрессирования ГОН — это наклон, выраженный в дБ/год. САП осуществлялась каждые 6 месяцев. В те же сроки проводили ОКТ и оценивали в динамике изменения толщины слоя перипапиллярных нервных волокон и толщины комплекса ганглиозных клеток в год (RNFL change, GCC change) [10].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова — Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. U-критерий Манна — Уитни использовался для выявления различия в ВГД, количестве местных гипотензивных препаратов, прогрессировании глаукомы в год между группами пациентов. Критический уровень статистической значимости p≤0,05.

Результаты. Группы больных были однородны, за исключением ПЗО (p<0,001), глубины передней камеры (p=0,001) и размеров УПК в верхней половине (p=0,003) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп, M±m

Параметры	ПОУГ	ПЗУГ после ПЛИТ	p
Возраст (лет)	70±8,2	69±6,3	0,265
Длительность до СЛТ (годы)	3,8±1,7	3,6±1,6	0,634
Период наблюдения (годы)	7,3±1,9	7,9±1,9	0,195
ЦТР, мкр	548±36,8	556±38,3	0,268
ПЗО, мм	24,1 ±1,4	22,0 ±0,7	0,001
Глубина п/к, мм	3,3 ±0,3	2,5 ±0,4	0,001

Окончание табл. 1

Параметры	ПОУГ	ПЗУГ после ПЛИТ	p
Размер хрусталика, мм	4,8±0,4	4,8±0,3	0,252
СНВС, мкм	97,8±13,0	95,9±12,5	0,430
ГКС, мкм	90,3±7,6	90,1±9,2	0,563
ВГД исходное, мм рт. ст.	23,2±2,9	23,1±3,5	0,095
MD исходное, дБ	–2,1±2,1	–1,8±2,6	0,092
PSD исходное, дБ	2,9±2,2	2,3±1,9	0,517
Размеры УПК верх (°)	29,3±5,1	13,7±4,9	0,003
Размеры УПК низ (°)	2,8±8,0	22,3±5,2	0,120
Средняя энергия (мДж)	0,9±0,1	0,8±0,1	0,162
Гипотензивный режим до СЛТ (среднее количество капель)	1,3±0,5	1,2±0,6	0,385

Примечание: ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома; СЛТ — селективная лазерная трабекулопластика; ПЛИТ — периферическая лазерная иридотомия; УПК — угол передней камеры (α°); ПЗО — передне-задняя ось глаза; ЦТР — центральная толщина роговицы; MD (mean deviation) — периметрический индекс; характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки; PSD (pattern standard deviation) — стандартное отклонение светочувствительности сетчатки; СНВС — толщина слоя перипапиллярных нервных волокон; ГКС — толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки; ВГД — внутриглазное давление; p — значимость различий между группами по Манну — Уитни.

Таблица 2

Динамика офтальмотонуса после СЛТ при ПОУГ и при ПЗУГ после ПЛИТ, M±m

IOPcc, мм рт. ст.	Группы обследуемых				
	ПОУГ	P	ПЗУГ после ПЛИТ	P	P*
Исходное	23,2±2,9	-	23,1±3,5	-	0,095
1 сутки	14,8± 3,9	0,001	15,8±2,98	0,001	0,234
1 неделя	18,2±3,3	0,001	18,1±3,2	0,001	0,622
1 месяц	18,3±2,8	0,001	20,5±3,6	0,001	0,187
6 месяцев	19,0±3,5	0,001	18,8±3,0	0,001	0,140
1 год	18,6±2,5	0,001	18,6±3,0	0,001	0,095
2 года	18,8±2,5	0,001	17,5±3,0	0,001	0,236
3 года	18,8±2,0	0,001	19,3±2,8	0,001	0,621
4 года	18,9±1,5	0,001	20,4±3,1	0,001	0,282
5 лет	18,6±2,3	0,001	17,6±2,5	0,002	0,394
6 лет	18,6±3,5	0,001	18,8±3,6	0,001	0,133

Примечание: IOPcc — роговично-компенсированное ВГД; p — показатель значимости различия офтальмотонуса; СЛТ — селективная лазерная трабекулопластика; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома; ПЛИТ — периферическая лазерная иридотомия по сравнению с исходными данными внутри группы; p* — показатель значимости различия клинических показателей между группами.

В обеих группах больных СЛТ прошла без осложнений. Всем пациентам в первые часы после СЛТ назначались инстилляции дорзоламида (однократно). Частота слабовыраженной и умеренной воспалительной реакции была примерно одинаковой в первые сутки после СЛТ в обеих группах. Выраженной реакции не было отмечено ни в одном случае.

В течение всего периода наблюдения фиксировалось статистически значимое снижение ВГД по сравнению с исходным как в группе ПОУГ, так и в группе ПЗУГ, при этом группы достоверно не отличались между собой (табл. 2). Однако было замечено отличие между количеством назначаемых после СЛТ местных гипотензивных препаратов, которое становилось статистически значимым в сроки 2 года и 6 лет после СЛТ (табл. 3).

В ходе динамического наблюдения не замечено значимых различий в скорости прогрессирования глаукомной оптиконейропатии между группами больных, что видно из анализа морфофункциональных показателей. Скорость прогрессирования, оцененная по данным периметрии (ROP), свидетельствовала о медленном течении заболевания после СЛТ в обеих группах (табл. 4).

Частота повторных СЛТ при ПОУГ была сопоставима с таковой при ПЗУГ после ПЛИТ. Количество антиглаукомных операций после СЛТ было равным в обеих группах. Однако в группе с ПЗУГ в два раза чаще, чем при ПОУГ, выполнялась факоэмульсификация катаракты в сроки от 2 до 6 лет: в 12 и 6 глазах соответственно.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования показали эффективность и безопасность СЛТ в лечении ПЗУГ после ЛИТ. Уже на протяжении многих лет СЛТ успешно применяется в лечении ПОУГ, но она представляет собой относительно новый подход в лечении ПЗУГ. Это обусловлено существовавшим ранее мнением о недоступности структуры

Таблица 3

Динамика гипотензивного режима (среднее количество капель) до и после СЛТ, M±m

Режим	ПОУГ	P	ПЗУГ после ПЛИТ	P	P*
До СЛТ	1,3±0,5	-	1,2±0,6	-	0,376
6 месяцев	0,3±0,4	0,001	0,1±0,4	0,001	0,419
1 год	0,4±0,5	0,001	0,3±0,3	0,001	0,092
2 года	0,7±0,6	0,001	0,4±0,6	0,001	0,043
3 года	0,5±0,5	0,001	0,5±0,6	0,001	0,064
4 года	0,7±0,5	0,001	0,6±0,6	0,001	0,298
5 лет	0,9±0,6	0,003	0,6±0,8	0,001	0,114
6 лет	1,1±0,7	0,006	0,7±0,9	0,002	0,045

Примечание: p — показатель значимости различий клинических показателей внутри группы по сравнению с исходными данными; p* — значимость различий между группами; СЛТ — селективная лазерная трабекулопластика; ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома; ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома; ПЛИТ — периферическая лазерная иридотомия.

Таблица 4

Динамика морфофункциональных параметров у больных с ПОУГ и ПЗУГ в отдаленном периоде после СЛТ, M±m

Параметры	ПОУГ	P	ПЗУГ после ПЛИТ	P	P*
MD исходное, дБ	–2,1±2,1	-	–1,8±2,6	-	0,092
MD отдаленное, дБ	–3,0±4,4	0,625	–1,9±2,31	0,272	0,341
PSD исходное, дБ	2,9±2,2	-	2,3±1,9	-	0,517
PSD отдаленное, дБ	2,9±2,4	0,226	2,2±2,24	0,168	0,181
ROP (1 год), дБ	–0,1±0,4	-	–0,1±0,3	-	0,451
СНВС исходн., мкм	97,8±13,1	-	95,9±12,5	-	0,430
СНВС (6 лет), мкм	94,1±14,1	0,328	95,8±13,0	0,442	0,540
СНВС (1 год), мкм	–0,6±1,5	-	–0,5±1,8	-	0,371
ГКС исходн., мкм	90,3±7,6	-	90,1±9,2	-	0,563
ГКС (6 лет), мкм	87,8±8,0	0,203	89,5±9,1	0,726	0,472
ГКС (1 год), мкм	–0,7±1,9	-	–0,6±2,4	-	0,291

Примечание: ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома; ПЛИТ — периферическая лазерная иридотомия; MD (mean deviation) — периметрический индекс, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки, и PSD (pattern standard deviation) — стандартное отклонение; ROP (rate of progression) — скорость прогрессирования ГОН; СНВС — толщина слоя перипапиллярных нервных волокон; ГКС — толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки; p — показатель значимости различий клинических показателей внутри группы по сравнению с исходными данными; p* — значимость различий между группами.

УПК для проведения трабекулопластики при ПЗУГ. В 2012 г. Shiota et al. [11] провели сравнительный анализ структур УПК у пациентов с хронической ЗУГ и ПОУГ методом сканирующей электронной биомикроскопии. Результаты показали схожие гистологические изменения трабекулярной сети в обеих группах, что позволило рассматривать возможность проведения СЛТ при ПЗУГ при условии предварительно выполненной периферической лазерной иридотомии с той же степенью безопасности, как и при ПОУГ.

Из наиболее частых побочных реакций СЛТ при обеих формах глаукомы считают легкую ирритацию в первые сутки, реактивный подъем ВГД, роговичный синдром, кровотечение и транзиторные изменения эндотелия роговицы [12]. В литературе описываются случаи таких тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, как хейз и отек роговицы после СЛТ [13]. В настоящем исследовании у всех пациентов СЛТ прошла без осложнений.

По данным литературы, при ПОУГ СЛТ позволяет снизить ВГД на 30% от исходного уровня, что сравнимо по своему эффекту с применением аналогов простагландинов (АП) [7]. Относительно ПЗУГ на этот счет в литературе имеются лишь единичные наблюдения [14, 15]. Так, в одном из них эффективность СЛТ сравнивалась с таковой при лечении АП. Снижение ВГД относительно исходного отмечалось в 60% после СЛТ и в 84% при лечении АП. Через 6 месяцев ВГД уменьшилось в среднем на 4,0 мм рт. ст. в группе СЛТ против 4,2 мм рт. ст. в группе АП (p=0,78), что составило 16,9 и 18,5% соответственно (p=0,52). Авторы пришли к заключению, что гипотензивный эффект СЛТ при ПЗУГ после ранее выполненной иридотомии сопоставим с таковым при лечении АП.

В исследовании Ali Aljasim et al. (2016) проведен сравнительный анализ безопасности и эффективности СЛТ при первичном закрытом УПК (ПЗУ)/ПУЗГ и ПОУГ в период с 2011 по 2013 г. Показатель успеха достижения клинически значимого снижения ВГД (на 20% и более от исходного уровня) составил 84,7% в группе ПЗУ/ПЗУГ и 79,6% в группе ПОУГ (p=0,47). Согласно данным Ho et al. (2009), проведение СЛТ обеспечивает снижение ВГД на 20% без усиления местного гипотензивного режима в течение полугода после операции почти у половины больных с ПЗУ [16].

В отличие от описанных работ, мы впервые провели анализ эффективности СЛТ при ПЗУГ после ПЛИТ в отдаленном периоде и установили, что он не только сопоставим с таковым при ПОУГ, но даже превосходит его: гипотензивная эффективность СЛТ при ПЗУГ после ПЛИТ при отмене местных антиглаукомных капель спустя 6 лет была выше таковой при ПОУГ. В тех же случаях, когда капли все-таки приходилось назначать, нормализация ВГД при ПЗУГ достигалась их меньшим количеством.

Оценка скорости прогрессирования ГОН показала приблизительно одинаковые результаты при ПЗУГ после ПЛИТ и ПОУГ, которые свидетельствуют о стабилизации морфофункциональных нарушений в обеих группах.

Заключение. Разработанный метод последовательного лазерного лечения ПЗУГ позволяет добиться эффективного снижения ВГД и стабилизации ГОН в отдаленном периоде, не уступая таковому эффекту при ПОУГ.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина, А.Р. Абдуллова, Х.М. Плиева; утверждение рукописи для публикации — Н.И. Курышева.

References (Литература)

1. Quigley HA, Broman AT. The number of persons with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90 (3): 262–6.

2. Quigley HA. Angle-Closure Glaucoma Simpler Answers to Complex Mechanism: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 2009; 148 (5): 657–69.

3. Ritch R. The treatment of chronic angle-closure glaucoma. Ann Ophthalmol 1981; 13 (1): 21–3.

4. Marchenko AN, Sorokin EL, Danilov OV. Morphometric types of the lens and their significance in the formation of primary angle-closure glaucoma. In: Modern technologies of cataract and refractive surgery. Moscow, 2008; p. 189–93. Russian (Марченко А.Н., Сорокин Е.Л., Данилов О.В. Морфометрические типы хрусталика и их значение в формировании первичной закрытоугольной глаукомы. В кн.: Современные технологии катарактальной и рефракционной хирурги: сб. науч. статей. М., 2008; с. 189–93).

5. Ho CL, Lai JS, Aquino MV, et al. Selective laser trabeculoplasty for primary angle closure with persistently elevated intraocular pressure after iridotomy. J Glaucoma 2009; 18 (7): 563–6.

6. Kozlov VI, Proshina OI, Sokolovskaya TV, Kozlova TV. Method of treatment of angle-closure glaucoma: RF patent 2106128. Statement 01.11.1994; published 10.03.1998. Bulletin of ophthalmology 1998; (4): 6–10. Russian (Способ лечения закрытоугольной глаукомы: патент РФ 2106128/В.И. Козлов, О.И. Прошина, Т.В. Соколовская, Т.В. Козлова. Заявитель и патентообладатель ФГБУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; заявл. 01.11.1994; опубл. 10.03.1998. Вестник офтальмологии 1998; (4): 6–10).

7. Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP, et al. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2005; 89: 1413–7.

8. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol 2006; 141 (1): 24–30.

9. Chauhan BC, Malik R, Shuba LM, et al. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55 (5): 2885–92.

10. Sung KR, Sun JH, Na JH, et al. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. Ophthalmology 2012; 119: 308–13.

11. Sihota R, Goyal A, Kaur J, et al. Scanning electron-microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. Indian J Ophthalmol 2012; 60 (3): 183–8.

12. Kurysheva NI, Ryzhkov PK, Topolnik EV, Kapkova SG. Condition of corneal endothelium after selective laser trabeculoplasty. Glaucoma 2012; (2): 36–41. Russian (Курышева Н.И., Рыжков П.К., Топольник Е.В., Капкова С.Г. Состояние эндотелия роговицы после селективной лазерной трабекулопластики. Глаукома 2012; (2): 36–41).

13. Regina M, Bunya VY, Orlin SE, Ansari H. Corneal edema and haze after selective laser trabeculoplasty. Journal of Glaucoma 2011; 20 (5): 327–9.

14. Narayanaswamy A, Christopher K, Istiantoro DV, et al. Efficacy of Selective Laser Trabeculoplasty in Primary Angle-closure Glaucoma. JAMA Ophthalmol 2015; 133: 206–12.

15. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, et al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial/SLT/Med Study Group. J Glaucoma 2012; 21 (7): 460–8.

16. Ali Aljasim L, Owaidhah O, Edward DP. Selective Laser Trabeculoplasty in Primary Angle-closure Glaucoma after Laser Peripheral Iridotomy: A Case-control Study. J Glaucoma 2016; 25 (3): e253–8. DOI: 1097/IJG. 0000000000000282.

УДК 57.084.1+537.868 Оригинальная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОЭФФЕКТОВ ТОКА МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ КАК СЛЕДСТВИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПРОВОДНИКОВ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ГОЛОВЫ КРОЛИКА ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМ ПОЛЕМ НЕТЕПЛОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

С.Н. Лукьянова *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, главный научный сотрудник отдела неионизирующих излучений, доктор биологических наук;* ***Т.В. Фомина*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений;* ***И.А. Веселовский*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений.*

EXPERIMENTAL STUDY OF THE BIOEFFECTS OF MICROPOLARIZATION CURRENT AS A RESULT OF THE USE OF METALLIC CONDUCTORS IN IRRADIATING A RABBIT'S HEAD WITH ELECTROMAGNETIC FIELD OF NON-THERMAL INTENSITY

S.N. Lukyanova *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Chief Scientific Researcher of Department of Non-ionizing Radiation, DSc;* ***T.V. Fomina*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory of Non-ionizing*

Radiation; ***I.A. Veselovskiy*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory of Non-ionizing Radiation.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Лукьянова С.Н., Фомина Т.В., Веселовский И.А. **Экспериментальное изучение биоэффектов тока микрополяризации как следствие использования металлических проводников при облучении головы кролика электромагнитным полем нетепловой интенсивности. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 994–998.**

Цель: экспериментально оценить возможность влияния металлических электродов и проводов на показатели биоэлектрической активности мозга в результате облучения преимущественно головы кролика электромагнитным полем нетепловой интенсивности. *Материал и методы.* Исследования проведены на 50 кроликах породы шиншилла. Использовали электромагнитное поле: 10 ГГц, непрерывный режим, ППЭ 200 мкВт/см^2, создаваемое высокочастотным генератором сигналов Г4–121 с повторными экспозициями различной длительности. *Результаты.* Показана вероятность развития эффектов тока микрополяризации при использовании металлических проводников, что зависит от количества электродов и расположения проводов относительно силовых линий поля. *Заключение*. В экспериментах на кроликах обоснована возможность влияния металлических электродов на показатели биоэлектрической активности головного мозга путем наведения тока микрополяризации в условиях облучения преимущественно головы электромагнитным полем.

Ключевые слова: электромагнитное поле, электроды металлические и неметаллические, биоэлектрическая активность мозга, электрод-«антенна», ток микрополяризации.

Lukyanova SN, Fomina TV, Veselovskiy IA. **Experimental study of the bioeffects of micropolarization current as a result of the use of metallic conductors in irradiating a rabbit's head with electromagnetic field of non-thermal intensity. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 994–998.**

The purpose of the study is to experimentally evaluate the impact of metal electrodes and wires on the brain bioelectric activity indicators as a result of rabbit head irradiation with electromagnetic field (EMF) of non-thermal intensity. *Material and Methods.* Studies conducted on rabbits. Electromagnetic field: 10 GHz, continuous mode, PPS 200 mW/cm^2, created by the high-frequency signal generator G4–121 with repeated exposures with different durations. *Results*. The probability of the development of the effects of current micropolarization is shown when using metallic conductors, which changes the result of the EMF action. It depends on the number of electrodes and the location of wires relative to the field lines. *Conclusion.* We substantiated the possibility of the influence of metal electrodes on the bioelectrical activity of the brain by inducing a micropolar current under conditions of irradiation of the head with an electromagnetic field in the course of experiments on rabbits.

Key words: electromagnetic field, metallic and non-metallic electrodes, brain bioelectrical activity, micro-polarization current, electrode-"antenna".

Введение. В условиях электромагнитного поля (ЭМП) наличие металлических деталей, находящихся в контакте с биологическим объектом, может служить источником повышения падающей энергии или появления тока микрополяризации [1–5]. В связи с этим нередко упоминается, что при разговоре по мобильному телефону следует снимать очки с металлической оправой. Наличие подобной оправы может играть роль вторичного излучателя и привести к увеличению интенсивности ЭМП, падающего на определенные участки головы пользователя, по сравнению со стандартной ситуацией.

Существует несомненная опасность для людей, перенесших операцию по вживлению кардиостимулятора. Изготовители кардиостимуляторов предупреждают о соблюдении следующих требований: разговаривать, держа телефон на расстоянии не менее 15 см от кардиостимулятора, не носить телефон на груди и в нагрудном кармане, прикладывать его к противоположному уху [5]. Некоторые цифровые беспроводные телефоны могут создавать помехи для слуховых аппаратов. Такие опасения высказывались главным образом физиками и практикующими медиками, которые детально представляют физическую и клиническую картину указанных побочных эффектов ЭМП. Экспериментальные исследования соответствующих биологических эффектов ЭМП нетепловой интенсивности практически не отражены в литературе и требуют самостоятельного изучения. Настоящая работа — одна из таких попыток, в которой, не изменяя падающую ППЭ, анализировали биоэлектрическую активность мозга кролика при наличии металлических или неметаллических электродов и проводов с различным их расположением и различными целями эксперимента.

Цель: экспериментально оценить возможность влияния металлических электродов и проводов на показатели биоэлектрической активности мозга в результате облучения преимущественно головы кролика электромагнитным полем нетепловой интенсивности.

Материал и методы. Проведено две группы экспериментальных исследований на 50 взрослых кроликах-самцах породы шиншилла. Использовали одно и то же ЭМП: 10 ГГц, непрерывный режим, ППЭ 200мкВт/см^2, создаваемое высокочастотным генератором сигналов Г4–121 (производство СССР). Во время эксперимента голова кролика находилась в дальней зоне поля антенны, т.е. в области сформированной плоской электромагнитной волны. Интенсивность неискаженного ЭМП контролировалась каждый раз перед началом экспозиции с помощью миллитесламетра ТП2-2У (Россия) и широкополосного измерителя Narda EMR-300 (ФРГ).

Первая группа экспериментальных исследований преследовала цель: выявление различий в показателях ЭЭГ при действии ЭМП единой характеристики, но с металлическими или неметаллическими электродами и проводами. Экспозиция 5 мин, которую предъявляли каждому кролику 10 раз с интервалами 5 ч 15 мин с целью проявления кумуляции эффекта. Проведено три серии (каждая на 10 кроликах): с неметаллическими электродами и проводами; с неметаллическими электродами и металлическими проводами; с металлическими электродами и проводами. Металлические проводники были изготовлены из нихромовой проволоки в заводской лаковой изоляции (за исключением 1–3 мм кончиков, вживлен-

Ответственный автор — Лукьянова Светлана Николаевна
Тел: +7 (499) 1909660
E-mail: lukyanovasn@yandex.ru

ных в кость, для отведения биопотенциалов). Неметаллические электроды и провода — хлорвиниловые трубки, заполненные физиологическим раствором на основе агар-агара, что нами ранее описано [6]. В каждом случае записывали ЭЭГ от пяти основных областей левого и правого полушарий с расположением индифферентных электродов на соответствующих ушных раковинах. Анализировали наличие ЭЭГ-изменений по визуальным и спектральным характеристикам в период облучения и сразу после него относительно исходного фона. Учитывали только статистически значимые изменения-реакции.

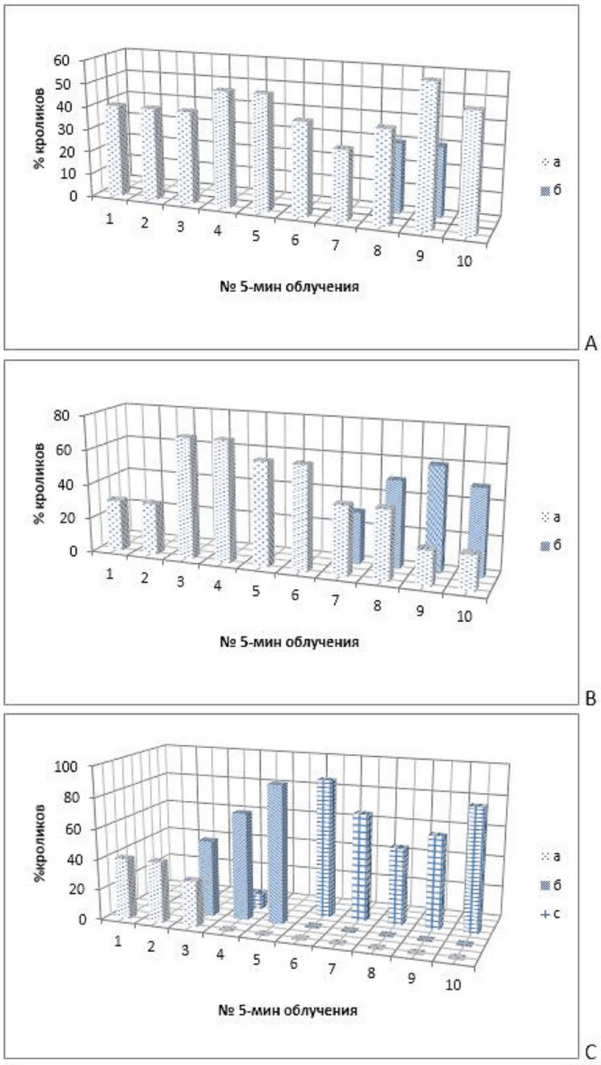
Вторая группа исследований включала 4 серии экспериментов. Ее цель сводилась к попытке купировать состояние экспериментального невроза у кролика путем облучения ЭМП в условиях вживленного электрода-«антенны» в ретикулярное ядро среднего мозга (NRT). Ранее нами разработана модель невроза страха у кролика [7, 8]. Наиболее яркие изменения (корреляты невроза) сводились к усилению и хаотичности диапазонов тета- и бета-2 ЭЭГ. Это соответствовало данным литературы о том, что реакции типа страха, агрессии, ярости и тревоги протекают на фоне резкого повышения эмоционального тонуса [9–12]. Дальнейшие эксперименты сводились к поиску путей нивелирования этой ситуации [13]. В настоящей статье описан один из приемов, который основан на данных литературы о реципрокных отношениях гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга [12], что определило вживление металлического электрода в NRT (p 9–10 mm, sd 3–3,5 mm, h 18 mm). Экспозиция ЭМП 20 мин ежедневно в течение 10 дней. До и после этой процедуры анализировали спектрально корреляционные отношения в содержании тета-диапазонов ЭЭГ коры и гиппокампа, используя вживленные в эти структуры неметаллические проводники. Эту серию с облучением ЭМП сопровождали контроли: ложное воздействие на животных в состоянии физиологической нормы; ложное воздействие при наличии экспериментального невроза; раздражение NRT электрическим током микрополяризации (200 Гц, 5-6В, 0,1 мс по 20 с в день 10 дней).

Содержание и использование животных в экспериментах осуществлялось согласно принципам Европейского сообщества (86/609/EEC) в соответствии с общепринятыми этическими нормами, изложенными в Правилах Европейской конвенции ETS-123 и Правилах лабораторной практики (GLP) Хельсинкской декларации (2000 г.).

При сравнении эффективности воздействий и различных показателей невроза (до и после 10 суток воздействий) использовали параметрические и непараметрические методы статистической оценки (критерий Стьюдента и χ^2), применяя компьютерную программу Statistica 10 (Россия). Формат представления данных: средняя арифметическая (M) и ее ошибка (m).

Результаты. Результаты первой группы экспериментов приведены на рисунке, где представлена сравнительная характеристика суммарной биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ) кролика в результате облучения ЭМП при наличии металлических или неметаллических электродов. Это сравнение (на рисунке: А, В и С) показывает, что основное влияние оказывают металлические электроды.

На первом фрагменте рисунка (А) приведены данные, полученные при наличии неметаллических проводников (электродов и проводов). В этом случае основная форма реакции сводится к усилению альфа-диапазона ЭЭГ. Это усиление заключалось в статистически значимом увеличении содержания данного диапазона в спектре ЭЭГ, что определяли по параметрическому критерию Стьюдента, сравнивая 5-минутные записи до и в период действия ЭМП. Такие изменения трактуются как ответ на слабый раздражитель — охранительное торможение. Используемые в данном случае повторы 5-минутных облучений не приводят к кумуляции эффектов. Только у отдельных кроликов можно наблюдать переход реакции на более высокий уровень функционирования — ответ на раздражитель средней силы (усиление тета-активности).



Сравнительная характеристика процента кроликов с реакциями по ЭЭГ-показателю на ЭМП при наличии металлических и неметаллических проводников

Примечание: А — неметаллические электроды и провода; В — неметаллические электроды и металлические провода; С — металлические электроды и металлические провода; а, б, с — усиление альфа-активности, усиление тета-активности, судорожная активность соответственно.

Второй фрагмент рисунка (В) отражает результаты серии с наличием неметаллических электродов, но металлических проводов, располагаемых перпендикулярно силовым линиям поля. В этом случае статистически значимых отличий от варианта А нет. Металлические провода, способные усилить падающую энергию ЭМП в условиях данного эксперимента,

Сравнительная характеристика содержания тета-диапазона в спектрах мощности коры и гиппокампа в различных сериях с экспериментальным неврозом

Особенность эксперимента	Время оценки относительно 10 сут. воздействия	CORT, % в спектре	HIP, % в спектре	КК между ЭЭГ CORT и HIP
Контроль 1: ложные воздействия в условиях нормы	До	17,2±0,4	22,8±0,3	0,41±0,2
	После	19,0±0,8	25,2±0,4*	0,38±0,3
Контроль 2: ложные воздействия в условиях экспериментального невроза	До	43,7±1,1#	47,5±1,3#	0,81±0,1#
	После	42,9±0,8	48,1±0,9	0,88±0,08
Контроль 3: раздражение электрическим током NRT (5–6 В, 20 с/сут.) на фоне невроза	До	44,1±0,9	48,7±0,8	0,86±0,06
	После	42,4±0,3	45,0±0,5*	0,69±0,05*#
ЭМП, непрерыв. режим при наличии электрода-«антенны» в NRT на фоне невроза (20 мин/сут.)	До	43,8±0,8	48,2±1,3##	0,85+0,07#
	После	20,5±0,1**	22,3±0,7***##	0,42±0,13***##

Примечание: CORT — кора головного мозга (височная область); HIP — гиппокамп; *, **, *** — p<0,05, p<0,01, p<0,001 соответственно по критерию Стьюдента относительно периода «До»; #, ## — p<0,01 по критерию Стьюдента относительно Контроля 1 и Контроля 2 соответственно. Каждая серия выполнена на 5 кроликах.

явно не переводили ее в рамки тепловых значений. При повторе 5-минутных облучений не отмечено кумуляции, скорее — отсутствие прямой зависимости эффекта от ППЭ, что характерно для слабых раздражителей (нетепловых ППЭ). Следует отметить только более раннее появление реакции в виде усиления тета-активности у отдельных животных. В данном случае это не 8-е, а 7-е 5-минутное облучение ЭМП. Резко отличная картина наблюдалась в третьей серии с металлическими электродами и проводами (на рисунке: С). Четко заметна и кумуляция эффектов: переход усиления альфа-активности к повышению индекса тета-диапазона в спектре ЭЭГ и к судорожным проявлениям. Последние отмечали с 6-го 5-минутного облучения у 60% кроликов, что по непараметрическому критерию χ^2 статистически значимо (p<0,05) отличало эту серию от двух предыдущих (А и В на рисунке). Следует подчеркнуть, что в данной серии, как и в двух предыдущих, электроды были вживлены в кость над пятью основными областями коры головного мозга в обоих полушариях. Только электроды были металлические, что могло вызвать появление тока микрополяризации одновременно в нескольких точках мозга. Важно отметить, что у этих животных после воздействия (как следствие) имелась длительно сохраняющаяся релаксация.

Результаты следующей группы экспериментов приведены в таблице.

В контрольных сериях с ложным ЭМП практически нет достоверных отличий в показателях, анализируемых до и после сеанса 10-дневных ложных воздействий. Слабое, но достоверное усиление тета-активности у здоровых кроликов не выходит за пределы нормы и может быть связано с их каждодневным участием в эксперименте. Подтверждением этому может служить резкое повышение этой активности при формировании состояния экспериментального невроза. Тем не менее и в данном случае не наблюдалось достоверных различий в контрольной серии с ложным облучением ЭМП в условиях сформированного экспериментального невроза. В первую и вторую неделю наблюдения сохранялось повышенное содержание тета-активности в спектрах коры и гиппокампа.

Реципрокные отношения между ретикулярной формацией среднего мозга и лимбической системой служили основанием для стимуляции NRT с целью снижения возбудимости гиппокампа. Как показано в настоящей работе, раздражение электрическим током NRT (5–6 В, в течение 10 дней, ежедневно по 20 с) снижало содержание тета-диапазона только в гиппокампе, сохраняя его неизменно высоким в коре. При этом уменьшалось и сходство процессов между корой и гиппокампом по показателю коэффициентов корреляций между ЭЭГ этих образований. Однако эти величины не возвращались к норме.

Возвращение к нормальным значениям (только по биоэлектрической активности гиппокампа) наблюдали в серии с ЭМП плюс металлический электрод-«антенна», вживленный в NRT. По всем же остальным показателям (дыхание, ЭМГ, условные двигательные ответы) этого отмечено не было. Какой именно ток микрополяризации возникал в данном случае и как он отличался от описанного электрического тока, можно было судить только по отклику на ЭЭГ. Этот биологический индикатор практически был одним и тем же с некоторым ослаблением в серии с ЭМП.

Обсуждение. При изучении биоэлектрических процессов, происходящих в живом организме, в условиях облучения ЭМП необходимо соблюдение определенной корректности относительно используемых электродов. Хорошо известно, что наличие металлических деталей, находящихся в контакте с биологическим объектом, может служить источником повышения падающей энергии или появления тока микрополяризации [1–5]. Экспериментальное изучение этого вопроса в литературе практически не описано. Наша работа представляет сравнительную оценку изменений в ЭЭГ кроликов при наличии металлических или неметаллических проводников (электродов, проводов). Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли именно электродов, вживленных в кость над различными областями коры головного мозга. Используемое ЭМП-воздействие было настолько мало по своей энергетической и экспозиционной характеристике, что даже расположение металлических проводов (при неметаллических электродах) перпендикулярно силовым линиям поля не приводило к усилению эффекта. Повторение 5-минутных воздействий ЭМП в условиях неметаллических электродов и проводов или неметаллических электродов, но металлических проводов, могло повысить эффект только до раздражителя слабой

или средней силы соответственно [14]. Именно электроды обеспечивают контакт с биологической тканью. В месте контакта «металл — биологическая ткань» может возникать ток микрополяризации, который (даже в своем минимальном выражении) способен выступить раздражителем для чувствительной нервной ткани, влияя на ее функциональное состояние. Особенно опасно наличие сразу нескольких металлических электродов, что обычно используют при записи ЭЭГ. В условиях слабого ЭМП-воздействия это может вызвать раздражение током микрополяризации одновременно нескольких точек в мозга, что мы и наблюдали в своих исследованиях. Наиболее вероятной причиной развития судорожной активности (первая группа экспериментов) в серии с металлическими электродами и проводами является раздражение током микрополяризации одновременно по 5 точек в каждом полушарии. Возможность появления тока микрополяризации при действии ЭМП в месте контакта «металл — биологическая ткань» нашло свое подтверждение во второй группе экспериментов с экспериментальным неврозом. Использовали ранее разработанную нами на кролике экспериментальную модель невроза страха [7, 8]. Сравнение влияния электрического тока и ЭМП через металлический электрод, вживленный в NRT, показало однонаправленное положительное влияние с большей эффективностью в случае ЭМП. В этом случае, с одной стороны, мы имели дело с комбинированным воздействием — ЭМП и током микрополяризации. С другой стороны, длительность воздействия увеличена с 20 с до 20 мин; наконец, велика интенсивность изменений после выключения ЭМП. Если при действии электрического тока эффект имеется только в момент его экспозиции, исчезая после выключения, то в случае ЭМП он не только сохраняется после его отмены, но и увеличивается. Это явление неоднократно описано нами [6] и заслуживает внимания при анализе биоэффектов ЭМП нетепловой интенсивности.

Заключение. Представленный материал является экспериментальным обоснованием возможности развития биоэффектов тока микрополяризации при облучении ЭМП нетепловой интенсивности в случае наличия контакта металла с биологической тканью. Особую опасность может представлять увеличение количества таких контактов. Факт развития тока микрополяризации в условиях облучения ЭМП нетепловой интенсивности при наличии контакта металла с биологической тканью в одной (определенной) точке может быть рассмотрен как один из способов коррекции функционального состояния.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов — С. Н. Лукьянова, Т. В. Фомина, И. А. Веселовский; утверждение рукописи для публикации — С. Н. Лукьянова.

References (Литература)

1. Napp A, Stunder Д, Maytin M, et al. Are patients with cardiac implants protected against electromagnetic interference in daily life and occupational environment? Eur Heart J 2015 Jul 21; 36 (28): 1798–804.

2. Ribatti V, Santini L, Forleo G, et al. Electromagnetic interference in the current era of cardiac implantable electronic devices designed for magnetic resonance environment. Ital Cardiol (Rome) 2017 Apr; 18 (4): 295–304.

3. Al-Ademi YaTA, Davydov MV, Pulko TA, et al. Rapid assessment of the effects of sources of electromagnetic pulses and spark discharges on imitators of biological tissues. Doklady BGUIR 2014; 5 (83): 44–8. Russian (Аль-Адеми Я. Т. А., Давыдов М. В., Пулко Т. А. и др. Экспресс-оценка воздействия источников электромагнитных импульсов и электроискровых разрядов на имитаторы биологических тканей. Доклады БГУИР 2014; 5 (83): 44–8).

4. Seckler T, Stunder D, Schikowsky C, et al. Effect of lead position and orientation on electromagnetic interference in patients with bipolar cardiovascular implantable electronic devices. Europace 2017 Feb 1; 19 (2): 319–28.

5. Implantable pacemakers Apollo. URL: http://www.cardioelectronica.com / assets / rukovodstvo-stimuliator-apollo_new. pdf (дата обращения: 3 декабря 2018 г.).

6. Lukyanova SN. The electromagnetic field of the microwave range of non-thermal intensity as an irritant for the central nervous system. Moscow, 2015; 200 p. Russian (Лукьянова С. Н. Электромагнитное поле СВЧ-диапазона нетепловой интенсивности как раздражитель для центральной нервной системы. М.: Изд-во ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, 2015; 200 с.).

7. Lukyanova SN. Bioelectric activity of the cortex and some subcortical formations during experimental neurosis. Journal of Higher Nervous Activity n. a. I. P. Pavlov 1976; 26 (3): 539–47. Russian (Лукьянова С. Н. Биоэлектрическая активность коры и некоторых подкорковых образований при экспериментальном неврозе. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова 1976; 26 (3): 539–47).

8. Lukyanova SN. Intercenter relationships with experimental neurosis. Journal of Higher Nervous Activity n. a. I. P. Pavlov 1977; 27 (2): 345–7. Russian (Лукьянова С. Н. Межцентральные взаимоотношения при экспериментальном неврозе. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова 1977; 27 (2): 345–7).

9. Khomskaya ED. Neuropsychology of emotions: hypotheses and facts. Voprosy Psihologii 2002; (4): 50–61. Russian (Хомская Е. Д. Нейропсихология эмоций: гипотезы и факты. Вопросы психологии 2002; (4): 50–61).

10. Bagirova RM. Influence of brain neurochemical systems on frequency spectra of hippocampal theta rhythm. Bulletin of Moscow Region State University. Series: Natural Sciences 2014; (5): 8–13. Russian (Багирова Р. М. Влияние нейрохимических систем мозга на частотные спектры гиппокампального тета-ритма. Вестник Моск. гос. обл. ун-та. Сер.: Естественные науки 2014; (5): 8–13).

11. Buzsak IG, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal entorhinal system. Nature Neurosci 2013; 16: 130–8.

12. Vinogradova OC. Hippocampus and memory. Moscow: Nauka, 1975; 333 p. Russian (Виноградова О. С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975; 333 с.).

13. Lukyanova SN, Uiba VV. Therapy of Experimental Neurosis in Rabbits by Using the Electromagnetic Field in Comparison with Electrical and Chemical Nature. Medical radiology and radiation safety 2017; 62 (3): 5–12. Russian (Лукьянова С. Н., Уйба В. В. Терапия экспериментального невроза у кроликов с помощью ЭМП в сравнении с факторами электрической и химической природы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2017; 62 (3): 5–12).

14. Garkavi LKh, Kvakina EB, Ukolova MA. Adaptive reactions and body resistance. Rostov-na-Donu: Izd-vo Rost. Un-ta, 1979; 223 p. Russian (Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1979; 223 с.).

УДК 60.606,61.617–089,61.616-08-031.84,61.616-08-039.34 Оригинальная статья

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ (ОПЫТ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А. И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ)

А. С. Самойлов *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, генеральный директор, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т. А. Астрелина*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель Центра биомедицинских технологий, доктор медицинских наук;* ***А. В. Аксененко*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения, кандидат медицинских наук;* ***И. В. Кобзева*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая криобанком Центра биомедицинских технологий, кандидат медицинских наук;* ***Ю. Б. Сучкова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии Центра биомедицинских технологий, кандидат медицинских наук;* ***В. А. Никитина*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории радиационной гематологии и цитогенетики, биолог криобанка Центра биомедицинских технологий, кандидат медицинских наук;* ***Д. Ю. Усупжанова*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник лаборатории № 1 Центра биомедицинских технологий;* ***В. А. Брунчуков*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник лаборатории редактирования генома Центра биомедицинских технологий;* ***В. А. Брумберг —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии;* ***А. А. Расторгуева*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, техник лаборатории № 1 Центра биомедицинских технологий;* ***А. Е. Махова —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник отдела экспертизы биомедицинских технологий Центра биомедицинских технологий;* ***Т. В. Карасева*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, начальник отдела экспертизы биомедицинских технологий Центра биомедицинских технологий;* ***Е. Е. Ломоносова —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник лаборатории № 1 Центра биомедицинских технологий;* ***Е. И. Добровольская*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, врач-генетик специализированной лаборатории цитологии, генетики и иммунологии Центра биомедицинских технологий;* ***Ю. Д. Удалов*** *— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заместитель генерального директора по медицинской части, кандидат медицинских наук.*

APPLICATION OF CELL TECHNOLOGIES IN THERMAL BURN DAMAGE TO SKIN (PRACTICAL EXPERIENCE IN STATE RESEARCH CENTER — BURNASYAN FEDERAL MEDICAL BIOPHYSICAL CENTER OF FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY OF RUSSIA)

A. S. Samoilov — *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, General Director, RAMS Corresponding Member, Professor, DSc;* ***T. A. Astrelina —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Center for Biomedical Technologies, DSc;* ***A. V. Aksenenko —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Surgeon of Oncology Department for Surgical Treatment Methods, PhD;* ***I. V. Kobzeva*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Criobank of Center for Biomedical Technologies, PhD;* ***Yu. B. Suchkova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Specialized Laboratory of Cytology, Genetics and Immunology of Center for Biomedical Technologies, PhD;* ***V. A. Nikitina —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Leading Researcher of Laboratory of Radiation Hematology and Cytogenetics, Biologist of Specialized Laboratory of Cytology, Genetics and Immunology of Center for Biomedical Technologies, PhD;* ***D. Yu. Usupzhanova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory № 1 of Center for Biomedical Technologies;* ***V. A. Brunchukov —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory of Genome editing of Center for Biomedical Technologies;* ***V. A. Brumberg*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Biologist of Genetics and Immunology of Center for Biomedical Technologies, DSc;* ***A. A. Rastorgueva*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory № 1 of Center for Biomedical Technologies;* ***A. E. Makhova*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Department of Expertise of Center for Biomedical Technologies;* ***T. V. Karaseva —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of Department of Expertise of Center for Biomedical Technologies;* ***E. E. Lomonosova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior researcher of Laboratory № 1 of Center for Biomedical Technologies;* ***E. I. Dobrovolskaya*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Geneticist of Specialized Laboratory for Cytology, Genetics and Immunology of Center for Biomedical Technologies, PhD;* ***Yu. D. Udalov*** *— State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Deputy Director General for Medicine, PhD.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Самойлов А. С., Астрелина Т. А., Аксененко А. В., Кобзева И. В., Сучкова Ю. Б., Никитина В. А., Усупжанова Д. Ю., Брунчуков В. А., Брумберг В. А., Расторгуева А. А., Махова А. Е., Карасева Т. В., Ломоносова Е. Е., Добровольская Е. И., Удалов Ю. Д. **Применение клеточных технологий при термических ожоговых повреждениях кожи (Опыт ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А. И. Бурназяна ФМБА России). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 999–1004.**

Цель: проанализировать результаты применения аутологичных регенеративных клеток жировой ткани (ЖТ) в комплексной терапии ожоговых пациентов с глубокими термическими поражениями. *Материал и методы.* Применение клеточных технологий осуществлено 5 пациентам (4 мужчины и 1 женщина) в возрасте 23–45 лет с термическими ожоговыми повреждениями кожи III–IV степени различной этиологии и локализации, площадью поражения от 1 до 80%. Пациенты получали общепринятую консервативную терапию ожоговых ран. После стабилизации общего состояния и положительной динамики местного процесса в ране во время проведения

плановых хирургических обработок ожоговых поверхностей пациенты получали биологический материал ЖТ. Объем липоаспирата ЖТ составил 195,0±74,2 мл. Для клинического применения ЖТ получали стромально-васкулярную фракцию (СВФ) ЖТ. Пациентам осуществляли интрадермальное введение СВФ ЖТ в количестве от 10 млн до 50 млн клеток в объеме 5 мл в 10–15 точек вокруг повреждения кожных покровов. *Результаты*. При осмотре через 2,5 месяца с момента введения СВФ ЖТ у пациентов отмечались хорошие косметические и функциональные результаты. Кожа мягкая, эластичная, отсутствуют грубые гипертрофические и келоидные рубцы, а также контрактуры. Рубцы не выделяются. Движения в суставах сохранены. *Заключение*. Применение СВФ ЖТ в ранние сроки после травмы способствовало активизации репаративных процессов в дерме, что снижало местную воспалительную реакцию, ускоряло сроки эпителизации, восстановления эластичности кожных покровов с уменьшением выраженности фиброзных рубцов и приводило к отсутствию ограничений подвижности в суставах.

Ключевые слова: аутологичная стромально-васкулярная фракция жировой ткани, клеточная терапия, ожоговая травма.

Samoilov AS, Astrelina TA, Aksenenko AV, Kobzeva IV, Suchkova YuB, Nikitina VA, Usupzhanova DYu, Brunchukov VA, Brumberg VA, Rastorgueva AA, Makhova AE, Karaseva TV, Lomonosova EE, Dobrovolskaya EI, Udalov YuD.* Application of cell technologies in thermal burn damage to skin (Practical experience in State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 999–1004.

Purpose: to present the results of the use of autologous regenerative cells of adipose tissue (AT) in treatment of patients with deep thermal burns. *Material and Methods.* The use of cellular technologies was carried out on 5 patients (4 men and 1 woman) aged 23–45 years, with deep thermal burns of III–IV degree of various etiology and localization, lesions from 1% to 80%. Patients received conventional conservative therapy for burn wounds. After stabilization of the patient's general condition and positive dynamics of the local process in the wound during the planned surgical treatment of burn surfaces, the biological material of the AT was obtained. The volume of lipoaspirate AT was 195.0±74.2 ml. For clinical use of AT, the stromal-vascular fraction (SVF) of AT was obtained. The patients received intradermal injection of autologous SVF in the amount of 10 million to 50 million cells in a volume of 5 ml in 10–15 points around the damage to skin. *Results.* Upon examination (2.5 months after the point of introduction of SVF of AT), patients showed good cosmetic and functional results. The skin is soft, elastic, there are no rough hypertrophic and keloid scars, no contractures. Scars do not stand out. Movement in the joints is saved. *Conclusion.* The use of SVF AT in the early periods after injury contributed to activation of reparative processes in the dermis, which reduced the local inflammatory response, accelerated epithelialization, restoring skin elasticity with a decrease in the severity of fibrous scars and resulted in the lack of mobility in the joints.

Key words: autologous regenerative adipose tissue cells, cellular therapy, burn injury.

Введение. Ожоговые повреждения — одни из самых распространенных в мире травматических поражений кожи, представляющих собой серьезную социальную проблему. Каждый год в России регистрируют более 600 тыс. случаев ожоговых травм, общая летальность которых составляет 2,3–8,6% [1–5]. Обширные глубокие ожоги, локализованные на открытых частях тела или в области проекции суставов могут сопровождаться образованием гипертрофических рубцов, контрактур, значительными функциональными и косметическими дефектами, устойчивыми к стандартной терапии, что приводит к длительному процессу реабилитации, существенному снижению качества жизни и является основной причиной инвалидизации таких пациентов.

Новейшая специализированная медицинская помощь ожоговым пациентам с глубокими термическими поражениями кожи должна базироваться на комплексном подходе, способном привести не только к спасению их жизни, но и к полноценному восстановлению поврежденного кожного покрова, с целью достижения максимального косметического и функционального результата. Это необходимо для полноценной реабилитации пациента, его возвращения в общество как в физическом, так и в социально-трудовом аспекте. Современные способы пластической хирургии не всегда позволяют достичь удовлетворительного результата. В ряде случаев у пациентов после проведения кожно-пластического оперативного лечения сохраняются такие неблагоприятные последствия, как отторжение трансплантатов, формирование патологических рубцов, контрактур и/или сохранение рубцовых деформаций.

Ответственный автор — Астрелина Татьяна Алексеевна
Тел.: +7 (916) 5325677
E-mail: t_astrelina@mail.ru

В связи этим разработка новых способов усовершенствования комплексного консервативного лечения ожоговых для улучшения результатов реконструктивно-восстановительного лечения пациентов с обширными повреждениями кожных покровов является важной задачей современной медицины.

На сегодняшний день показана высокая эффективность применения клеточной терапии мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) для заживления кожных ран различной этиологии [6–11]. При клиническом применении доказана безопасность клеточной терапии, а также установлено, что трансплантация ММСК прерывает патологическую воспалительную фазу воспаления, приводя к ускорению темпов заживления, а также к полному закрытию всех кожных дефектов. Однако предложенный метод лечения требует длительного культивирования ММСК.

В последние годы одним из наиболее перспективных направлений в клеточной терапии является применение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани, которые также могут быть применены для устранения кожных дефектов и имеют характеристики, аналогичные ММСК [12]. Данный тип клеток обладает большим регенераторным потенциалом и не требует предварительного культивирования (готовы к использованию сразу после выделения). Эффект регенеративных клеток жировой ткани реализуется за счет нескольких механизмов, учитывая гетерогенность их популяции. Стволовые клетки, входящие в состав регенеративных клеток жировой ткани, способны к дифференцировке в различных направлениях и замещению поврежденных участков. Кроме того, они вырабатывают большое количество паракринных факторов, обеспечивающих иммуномодулирующий эффект, предотвращают клеточную гибель через апоптоз, способствуют неоангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной

тканей. На экспериментальных моделях показано, что регенеративные клетки жировой ткани могут быть использованы для ускорения заживления, восстановления повреждений кожи, улучшения ее эпителизации и ангиогенеза [13]. В проведенных доклинических и пилотных клинических исследованиях подтверждены безопасность и положительное влияние регенеративных клеток жировой ткани на течение раневого процесса при нарушении целостности кожных покровов различной этиологии [12–14].

В настоящей статье рассмотрены клинические примеры применения аутологичных регенеративных клеток жировой ткани в комплексной терапии пациентов с термическими ожоговыми повреждениями кожи.

Цель: проанализировать результаты применения аутологичных регенеративных клеток жировой ткани (ЖТ) в комплексной терапии ожоговых пациентов с глубокими термическими поражениями.

Материал и методы. За период с 2015 по 2018 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России пролечены 5 пациентов (4 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 23 до 45 лет (средний возраст составил 35,5±12,3 года) с глубокими термическими поражениями кожи и ее придатков III–IV степени различной этиологии и локализации, площадью поражения от 1 до 80% во время проведения комплексной терапии. Основными этиологическими факторами при получении ожогов у пациентов были: горячая жидкость (1 пациентка), пламя от вольтовой дуги (3 пациента) и открытое пламя (1 пациент).

Для оценки глубины поражения кожных покровов в работе придерживались 4-степенной классификация ожогов. Диагностику глубины поражения проводили традиционными методами, определяя в динамике состояние эпидермиса и придатков кожи, цвета ожоговой поверхности, различные виды чувствительности.

Пациенты получали общепринятую консервативную терапию ожоговых ран.

После стабилизации общего состояния пациента и положительной динамики местного процесса в ране, после подписания информированного согласия (выписка этического комитета №8А от 02.03.2016 г.), во время проведения плановых хирургических обработок ожоговых поверхностей с целью получения биологического материала жировой ткани (ЖТ) для клеточной терапии в операционной пациенту под общим наркозом проводили аспирационную липосакцию в нижней трети передней брюшной стенки. Объем аспирируемой жировой ткани составлял от 150 до 250 мл, в среднем 172,8±24,5 мл. Для клинического применения ЖТ отмывали, проводили ферментативную обработку коллагеназой, центрифугировали и получали стромально-васкулярную фракцию (СВФ) ЖТ.

Проводили тестирование СВФ ЖТ на стерильность (инфекционную безопасность); выполняли подсчет количества клеток с помощью автоматического счетчика клеток Counterss Invitrogen (Invitrogen); иммунологическую оценку (иммунофенотип) и жизнеспособность осуществляли методом проточной цитофлюориметрии (BD FACS Canto II, USA). Для исследования фенотипа клеток СВФ использовались моноклональные антитела к следующим антигенным маркерам: CD146, CD31, CD45, CD34, CD105, CD90, CD73, CD11c, CD64 и краситель на жизнеспособность 7-ADD. Окрашивание проводили в соответствии с рекомендациями производителя.

Пациентам в асептических условиях проводили интрадермальное введение аутологичных СВФ ЖТ в количестве от $10x10^6$ до $50x10^6$ клеток в объеме 5 мл в 10–15 точек вокруг повреждения кожных покровов.

Результаты. Пациенты доставлялись в стационар на 1–3 сутки после получения травмы. Пациентам проводились стандартные мероприятия общей интенсивной противошоковой терапии, местной консервативной терапии ожоговых поверхностей в сочетании с радикальными некрэктомиями (рис. 1).

Рис. 1. Состояние кожных покровов кистей рук у пациентов на третьи сутки после получения травмы. Состояние после некрэктомии: А — пациент Е.; Б — пациент К.

В случае нарушения скользящей функции сухожилий проводили комплексную стандартную терапию по восстановлению функции.

За это время общее состояние пациентов стабилизировалось, местный процесс в ожоговых ранах приобрел положительную динамику. Для создания благоприятных условий заживления ран, усиления репаративных процессов, сокращения сроков заживления осуществляли забор жировой ткани. После подсчета количества полученных клеток СВФ, определения иммунофенотипа и их жизнеспособности выполняли в асептических условиях интрадермальные инъекции клеточной суспензии в 10–15 точек раневой поверхности. Объем вводимой клеточной суспензии, содержащей аутологичные регенеративные клетки жировой ткани, составлял от 2 до 4 мл. Рекомендуемая доза аутологичных регенеративных клеток ЖТ составляла от 0,5 млн до 1,0 млн см^2.

На 15±5 сутки после получения электротравмы с целью создания условий для заживления ран в условиях операционной пациентам было введено от 10x10^6 до 50x10^6 аутологичных СВФ ЖТ (рис. 2). Клеточная суспензия была сконцентрирована в 5 мл. В каждую раневую поверхность было введено по 2,5 мл клеточной суспензии.

На 25±5 сутки пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Отмечалось полное восстановление утраченных кожных покровов с хорошим косметическим и функциональным результатом, патологические рубцы отсутствовали (рис. 3).

Рис. 2. Состояние кожных покровов кистей рук у пациентов с глубокими ожогами после аутодермопластики:
А — пациент Е. на 15-е сутки; Б — пациент К. на 25-е сутки

Рис. 3. Состояние кожных покровов после введения регенеративных клеток жировой ткани:
А — пациент Е. через 2,5 месяца; Б — пациент К. через 1,5 месяца

При контрольных осмотрах через 2,0 и 2,5 месяца с момента введения СВФ ЖТ у пациентов отмечались хорошие косметические и функциональные результаты. Кожа мягкая, эластичная, отсутствуют грубые гипертрофические и келоидные рубцы, а также контрактуры. Рубцы не выделяются. Движения в кистевых суставах сохранены (см. рис. 3).

Серьезных нежелательных явлений и реакций, связанных с введением аутологичных регенеративных клеток жировой ткани, не отмечено.

Применение аутологичных регенеративных клеток (СВФ ЖТ) в ранние сроки после травмы способствовало активизации репаративных процессов в дерме, что снижало местную воспалительную реакцию, ускоряло сроки эпителизации, восстановления эластичности кожных покровов с уменьшением выраженности фиброзных рубцов и приводило к отсутствию ограничений подвижности и болезненных симптомов.

Обсуждение. Пациенты с глубокими термическими поражениями кожных покровов нуждаются в проведении оперативных пластических вмешательств, так как самостоятельный процесс эпителизации в данной области невозможен. Трансплантация сплошных и перфорированных лоскутов аутологичной кожи остается основным методом хирургического лечения таких пациентов [2, 3, 6]. Однако отторжение трансплантатов, формирование патологических рубцов и контрактур значительно удлиняет весь лечебный процесс, ухудшает результаты лечения и качество жизни пациентов. В связи с этим совершенствование системы оказания медицинской помощи пострадавшим является одной из актуальных проблем современной хирургии повреждений и интенсивной терапии.

Для ускорения сроков заживления поврежденных кожных покровов в настоящее время применяется некрэктомия с одномоментной или отсроченной аутодермопластикой кожным трансплантатом [2, 3, 6]. Трансплантация аутокожи считается наиболее приемлемым вариантом пластики. Однако такого рода пластика не всегда дает удовлетворительные функциональные и косметические результаты. Одним из перспективных методов лечения поражений кожи и ее придатков является клеточная терапия, применение которой в клинической практике может позволить сократить сроки приживления трансплантатов и повысить качество жизни пациентов. Для клеточной терапии используются: мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [6, 7]; аутологичные минимально манипулированные продукты (регенеративные клетки) на основе жировой ткани [12–14]; паракринные факторы, полученные из культивированных стволовых клеток [11] и др.

В настоящее время активно применяется жировая ткань в пластической хирургии и клинической практике для лечения дефектов костей и объема мягких тканей, заболеваний опорно-двигательного аппарата и др. Эффект действия регенеративных клеток жировой ткани реализуется за счет дифференцировки их в различные направления и замещения поврежденных участков тканей, выработки паракринных факторов, обеспечивающих иммуномодулирующий эффект, предотвращение клеточной гибели по механизму апоптоза, неоангиогенеза, ремоделирование фиброзной и соединительной тканей [12–14]. Многочисленными исследованиями на лабораторных животных показано, что применение регенеративных клеток жировой ткани улучшает течение воспалительного процесса, ускоряет процессы заживления повреждений за счет улучшения неоангиогенеза и усиления пролиферации фибробластов [12–14]. Все это указывает на возможность успешного применения клеток жировой ткани при глубоких ожогах.

В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что применение аутологичных регенеративных клеток в ранние сроки после травмы способствовало активизации репаративных процессов в дерме, снижало местную воспалительную реакцию, ускоряло сроки эпителизации, восстановления эластичности кожных покровов с уменьшением выраженности фиброзных рубцов и приводило к отсутствию ограничений подвижности и болезненных симптомов.

Таким образом, для повышения эффективности заживления раневой поверхности и подготовки раневой поверхности к аутодермопластике и при глубоких ожогах кожных покровов в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России предложено использовать собственные регенеративные клетки СВФ ЖТ после стабилизации общего состояния пациента и положительной динамики местного процесса в ране во время проведения плановых хирургических обработок ожоговых поверхностей. Данные клетки и продуцируемые ими факторы роста и цитокины принимают участие в репаративных процессах, в восстановлении поврежденной сосудистой сети, а также в регуляции иммунных процессов. Благодаря высокой доступности получения ЖТ в достаточном объеме практически у любого пациента, возможности использовать полученные регенеративные клетки СВФ ЖТ сразу же после выделения без длительного культивирования этот метод представляет высокий интерес при реконструктивно-пластических операциях.

Заключение. Представленные результаты применения СВФ ЖТ при глубоких термических ожогах в комплексной терапии показывают возможность использовать собственные регенеративные клетки СВФ ЖТ непосредственно после стабилизации общего состояния пациента и положительной динамики местного процесса в ране во время проведения плановых хирургических обработок ожоговых поверхностей. Применение СВФ ЖТ при глубоких термических ожогах обеспечивает благоприятные условия для повышения эффективности комплексной терапии, сокращения сроков заживления раневой поверхности, регуляции и активации иммунных и репаративных процессов в дерме; способствует полному восстановлению поврежденной сосудистой сети и утраченных кожных покровов без грубых рубцовых изменений, приживлению пересаженных кожных лоскутов; помогает избежать повторных пластических операций, достичь удовлетворительного косметического и функционального результата, обеспечить достойное качество жизни пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — А.С. Самойлов, Т.А. Астрелина; получение и обработка данных — А.В. Аксененко, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, В.А. Никитина, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, В.А. Брумберг, А.А. Расторгуева, А.Е. Махова, Т.В. Карасева, Е.Е. Ломоносова, Е.И. Добровольская, Ю.Д. Удалов; анализ и интерпретация результатов — А.С. Самойлов, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова; написание статьи — Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева.

References (Литература)

1. Alekseev AA, Tyurnikov YuI. The main statistical indicators of work of burn hospitals of the Russian Federation for 2009. In: III congress of combustiologists of Russia. Moscow, 2010; p. 4–6. Russian (Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год. В кн.: III съезд комбустиологов России: сб. тез. М., 2010; с. 4–6).
2. Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Krutikov MG, et al. Local conservative treatment of wounds at the stages of assistance to victims of burns: Clinical recommendations. Moscow, 2014; 22 p. Russian (Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г. и др. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации/Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». М., 2014; 22 с.).
3. Bobrovnikov AE. Technology of local conservative treatment of burned: DSc diss. Moscow, 2012; 312 p. Russian (Бобровников А.Э. Технологии местного консервативной лечения обожженных: дис. … д-ра мед. наук. М., 2012; 312 с.).
4. Hoogewerf CJ, Van Baar ME, Hop MJ, et al. Topical treatment for facial burns. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. New Jersey: Copyright © 2013, Published by John Wiley & Sons, Ltd, 2013; 48 p. DOI: 10.1002/14651858. cd008058. pub[2].
5. European Practice Guidelines for Burn Care (Minimum Level of Burn Care Provision in Europe). Edited Brychta P, Magnette A. with contribution of other members of the Executive Committee and PAM Committee of European Burns Association (EBA), Netherlands, 2011.
6. Evteev AA, Tyurnikov YuI, Malyutina NB, et al. Traditions and new in the use of local treatment in patients with deep burns. Electronic scientific and practical journal Combustiology. URL: http://combustiolog.ru/journal/traditsii-i-novoe-v-ispol-zovanii-sredstv-mestnogo-lecheniya-u-bol-ny-h-s-glubokimi-ozhogami/. (2006; 26) Russian (Евтеев А.А., Тюрников Ю.И., Малютина Н.Б. и др. Традиции и новое в использовании средств местного лечения у больных с глубокими ожогами. Электронный научно-практический журнал Комбустиология. URL: http://combustiolog.ru/journal/traditsii-i-novoe-v-ispol-zovanii-sredstv-mestnogo-lecheniya-u-bol-ny-h-s-glubokimi-ozhogami/. (2006; 26).
7. Liu L, Yu Y, Hou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. PLoS One 2014; 20 (2): e88348.
8. Liu X, Zhang G, Hou C, et al. Vascularized bone tissue formation induced by fiber-reinforced scaffolds cultured with osteoblasts and endothelial cells. Biomed Res Int 2013; 2013: 854917.
9. Venugopal SS, Yan W, Frew JW, et al. A phase II randomized vehicle-controlled trial of intradermal allogeneic fibroblasts for recessive dystrophic epidermolysisbullosa. J Am Acad Dermatol 2013; 69 (6): 898–908.
10. Shved IuA, Kukhareva LV, et al. Cultured skin cells interaction with polylactide surface coated by different collagen structures. Tsitologiya 2007; 49 (1): 32–9.
11. Wille JJ, Burdge JJ, Pitttelkow MR. Rapid healing of chronic venous stasis leg ulcers treated by the application of a novel serum-free cultured autologous epidermis. Wound Repair Regen 2011 Jul-Aug; 19 (4): 464–74.
12. Feisst V, Meidinger S, Locke MB. From bench to bedside: use of human adipose-derived stem cells. Stem Cells Cloning 2015; 2 (8): 149–62.
13. Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. Burns 2014; 40 (7): 1375–83. DOI: 10.1016/j. burns. 2014.01.023.
14. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2016; 69 (2): 180–8. DOI: 10.1016/j. bjps. 2015.10.014.

УДК 577.218 Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК NEAT1, MALAT1, GAS5, ROR, HOTAIR В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ ДО И ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Л.В. Шуленина — *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов, кандидат биологических наук;* ***В.Ф. Михайлов —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией, кандидат биологических наук;* ***М.В. Незнанова —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов;* ***Д.В. Салеева —*** *ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов;* ***Г.Д. Засухина —*** *ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, главный научный сотрудник отдела экологической генетики, доктор медицинских наук.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG NONCODING RNA NEAT1, MALAT1, GAS5, ROR, HOTAIR IN THE BLOOD OF PROSTATE CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER RADIOTHERAPY

L.V. Shulenina — *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Senior Researcher of Laboratory of Molecular Biology and Genetics of Radiation Effects, PhD;* ***V.F. Mikhailov —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of the laboratory, PhD;* ***M.V. Neznanova —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior Scientist of Laboratory of Molecular Biology and Genetics of Radiation Effects;* ***D.V. Saleeva —*** *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Junior Scientist of Laboratory of Molecular Biology and Genetics of Radiation Effects;* ***G.D. Zasukhina —*** *The Vavilov Institute of General Genetics of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of Department of Environmental Genetics, DSc.*

Дата поступления — 25.07.19 г. Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Шуленина Л.В., Михайлов В.Ф., Незнанова М.В., Салеева Д.В., Засухина Г.Д. **Сравнительный анализ длинных некодирующих РНК NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR в крови больных раком простаты до и после лучевой терапии. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (4): 1004–1008.**

Цель: исследовать содержание в периферической крови пациентов с раком простаты длинных некодирующих РНК, отрицательно регулирующих активность онкосупрессора P53. *Материал и методы.* Объектом исследования явилась венозная кровь пациентов с диагнозом «рак простаты» (от T1N0M0 до T3N0M0), собранная

до и после проведения полного курса лучевой терапии. С помощью метода ПЦР в реальном времени, совмещенной с обратной транскрипцией и специфическими праймерами, определялось содержание длинных некодирующих РНК NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR в крови онкобольных. Данные представлены как медиана и квартили относительно медианы показателей контрольной группы здоровых доноров, условно принятой за 1. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. *Результаты*. Обнаружено увеличение содержания NEAT1, MALAT1, GAS5, HOTAIR в крови у больных раком простаты по сравнению с группой «Доноры». Выявлено, что проведение курса лучевой терапии не влияло на величину исследуемых показателей. *Заключение.* Анализ полученных данных и литературного материала позволяет полагать, что в крови у больных раком простаты уровни NEAT1, MALAT1 и HOTAIR отражают их количество в клетках опухоли. NEAT1, MALAT1, GAS5 и HOTAIR могут быть потенциальными маркерами для диагностики и лечения рака.

Ключевые слова: рак простаты, кровь, днРНК.

***Shulenina LV, Mikhailov VF, Neznanova MV, Saleeva DV, Zasukhina GD.* Comparative analysis of long noncoding RNA NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR in the blood of prostate cancer patients before and after radiotherapy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (4): 1004–1008.**

Purpose: to study the content of long non-coding RNA regulating the activity of the tumor suppressor P53 in the peripheral blood of prostate cancer patients negatively. *Material and Methods.* The object of study was venous blood of patients diagnosed with prostate cancer (from T1N0M0 to T3N0M0 stages), collected before and after the full course of radiotherapy. The content of long noncoding RNA NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR in the blood of cancer patients was determined using the real-time PCR method combined with reverse transcription and specific primers. The data are presented as the median and quartiles relative to the median of indicators of the control group healthy donors, conditionally taken as 1. Statistical processing of the results was carried out using the non-parametric Mann — Whitney test. *Results*. An increase of the content of NEAT1, MALAT1, GAS5, HOTAIR in the blood of prostate cancer patients in comparison with the group donors was found. It was revealed that the course of radiotherapy did not affect the magnitude of the indicators we studied. *Conclusion.* Analysis of data and reference literature suggests that NEAT1, MALAT1 and HOTAIR levels in the blood of prostate cancer patients reflect their levels in tumor cells. NEAT1, MALAT1, GAS5 and HOTAIR can be potential markers for cancer diagnosis and treatment.

Key words: prostate cancer, blood, long non-coding RNA.

Введение. Рак простаты (рак предстательной железы — РПЖ) является гетерогенным злокачественным новообразованием, которое может протекать как безболезненно, так и агрессивно, приводя к летальному исходу. По статистическим данным, в США в 2018 г. из-за агрессивных форм РПЖ погибло 29 тыс. мужчин [1]. Такие сведения требует персонализированного подхода к диагностике, прогнозированию и лечению пациентов. В настоящее время ведется активный поиск опухолевых маркеров для оказания своевременной медицинской помощи. Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой молекулы РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой II, которые не кодируют белки и имеют длину более 200 нуклеотидов [2]. Они играют важную роль во многих связанных с раком биологических процессах, начиная от регуляции клеточной пролиферации и заканчивая метастазированием [3], и являются специфичными для определенных видов тканей [4]. Функции днРНК определяются их субклеточной локализацией, многие из них могут модулировать экспрессию генов, привлекая хроматин-модифицирующие белки к специфическим сайтам в геноме [5], некоторые опосредуют свое действие через взаимодействия днРНК-микроРНК/ДНК либо через белок-днРНК [6]. Например, днРНК NEAT1 формирует ядерные параспеклы (paraspeckles), осуществляющие секвестрацию гиперредуцированных РНК и удержания их в ядре, тем самым предотвращая экспорт беспорядочно отредактированной мРНК в цитоплазму и ее дальнейшую трансляцию. GAS5 представляет собой днРНК, которая сплайсируется, полиаденилируется и проявляет свою биологическую активность через интроны, кодирующие 10 малых ядрышковых РНК, участвующих в биосинтезе рибосомальной РНК. Местоположение днРНК RoR в геноме является сайтом связывания для транскрипционных факторов плюрипотентности (TFs), таких как Oct4, Sox[2] и Nanog, отвечающих за сомообновление и дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. HOTAIR, связываясь своим 5’ — концом с PRC2 и 3’ — концом с LSD1 и образуя мостик, координирует их работу и направляет к генам-мишеням для последующего метилирования гистона H3 по остатку лизина в 27-м положении и деметилирования гистона H3 по остатку лизина в 4-м положении соответственно. Показано, что днРНК MALAT1 косвенно контролирует альтернативный сплайсинг, изменяя распределение регуляторов сплайсинга в ядерных спеклах, может функционировать как молекулярный каркас для взаимодействия между неметилированным Pc[2], фактором транскрипции E2F, гистонами и комплексом транскрипционных коактиваторов [7], а кроме этого, может снимать ингибирующее действие микроРНК на мРНК, вступая с микроРНК в реципрокные взаимодействия. Гиперэкспрессия перечисленных днРНК приводит к ингибированию активности онкосупрессора P53, инактивация которого является важной для сохранения жизнедеятельности раковых клеток.

В настоящее время интенсивно исследуются длинные некодирующие РНК в образцах тканей больных РПЖ, играющие существенную роль в прогрессии и метастазировании рака, с целью выявления новых терапевтических мишеней, а также изучается содержание днРНК в биологических жидкостях больного (крови, слюне и моче). Однако пока остается непонятным, на каком аналитическом и клиническом уровне находятся биомаркеры днРНК при РПЖ. В связи с этим целью нашей работы было исследование методом ПЦР в реальном времени содержания в периферической крови пациентов с РПЖ днРНК, отрицательно регулирующих активность онкосупрессора P53.

Цель: исследовать содержание в периферической крови пациентов с раком простаты длинных некодирующих РНК, отрицательно регулирующих активность онкосупрессора P53.

Материал и методы. Объектом исследования явились образцы венозной крови 32 мужчин, имею-

Ответственный автор — Шуленина Лилия Викторовна
Тел.: +7 (916) 4359320
E-mail: shulenina2010@mail.ru

щих в анамнезе РПЖ с классификацией от T1N0M0 до T3N0M0, которым была оказана дистанционная γ-терапия (источник радионуклид ^{60}Co, аппарат «РОКУС»).

В группы сравнения включены образцы крови пациентов с диагнозом РПЖ до и после курса лучевой терапии (ЛТ), а также крови здоровых доноров (группа «Доноры», согласно данным медицинского обследования рассматриваемая нами как контрольная), в количестве 19 человек.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Выделение общей РНК, включая длинные некодирующие РНК, проводили с использованием набора Trizol RNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия) по протоколу фирмы-производителя. Полученный осадок РНК был растворен в 50 мкл Экстрагена Е и заморожен при –70°С до последующего использования. Для выражения количества выделенной РНК использованы единицы массовой концентрации.

Обратную транскрипцию проводили на матрице РНК в объеме 20 мкл с использованием набора GenePak RT Core (ООО «Лаборатория Изоген», Россия) по протоколу фирмы-производителя со случайными гекса- и нанонуклеотидными праймерами, позволяющими синтезировать большие количества одноцепочечной кДНК, в том числе и на матрице неполиаденилированной РНК. Полученную кДНК хранили при –70°С до последующего использования.

ПЦР в реальном времени кДНК проводили на приборе DT prime 5M3 (НПО «ДНК-Технология», Россия) в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I (Thermo Scientific Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (ООО «ДНК-синтез», Россия) или TaqMan-зонда (ООО «ДНК-синтез») со специфическим праймерами для днРНК NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR (ООО «ДНК-Синтез»), олигонуклетидная последовательность которых была заимствована из оригинальных работ и представлена в таблице. Данные праймеры имеют все необходимые характеристики для эффективной ПЦР, в том числе и длину 20–25 пар нуклеотидов, за исключением праймеров к днРНК NEAT1 (длина прямого F- и обратного R-праймеров составляет 27 пар нуклеотидов). Эта особенность в дальнейшем учтена при отработке концентрационных и температурных условий амплификации днРНК NEAT1 (таблица).

Отсутствие ингибирования ПЦР продуктами выделения РНК, а также выбор вносимого в пробирку объема матрицы для ПЦР контролировались методом последовательных разведений матриц (неразведенная, разведенная в 5 раз, в 25 раз, в 125 раз, в 625 раз).

Для оценки контаминации исследуемых проб, а также наличия димеров праймеров с помощью программного обеспечения DT prime 5M3 построены кривые плавления кДНК с инкорпорированным красителем SYBR Green I после окончания ПЦР.

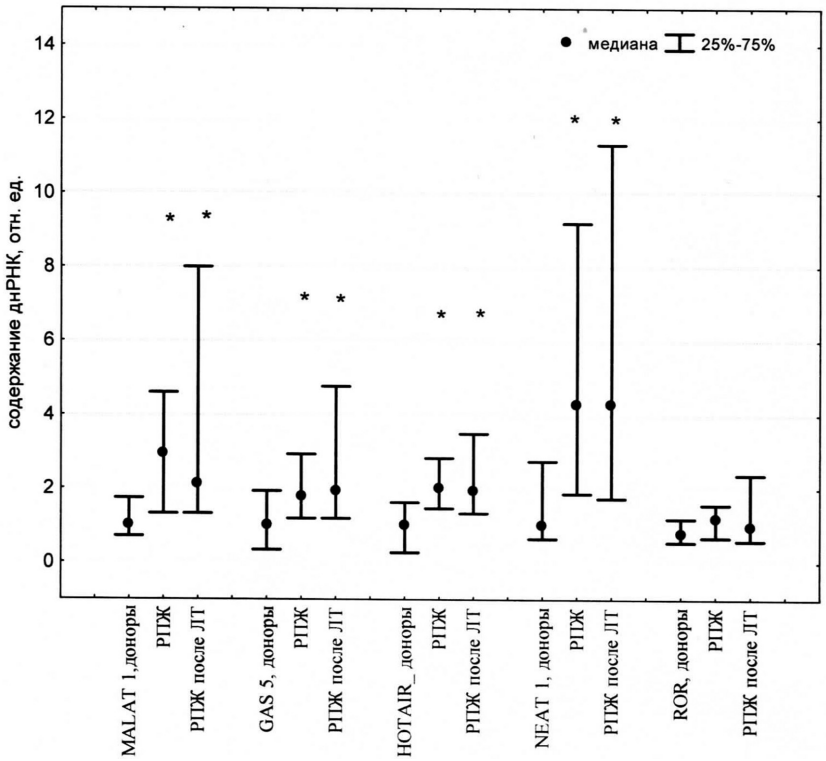
Полученные данные ПЦР анализировали с использованием метода определения порогового цикла амплификации $\Delta\Delta C_t$, где C_t — пороговый цикл флуоресценции. В качестве нормировочного гена использован ген ghr (ген рецептора гормона роста человека для нормировки по ДНК). Каждая ПЦР проводилась не менее двух раз.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 методом непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни), где количественные показатели в исследуемых группах выражались в виде медианы и квартилей (25%–75%). Значения медианы в контрольной группе «Доноры» условно приняты за 1.

Результаты. Методом ПЦР в реальном времени в крови больных РПЖ до и после лучевой терапии (ЛТ) обнаружены изменения содержания днРНК MALAT1, GAS5, HOTAIR, RoR и NEAT1 (рисунок).

Олигонуклеотидная последовательность праймеров и зондов, а также условия ПЦР в реальном времени

Название	Праймеры (прямой F и обратный R) и зонды для ПЦР и их конечная концентрация (нМ)	Условия ПЦР в реальном времени
кДНК NEAT1	F-5/-CTTCCTCCCTTTAACTTATCCATTCAC-3/(100) R-5/-CTCTTCCTCCACCATTACCAACAATAC-3/(100)	Активация UDG (0,02 ед/мкл): 50°С/2мин; предварительная денатурация: 95°С/10 мин; далее 40 циклов: 95°С/15 с, 60°С/20 с
кДНК MALAT1	F-5/-GCAGTATTGCATGTTAGG-3/(500) R-5/-CCTCTGAGTGAAGTGTACTATC-3/(500)	Предварительная денатурация: 95°С/10 мин; далее 45 циклов: 94°С/10 с, 65°С/20 с (с температурным инкрементом до 55°С) и 72°С/30 с
кДНК RoR	F-5/-CTCAGTGGGGAAGACTCCAG-3/(200) R-5/-AGGAAGCCTGAGAGTTGGC-3/(200)	Предварительная денатурация: 94°С/10 мин; далее 45 циклов: 95°С/15 с, 60°С/15 с
кДНК GAS5	F-5/-TGAAGTCCTAAAGAGCAAGCC-3/(200) R-5/-ACCAGGAGCAGAACCATTAAG-3/(200)	Предварительная денатурация: 94°С/10 мин; далее 45 циклов: 95°С/15 с, 60°С/15 с
кДНК HOTAIR	F-5/-GGCGGATGCAAGTTAATAAAAC-3/(500) R-5/-TACGCCTGAGTGTTCACGGAG-3/(500)	Предварительная денатурация: 95°С/10 мин; далее 45 циклов: 94°С/10 с, 65°С/20 с (с температурным инкрементом до 55°С) и 72°С/30 с
ДНК ghr	F-5/-CATTCCCATCATTGAGTGTGGAGTGAG-3/(350) R-5/-CTGGGGATCAGGTGTTTATGGACCA-3/(350) Зонд TaqMan- (BHQ1) — 5' — CCTTCTGCCTGGCTTGCTTTCCC-3' — (FAM) (100)	Предварительная денатурация: 80°С/30 с, 94°С/1 мин; далее 50 циклов: 94°С/10 с, 64°С/20 с



Содержание днРНК NEAT1, MALAT1, GAS5, RoR, HOTAIR в периферической крови пациентов с РПЖ до и после проведения курса лучевой терапии:
* — отличия статистически значимы по сравнению с группой «Доноры» (p<0,05)

У пациентов с РПЖ наблюдается статистически значимое увеличение содержания днРНК MALAT1, GAS5, HOTAIR и NEAT1 по сравнению с контрольной группой «Доноры», условно принятой за 1 (p<0.05). Медиана содержания днРНК MALAT1 до ЛТ составляет 2,93 (1,32–4,59) отн. ед., GAS5–1,8 (1,19–2,83) отн. ед., HOTAIR — 2,0 (1,46–2,83) отн. ед., NEAT1–4,29 (1,87–9,19) отн. ед. После проведения курса ЛТ значение этих показателей остается на более высоком уровне, чем в группе «Доноры», однако статистически значимых отличий как между группой «РПЖ» и «Доноры», так и между «РПЖ» и «РПЖ после ЛТ» не наблюдается.

Медиана содержания днРНК RoR в группе «РПЖ» и «РПЖ после ЛТ» не отличается от группы «Доноры» и составляет 1,19 (0,68–1,57) и 0,97 (0,59–2,38) отн. ед. соответственно.

Обсуждение. Для успешного лечения онкологических заболеваний важны профилактические мероприятия и как можно более ранняя диагностика опухолей. В связи с этим поиск биомаркеров рака в биологических жидкостях организма привлекателен, поскольку он является минимально инвазивным, а кроме того, отражает системный ответ организма на развитие опухоли. В последние годы пристальное внимание уделяется РНК-соединениям. Этот интерес обусловлен открытием регуляторных РНК, которые модифицируют экспрессию белоккодирующих генов, как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровне. Интенсивно изучались микроРНК, которые, включаясь в РНК-индуцируемый комплекс, взаимодействуют с микроРНК-респонсивным элементом, находящимся на мРНК в области 3′UTR-региона, предотвращают рибосомальный синтез и таким образом модулируют экспрессию генов-мишеней. Серьезным препятствием для применения этих соединений в медицинской практике явилось, как показывает биоинформационный анализ, наличие многочисленных потенциальных генов-мишеней практически для большинства микроРНК. При этом выбор активных для каждой микроРНК генов-мишеней зависел от типа клеток, их функционального состояния и т.д., что затрудняло оценку очагов поражения в организме по изучению содержания этих веществ в биологических жидкостях.

Установлено, что изучение днРНК имеет большие перспективы их использования в качестве маркеров онкологических заболеваний. Эти РНК-соединения привлекли значительное внимание исследователей из-за их роли в генетической регуляции (включая эпигенетическую, транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию) участия в онкогенезе [8].

Обнаруживаемые в периферической крови днРНК могут находиться как в циркулирующих клетках крови, так и в экзосомах — наноразмерных мембранных везикулах, секретируемых различными клетками, включая опухолевые. Таким образом, изменения содержания днРНК в крови могут быть не только связаны с изменением их экспрессии в клетках крови, но и иметь экзосомальное происхождение. В настоящее время формируется база данных по содержанию РНК-продуктов в этих экзосомах [9]. В ней собраны сведения по 15501 днРНК. Из обследованных нами днРНК в базу данных входит лишь днРНК RoR. По данным базы установлено, что содержание днРНК RoR в экзосомах здоровых доноров колеблется от 0 до 8,4 отн. ед., а у больных раком поджелудочной железы от 0 до 19,3 отн. ед., причем частота обнаружения этой днРНК составляет 0,47. Таким образом, примерно у каждого второго обследованного в крови не обнаруживается экзосом, содержащих днРНК RoR. В нашем эксперименте данные по содержанию

RoR в крови у больных РПЖ не отличались от величин, наблюдаемых в группе «Доноры». Лучевая терапия также не оказывала эффект на величины этой днРНК.

Известно, что одним из мишеней транскрипционного фактора P53 является ген для днРНК RoR, однако увеличение содержания RoR, вызываемое действием P53 на промотор гена, синтезирующего эту днРНК, ингибирует экспрессию P53. Таким образом, P53 и днРНК RoR образуют между собой отрицательную обратную петлю, подобную петли между белком Mdm^2 и P53, днРНК NEAT1 и P53, днРНК MALAT1 и P53, когда увеличение содержания транскрипционного фактора P53 приводит к усилению экспрессии его ингибиторов, что снижает активность P53. Представленные нами данные показывают, что изменений функционирования отрицательной обратной петли между P53 и днРНК RoR в крови у пациентов с РПЖ не выявлено. В то же время содержание днРНК MALAT1 и днРНК NEAT1 увеличивается. Высокий уровень содержания онкогенных днРНК MALAT1 и NEAT1 может быть связан как с усилением их экспрессии в клетках крови, так и с выбросом опухолевыми клетками экзосом, содержащих эти днРНК, поскольку установлено, что в трансформированных клетках простаты наблюдается высокий уровень этих регуляторных РНК. Так, у 82,5% пациентов с РПЖ обнаруживается гиперэкспрессия днРНК MALAT1 в опухолевой ткани [10]. Такой же высокий уровень этой днРНК отмечен в плазе крови и моче пациентов с РПЖ. Курс ЛТ также не снижал уровень днРНК MALAT1 и NEAT1 в периферической крови.

В настоящее время показано участие днРНК GAS5 в регуляции программ пролиферации и остановки клеточного цикла. Во многих злокачественных опухолях наблюдается снижение уровня днРНК GAS5, который проявляет функции онкосупрессора [11]. Для раскрытия механизмов выявленного нами увеличения содержания днРНК GAS5 в периферической крови пациентов с РПЖ необходимо проведение дальнейших исследований. Наконец, обнаруженный нами высокий уровень содержания днРНК HOTAIR в крови у пациентов с РПЖ был ожидаем, поскольку высокий уровень этого показателя в сыворотке крови больных плоскоклеточным раком гортани уже предлагался другими авторами в качестве прогностического маркера [12]. Установлено, что во многих опухолях наблюдается увеличение экспрессии днРНК HOTAIR. Показано, что возрастание содержания этой днРНК приводит к ингибированию P53, а высокая активность P53 снижает уровень HOTAIR [13].

В работах, посвященных исследованиям экзосом, сообщается, что выбрасываемые в биологические жидкости раковыми клетками экзосомы содержат днРНК. В связи с этим мы оценили содержание днРНК, ингибирующих активность P53 в периферической крови пациентов с РПЖ. Установлено увеличение днРНК, подавляющих функциональную активность P53, в периферической крови пациентов с РПЖ, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

С нашей точки зрения, необходимо выяснить: каков точный источник появления в периферической крови высоких значений содержания днРНК у пациентов с РПЖ; каков вклад экзосом, выделяемых опухолями в этот эффект; какова роль системы крови, отвечающей за иммунный ответ?

Заключение. Выявлено увеличение содержания днРНК NEAT1, MALAT1 и HOTAIR в периферической крови пациентов с РПЖ. Анализ полученных данных и литературного материала позволяет заключить следующее:

1. У больных РПЖ уровень днРНК NEAT1, MALAT1 и HOTAIR в периферической крови отражает их количество в клетках опухоли.

2. В клетках опухоли высокое содержание этих днРНК может вызывать снижение уровня P53 с помощью петли обратной связи между днРНК NEAT1, MALAT1 и HOTAIR и онкосупрессором P53, что приводит к защите онкотрансформированных клеток с поврежденным геномом от гибели и сохранению высокого пролиферативного потенциала.

3. Длинные некодирующие РНК NEAT1, MALAT1, GAS5 и HOTAIR могут быть потенциальными мишенями для диагностики и лечения рака.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — Л.В. Шуленина, В.Ф. Михайлов, Г.Д. Засухина; получение и обработка данных — Л.В. Шуленина, М.В. Незнанова, Д.В. Салеева, В.Ф. Михайлов; написание статьи — Л.В. Шуленина, В.Ф. Михайлов; утверждение рукописи для публикации — В.Ф. Михайлов.

References (Литература)

1. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost. html, 2017.
2. Volders P-J, Helsens K, Wang X, et al. LNCipedia: a database for annotated human lncRNA transcript sequences and structures. Nucleic Acids Res 2013; 41: D246–51.
3. Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. Canc Cell 2016; 29: 452–63.
4. Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. Nat. Genet 2015; 47: 199–208.
5. Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. Nat Struct Mol Biol 2013; 20: 300–7.
6. Jalali S, Bhartiya D, Lalwani MK, et al. Systematic transcriptome wide analysis of lncRNA-miRNA interactions. PLoS One 2013; 8: e53823.
7. Yang L, Lin C, Liu W, et al. NcRNA- and Pc^2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs. Cell 2011; 147 (4): 773–88.
8. Oliveira JC de, Oliveira LC, Mathias C, et al. LncRNAs in Cancer: another layer of complexity. J Gene Med 2018; 14: e3065.
9. Shengli Li, Yuchen Li, Bing Chen, et al. ExoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes. Nucleic Acids Research 2018; 46: D106–12.
10. Ren S, Peng Z, Mao J-H, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings. Cell Res 2012; 22: 806–21.
11. Liu Y, Zhao J, Zhang W, Gan J, et al. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer. Sci Rep 2015; 5: 10159.
12. Wang J, Zhou Y, Lu J, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma. Med Oncol 2014; 31 (9):148.
13. Zhai N, Xia Y, Yin R. et al. A negative regulation loop of long noncoding RNA HOTAIR and p53 in non-small-cell lung cancer. Onco Targets Ther 2016; 16; 9: 5713–20.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру(ам) научной(ых) специальности(ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным (!). При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков**. Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений**, авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков**.

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру (несоответствие требованиям наименования; иное количество разделов, иллюстративного материала), могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные или направленные в другие издания, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительными документами представляется в печатном виде (по почте или лично). Для рассмотрения возможности публикации рукопись со сканированными копиями всей сопроводительной документации может быть **предварительно представлена** в редакцию **по электронной почте** ssmj@list.ru.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **направление** от учреждения в редакцию журнала;

3) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

4) **авторский договор**, подписанный всеми авторами. Фамилии, имена и отчества всех авторов

обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы указанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Документы».

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр(ы) научной(ых) специальности(ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027), в совокупности не более двух специальностей; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов: указываются источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «–» (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), шифр(ы) научной(ых) специальности(ей) — не более двух, название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках – русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение / Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения / исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов иссле-

дования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на животных и/или пациентах**, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

Пример описания: *Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.*

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также требуется указать в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «p» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05)». В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «p» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат = 12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Следует избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение / Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Авторский вклад

С 1 января 2016 года перед разделом **References (Литература)** следует указывать вклад каждого автора в написание статьи, в соответствии с положениями Единых требований к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE). Необходимо распределить всех авторов по следующим критериям авторства (один автор может соответствовать как одному, так и нескольким критериям одновременно):

(1) концепция и дизайн исследования;

(2) получение и обработка данных (непосредственное выполнение экспериментов, исследований);

(3) анализ и интерпретация результатов;

(4) написание статьи;

(5) утверждение рукописи для публикации.

В тексте статьи необходимо представлять авторский вклад следующим образом: наименование вклада – инициалы и фамилии авторов.

Пример:

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования – И.И. Иванов, П.П. Петров; получение и обработка данных – П.П. Петров, С.С. Сидоров; анализ и интерпретация результатов – И.И. Иванов, С.С. Сидоров; написание статьи – И.И. Иванов, К.К. Кукушкина; утверждение рукописи для публикации – И.И. Иванов.

Если одни и те же авторы соответствуют сразу нескольким критериям, допускается объединять пункты.

Пример:

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов – И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров; написание статьи, утверждение рукописи для публикации – И.И. Иванов, К.К. Кукушкина.

Для оригинальных статей и кратких сообщений необходимо обязательно указывать все категории авторства; для обзоров и лекций – пункты (5) и (6); для авторских мнений и клинических случаев – в зависимости от особенностей структуры статьи.

3.2.10. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чьё участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включённых в исследование». Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объем не более 100 слов).

3.2.11. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы двадцатью источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и пятьюдесятью источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, на-

звание журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи в русскоязычном источнике приводится его официальный **перевод** на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227-229.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; 4: 45-47. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; 4: 45-47).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5-10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal diseases. M.: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398-420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4th ed. M.: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203-296).

Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm (28 May 2004)

Автореферат диссертации:

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract.

Диссертация:

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).

Для докторской диссертации указывается:

DSc diss.

3.2.12. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис1. GIF».

3.2.13. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них да-

ется краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

3.2.14. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7(8452)669765, 669726.

Факс: +7(8452)511534.

E-mail: ssmj@list.ru

Посненкова Ольга Михайловна — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

Фомкина Ольга Александровна — ответственный секретарь, доктор медицинских наук.