

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL  
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 4 (10) 2012 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
The First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation  
19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции

19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, здание Научно-исследовательского центра, левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции

(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: *Г.В. Кондрашов*

Выпускающий редактор: *И.А. Емелин*

Верстка: *Е.В. Комарова*

Корректор: *В.А. Буна*

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова  
19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8  
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Формат 60x90 1/8. Печ. л. 8,5.

Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ имени И.М. Сеченова 19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор  
Editor-in-Chief

*П.В. Глыбочко* *P.V. Glybochko*

Заместитель главного редактора  
Deputy Editor-in-Chief

*В.Н. Николенко* *V.N. Nikolenko*

Ответственный секретарь  
Executive Secretary

*Ю.В. Несвижский* *Yu.V. Nesvizhsky*

Редакционная коллегия  
Editorial Collegium

О.И. Адмакин	О.И. Admakin (Россия)
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva (Россия)
И.Н. Денисов	I. N. Denisov (Россия)
Н.Н. Камынина	N.N. Kamynina (Россия)
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk (Россия)
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky (Россия)
В.П. Подзолков	V.P. Podzolkov (Россия)
Г.В. Раменская	G.V. Ramenskaya (Россия)
В.А. Решетников	V.A. Reshetnikov (Россия)
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov (Россия)
С.В. Смердин	S.V. Smerdin (Россия)
В.В. Фомин	V.V. Fomin (Россия)
И.М. Чиж	I.M. Chizh (Россия)
Е.В. Ших	E.V. Shikh (Россия)

Редакционный совет  
Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev (Россия)
А.А. Баранов	A.A. Baranov (Россия)
Г. Барбали	G. Barbagli (Италия)
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov (Россия)
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya (Россия)
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov (Россия)
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin (Россия)
С.В. Готье	S.V. Gotje (Россия)
И.И. Дедов	I.I. Dedov (Россия)
Н.А. Лопаткин	N.A. Lopatkin (Россия)
Н.А. Мухин	N.A. Mukhin (Россия)
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko (Россия)
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky (Россия)
Р. Риенмюллер	R. Rienmüller (Австрия)
Х.Э. Санер	H.E. Saner (Швейцария)
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev (Россия)
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov (Россия)
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh (Россия)
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin (Россия)
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi (Россия)
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov (Россия)
В.И. Чиссов	V.I. Chissov (Россия)
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno (Россия)

## «ИСТОРИЯ»

## «HISTORY»

*И.М. Чиж, И.В. Карпенко*

Студенты и профессора медицинского факультета Императорского московского университета в Отечественной войне 1812 года

**4**

*I.M. Chizh, I.V. Karpenko*

Students and professors of medical faculty of the imperial moscow university in patriotic war of 1812

*С.Л. Кузнецов, Ч.С. Гаджиева*

Становление гистологии как самостоятельной научной дисциплины на медицинском факультете Императорского московского университета в середине XIX в. (1860–1891 гг.)

**7**

*S.L. Kuznetsov, Ch.S. Ghadzhieva*

The formation of histology as an independent scientific discipline on medical faculty of the imperial Moscow university in the middle of XIX century (1860–1891)

## «КАРДИОЛОГИЯ»

## «CARDIOLOGY»

*Г.Г. Иванов, С.П. Лещинский, Н.А. Буланова*

Метод дисперсионного картирования ЭКГ в оценке электрической активности предсердий и желудочков

**21**

*G.G. Ivanov, S.P. Leshchinsky, N.A. Bulanova*

The method of ecg dispersion mapping in assessment of electrical activeness of atria and ventricles

## «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»

## «GASTROENTEROLOGY»

*М.А. Осадчук, С.Н. Николенко*

Эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и иммуноморфологические аспекты прогнозирования возникновения и течения заболевания

**28**

*M.A. Osadchuk, S.N. Nikolenko*

A form of gastroesophageal erosive reflux disease: clinical, endoscopic, functional and immunomorphological aspects of forecasting the emergence and course of illness

## «НЕВРОЛОГИЯ»

## «NEUROLOGY»

*Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко*

Магний в лечении и профилактике мигрени

**34**

*E.S. Akarachkova, A.R. Artemenko*

Magnesium in the treatment and prevention of migraine

## «ВЕНЕРОЛОГИЯ»

## «VENEREOLOGY»

*А.Ю. Миронов, В.Г. Истратов,  
Ю.Б. Терехова*

Инновационные лабораторные  
технологии диагностики сифилиса

39

*A.Yu. Mironov, V.G. Istratov,  
Yu.B. Terehova*

Innovative laboratory technologies  
of the diagnostics of syphilis

## «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ»

## «EPIDEMIOLOGY»

*В.Г. Акимкин, С.И. Коротченко,  
А.В. Алимов, В.А. Шевцов*

Эпидемиологическая и иммунологическая  
эффективность вакцинопрофилактики  
гепатита А в организованных коллективах  
военнослужащих. иммунологическая  
эффективность отечественной  
вакцины «ГЕП-А-ИН-ВАК»

46

*V.G. Akimkin, S.I. Korotchenko,  
A.V. Alimov, V.A. Shevtsov*

The epidemiological and immunological  
effectiveness of vaccination of hepatitis a  
in organized groups of military personnel.  
immunologically effective domestic vaccine  
«HEP-IN-A-VAC»

## «ПАРАЗИТОЛОГИЯ»

## «PARASITOLOGY»

*В.М. Ракова*

Молекулярное исследование *dirofilaria immitis* и *dirofilaria repens* прямым методом ПЦР в комарах московской и нижегородской областей

52

*V.M. Rakova*

Molecular studies of *dirofilaria immitis* and *dirofilaria repens* provided with the direct PCR method of mosquitoes research in moscow and nizhny novgorod regions

*Н.И. Тумольская*

Случай описторхоза тяжелого течения

56

*N.I. Tumolskaya*

The case of heavy cours of opisthorchiasis

*М.Х. Мусаева*

Эпидемиологические особенности  
токсоплазмоза в Азербайджане

59

*M.Kh. Musaeva*

Epidemiological features of toxo-  
plasmosis in Azerbaijan

## «МОРФОЛОГИЯ»

## «MORPHOLOGY»

*М.Р. Сапин, В.Н. Николенко,  
Д.Б. Никитюк, С.В. Чавчава*

Вопросы классификации и  
закономерности морфогенеза желез  
стенок полых внутренних органов

62

*M.P. Sapin, V.N. Nikolenko,  
D.B. Nikityuk, S.V. Chavava*

The problems of classification and specific  
features of morphogenesis of glands lo-  
cated in the walls of hollow internal organs

**И.М. Чиж,**

*д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, проректор по общественным связям и воспитательной работе, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**И.В. Карпенко,**

*д.м.н., преподаватель факультета военного обучения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

**I.M. Chizh,**

*MD, prof., the corresponding member of RAMS, pro-rector of public relations and educational work, head of the chair of safety and emergency medicine of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

**I.V. Karpenko,**

*MD, lecturer of the faculty of military training of the First MSMU named after I.M. Sechenov*

## СТУДЕНТЫ И ПРОФЕССОРА МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ИМПЕРАТОРСКОГО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ 1812 ГОДА STUDENTS AND PROFESSORS OF MEDICAL FACULTY OF THE IMPERIAL MOSCOW UNIVERSITY IN PATRIOTIC WAR OF 1812

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Иван Михайлович Чиж**, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф

Адрес: 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 1, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–80–86

E-mail: vbazhenov@bk.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** В статье рассказывается об участии студентов и профессоров медицинского факультета Московского университета в Отечественной войне 1812 года.

**Annotation.** The participation of students and professors of the medical faculty of Moscow University in the war of 1812 is described in this article.

**Ключевые слова.** Отечественная война 1812 г., Московский университет, профессора и студенты.

**Key words.** The Patriotic War of 1812, Moscow University, professors and students.

В этом году мы отмечаем 200-летие Отечественной войны 1812 г. и Бородинского сражения. В это критическое время наш народ ярко проявил свой высокий патриотический дух. На защиту Отечества против армии Наполеона поднялся весь русский народ. В развернувшихся сражениях медицинская служба русской армии сыграла важную роль.

12 июня 1812 г. на рассвете армия Наполеона начала вторжение в Россию. В начале войны полчищам Наполеона — 678 тыс. человек — могло непосредственно противостоять 150 тыс. русского войска. Работа военного врача русской армии в начале XIX века была сопряжена со многими опасностями. Известный дореволюционный военный врач, один из основоположников организации и

тактики медицинской службы, В. Заглухинский описывает организацию медицинского обеспечения русской армии в Бородинском сражении следующим образом: «... в редутах, флешах и вообще всюду, где кипел бой, она оказывалась под огнем войсковыми врачами на передовых перевязочных пунктах, откуда раненые при посредстве военной полиции передавались в развозные госпитали, расположенные в непосредственной близости за ними» [5].

Не остался в стороне и медицинский факультет Московского университета. По свидетельству проф. М.Я. Мудрова, все учащиеся медицинского факультета ИМУ «добровольно поступили в армию и с честью выполнили их предназначение» [1, 64].

Всегда будет жить в памяти потомков имя героя Отечественной войны 1812 г. И.Е. Грузинова, профессора кафедры анатомии, физиологии и судебной медицины. Во время Бородинского сражения, будучи корпусным доктором, он показал себя как прекрасный организатор оказания медицинской помощи раненым. На протяжении двух суток он оперировал раненых под свист пуль и ядер. В дни изгнания наполеоновских войск из России он заразился сыпным тифом. В последнем своем письме, присланном ректору ИМУ, он писал: «...я занемог сильною горячкою по причине отдаления от города, бывши несколько времени без лекарств, без всякой помощи, ибо я стою в таком местечке... где никакого нигде медика нет. Ослабевши очень от своей болезни, почитаю себя уже не в состоянии больше жить... с прискорбием расстаюсь с вами, желая Вам здоровья» [2, 76]. Ему было всего 33 года.

Серьезным пополнением медицинской службы действующей армии явились добровольцы-ополченцы — преподаватели и студенты медицинского факультета ИМУ — и среди них уже упоминавшийся И.Е. Грузинов, Т. Реннер, лекари И.П. Ризенко и А.Ф. Рябчиков, студент Ф.Г. Ушаков и другие. Многие из них в качестве ополченцев использовались как санитары для выноса раненых. Это была трудная и мужественная работа. Один из таких ополченцев, студент Ю.Н. Бартенев, рассказывал: «Здесь нам дали самую неприятнейшую на свете должность... она состояла в том, чтобы брать с места сражения тяжелораненых и отправлять их далее» [2, 143].

Талантливые студенты А. Альфонский, будущий бессменный декан и ректор ИМУ, и И. Георгиевский, работавший уже прозектором анатомии, прервали свои занятия и пошли работать в военно-временные госпитали в Касимове и Владимире на Клязьме [1, 141]. Профессор хирургии Ф. Гилдебрандт заведовал госпиталем во Владимире на Клязьме [1]. Будущий профессор медицинского факультета ИМУ И. Дядьковский работал лекарем в московском госпитале и сопровождал раненых в Рязань и касимовские госпитали [1].

Профессор М. Мудров эвакуировал университет в Нижний Новгород. Он первый в России в 1808—1809 гг. стал читать в университете курс военной гигиены и упражнять в военной хирургии студентов и врачей [1]. В частности, в каталоге лекций медицинского факультета Московского университета за 1808/09 учебный год указывалось: «Матфей Мудров, медицины доктор, медицины и хирургии военной профессор... начнет курс медицины военной, до сих пор у нас еще не преподававшийся... по понедельникам, вторникам и четвергам от 9 до 10 ч будет изъяснять на российском языке военную гигиену, т.е. науку о сохранении здоровья военнораненых, будет изъяснять терапию болезней в ла-

герях и госпиталях наиболее бывающих и на поле бранном наносимых, показывать делоручие. Тех, кои готовят себя быть рукодельными армейскими врачами, готов он упражнять в накладывании простых и удобнейших перевязок, в совершении операций, наиболее случающихся, в управлении госпиталями и в особенности Российской фармакопеей полевой» [4].

Участником войны 1812 г. был профессор кафедры врачебного веществования Н.Г. Щеголев. Он был не только ученым и врачом, но и поэтом. Во время войны 1812 г. им были написаны патриотические стихотворения «Приветствие победоносному российскому воинству», «Победная песнь по получении известия о взятии Парижа союзными войсками в 1814 г.» и др. [2]. Московский университет собрал по подписке на военные нужды более 6000 рублей. Значительные суммы внесли профессора медицинского факультета М.Я. Мудров — 1000 рублей и В.И. Рихтер — 500 рублей [2].

Значительную роль в организации госпитального звена русской армии сыграл профессор медицинского факультета Х.И. Лодер. Х.И. Лодер родился в Риге, окончил Геттингенский университет. После окончания университета для завершения своего образования он путешествовал по Европе. В 1803 г. был избран профессором в Галле, в 1806 г. возвращается в Россию. Он был одним из немногих людей, удостоившихся чести быть лейб-медиком двух царствующих особ — короля Прусского и императора Российского. С 1819 г. он руководил кафедрой анатомии Московского университета. Энергии Х.И. Лодера университет обязан постройкой первого анатомического театра в Москве и созданием одного из лучших в Европе анатомических музеев.

Во время Отечественной войны 1812 г. Х.И. Лодеру было поручено устроить военные госпитали, которыми он управлял до окончания войны.

Организацию госпиталей пришлось начинать буквально с чистого листа. Вот, что писал по этому поводу сам Х.И. Лодер: «По приезде моем в Касимов не нашел я там еще ни малейшего приготовления к помещению больных; с трудом можно было приискать плотника и столяра, а хорошего булочника ни одного не было; нельзя было достать ни молока, ни пива, ни даже квасу, ни яиц, ни зелени огородной, ни вина» [1, 104]. Х.И. Лодеру удалось собрать медицинский персонал, который состоял из 46 медиков и хирургов, 15 аптекарей и их помощников, 98 студентов, 130 фельдшеров и учеников.

Огромная заслуга Х.И. Лодера заключается в том, что ему вместе с подчиненным медперсоналом за короткое время (менее чем за три недели) удалось организовать необходимое количество госпиталей и таким образом обустроить практически всех эвакуированных.

Губернатор Москвы граф Растопчин в своих «Записках», в которых он весьма скуп на похвалу, отдал дань уважения Х.И. Лодеру. В частности, он писал, что раненые «были размещены, накормлены и пользовались хорошим уходом, благодаря заботливости профессора Лодера, которого я назначил начальником всех госпиталей» [1, 105].

Высокую оценку воспитанникам медицинского факультета ИМУ дал М.Я. Мудров. Обращаясь в 1813 г. с приветом к врачам — воспитанникам Московского университета, он сказал: «Вашими подвигами, вашим рвением, вашим беспорочным поведением вы превзошли наши надежды и венчали чстью место образования и покрыли его славой и доблестями» [3, 82].

После окончания войны в своем манифесте император Александр I, отмечая заслуги военных медиков в войне 1812 г., писал: «Военные врачи, разделяя наравне с военными чинами труды и опасности... стяжали справедливую признательность от

соотечественников и уважение от всех образованных наших союзников». В полной мере эти слова можно отнести к деятельности профессоров и студентов медицинского факультета Московского университета.

### Список литературы

1. *Страшун И.Д.* Русский врач на войне. — М.: Медгиз, 1947. — 141 с.
2. *Кузьмин М.К.* История медицины. — М.: Медицина, 1978. — С. 76.
3. История военной медицины. Учебник под ред. Чижа И.М. — М.: Медицина, 2007. — 272 с. — С. 82.
4. *Российский М.Д.* 200 лет медицинского факультета Московского университета. 1-ый Московский ордена Ленина медицинский институт. — М.: Медгиз, 1955. — 244 с.
5. *Заглухинский В.В.* Организация и работа военно-медицинской службы в Отечественную кампанию 1812 г. — М., 1912. — 210 с.

**С.Л. Кузнецов,**  
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий  
кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

**Ч.С. Гаджиева,**  
д.б.н., старший научный сотрудник кафедры  
гистологии, цитологии и эмбриологии Первого МГМУ  
им. И. М. Сеченова

**S.L. Kuznetsov,**  
MD, prof., correspondent member of RAMS,  
head of the chair of histology, cytology and embryology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**Ch.S. Ghadzhieva,**  
Doctor of biology, senior researcher of the chair  
of histology, cytology and embryology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

## СТАНОВЛЕНИЕ ГИСТОЛОГИИ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ НАУЧНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ИМПЕРАТОРСКОГО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В СЕРЕДИНЕ XIX В. (1860–1891 гг.)

## THE FORMATION OF HISTOLOGY AS AN INDEPENDENT SCIENTIFIC DISCIPLINE ON MEDICAL FACULTY OF THE IMPERIAL MOSCOW UNIVERSITY IN THE MIDDLE OF XIX CENTURY (1860–1891)

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сергей Львович Кузнецов, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 3

Телефон: 8 (495) 291–15–56

E-mail: gadzhieva08@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** В статье дан краткий очерк институциональной и когнитивной структур университетского образования и науки в России на примере морфологических дисциплин на медицинском факультете Императорского Московского университета. Показан вклад в развитие гистологии профессоров Императорского Московского университета — П.П. Эйnbrодта (мл.), И.М. Соколова, Я.А. Борзенкова. Изучены оригинальные документы по истории создания Физиологического института (кабинета) при кафедре физиологии здорового человека (точнее — Гистологического кабинета кафедры гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии) медицинского факультета ИМУ.

**Annotation.** The paper gives a brief outline of the institutional and cognitive structure of university education and science in Russia as an example of the morphological sciences at the medical faculty of the Imperial Moscow University. The contribution to the development of histology of the Imperial Moscow University professors — P.P. Einbrodt (Jr.), I.M.Sokolov, J.A. Borzenkova is analyzed. The authors examined the original documents on the history of the Physiological Institute (cabinet) at the Department of Physiology, healthy person (or rather — histological Cabinet department of histology, embryology and comparative anatomy) of the Medical Faculty of IMU.

**Ключевые слова.** Императорский Московский университет, физиология, анатомия, гистология, экстраординарный профессор, ординарный профессор, медицинский факультет Императорского Московского университета, преподавание морфологических дисциплин, Физиологический институт (кабинет).

**Key words.** Imperial Moscow University, physiology, anatomy, histology, extraordinary professor, full professor, Faculty of Medicine of the Imperial Moscow University, teaching morphological disciplines, Physiological Institute (cabinet).

*Нет ничего страшнее деятельного невежества!*

И.В. Гете

Одним из ключевых вопросов организации и преподавания наук в России на рубеже 18–19 вв. было подготовка отечественных ученых. В этот период — период организации отечественных университетов — большую роль в формировании отечественных кадров сыграл Императорский Московский университет, который к этому времени уже имел сложившиеся традиции, которые сохранил на долгие годы.

Академическая наука, которая сложилась еще в 18 в., постоянно эволюционировала. Формировалась новая наука — университетская, вузовская, которая с самого зарождения носила как теоретический, так и прикладной характер. Огромную роль сыграла и логика развития самой науки. Развитие науки — процесс естественный и обязательный. Прогресс науки диктовал изменение форм ее организационной деятельности.

Одной из важных задач в истории становления и развития гистологии как науки и предмета преподавания в системе высшего образования и научной структуре является ее формулировка.

К концу 19 в. под влиянием философских обобщений специальных морфологических теории было создано «здание» общей биологии, включающее в себе цитологию, общую морфологию, общую физиологию, биохимическую биологию, которые затем дали в научному миру такие научные дисциплины как гистология, клеточная цитология, общая, частная эмбриология, генная инженерия и т.д.

Развитие биологии, соединявшей в себе эксперимент и теорию, получило свое завершение в 20 в. Именно биология связала данные отдельных наук, и тем самым создала ряд междисциплинарных направлений в науке [2].

Термин «гистология» впервые был предложен К. Майером в 1819 г. и введен в употребление последователем основателя гистологии К. Биша — К. Гейзенбергом, написавшим в 1822 г. «Систему гистологии». Гейзенберг определял гистологию как «учение о строении основных систем или тканей животного тела, а также причинах и законах их нормального и ненормального развития» [2]. И это определение «гистологии» вошло в обиход именно с того времени.

Выделение гистологии как предмета преподавания и гистофизиологического направления (гистофизиологии) на медицинском факультете Московского университета связано с именем одного из выдающихся отечественных ученых, питомцем этого факультета, блестящего естествоиспытателя, физиолога, гистолога Павла Петровича Эйnbrодта (1833–1865 гг.), сына известного профессора анато-

мии Московского университета, Петра Петровича Эйnbrодта (1802–1840 гг.). К сожалению, имя этого ученого незаслуженно забыто, возможно, потому, что он умер в раннем возрасте, не успев раскрыть до конца всех своих дарований.



П.П. Эйnbrодт (1833–1865 гг.)

Павел Петрович Эйnbrодт, сын профессора Петра Петровича Эйnbrодта, воспитанник 2-й Московской гимназии, в 1851 г. поступил без экзамена на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1857 г. Советом университета 30 марта 1857 г. он был утвержден в степени «лекаря с отличием», с предоставлением ему права по защите диссертации получить диплом на степень доктора медицины. В 1857 г. П.П. Эйnbrодт был назначен помощником прозектора анатомии и физиологии, с поручением ему преподавания этих предметов студентам естественного отделения математического факультета. В том же году защитил диссертацию «De pericarditide acuta adulforum» [41] и в 1858 г. был отправлен за границу для приготовления к профессуре по физиологии и сравнительной анатомии. Время, проведенное П.П. Эйnbrодтом за границей, было преимущественно посвящено занятиям в лабораториях двух выдающихся физиологов: Э. Дюбуа-Реймона и К. Людвига. По возвращении в Россию в 1860 г. П.П. Эйnbrодт был избран профессором физиологии. Напряженные занятия, которым он отдался с беззаветной преданностью (как отмечали современники), подорвали его слабое здоровье настолько, что для восстановления сил оказалось необходимым лечение за границей. Хотя восьмимесячный отдых и оказал благотворное влияние, но надежда на выздоровление продержалась недолго, по возвращению к напряженному труду болезнь возобновилась. Осенью 1864 г. Эйnbrодт



вновь отправился за границу в почти безнадежном состоянии. Он скончался в Швейцарии 26 июля 1865 г. в возрасте 32 лет [2, 8, 10, 22].

С именем П.П. Эйнбродта (млад.) связана реорганизация университетского медицинского образования, точнее, преподавание морфологических дисциплин — физиологии и гистологии, переход от преподавания преимущественно лекционным методом к преподаванию преимущественно экспериментально-демонстративным методом, а также экспериментально-практическими занятиями [4, 2, 8, 10, 33].

В первой половине XIX в., как в Московском университете, так и других, но не во всех российских университетах, на медицинских факультетах гистология как самостоятельная дисциплина преподавалась в курсах анатомии и физиологии.

Гистологию в Московском университете впервые стали насаждать профессора анатомии — Ф.Ф. Керестури (1735–1811 гг.), Ю.Х. Лодер (1753–1832 гг.), П.П. Эйнбродт (1802–1840 гг.), Л.С. Севрук (1807–1853 гг.) и И.М. Соколов (1816–1872 гг.).

Франц Францович Керестури — проф. анатомии и хирургии Московского университета (1735–1811), венгр родом, окончил курс в Пештском университете и в 1762 г. прибыл в Москву, где вскоре сделался одним из первых врачей. Получив в 1764 г. степень хирурга, назначен в следующем году прозектором при Императорском Московском университете и врачом университетской больницы. В 1772 г. получил степень *protocirurgus'a*, в 1774 г. — доктора медицины. С 1778 г. — ординарный профессор. В 1804 г. был избран президентом основанного М.Н. Муравьевым Общества соревнования медико-физич. наук. Напечатал несколько речей — все на латинском языке, которым владел в совершенстве.

Лодер Христиан Иванович (Юст Христиан фон Лодер), знаменитый анатом, д.м.н., профессор, родился 28 апреля 1753 г. в г. Риге, умер 4 апреля 1832 г. в г. Москве. Закончив медицинский факультет в 1777 г., получив звание доктора медицины и хирургии (д.м.н.), долгие годы работал в Иенском университете.

В 1803 г., оставив Иену, Лодер сделался тайным советником пресс-службы и профессором анатомии в Галле, а в 1806 г. в связи с приходом к власти нового короля Вестфалии, отверг его предложение поступить к нему на службу, отправился в Пруссию и поселился в Кенигсберге. Здесь в 1808 г. он стал королевским лейб-медиком, а в 1809 г. получил диплом на дворянство. Однако в виду политических событий, он, в 1810 г. окончательно оставив прусскую службу, вернулся в Россию. Сначала жил в Петербурге и занимался частной практикой, затем был представлен Императору Александру I и получил чин действительного советника и звание лейб-медика. Вместе с тем ему было разрешено жить в

Москве. Здесь он также занимался частной практикой до 1812 г., когда стал членом Медицинского совета. В этот период ему было поручено строительство госпиталей — в Касимове, Меленках, Енотове. В 1831 г. вследствие расстройств здоровья Лодер Х.И. прекратил чтение лекции по анатомии студентам Московского университета, принес в дар Московскому университету свои собрания анатомических инструментов и различных приборов для Анатомического театра. Собрание же его книг было куплено купцом Грачевым и подарено Московскому университету. Лодер был почетным членом Московского университета, Петербургской Академии наук и многих обществ как в России, так и в Европе.

Петр Петрович Эйнбродт, ординарный профессор анатомии Московского университета. Родился в Москве 11 сентября 1802 г., умер 4 марта 1840 г.

В 1826 г. после защиты диссертации «*De pennis abdominis*», представляющей собой описательную часть неоконченного труда, долженствовавшего пополнить «*Tabulae nervorum thoracis et abdominis*» Менкеля, он был удостоен звания доктора медицины, и в том же году назначен адъюнктом анатомии в Московском университете, а с 1829 г. на должность экстраординарного профессора. Он разделял преподавание с Лодером, попеременно с ним читая лекции и, сверх того, руководя практическими занятиями студентов, а по смерти Лодера в 1832 г. занял кафедру, став ординарным профессором анатомии. Эйнбродт П. П. состоял членом редакции издания «Ученые Записки Московского университета», в издании которого принимал деятельное участие и в котором помещал свои ученые статьи. Печатался также в «Записках Императорского Общества испытателей природы» и в издании «Физико-Медицинского общества» при Московском университете, членом которых он также состоял. Назначенный еще в 1828 г. штаб-лекарем при воспитательном доме, П. П. Эйнбродт с самоотверженностью ухаживал за больными в холерные 1830 и 1831 гг. Он же представил проект устройства в Москве первой детской больницы и проект был утвержден и осуществление его было поручено Эйнбродту, но смерть помешала ему выполнить свое намерение. Он умер на 38 году своей жизни.

Севрук Людвиг Степанович (1807–1852 гг.), ординарный профессор Московского университета по кафедре анатомии, статский советник, из дворян, родился в 1807 г. в имении Константиново Ржевского уезда Минской губернии. Образование получил под руководством монахов Бернардинского ордена в Гашкунском училище Виленского учебного округа. В 1823 г. он поступает в Виленский университет сначала на юридическое отделение, затем переходит на физическое, затем на филологическое, и, наконец, на медицинское отделение, курс которого он окончил. Еще студентом Севрук состо-

ял помощником прозектора анатомии. В 1831 г. был определен ординатором во временный госпиталь, в помощь проф. Абиху. В 1832 г. получил степень лекаря 1-го отделения, за особую приверженность к наукам был удостоен денежной награды и ему было позволено защищать диссертацию на доктора без особенного испытания, и он назначен помощником прозектора анатомии в быв. Медико-хирургической академии. В 1834 г. здесь же он преподает патологическую анатомию, а в следующем году утвержден адъюнктом по этой же кафедре. В 1837 г. Севрук был утвержден в должности прозектора анатомии человеческого тела и преподавал частную терапию, а в 1838 г. выдержал экзамен на степень доктора медицины, защитил диссертацию и был избран в члены Императорского Виленского медицинского общества, а в следующем году заведовал Анатомическим театром и кабинетом, и преподавал частную анатомию.

В 1840 г. перемещен в Московский университет исполняющим должность ординарного профессора по кафедре анатомии человеческого тела и одновременно читал отдельный курс патологической анатомии с рассечением трупов. В 1840 г. утвержден в должности ординарного профессора, а в 1844 г. избран членом Варшавского врачебного общества. В 1846 г. определен консультантом при больнице чернорабочих в Москве, в 1848 г. назначен главным врачом этой же больницы. В этом же году был назначен командиром при Московской Мариинской больнице, определен деканом медицинского факультета и избран в Шведское общество врачей в Стокгольме. Несмотря на службу в 2-х больницах и обширную частную практику, Севрук находил время еженедельно заниматься микрографией, патологической анатомией с трупомисследованием в госпитале, кроме того вел практические занятия со студентами по анатомическим демонстрациям на трупах. Умер Севрук в Москве 21 июня 1852 г. от холеры. (Русский биографический словарь, (Сабан — Смыслов), С. 276–277, СПб., 1904 г.) (293). А по словарю Брокгаузена и Ефрона (т. 29, с. 301., СПб., 1900 г. (156)) — тот же текст, но дата рождения и смерти совсем другие — (1806–1853 гг.), исходя же из других источников, также из наших архивных материалов, можно определить год рождения: 1807 г., а смерти — 1853 г.

И.М. Соколов родился в 1816 г. в Рязанской губернии, выходец из духовного сословия, учился в Рязанской семинарии. В 1839 г. поступает в Московский университет и становится казеннокоштным студентом медицинского факультета Московского университета, который закончил в 1843 г., получив звание лекаря 1-го отделения, в том же году был оставлен при Московском университете на кафедре сравнительной анатомии и физиологии. В 1844 г. — помощник прозектора ветеринарии, в 1845 г. — по-

мощник прозектора анатомии здорового человека, в 1846 г. — прозектор, с 1848 г. читал курс анатомии в Рисовальном училище; в 1850 г. — сверхштатный ординатор Московской больницы для чернорабочих. Получил степень доктора медицины и хирургии 6 сентября 1850 г. С 1853 г. — экстраординарный профессор, а с 1863 г. — ординарный профессор Московского университета и с 1861 г. консультант, оператор в Московском военном госпитале.

Гистология как наука была выделена в странах западной Европы — Германии и Франции, особенно Германии, из универсальной старой — классической анатомии, тесно связанной с медициной в начале XVIII в. В России гистология так же первоначально была выделена в начале на рубеже XVIII–XIX вв. из классической анатомии, которая объединяла весь комплекс анатомо-физиологических наук того времени.

Если в начале XIX в. на медицинском факультете Московского университета морфология, точнее, микроскопия была одним из методов анатомии и профессора анатомии на своих лекциях и практических занятиях занимались микроскопией систематически, то начиная с середины XIX в. морфология — микроскопия (микрография) перестает быть частью анатомии.

Зарождающаяся микроскопическая морфология, в частности, гистология, после разделения старой классической анатомии на собственную анатомию, сохраняет связь со своими морфофизиологическими дисциплинами до конца XIX века.

Институциональная структура России резко отличалась от вольного и децентрализованного управления наукой в европейских университетах. Если в Западной Европе университеты возникли в XIII–XIV веках и представляли собой научные центры, которые были автономными организациями, то в России в XVIII веке при основании университетов сложилась своя традиция. Этот процесс происходил централизованно, осуществлялся строгий контроль за учебными и научными заведениями. И такой организационной формой для университетов России был типовый устав — общий устав Императорских российских университетов (УУ), а для Петербургской Академии наук — Регламент [13, 14].

И таким образом, если к первой половине XIX в., как в Московском университете, так и других, но не во всех российских университетах на медицинских факультетах гистология (микрография) преподавалось в курсах анатомии и физиологии.

Но уже к середине XIX в. создались условия для развития самостоятельной дисциплины — гистологии, в рамках отдельной кафедры. Одним из важнейших рычагов организации и управления наукой являлось финансирование. От средств, отпускаемых для этих целей, зависел дальнейший прогресс

знания. Совмещение преподавательской деятельности с научно-исследовательской, и более того с практической деятельностью, давало дополнительный доход ученым и оказывало положительное воздействие на подготовку отечественных кадров, укрепляло их связи с высшими учебными заведениями. Помимо государственных ассигнований и частных пожертвований, статьей дохода университетов являлась плата за обучение, которая впервые была введена в 1829 г. наряду с бесплатным обучением платного обучения во всех отечественных университетах и продолжалась до начала XX в. Почти в это же время в отечественных университетах была введена особая категория учащихся, которые назывались вольными или свободными слушателями. Но они не числились студентами, так как они относились к низшим слоям общества и не могли получить определенный чин, положенный при наличии звания студента. Эти юноши в основном были выходцами из семьи мещан или купцов (исключение делалось для детей купцов, которые в это время получили звание почетных граждан) могли посещать университетские лекции, но только сдав экзамен за полный университетский курс [2].

Надо отметить и тот факт, что в 1802 г. было учреждено восемь министерств и среди вновь созданных министерств было Министерство народного просвещения. Таким образом, в России появился правительственный орган, которому поручалось руководство наукой и высшим образованием. Государственный статус был заложен в процессе организации высшей школы и научных учреждений с момента их основания в XVIII в. И Московский университет, и Петербургская Академия наук имели этот статус, который был распространен на другие организации в 19 веке.

Ученые степени распределялись сначала в Московском университете, а затем и других российских университетах. Одной из основных ключевых проблем организации и преподавания наук в России на рубеже XVIII–XIX вв. была проблема подготовки отечественных ученых. Развитие науки и высшего образования, принятие Университетских уставов (1804, 1835, 1863, 1884) и пересмотр устава и штатов университетов России в 1901 г. неразрывно были связаны со становлением университетского образования и подготовкой отечественных ученых [2, 14]. Важно отметить и тот факт, что еще в конце царствования Петра I была введена «Табель о рангах», согласно которой место человека в обществе определялся тем или иным чином. Так как Петербургская Академия наук и Московский университет были основаны после принятия «Табели о рангах», то они оказались вне рамок этого документа. В XVIII в. начала действовать «Табель о рангах» и в этих учреждениях, и продолжала действовать до 1917 г. с некоторыми изменениями [2, 19].

Этот законодательный акт оказало заметное влияние на формирование отечественной научной интеллигенции. И согласно «Табели о рангах» устанавливалось три основных рода государственной службы — воинский, гражданский и придворный. Если по университетскому уставу ученые и преподаватели достигали определенного чина, класса, и соответственно возможности дальнейшего продвижения по службе, то по «Табели о рангах» номенклатура чинов по каждой из службы распределялся по 14-ти классам и, таким образом, присвоение самого низшего офицерского 14-го класса давало уже право на потомственное дворянство [2, 13, 18, 19].

Согласно Университетскому уставу 1804 г., «университет имеет право возводить на университетские степени или достоинства, каковы суть: достоинства кандидата, магистра и доктора — и на оные давать дипломы... Получившие сие достоинства не должны подвергаться нигде какому-либо испытанию».

В январе 1819 г. специальным распоряжением по Министерству народного просвещения был утвержден новый документ «О производстве в ученые степени». В этот период ученые степени распределялись по 4 факультетам: богословскому; философскому; юридическому и медицинскому.

Вводили 4 ученые степени:

- первой ученый степени — студент;
- второй — кандидат;
- третьей — магистр;
- четвертый — доктор.

И в том же 1819 г. последовало новое предписание всем отечественным университетам: претендент на должность профессора обязан последовательно пройти все ученые звания — от кандидата до доктора.

Университетский устав 1835 г. в общей форме подтвердил право советов присуждать ученые степени:

- действительного студента;
- кандидата;
- магистра и доктора с последующими утверждением высших инстанций: кандидата — у Попечителя учебного округа, магистра и доктора — в Министерстве народного просвещения.

И время между защитами ученых степеней было сокращено до одного года. По Университетскому уставу 1863 и 1884 гг. на всех факультетах, кроме медицинского, полагается две ученые степени — магистра и доктора, которые приобретаются последовательно, одна за другою. На медицинском факультете полагается одна ученая степень — доктора. Ученые степени распределялись сначала в Московском университете, а затем и других российских университетах [2, 14, 15, 17].

Таким образом, анализируя Устав Императорских российских университетов, можно говорить о том, что высшим органом управления и реше-

ния всех учебных и научных вопросов российских университетов являлся Совет университета, избравший всех, кроме ректоров, который назначался Министром народного просвещения из ординарных профессоров университета, а также по должности — от деканов до преподавателей и также Совет университета присуждал ученые степени [14, 15].

Расширение научных знаний, создание новых научных направлений и создание новых структурных подразделений, а именно — новых кафедр и тем самым совершенствование науки требовала и логика развития самой науки. Прогресс науки диктовала изменение ее формы, как в системе научных знаний, так и в организационной деятельности.

С принятием Университетского устава 1863 г. было положено начало процессу дифференциации университетской науки и образование. Важнейшее значение в реформировании отечественной университетской науки имела подготовка профессорско-преподавательского состава университетов, от их профессиональной подготовки зависело не только развитие того или иного направления в системе научных знаний, но и подготовка молодых образованных людей и специалистов [2].

Поэтому интересны подробности научной карьеры П.П. Эйnbrодта (млд.) как ученого и преподавателя Московского университета, что позволяет отнести его к ключевым фигурам в процессе внедрения гистологии как предмета преподавания на медицинском факультете университета [2, 4].

12 марта 1857 г. на имя ректора Московского университета от декана физико-математического факультета поступает донесение, в котором исправляющий должность экстраординарного профессора по кафедре сравнительной анатомии и физиологии проф. Варнак сообщает о том, что "в связи со смертью А.Н. Орловского на открывающуюся вакансию помощника прозектора при кафедре сравнительной анатомии и физиологии претендуют два кандидата: Савестиский и Эйnbrодт (млд.), которым предложены были анатомические работы с той целью, чтобы на основании их можно было судить о способностях каждого кандидата из соискателей к исполнению тех обязанностей, которые лежат на помощнике прозектора. Господин Савестиский в самом начале заданных работ отказался от соискания, а господин Эйnbrодт с особенным трудолюбием выполнил все задачи, представил препараты, провел анатомические работы (инъекции) под личным присутствием г. Варнака, сдал означенные препараты и показал при этом свои знания в сравнительной анатомии и физиологии. Исходя из этого было бы совершенно справедливо ходатайствовать перед высоким начальством об определении г. Эйnbrодта на эту вакансию — «помощника прозектора». За этим 4 июня 1857 г. последовал приказ по Министерству народного просвещения в Совет

университета следующего содержания: «Высочайшим приказом по Гражданскому ведомству, 21 мая № 109, лекарь Эйnbrодт определен помощником прозектора ИМУ» [18].

В числе молодых выпускников Московского университета в 1858 г. П. Эйnbrодт был направлен за границу для подготовки к профессорскому званию.

И в том же 1859 г. из Вены на медицинский факультет Московского университета поступает Прошение находящегося за границей для усовершенствования в области физиологии здорового человека и сравнительной анатомии доктора медицины Павла Эйnbrодта, в котором он пишет: «Медфак отправил меня за границу на 2 года для полного приготовления к профессорскому званию по кафедре физиологии здорового человека и сравнительной анатомии, дал мне право надеяться, что по возвращении моем из-за границы на меня возложен, будет труд преподавателя тот час названных предметов: изучая физиологию в Немецких Университетах, я имею случай подробно познакомиться с устройством и составом Физиологических Институты и способом преподавания в них науки, и пришел к глубокому и искреннему убеждению, что теоретическое преподавание физиологии по самому свойству науки ни в коем случае не может быть названо достаточным, я убеждался, что преподавание физиологии только тогда становится истинно полноценным и в высокой степени важным, когда преподавание не ограничивается теоретическим положением добытых наукой и признанных ею фактов или господствующих в ней теорий, воззрений и гипотез в виде теории».

Далее он пишет, что «физиологию преподавать можно только в том случае, если во время преподавания учебный процесс обеспечен необходимыми для демонстрации опытов снарядами и инструментами». В связи с этим П.П. Эйnbrодт просит медицинский факультет «ходатайствовать перед высшим начальством о выделении суммы 750–800 руб. сер. для приобретения за границей для кафедры физиологии здорового человека и сравнительной анатомии тех снарядов и инструментов, которые особенно нужны и необходимы» [2, 18, 20].

В журнале факультета (так называемые протоколы заседаний совета факультета) от 29 сентября 1859 г. зафиксировано полностью донесение медфака от 28 сентября, относительно прошения за № 151 доктора медицины П.П. Эйnbrодта от 27 апреля и донесения экстраординарного профессора И.М. Соколова от 2-го июня с.г. «О приобретении снарядов и инструментов», необходимых для успешного преподавания предметов по кафедре физиологии здорового человека и сравнительной анатомии. В связи с этим, медицинский факультет просит Совет университета удовлетворить просьбу: «находя приобретение для Московского уни-

верситета снарядов и инструментов, означенных в прошении доктора Эйнбротта и в донесении проф. Соколова, весьма полезным, причем желательным было, если бы г. Эйнбротт нашел возможным выслать некоторые из них, дабы можно было использовать при чтении лекций в нынешнем году» [2, 18, 20].

Министр народного просвещения разрешает покупку запрошенных Советом университета по списку снарядов и инструментов, необходимых для кафедры физиологии здорового человека и сравнительной анатомии, — «использовать 800 руб. сер. из суммы, собираемой за слушания лекций в Московском университете» [2, 18, 20].

Дело «Совета ИМУ об объеме и распределении предметов преподавания в 1860–1861 а.г. и порядке производства переводных и окончательных студенческих испытаний» [27], в котором важным является письмо за подписью декана медфака Н. Анке на имя ректора ИМУ:

«Господин ректор ИМУ!

В последствие предложения Вашего превосходительства от 15-го октября 1860 г. за № 2273 касательно того, какие именно предметы и в каком объеме будут читаны в настоящем академическом году (а.г.), кем именно из профессоров и сколько часов на каждую кафедру назначено, равно также кто из профессоров принял труд упражнять студентов в самостоятельных письменных занятиях и где таковые производятся. Связи с этим медфак имеет честь донести следующее:

В медицинском факультете предметы преподавания будут читаны, возможно, в полном объеме по программе, ежегодно представляемой в факультет профессорами;

На медицинском факультете преподаются следующие предметы (здесь нами основной акцент сделан на тех предметах, которые является морфологическими):

На 1 курсе:

— Зоологию читает исп. должности адъюнкта Я. Борзенков по 2 ч в неделю в оба полугодия и сравнительную анатомию по 4 ч в неделю во втором полугодии;

— Анатомию здорового человека читает ординарный профессор И. Соколов по 6 ч в неделю в оба полугодия и общую анатомию с микрографией по 3 ч в неделю в оба полугодия, а также на 5 курсе служит 1 ч в неделю во втором полугодии в анатомических демонстрациях;

— Физиологию здорового человека читает экстраординарный профессор П. Эйнбротт по 4 ч в неделю в оба полугодия, а также вивисекции по 2 ч в неделю в первом полугодии» [27].

В деле «О распределении расписания преподавания наук в медицинском факультете на 1862–1863 а.г.» записано: «Экстраординарный профессор Па-

вел Петрович Эйнбротт в 3-м и 4-м полугодии, преподает физиологию здорового человека по 4 часа в неделю и студентам 4 курса Физико-математического факультета физиологию животного организма по 2 часа в неделю. Подпись: ЭОП Эйнбротт» [22].

Из этого документа выделяем фамилию профессора медицинского факультета, один из выдающегося отечественного анатома И.М. Соколова, который также сыграл важную роль в становлении гистологии как предмета преподавания Московском университете. Являясь приемником проф. анатомии Л.С. Севрука по курсу микрографии И.М. Соколов сыграл особую роль в формировании морфологических наук, в частности, в гистологии.



И.М. Соколов (1816–1872 гг.)

Биография и научная деятельность ординарного профессора, статского советника И.М. Соколова, также как и самого П.П. Эйнбротта, как в истории науки, так и в истории медицины и медико-биологических наук, а также в справочных материалах не представлена. Была сделана попытка изучения этого вопроса. Особенно трудным было составление биографии И.М. Соколова. Основными источниками явились первоисточники, точнее архивные документы [24, 38] и «Словарь врачей» Л.Ф. Змеева [3].

И.М. Соколов родился в 1816 г. в Рязанской губернии, выходец из духовного сословия, учился в Рязанской семинарии. В 1839 г. поступает в Московский университет и становится казеннокоштным студентом медицинского факультета Московского университета, который закончил в 1843 г., получив звание лекаря 1-го отделения и в том же году был оставлен при Московском университете на кафедре сравнительной анатомии и физиологии. В дальнейшем он занимает следующие должности Императорском Московского университета :

- 1844 г. — помощник ветеринарии;
- 1845 г. — помощник прозектора анатомии здорового человека;
- 1846 г. — прозектор анатомии здорового человека;

— 1848 г. — читает курс анатомии в Рисовальном училище;

— 1850 г. — сверхштатный ординатор Московской больницы для чернорабочих.

6 сентября 1850 г. после защиты докторской диссертации ему было присвоено звание доктора медицины и хирургии. В 1853 г. после смерти проф. Л.С. Севрука он возглавил кафедру нормальной анатомии как экстраординарный профессор, а с 1863 г. — ординарный профессор. Являясь приемником проф. анатомии Л.С. Севрука по курсу микрографии, И.М. Соколов сыграл особую роль в формировании морфологических наук, в частности, в гистологии и микроскопической технике. В 1869 г. проф. И.М. Соколов, прослужив 25 лет Московскому университету, по Университетскому уставу не был избран еще на 5 лет и остается без работы. С этим историческим фактом можно подробно ознакомиться в книге И.М. Сеченова «Автобиографические записки» [16]. И не исключено, что внезапная смерть, такого крепкого, здорового человека в 1872 г. связана с уходом из ИМУ [2].

Интенсивное развитие образования в России как в начале, так и в середине XIX в. требовало увеличения профессорско-преподавательского персонала высшей школы страны.

В этот период во всех российских университетах, в том числе и Московском, большое внимание уделялось, говоря современным языком, подготовке кадров преподавателей. Яркой иллюстрацией этого служит дело «Совет ИМУ о назначении доцентов по всем кафедрам за 1859 г.» [2, 23], в письме от 23 сентября 1859 г. за № 3132, поступившем из Министерства народного просвещения в Совет университета, говорится: «молодые люди особенно должны быть специально подготовленными к преподаванию. Такое обозначение заранее всех лиц достойных внимания, даст возможность следить за их занятиями и постепенно сближать их с университетом, дабы дать им более способно приготовиться к будущему преподаванию, не связывая, однако, Университет в отношении их постоянной обязанностью — содержать их на счет Университета, но только иметь их в виде доцента под рукой» [20].

В 60-е годы XIX в. Московский университет неукоснительно выполнял этот циркуляр, чему есть свидетельства. Так, 20 ноября 1859 г. на имя ректора ИМУ от медфака поступает донесение за № 2202 следующего содержания: "Вследствие представления Вашего Превосходительства от 29 сентября с.г. медфак имеет честь, представить молодых ученых по кафедре фармакологии: докторантов — Понятковского и Бабухина.... Сверх того в настоящее время находящиеся за границей с научной целью представлены по следующим кафедрам: физиологии — докторант Эйнбродт (возвращается в июне 1860 г.) и докторант Сеченов. Подпись: Декан Н. Анке» [2, 23].

В журнале Совета имеется запись от 3 мая 1860 г.: «еще в 1857 г. П. Эйнбродт был определен помощником прозектора по кафедре физиологии и сравнительной анатомии и в том же году 11 июня, после публичной защиты написанной им диссертации, утвержден Советом университета на степень Доктора медицины. Около того же времени Медицинский факультет, рассуждая на одном из своих заседаний о замещении вакантной кафедры физиологии и сравнительной анатомии, и единогласно проголосовав, покорнейше просит Совет университета, ходатайствовать перед Высшим начальством об отправлении доктора Эйнбродта на счет казны за границу на 2 года для усовершенствования в означенных предметах, с тем, чтобы по возвращении определить его преподавателем физиологии здорового человека в Московский университет, на что воспоследовало в 1858 г. марта 25 дня Высочайшее соизволение» [21].

Таким образом, медицинский факультет просит членов Совета университета о том, чтобы они ходатайствовали об определении доктора медицины П. Эйнбродта преподавателем физиологии здорового человека в звании экстраординарного профессора. И 10 мая 1860 г. от медицинского факультета было отправлено в Совет университета прошение за № 77 «Об избрании Доктора медицины Павла Эйнбродта преподавателем физиологии здорового человека со званием Экстраординарного профессора» [2, 21].

В 1863 г. по просьбе Министерства народного просвещения (от 2 августа 1863 г.) Совет университета представляет «Список штатных кафедр в Московском университете» (ОП — ординарные профессор, а ЭОП — экстраординарные профессор) [22].

По медицинскому факультету были представлены:

1. Кафедра Анатомии, физиологии с микрографией — ОП Соколов;
2. Кафедра Физиологии здорового человека — ЭОП Эйнбродт;
3. Кафедра Патологической анатомии — ОП Полунин, прозектор — Летунов;
4. Кафедра Общей терапии и Врачебного вещевословия — ОП Анке;
5. Кафедра Оперативной хирургии — ОП Басов;
6. Кафедра Теоретической хирургии — ОП Матюшенков;
7. Кафедра Частной терапии — ОП Младзычевский;
8. Кафедра Факультетский терапии — ОП Овер, адъюнкт Захарьин;
9. Кафедра Теоретического и практического акушерства — ОП Кох;
10. Кафедра Государственного врачеведения — ЭОП Мин;
11. Кафедра Госпитальной хирургической Клиники — ОП Попов;

12. Кафедра Госпитальной терапевтической Клиники — ОП Варвинский;

13. Кафедра Химии, фармации и фармакогнозии — ЭОП Гвартовский;

14. Кафедра Госпитальной офтальмологии — ЭОП Броссе;

15. Кафедра Сравнительной анатомии — исп. должности адъюнкт Борзенков.

Из списка следует, что элементы гистологии (как самостоятельная наука и университетская дисциплина в этот период гистология не была представлена) могли преподавать проф. И.М. Соколов, П.П. Эйнбродт и Я.А. Борзенков [33].



Я.А. Борзенков (1825–1883)

Интересна фигура Якова Борзенкова (1825–1883 г.), который, являясь питомцем физико-математического факультета, преподавал на медицинском факультете. 5 декабря 1859 г. в канцелярию Совета Московского университета из канцелярии попечителя поступает дополнение к донесению Совета университета 30 ноября с.г., в котором: «Канцелярия Попечителя Московского Учебного Округа покорнейше просит Канцелярию Совета университета о доставлении списка лица оставленных при Университете на 2 года для усовершенствования в науках с обозначением, по какому предмету каждый из них оставлен при Университете» [2, 8, 23].

Имеется ответ декана физмата А. Фишера от 20 ноября 1859 г.: «Физмат честь имеет донести о том, что из прочих уже кандидатов Физмата, оставленных при Университете магистр Борзенков уже представлен к занятию в звании исправляющего должность адъюнкта кафедры сравнительной анатомии на медицинском факультете» [23].

В том же 1859 г. в «Отчетах гг. профессоров о преподаваемых предметах в 1859 г.» читаем: «Его Превосходительству, г. Декану медфака от Исправляющего должность адъюнкта Борзенкова, донесение: "Честь имею донести вашему Превосходительству, что в прошлом академическом году читалось мною студентам 1 курса Зоология и Сравнительная анато-

мия по программе, изложенной мною, одобренной Советом. Исполняющий должность — Адъюнкт Я. Борзенков."» [23, 28].



Яков Андреевич Борзенков (1821–1883), ординарный профессор по кафедре сравнительной анатомии физико-математического факультета ИМУ, один из первых отечественных эмбриологов. Образование получил в Ришельевском лицее, в Одессе, откуда в 1851 г. перешел в Московский университет и в 1855 г. окончил курс кандидатом по естественно-му отделению физико-математического факультета. С этого времени Я.А. Борзенков посвятил себя зоологии и в 1857 г. выдержал магистерский экзамен, а в следующем году был оставлен при университете для приготовления к профессорскому званию. Во второй половине 1856 г. Я.А. Борзенкову, в связи с болезнью проф. Н.А. Варнака, поручено было преподавание зоологии и сравнительной анатомии на медицинском факультете. В 1860 г. он утвержден «исправляющим должность» адъюнкта по кафедре сравнительной анатомии и физиологии и работал в этой должности до 1863 г. Командированный за границу в 1862 г., Я.А. Борзенков за два года посетил главные университетские центры Западной Европы; дольше всего он работал в Вюрцбурге. В 1869 г. защитил магистерскую диссертацию, а год спустя — докторскую. В 1870 г. Я.А. Борзенков был утвержден экстраординарным, а в 1873 г. ординарным профессором по кафедре сравнительной анатомии на физико-математическом факультете Московского университета. В 1871, 1874 и 1878 гг. он был командирован за границу с «ученою целью», на вакационное время. Эти 3 года он провел преимущественно в Неаполе, где занимался анатомическими исследованиями морских животных. Кроме университетских занятий, он в течение трех лет (с 1867 по 1870 гг.) преподавал зоологию в Петровской земледельческой и лесной академии, которую в 1890 г. переименовали в Петровскую сельскохозяйственную академию (МСХИ; ПСХА; СХА; МСХА; ВАСХНИЛ, ныне РАСХН) [2].

Я.А. Борзенков умер в Москве 25 декабря 1883 г. Из трудов наиболее известны: «О развитии яичника у кошки» (первая его работа, которая удостоилась лестного отзыва Р. Келликера и была опубликована в «Записках Вюрцбургского зоологического общества» за 1864 г. [4], «Из истории развития яйца и яичника у курицы» (магистерская диссертация, 1869 г.) [5], «Образование яичника у курицы и развитие его в первое время его существования» (докторская диссертация, 1870 г.) [6], «Чтения по сравнительной анатомии» («Ученые Записки Московского университета», 1884 г.) [7].

В 1860 г. на медицинский факультет Московского университета поступает предложение за № 263 от экстраординарного профессора П.П. Эйнбротта: «Физиология и сравнительная анатомия преподаются на медфаке одним преподавателем и оба предмета преподаются в то же время другим преподавателем на физмате, притом на медфаке физиология считается наиболее важным из этих 2-х предметов и сообразно с этим при кафедре медицинского факультета устраивается в настоящее время Физиологический институт, в котором будут сосредоточены все пособия, необходимые для демонстративного чтения физиологии, для преподавания сравнительной анатомии. Кафедра медфака не обладает никакими вспомогательными средствами, с другой стороны на физмате сравнительная анатомия считается более важным предметом и сообразно с этим при кафедре физмата существует кабинет Сравнительной анатомии со всеми нужными для преподавания пособиями. Для преподавания же физиологии кафедра физмата не обладает никакими вспомогательными средствами. Не признает ли медфак, приняв во внимание такое дробление пособий и вспомогательных для преподавания средств, более сообразным преподавание в пользу слушателей, предоставив преподавание сравнительной анатомии на медицинском факультете проф. сравнительной анатомии физмата, с тем, чтобы взамен преподавание физиологии на физмате возложить на проф. физиологии медфака.

Подпись: Экстраординарный профессор Павел Эйнбротт, август 18 дня, 1860 г.» [30].

Медицинский факультет и Совет Московского университета поддержал это предложение, и 13 сентября 1860 г. от ректора ИМУ следует распоряжение: «В медицинский факультет. Господин Управляющий Московского учебного округа 9 сентября уведомил меня о том, что согласно резолюции Г. Исправляющего должности Попечителя Московского учебного округа, а также заключению медфака, Его Превосходительство разрешает допустить преподавателя сравнительной анатомии Физико-математического факультете к преподаванию того же предмета на медицинском факультете, в виде опыта, сроком на 1 год, с тем, чтобы взамен того преподавание физиологии на физмате возложено было на

профессора физиологии». Исходя из этого 30 сентября 1860 г. за № 219 Совет университета возлагает обязанность читать сравнительную анатомию на медфаке на исполняющего должности адъюнкта Я. Борзенкова, а физиологию на физмате — экстраординарного профессора П.П. Эйнбротта [30].

Именно Я.А. Борзенков, работая на медицинском факультете непосредственно с П.П. Эйнброттом и его помощниками, был предвестником новой ветви гистологии в Московском университете. Он заложил основу так называемого биологического направления в гистологии. Очень важен и тот факт, что благодаря, «медицинскому направлению в гистологии», которая преподавалась профессорами-медиками на кафедре гистологии и эмбриологии на медицинском факультете Императорского Московского университета (ИМУ), свое дальнейшее развитие получило т.н. «биологическое направление в гистологии». И нельзя забыть того факта, что на базе Гистологического кабинета, точнее сначала Физиологического института (кабинета), а затем Гистологического кабинета был создан Гистологический кабинет физико-математического факультета [2].

Известно, что важную роль в учебном процессе играет учебно-вспомогательная (научно-материальная) база, а именно оснащение кабинетов, лабораторий. Это прекрасно понимали профессора, как Московского университета, так и других российских университетов и занимались созданием специализированных кабинетов, лабораторий и институтов [2, 8].

Не менее важен и тот факт, что профессора как Московского университета, так и других российских университетов совмещали две социальные функции, одна из которых была связана с педагогической деятельностью, другая с организацией и проведением научных исследований и подготовкой научных сотрудников.

Здесь надо отметить тот факт, что на оснащение научно-материальной базы кафедры до принятия Университетского устава 1884 г. (УУ — 1804, 1835, 1863, 1884 гг.) не выделялись государственные ассигнования. Эта функция как в Московском, так и в других российских университетах в основном выполнялась за счет коммерческой деятельности профессоров и преподавателей медицинского факультета, а также на частные пожертвования состоятельных граждан [2].

И наличие в Императорском Московском университете достаточно хорошо оснащенных медико-биологических научно-материальных баз способствовала развитию отечественной медицины и биологии.

Уже в 1860 г. под руководством П.П. Эйнбротта создается Физиологический институт при кафедре физиологии здорового человека медицинского факультета Московского университета [21, 27, 39].





Помещение XIX века ИМУ.  
Здание кафедр гистологии и физиологии ИМУ



Студенческие аудитории.

Изучая в 1859 г. в немецких университетах физиологию и не только, П.П. Эйnbrодт был хорошо знаком как с устройством и составом Физиологических институтов, так и способами преподавания в них физиологии — морфологической дисциплины. Надо отметить, что ни один отечественный ученый (в том числе и П.П. Эйnbrодт), стажировавшийся в западных школах, в том числе и советский период, не копировал слепо западные научно-исследовательскую и учебно-педагогическую школу, а наоборот — вносил в них свой индивидуальный почерк. Благодаря таким ученым была создана основа отечественной высшей школы.

Основываясь на первоисточниках, можно говорить о том, что в Физиологическом институте при кафедре физиологии здорового человека были сосредоточены все средства для демонстративного опытного преподавания предмета, для упражнения слушателей в физиологических операциях и для самостоятельных исследований [22, 24, 31, 33].

В течение 1863 г. в Физиологическом институте занимались студенты 2 курса медицинского факультета и 4 курса физмата, а также посторонние слушатели, которые проводили свои опыты в сопровождении с чтением курса физиологии профессора физиологии П.П. Эйnbrодта. Кроме того, некоторые из докторантов производили под руководством профессора физиологии П.П. Эйnbrодта физиологические исследования, назначаемые для их диссертации. Среди таких исследований особенно отмечена была работа А.И. Бабухина, которая послужила материалом для его диссертации на тему: «О влиянии блуждающего нерва на сердце» [1].

Основные этапы создания Физиологического института при кафедре физиологии здорового человека Московского университета: 22–24 августа 1860 г. для этой цели приобретаетась мебель, 23–27 сентября 1860 г. было выделено экстраординарному профессору П. Эйnbrодту 250 руб. серебром на приобретение для кафедры физиологии здорового человека воздушного насоса и токарного станка, 19–20 декабря 1860 г. было принято увеличение денежных сумм, отпущенных на расходы по кафедре физиологии здорового человека и т. д. [2, 8, 24, 31, 32].

Подтверждением этому является прошение экстраординарного профессора П.П. Эйnbrодта 20 января 1860 г. № 5 от медфака за подписью декана Н.Б. Анке в Совет ИМУ (Совет Императорского Московского университета) поступает прошение, где написано о следующем:

«В медицинский факультет Императорского Московского университета от Экстраординарного профессора П.П. Эйnbrодта.

#### Прошение.

Физиологический Институт, устроенный недавно и на весьма незначительные средства, нуждается еще в очень многих снарядах, которые по своей ценности еще не могли быть приобретены до сих пор; в числе этих снарядов первое место занимает миограф по Гельмгольцу и Дюбуа-Реймона, служащий для измерения быстрого проведения по нервам возбуждения и потребный как для преподавания физиологии, так и для самостоятельного исследования. Это снаряд по своей дороговизне (он стоит 150 прусских талов) не может быть приобретен на счет Физиологического института, то есть из суммы, получаемой на расходы по кафедре физиологии здорового человека, а потому, я, покорнейшие прошу Медицинский факультет ходатайствовать перед высшим начальством о выдаче мне необходимой суммы, приблизительно 160 руб. сер., для приобретения через посредство Берлинского механика Заурвальди вышесказанного снаряда» [32].

И 24 января 1862 г. за № 345 Совет Императорского Московского университета от Попечителя

Московского Учебного округа (МУО) получает разрешение: «По представлению Совета ИМУ от 24 с.г., я разрешаю выдать Эйнбродту из суммы сбора за слушание лекций 160 руб. серебром на приобретение снарядов — миографа по Гельмгольцу и Дюбуа-Реймону для Физиологического института» [32].

12 апреля 1860 г. за № 1000 СИМУ от Исп. должности Попечителя МУО получает письмо, где читаем о следующем: «Препровождая при сем докладную записку о потребностях в устройстве Кабинета сравнительной анатомии и физиологии при ИМУ, покорно прошу Совет университета (СУ) передать оную на обсуждение медицинскому факультету, дабы оных, совместно с архитектором университета изыскивая средства, поместить Кабинет сравнительной анатомии и физиологии, а также фармацевтическую лабораторию в Корпусе, названным больничным, соединив его с Анатомическим театром (АТ) или аркой или перестроить новую постройку. О последнем же представить мне подробное донесение с объявлением о количестве потребных на это расходов (здесь речь идет об Физиологическом институте, так как до 1860 г. как в Московском университете, так и в других российских университетах название «институт» не имело место, а имело место «кабинет») [2, 32].

Как уже было выше изложено, в тот период в российских вузах эти названия часто путали, но суть была одна и та же. Точнее, название «институт» было принесено в Россию отечественными учеными, побывавшими в западноевропейских странах, в частности, в Германии [2].

В деле Совета ИМУ «О назначении некоторым профессорам, по роду их ученых занятий, казенного помещения в здании университета» [21, 22], медицинский факультет в своем донесении от 6 октября 1860 г. за № 224 в Совет ИМУ пишет о следующем:

«Медицинский факультет долгом считает довести до сведения высшего начальства, что, по его мнению, те из ГГ. профессоров пользуются Кабинетами или Институтами, кто преподает практические предметы, требующие демонстрации во время занятия по своим кафедрам, по существу преподаваемых ими предметов, в определенное время (часы) дня от них требуется также пользование казенным помещением университета. В этом положении на медицинском факультете находятся профессора по кафедре физиологии здорового человека, профессора кафедры фармации и фармакогнозии и т.д. Это особенно касается профессора физиологии по следующим причинам:

1. Преподавание физиологии требует беспрепятственных демонстраций опытов по существу предмета. Опыты эти в большинстве случаев должны быть подготовлены за несколько часов до лекции, а так как лекции бывают по утрам, то они должны быть подготовлены с вечера, и присутствие про-

фессора в Институте требуется поэтому весьма в разное время дня;

2. Слушатели должны упражняться в физиологических приемах, с использованием физиологических снарядов в производстве физиологических операций и живосечений. На этих практических занятиях необходимо присутствие профессора, так как во время чтения им лекции и ограниченности времени, обширности предмета и многочисленности слушателей, следовательно, эти практические занятия должны быть производимы в свободное от лекции время, точнее в неопределенное время в течение дня;

3. При сообщении своих занятий в Физиологическом институте профессор может ограничиваться определенными часами дня, ибо опытно-исследовательская физиология в области физиологии, физиологической химии, в большинстве случаев продолжается по самой сущности в течение многих часов, иногда даже дней, требует наблюдений, повторяемых в течение дня через известные промежутки времени.

Основываясь на вышеизложенном, медицинский факультет Московского университета полагает, что для профессоров физиологии необходимо казенное помещение в здании Университета и просит по этому вопросу ходатайствовать Совет университета перед высшим начальством о том, чтобы кафедра физиологии здорового человека находилась в казенном помещении в здании Университета.

Декан — Н. Анке.

Секретарь — Д. Минь» [21, 22].

В фундаментальном отчете: «Отчет о состоянии и действиях ИМУ в 1862–63 а. г. и 1863 г.г. (гражданском году)» [22], где нами основной акцент была сделан прежде всего на медицинский факультет и на те факультеты, которые для нашего исследования имели важное значения.

В главе 3 «О занятиях Совета», мы читаем: «Профессору Эйнбродту, командированному за границу, выделено пособие в размере 1000 руб.».

В графе «Физиологический институт» находим: «В течение 1863 г. в Физиологическом институте занимались студенты 2-го курса медицинских и 4-го курса Физико-математических факультетов, а также сторонние слушатели повторением опытов, сопровождавших чтение г. профессора П.П. Эйнброта. Кроме того, некоторые из докторантов производили под руководством профессора физиологические исследования, назначаемые для их диссертации, из таких исследований особенно замечательны были в 1863 г. работы г. Бабухина, которые послужили материалом для его диссертации «О влиянии блуждающего нерва на сердце». В Физиологическом институте книг и рисунков 469, снарядов и инструментов 879, препаратов 5, посуд 279» [22].

В именном списке преподавателей и чиновников ИМУ, состоящих к 1 января 1864 г., ординарном профессоре П.П. Эйнбродте читаем: «Родом из Московской губернии, из дворян, 29 лет, вероисповедание евангелически-лютеранское, имеет семейство. В учебной службе с 1858 г., в должности с 1863 г., доктор медицины, жалованья 2400 руб., столовых 300 руб., квартирных 300 руб.» [22].

Ошибочным историческим фактом является то, что во всех существующих словарях и справочниках, а также во всех работах как по истории науки, так и медицинской литературе перед фамилией Эйнбродта П.П. (млд.) пишется экстраординарный профессор — ЭОП, а не ординарный профессор — ОП. Этот факт отмечен в нескольких документах, которые также впервые была использована при проведении наших исследований [2, 9, 25, 37, 38].

В «Отчете о состоянии и действиях ИМУ 1864/65 а. г. и 1865 г.г.» читаем: «По случаю командирования за границу ОП (ординарного профессора) Эйнбродта было поручено продолжать чтение физиологии лекарю Шереметьевскому».

И далее в графе «Умерли» читаем:

«Ординарные профессора: Млодзевский, Эйнбродт и др. умерли» [11, 37].

В журнале протокольных заседаний медицинского факультета Московского университета от 7 декабря 1863 г. написано о следующем: «Присутствующий в Совете университета Г. Ректор объявил, что по случаю увольнения Ординарного профессора Н. Анке на освобожденную им должность — ординарного профессора можно приступить к избиранию экстраординарного профессора Эйнбродта в звании ординарного профессора. Таким образом, решили на будущем заседании Совета ИМУ приступить к баллотированию экстраординарного профессора Эйнбродта в звании ординарного профессора» [11, 37].

И уже 20 декабря 1863 г. за № 3393 Совет ИМУ обращается к Г. Попечителю ИМУО со следующим: «По случаю увольнения Ординарного профессора Н. Анке на освобожденную им должность, члены Совета университета, приступили на своем заседании 11 декабря с.г. к баллотированию экстраординарного профессора Эйнбродта в звании ординарного профессора, по окончании сего оказалось, что он избран баллотированным голосом 24 против 3. Совет университета убедительно просит начальство об утверждении экстраординарного профессора Эйнбродта в звании ординарного профессора, назначенной им кафедре» [36, 33, 35].

В тот же год экстраординарный профессор П.П. Эйнбродт был утвержден, в звании ординарного профессора.

А уже 30 ноября 1864 г. в связи с его тяжелой болезнью, провести экзамены по физиологии, было поручено ординарному профессору И.М. Соколову [2, 38].

П.П. Эйнбродт скончался в Швейцарии 26-го июля 1865 г. в возрасте 32 лет.

Успешное развитие отечественной науки и образование Московского университета, а затем и других российских университетов, было обусловлено сложившейся в первые годы их деятельности преемственностью научных идей и лучших традиций. В частности, как прогрессивные профессора ИМУ, так и других университетов, которые выбирали себе достойных и способных учеников и в этом был залог их успеха и дальнейшего развития науки и образования в России.

Эту сложившуюся традицию достойно продолжали профессора Московского университета.

П.П. Эйнбродт после себя оставил двух непосредственных продолжателей своих начинаний, которые впоследствии воплотили в жизнь его идеи. Так же как известный немецкий физиолог и гистолог И. Мюллер, который сыграл особую роль в возрождении немецкой биологии и медицины через своих учеников и последователей: Р. Вирхова, Г. Гельмгольца, Э. Дюбуа-Реймона, Т. Шванна, каждый из которых стал основоположником самостоятельной науки, так и профессор физиологии медицинского факультета Московского университета П.П. Эйнбродт (млд.) сыграл такую же неопределимую роль в отечественной медицине и биологии, в становлении гистологии и в развитии физиологии. Разница в том, что И. Мюллер видел плоды своего труда в лице своих учеников, а ранняя смерть в 32 года не дала П.П. Эйнбродту раскрыть свой многогранный научный потенциал, а тем более увидеть плоды своего труда в лице своих последователей.

Жизнь коротка, но слава может быть вечной!

### Список литературы

1. *Бабухин А.И.* О влиянии блуждающего нерва на сердце. — М., 1862. — 121 с.
2. *Гаджиева Ч.С.* История становления гистологии как науки и предмета преподавания на медицинском факультете Императорского Московского университета и — Московского университета. Дисс... док. биол. наук. — М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2006. — 337 с.
3. *Змеев Л.Ф.* Словарь врачей. — СПб., 1855. — 62 с.
4. *Борзенков Я.* О развитии яичника у кошки. Записки Вюрцбургского зоологического общества за 1864 г. — Вюрцбург, 1864.
5. *Борзенков Я.* Из истории развития яйца и яичника у курицы (магистерская диссертация, 1869 г.). — М., 1869.
6. *Борзенков Я.* Образование яичника у курицы и развитие его в первое время его существования (докторская диссертация, 1870 г.). — М., 1870.
7. *Борзенков Я.* Чтения по сравнительной анатомии // Учен. зап. Московского ун-та. — М., 1884.

8. История становления гистологии в России / Под ред. С.Л. Кузнецова. — М.: МИА, 2003. — 262 с.
9. Отчет о состоянии и действиях ИМУ в 1866/67 а.г. и 1868 г. — М., 1868.
10. Отчет о состоянии и действиях ИМУ за 1862/63 а.г. и 1863 г. — М., 1863.
11. Отчет о состоянии и действиях ИМУ в 1864/65 а.г. и 1865 г. (Приложение к 7-м Московским Университетским известиям. — М., 1866 г.). — М., 1866.
12. Русский биографический словарь. — СПб., 1908. — С. 224.
13. Регламент императорской академии наук и художеств в Санкт-Петербурге // Устав АН СССР. 1724–1974 г. — М., 1974.
14. Сравнительная таблица уставов университетов в 1884, 1863, 1835 и 1804 г. — СПб., 1901. — 268 с.
15. *Соболев Е.В.* Организация науки в дореформенной России. — Л., 1983.
16. *Сеченов И.М.* Автобиографические записки. — М., 1907.
17. *Фальборк Г., Чернолуский В.* Народное образование в России. — СПб., 1899. — С. 26.
18. ЦИАМ. Ф. 418. О. 28. — 1859 г.
19. ЦИАМ. Ф. 418. О. 36. — 1867 г.
20. ЦИАМ. Ф. 418. О. 22. — 1859 г.
21. ЦИАМ. Ф. 418. О. 29. — 1860 г.
22. ЦИАМ. Ф. 418. О. 33. — 1862/63 а.г. и 1863 г.г.
23. ЦИАМ. Ф. 418. О. 28/30. — 1859 г.
24. ЦИАМ. Ф. 418. О. 367. — 1860 г.
25. ЦИАМ. Ф. 418. О. 32. — 1865 г.
26. ЦИАМ. Ф. 418. О. 28А. — 1859 г.
27. ЦИАМ. Ф. 418. О. 368. — 1860 г.
28. ЦИАМ. Ф. 418. О. 21. — 1859 г.
29. ЦИАМ. Ф. 418. О. 367/94. — 1860 г.
30. ЦИАМ. Ф. 418. О. 367/167. — 1860 г.
31. ЦИАМ. Ф. 418. О. 369. — 1860 г.
32. ЦИАМ. Ф. 418. О. 28. — 1860 г.
33. ЦИАМ. Ф. 418. О. 369. — 1862/63 а.г.
34. ЦИАМ. Ф. 418. О. 368. — 1866 г.
35. ЦИАМ. Ф. 418. О. 33. — 1864 г.
36. ЦИАМ. Ф. 418. О. 34. — 1865/66 а.г. и 1866 г.г.
37. ЦИАМ. Ф. 418. О. 35. — 1866 г.
38. ЦИАМ. Ф. 418. О. 35. — 1852 г.
39. ЦИАМ. Ф. 418. О. 367/77. — 1860 г.
40. *Шепалев Л.Е.* Отмененные историей: чины, звания и титулы Российской империи. — Л., 1977. — 138 с.
41. *Эйнбродт П.П.* De pericarditide acuta aduforum. — М., 1857.
42. Фото Я.А. Борзенкеова из Архива Российской Академии наук. (АРАН. Ф. 446. Оп. 1А. Д. 16. Л. 45).

**Г.Г. Иванов,**  
д.м.н., профессор, зав. лабораторией  
электрофизиологических методов исследования  
в кардиологии Научно-исследовательского центра  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**С.П. Лецинский,**  
лаборант-исследователь лаборатории  
электрофизиологических методов исследования в  
кардиологии Научно-исследовательского центра  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Н.А. Буланова,**  
к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории  
электрофизиологических методов исследования  
в кардиологии Научно-исследовательского центра  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**G.G. Ivanov,**  
MD, prof., head of the Laboratory of electrophysiological  
methods of research in cardiology of the Research Centre  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**S.P. Leshchinsky,**  
assistant researcher of the Laboratory  
of electrophysiological methods of research in cardiology  
of the Research Centre of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**N.A. Bulanova,**  
PhD, senior researcher of the Laboratory  
of electrophysiological methods of research in cardiology  
of the Research Centre of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov

## МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭКГ В ОЦЕНКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ

## THE METHOD OF ECG DISPERSION MAPPING IN ASSESSMENT OF ELECTRICAL ACTIVENESS OF ATRIA AND VENTRICLES

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Геннадий Георгиевич Иванов, зав. лабораторией электрофизиологических методов исследования в кардиологии Научно-исследовательского центра

Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Телефон: 8 (495) 622-95-00

E-mail: ivgen2004@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** Метод дисперсионного картирования ЭКГ является сравнительно новым методом диагностики состояния миокарда. Он основан на компьютерном формировании карты электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала, отнесенных к определенным камерам сердца (два предсердия, два желудочка). Метод дисперсионного картирования может использоваться во всех областях медицины, где требуется ранняя диагностика и выявление изменений и нарушений электрофизиологических свойств миокарда. В данной работе описаны технические аспекты данного метода, а так же области его применения.

**Annotation.** The ECG dispersion mapping method is a relatively new method for diagnosing the state of myocardium. It is based on a computer rendering of the electrical microalternations of ECG signal assigned to specific parts of the heart (two atria, two ventricles). Dispersive mapping method can be used in all areas of medicine that require early diagnosis and detection of changes and disorders of electrophysiological properties of myocardium. This paper describes the technical aspects of this method, as well as its use.

**Ключевые слова.** Дисперсионное картирование, «портрет сердца», индекс микроальтернации «Миокард», дисперсионные отклонения, сердечно-сосудистая патология.

**Key words.** Dispersion mapping, «heart portrait», the index of microalternation «Myocardium», dispersion deviations, cardiovascular pathology.

Проблемы диагностики нарушений электрофизиологических свойств миокарда являются основной предпосылкой разработки новых техноло-

гий анализа ЭКГ. Среди новых методов, которые в настоящее время все шире используются в научных исследованиях и повседневной кардиологической

практике, можно отметить: ЭКГ высокого разрешения, дипольную электрокардиографию (ДЭКАРТО), спектрально-временное картирование, wavelate анализ, показатели дисперсий временных и амплитудных параметров кардиоцикла (P-QRS-T).

Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ основан на компьютерном формировании карты электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала, отнесенных к определенным камерам сердца (два предсердия, два желудочка). Эта карта получается в результате расчета электрических напряжений между близко расположенными поверхностными точками с использованием в процессе этих расчетов оригинальной модели биоэлектрического генератора сердца, учитывающей электромагнитное излучение миокарда (прибор «Кардиовизор» в РФ и его аналог HeartVue™ 6S в США). Принципиальная особенность метода ДК ЭКГ заключается в том, что анализу подвергаются микроальтернации не только зубца Т, но и микроальтернации зубца R. Этого удалось достичь на основе использования новой модели биоэлектрического генератора сердца. Основу изменений низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала составляют нарушения ионно-транспортной функции, структуры клеточных мембран и митохондриального энергообразования, нарушения микроциркуляции и ряд других факторов. Характер и степень изменения микроальтернаций является новой диагностической областью признаков, отражающих «запас» электрофизиологических компенсаторных возможностей сердца.

Метод ДК может использоваться во всех областях медицины, где требуется ранняя диагностика, выявление изменений и нарушений электрофизиологических свойств миокарда. Он может использоваться как в качестве самостоятельной методики, так и дополнительного способа оценки состояния миокарда в комплексе с методом стандартной электрокардиографии.

Полученные в настоящее время данные применения метода ДК в клинической практике показали, что метод может эффективно использоваться в первую очередь при скрининге и диспансеризации различных групп населения, контроля эффективности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Значительный интерес представляют предварительные данные по использованию метода ДК у лиц с профессиональным стрессом: водители автобусов, летный состав, сотрудников МВД [2].

Так, Р.М. Баевский и соавт. установили, что по мере развития донозологических и преморбидных состояний у водителей автобусов увеличивается и степень обменно-энергетических и ишемических изменений в сердечной мышце, которые не проявляются на электрокардиограмме, но несут в себе риск развития заболеваний сердца [3].

В работе Исаевой Л.И. было установлено, что показатели ДК у сотрудников правоохранительных органов, подверженных факторам риска, таким как дефицит двигательной активности, частые стрессовые ситуации, вынужденное положение, нарушение сна и питания и др., приближаются к значениям, характерным для нозологии и преморбидных состояний [4]. Выявленные изменения показателей ДК позволили авторам рекомендовать метод для донозологического контроля.

Метод ДК также может применяться для выявления групп лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Так М.В. Авдеева и соавт. обследовали лиц пожилого и старческого возраста с целью выяснить, каким из известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний подвержены данные группы населения [1]. В ходе исследования измерялись следующие показатели: артериальное давление (АД), ЧСС, индекс массы тела (ИМТ), содержания глюкозы и общего холестерина крови, лодыжечно-плечевой индекс, проводилось ДК (индекс «Миокард») [1]. Было показано, что средние значения индекса «Миокард», показателей АД, ИМТ, общего холестерина в обеих группах превышают норму, а показатель ЛПИ значительно ниже нормы. Указанные изменения показателей характеризуют данную когорту обследованных как группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Технически регистрация и обработка сигнала ЭКГ осуществляется следующим образом. Входной сигнал ЭКГ от конечностей длительностью от 30 до 60 с оцифровывают и приблизительно выделяют 15 следующих друг за другом комплексов PQRS-T в каждый текущий момент регистрации. Полученные цифровые данные флюктуации пропускают через специальный модуль когерентного усиления слабых сигналов. На выходе формируется поверхностная карта электрических флюктуаций, которая по определенному алгоритму проецируется на эпикардальную поверхность трехмерной анатомической модели сердца. В итоге на экране монитора возникает цифровая модель электрических флюктуаций — «портрет сердца» (рис. 1).

Портрет сердца формируется в двух видах: со стороны правого предсердия и правого желудочка (на рисунке слева) и со стороны левого предсердия и левого желудочка (на рисунке справа). Эти два вида не соответствуют анатомическому положению сердца в грудной клетке. «Портрет сердца» в области желудочков отражает интегральную картину дисперсионных изменений, рассчитанную как для деполяризации, так и для реполяризации миокарда. Дисперсионные изменения «портрета сердца» в области предсердий соответствуют только фазе деполяризации. Цвет портрета изменяется как при отклонениях амплитуды дисперсионных характе-

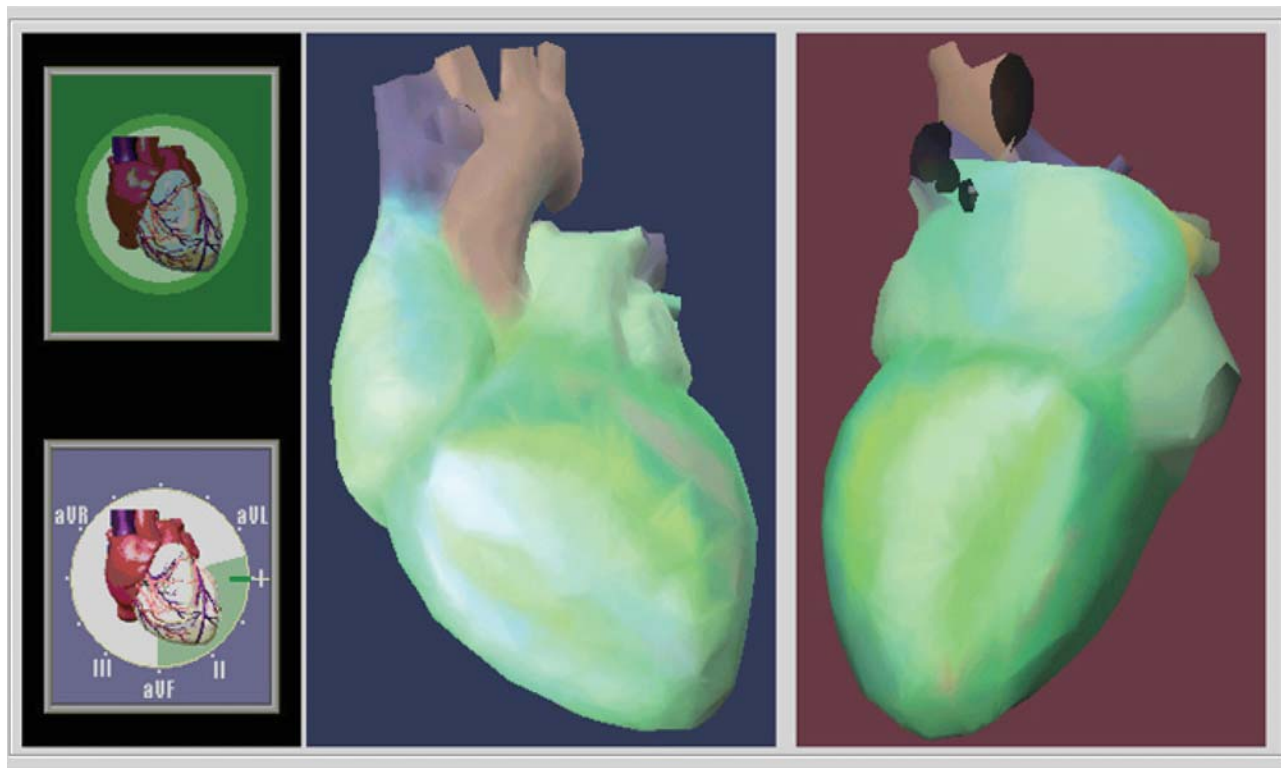


Рис. 1. Пример дисперсионной карты здорового человека

ристик, коррелирующих с величинами интервалов P-Q, Q-T, QRS. При различных отклонениях от нормы цвет в области изменений меняется до желтого или красного.

Дисперсионные характеристики в приборе «Кардиовизор» рассчитываются по 9 анализируемым группам отклонений (G1-G9), отражающие степень выраженности и локализацию электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков в фазы де- и реполяризации. Используются ранговые (интервальные) критерии изменений флюктуаций показателей PQRST, которые представлены следующими параметрами: значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при деполяризации правого (*DisPRV*) и левого предсердия (*DisPLV*), т.е. (G1 и G2) значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при завершении деполяризации правого и левого желудочков (*QRSEND-RV*) и (*QRSEND-LV*), т.е. (G3 и G4), их реполяризации (*DisTRV*) и (*DisTLV*), т.е. (G5 и G6), показатель симметрии деполяризации в средней части комплекса QRS (*QRSMEAN-RV-LV*)—G7, показатель нарушения внутрижелудочкового проведения — G8, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS (*QRSBEG-RV-LV*)—G9.

При наличии патологических изменений соответствующие фрагменты дисперсионной линии пациента выходят за верхние или нижние границы нормы. Степень выраженности отклонений оценивается площадью области выхода за границы.

Величина этой площади, т.е. фактически выраженность отклонений, оценивается интегральным показателем, который получил наименование индекс «Миокард» или индекс электрофизиологических изменений (микроальтернаций) миокарда. Индекс микроальтернаций миокарда (ИММ) изменяется в относительном диапазоне от 0 до 100%, и является относительным показателем величины отклонения от нормы. Индекс микроальтернаций миокарда равный 0% соответствует полному отсутствию каких-либо значимых отклонений, т.е. положению всех дисперсионных линий внутри границ нормы. Чем больше значение индикатора, тем больше отклонение от нормы (рис. 2).

Индикаторный показатель «Ритм» рассчитывается по значениям показателей variability сердечного ритма: Mo (Мода), отношение длительность  $RR_{max}/RR_{cp}$  и длительность  $RR_{min}/RR_{cp}$ .

По мнению авторов метода дисперсионного картирования, на основании его клинических испытаний разделение «нормы» и патологии» осуществляется по интегральному показателю «миокард». Этот показатель определяет какой процент миокарда имеет патологические, т.е. отличающиеся от нормальных, дисперсионные отклонения [5]. Чем выше этот показатель, тем хуже функциональное состояние миокарда. За границу нормы предложено принимать показатель 15%. Однако по данным некоторых авторов его нормальными значениями можно считать до 24% [6]. Разброс показателя зави-

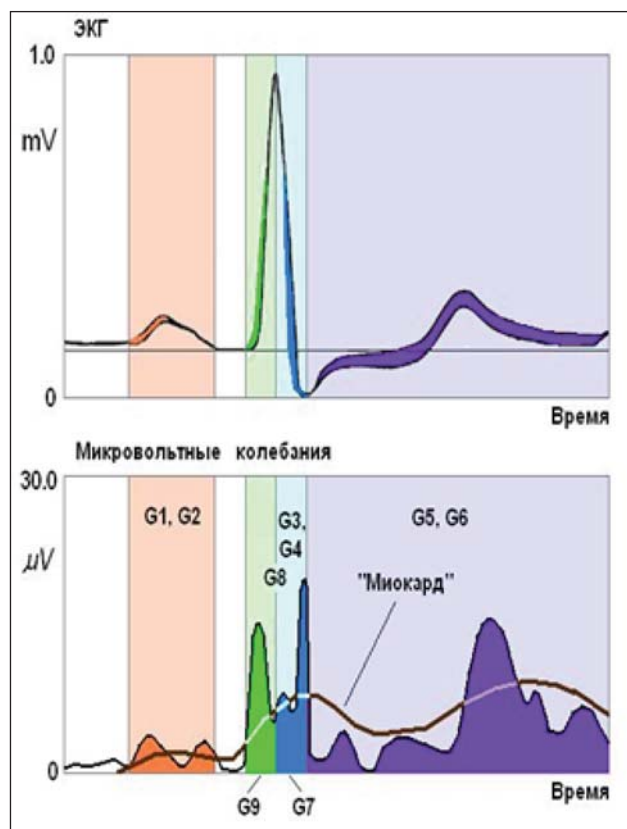


Рис. 2. Соответствие между группами G1-G9 и интервалами QRST-комплекса, содержащими исходные микроколебания

сит от того, что мы пытаемся выявить в ходе скринингового исследования: распространенность сердечно-сосудистой патологии и факторы ее риска, либо вообще патологию в широком смысле слова — любые заболевания.

Г.В. Рябыкиной и Н.А. Вишняковой было проведено исследование, призванное определить уровень изменений показателей дисперсионной карты для выявления сердечно-сосудистой и другой, влияющей на функционирование ССС, патологии [6].

Было обследовано 1000 человек: 297 мужчин и 703 женщины в возрасте от 20 до 80 лет. Среди обследованных была выбрана группа из 537 лиц без какой-либо патологии в анамнезе (условно здоровые лица) и группа, включающая 463 пациента с различными соматическими заболеваниями. Группа патологии включала 307 больных сердечно-сосудистой патологией (ССП): 229 больных ИБС 60 — с артериальной гипертензией и 18 — с нарушениями ритма и 156 больных с другими соматическими заболеваниями.

Для выбора порога «нормы» и «патологии» ДК все обследованные лица в зависимости от показателя «миокард» были разделены на группы: группа 1 — показатель «миокард» от 0 до 5%, группа 2 — «миокард» от 6 до 10%, группа 3 — «миокард» от 11 до 15%, группа 4 — «миокард» от 16 до 20%, группа

5 — «миокард» от 21 до 25% и группа 6 — «миокард» от 26 до 40% и выше.

У всех условно здоровых лиц показатель «миокард» был до 25%. Случаев нормы с превышением значений показателя 25% не выявлено. У 431 человек из 537 (80%) показатель «миокард» был менее 15%, при этом в группу с показателем «миокард» в пределах 10–15% вошло 70% обследованных. Данная группа характеризовалась «портретом сердца» с преобладанием зеленых тонов. Показатель «миокард» от 16 до 25% выявлен у 106 человек (20%), у них на «квазиэпикарде» преобладали желто-розовые цвета. Именно эта группа пациентов нуждается в дополнительном обследовании для исключения наличия СС или другой патологии. Авторы заключают, что границей нормы можно выбрать показатель «миокард»  $\leq 15\%$ .

В настоящее время продолжают активные исследования диагностических возможностей метода. Так в своем исследовании Иванов Г.Г. и соавт. [7] исследовали возможности метода у пациентов с острым инфарктом миокарда в динамике наблюдения по данным ЭКГ анализатора «КардиоВизор» [5]. В исследование были включены 48 пациентов с острым ИМ различной локализации, обследованные в первые и на 15–20-е сутки заболевания.

Результаты исследования показали достоверные различия ряда дисперсионных характеристик у больных с инфарктом миокарда относительно группы контроля: площади дисперсионных отклонений ЭКГ сигнала, значений максимумов и минимумов дисперсионных отклонений  $QRS_{END}$  и  $DisT_{LV}$ , распределения экстремумов дисперсионных характеристик ЭКГ сигнала на поверхности «квазиэпикарда».

При «передней» и «задней» локализации инфаркта миокарда левого желудочка наблюдалась, как правило, однонаправленность изменений изучаемых параметров по сравнению с группой условно здоровых лиц, исключение составило лишь различное распределение экстремумов дисперсии на «квазиэпикарде» при реполяризации миокарда левого желудочка, но это наблюдалось только в острой фазе инфаркта миокарда.

Cruz-Gonzalez I. et al. [8] изучали возможности применения метода для неинвазивного выявления ишемии миокарда, возникшей при окклюзии коронарных артерий в ходе чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС).

Показатели ДК посредством «HeartVue 6S» определялись до, во время первого раздувания баллона, и после проведения процедуры ЧКВ.

Было выявлено значительное изменение дисперсионных характеристик в G7+G9 между моментом раздувания баллона и данными на момент окончания процедуры. Различий в данных G7+G9 между исходом и значениями на момент окончания



процедуры не было. Параметры G7+G9 отражают средние стадии деполяризации желудочков, следовательно могут быть наиболее чувствительным параметром для выявления ишемии миокарда.

Данные позволяют считать «кардиовизор-06с» перспективным методом неинвазивного выявления ишемии у пациентов с подозрением на заболевание коронарных артерий, при снятии ЭКГ в покое.

Г.В. Рябыкиной и соавт. были проанализированы возможности метода для выявления электрической нестабильности миокарда у больных ИБС во время проведения проб с физической нагрузкой [9]. Анализ показателей ДК, проводимого во время нагрузочной пробы (съём дисперсионной карты проводился в покое, в конце каждой ступени нагрузки и через каждые 2 мин в период отдыха), показал, что для выявления электрической нестабильности миокарда при нагрузке наиболее информативны параметры дисперсионной карты, характеризующие всю фазу реполяризации левого желудочка (G6), конец деполяризации левого желудочка (G7) и начало деполяризации левого желудочка (G9). Оказалось, что параметр G9, не связанный прямо с фазой реполяризации, является наиболее информативным при дифференциации нормы и наличия ИБС. Достоверность отличия ИБС от нормы по этому параметру была получена как в фазу нагрузки, так и в фазу восстановления.

Таким образом, ДК, выполненное при нагрузке, привносит дополнительную информацию о функциональном состоянии миокарда. Динамика показателя дисперсионной карты G9, отражающего дисперсионные отклонения в начальную фазу деполяризации левого желудочка, может лежать в основе оценки нестабильности электрических процессов миокарда.

Метод ДК может использоваться для оценки состояния миокарда как органа — мишени при артериальной гипертензии

Как показал ряд проведенных исследований, у больных артериальной гипертензией изучение показателей ДК позволяет проводить раннюю диагностику нарушений электрофизиологических свойств миокарда.

Так, например, в работе Г.Г. Иванова и соавт. [10] показано, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка индекс «Миокард» выше, чем у пациентов без гипертрофии ( $15,5 \pm 2,1$  и  $24,5 \pm 2,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Кузнецовой С.Ю. сравнивались показатели ДК пациентов с АГ и ГЛЖ и здоровых лиц [11]. Средние значения интегральных индексов «Миокард» и «Ритм» для группы пациентов с АГ и ГЛЖ составили  $18,2 \pm 0,96\%$  и  $43,5 \pm 7,3\%$  соответственно, что достоверно выше таковых в группе контроля («Миокард» —  $12,9 \pm 0,6\%$ , «Ритм» —  $24,3 \pm 1,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Значения площади отклонения дисперсий у больных с гипертрофией миокарда ЛЖ при

процессе деполяризации левого желудочка (G4) не превышали показатели группы контроля ( $16,0 \pm 2,7$  мкВ х мс и  $15,8 \pm 1,9$  мкВ х мс соответственно), но были достоверно выше при процессе деполяризации ПЖ (G3 —  $76,0 \pm 9,2$  мкВ х мс) и реполяризации ЛЖ (G6). Важно отметить, что значения отклонения дисперсий реполяризации желудочков у больных с АГ и ГЛЖ превышали таковые для группы контроля не более чем в два раза, тогда как отклонение дисперсионных характеристик процесса деполяризации ПЖ были в большей степени выражены. Можно предположить, что увеличение G3 отражает компенсаторную реакцию правых отделов, а G4 — нарушение диастолических свойств левого желудочка.

Таким образом, наряду с другими изменениями миокарда (как, например, SV1+RV  $5,6 > 35$  мм, повышенный ИММЛЖ), показатели ДК теоретически могут использоваться как маркеры поражения органа-мишени при и для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

Метод ДК может использоваться для выявления электрофизиологических нарушений не только в желудочках, но и в предсердиях.

Анализ изменений показателей дисперсии деполяризации предсердий является важной составляющей интегральной характеристики нарушений электрофизиологических свойств миокарда при различной патологии. Их изменение может служить проявлением поражения предсердий. В работе проведенной Г.Г. Ивановым и соавт. изучена динамика микроальтернатив зубца Р при проведении тензорной пробы у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы [7]. Обследованы 6 групп пациентов ( $n=90$ ) с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы: пациенты с артериальной гипертензией (АГ), пароксизмальной мерцательной аритмией (ПМА), постинфарктным кардиосклерозом и желудочковыми аритмиями (ПИКС+Ж<sub>ар</sub>), неосложненным постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения (ПИКС+НК), алкогольной кардиомиопатией (АКМП). Оценивали дисперсионные показатели G1 и G2, отражающие микроальтернацию деполяризации правого и левого предсердий.

Наибольшие средние значения G1 и G2 до нагрузки выявлено у больных ПИКС с Ж<sub>ар</sub>. При проведении функциональной пробы максимальное повышение G1-G2 отмечалось у больных с ПМА, ПИКС и Ж<sub>ар</sub> и неосложненным ПИКС. Наиболее выраженное повышение показателя G2 в момент тензорной пробы выявлено в 4-ой группе. В группах ПИКС+НК и АКМП показатель G1 изменялся незначительно.

Таким образом, метод ДК позволяет оценивать диагностические изменения микроальтернации Р

зубца при проведении тензорной пробы и отражает изменение электрофизиологического статуса миокарда предсердий.

Возможности метода ДК для прогноза развития у пациентов повторных пароксизмов фибрилляции предсердий были изучены в работе Стрельниковой Ю.Н. [12].

Было обследовано 90 больных с пароксизмальной формой ФП на фоне ИБС. Из них 70 пациентов с ПМА в анамнезе (группа 1) и 20 пациентов, с ФП на момент поступления (группа 2), затем купированной ЭИТ. Пациенты 1-й группы с ПМА в анамнезе были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1а — пароксизм ФП на догоспитальном этапе, купированный медикаментозно (55 человек) и подгруппа 1б — пароксизм ФП в анамнезе (последний пароксизм не ранее 2 недель до момента госпитализации) (15 человек). Во 2-й группе пациентов с имеющимся пароксизмом на момент госпитализации также выделено 2 подгруппы в зависимости от длительности пароксизма МА — подгруппа 2а длительность фибрилляции предсердий до 24 ч (8 человек) и фибрилляция предсердий более 24 ч (12 человек). В контрольную группу были включены здоровые лица (94 человека) без анамнестических и клинико-инструментальных данных о заболевании сердца или других органов.

Всем вошедшим в исследование пациентам наряду с общеклиническим обследованием, регистрировали ДК, в том числе и при проведении функциональной пробы с тензорной нагрузкой, регистрацию поздних потенциалов предсердий и желудочков.

До проведения пробы в группе больных в возрасте 40–60 лет (старшая группа) значения G1, G2 были выше, чем у пациентов в возрасте 20–40 лет (младшая группа) (G1  $22,5 \pm 6,6$  и  $14,7 \pm 6,8$  мкВхмс соответственно, G2  $12,7 \pm 1,8$  и  $7,3 \pm 3,8$  соответственно). Отмечено достоверное увеличение исследуемых показателей на нагрузку в обеих группах пациентов (G1  $74,4 \pm 3,7$  в младшей группе и  $118,0 \pm 5,6$  в старшей группе, G2  $77,4 \pm 9,2$  в младшей группе и  $89,3 \pm 11,8$  в старшей группе). К 1-й минуте после окончания пробы показатели возвращались к исходному уровню и продолжали снижаться в течении еще 5 мин.

Максимальное увеличение значений показателей, отражающих дисперсионные характеристики предсердий (G1-G2) на нагрузку при тредмил-тесте, и сохранение их высокого после ее прекращения также отмечены в старшей группе.

При проведении тензорной пробы достоверная динамика показателей ДК выявлена в группе пациентов с пароксизмом МА. Исходно наблюдались значительно более высокие показатели G1 и G2 в данной группе пациентов, по сравнению с пациентами без пароксизма на момент госпитализации и

контрольной группой. В этой же группе отмечалось максимальное увеличение значений на тензорную нагрузку, с последующим возвращением к исходному уровню. В группе пациентов с ПМА только в анамнезе наблюдалось устойчивое сохранение повышенных показателей ДК к 5-й минуте после прекращения тензорной пробы.

До проведения пробы у больных с пароксизмом МА отмечались более высокие значения показателей дисперсионных отклонений зубца Р (G1 и G2), чем у пациентов без пароксизма на момент госпитализации и контрольной группой. В этой же группе пациентов наблюдался наибольший рост значений на тензорную нагрузку с возвращением к исходным показателям к 5-й минуте после прекращения пробы. У пациентов с ПМА в анамнезе повышенные показатели ДК сохранялись к 5 мин после прекращения пробы.

По 4 группам отклонений — G9, G7, G3-G4 по мере нарастания тензорной нагрузки средние значения достоверно увеличивались, причем в группе с ПМА в анамнезе, они имеют минимальные значения, а в группе поступивших с МА — максимальные.

У пациентов поступивших с МА и пациентов с ПМА в анамнезе показатели G3-G4 к 5 минуте после прекращения нагрузки достоверно снижались по сравнению с показателями до начала пробы (в среднем на 14,1%).

Среди больных поступивших с пароксизмом МА значения G1 и G2, имели максимальные значения у тех больных, у кого длительность аритмии составляла более 24 часов, относительно больных с ПМА в анамнезе и больных контрольной группы. Выявленные изменения могут отражать степень предсердного ремоделирования, как результата длительно существующего процесса фибрилляции и как следствие, расширения предсердий и нарушения электрофизиологических процессов в них.

При проведении тензорной пробы было выявлено, что показатели микроальтернатий зубца Р (G1-G2) достоверно выше у больных с пароксизмом МА, купированным медикаментозно на догоспитальном этапе (подгруппа 1а), по сравнению с практически здоровыми лицами и больными с эпизодами ФП в анамнезе (подгруппа 1б). Наряду с этим у больных подгруппы 1а отмечены максимальные значения данных показателей на нагрузку с тенденцией к увеличению к 5 мин после прекращения пробы.

Кроме исследования дисперсионных отклонений Р зубца в работе так же исследовался показатель «Миокард» При проведении тензорной пробы отмечена характерная динамика ИММ в группах ПМА в анамнезе и группы с наличием аритмии. Так, у пациентов с пароксизмом МА при поступлении отмечается увеличение ИММ на 44,5% в ответ

на нагрузку, по сравнению с исходным значением и возвращение его к исходному уровню к 5 мин. после прекращения пробы. В группе с ПМА в анамнезе отмечается только тенденция ( $p > 0,05$ ) к нарастанию показателя ИММ к 5 минуте после прекращения тензорной нагрузки.

Для определения порогового значения «Миокард» и суммарного показателя микроальтернации предсердий (G1+G2), для которых высока вероятность повторных нарушений ритма и неблагоприятного отдаленного исхода, автором была построена кривая Каплана-Меера. Показано, что факторами определяющими неблагоприятный прогноз у пациентов с пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне ИБС являются показатель «Миокард» с пороговым значением 20% и показатель G1+G2 выше 40 мкВ×мс. При увеличении показателя «Миокард» и показателей G1+G2 выше пороговых значений, пропорционально возрастает вероятность развития неблагоприятного отдаленного прогноза у больных с ПМА.

Наличие неоднородности изменений показателей дисперсионного картирования зубца Р, комплекса QRS и зубца Т в группах больных с догоспитальным пароксизмом МА и ПМА в анамнезе при проведении нагрузочных проб, может указывать на существование гетерогенности ишемической дисфункции в различных участках миокарда и быть проявлением различных вариантов микроциркуляторных, перфузионных и структурных нарушений, зависящих от сроков обострения и тяжести поражения сосудов.

В проведенном исследовании, выявлены достоверные отличия показателей дисперсионного картирования ЭКГ-сигнала Р-зубца и QRS-комплекса у пациентов с различными вариантами клинического течения, ближайшим и отдаленным исходом пароксизмальной мерцательной аритмией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дисперсионное картирование ЭКГ в настоящее время является перспективным методом обследования пациентов с различной патологией. Речь идет не только о сердечно-сосудистых заболеваниях, но, как показали некоторые из представленных исследований, также о патологии различных органов и систем. Данный метод является сравнительно новым методом диагностики и продолжает активно изучаться. Среди положительных характеристик данного метода можно назвать высокую чувствительность метода. Однако низкая специфичность продолжает оставаться основным недостатком метода на сегодняшний момент. Дальнейшие исследования помогут определить возможности ДК ЭКГ в клинической практике.

## Список литературы

1. Авдеева М.В., Григорьева О.М., Фридман М.Б. Роль центров здоровья в профилактике социально значимых неинфекционных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. — 2011. — № 3. — С. 524–528.
2. Наговицын А., Годило-Годлевский В., Пономаренко К. Опыт использования метода дисперсионного картирования для оценки состояния здоровья летного состава // Функциональная диагностика. — 2007. — № 1. — С. 47–51.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Берсенева Е.Ю. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у водителей автобусов // Функциональная диагностика. — 2009. — № 2. — С. 38–47.
4. Исаева Л.И. Реализация модели мониторинга функциональных резервов организма лиц опасных профессий на базе специализированного Центра // Медицинский альманах. — 2009. — 2(7). — С. 196–197.
5. Новые методы электрокардиографии / Под ред. Грачева С.В., Иванова Г.Г., Сыркина А.Л. — М.: «Техносфера», 2007.
6. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А. Определение порогов нормы и патологии при скрининговом обследовании населения методом дисперсионного картирования ЭКГ // Функциональная диагностика. — 2008. — № 3. — С. 23–29.
7. Иванов Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. — М.: «Мир биологии и медицины», 2009.
8. Cruz-Gonzalez I., DeJoseph-Gauthier D., Chia S. et al. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia by using low amplitude oscillations of the conventional ECG signals (ECG dispersion mapping) during percutaneous coronary intervention // Acta Cardiologica. — 2009. — № 1. — С. 11–15.
9. Рябыкина Г.В., Сахно Т.А., Соболев А.В. Развитие методов исследования электрического поля сердца в Отделе новых методов диагностики // Кардиологический вестник. — 2010. — № 1. — С. 56–61.
10. Иванов Г.Г., Кузнецова С.Ю., Примин М.А. Нарушения электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертензией по данным комплекса новых методов ЭКГ-диагностики (магнитокардиография и дисперсионное картирование) // Функциональная диагностика. — 2011. — № 4. — С. 22–25.
11. Кузнецова С.Ю. Комплекс новых методов ЭКГ-диагностики (магнитокардиография и дисперсионное картирование) в оценке нарушений электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2011.
12. Стрельникова Ю.Н. Использование метода дисперсионного картирования ЭКГ в оценке нарушений электрофизиологических свойств миокарда у больных ИБС с пароксизмальной мерцательной аритмией. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2011.

**М.А. Осадчук,**  
д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор,  
заведующий кафедрой поликлинической терапии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**С.Н. Николенко,**  
врач-терапевт Клинико-диагностического центра  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**M.A. Osadchuk,**  
MD, honoured scientist of RF, prof., head of the chair  
of polyclinic therapy of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov

**S.N. Nikolenko,**  
therapist of the Clinical and diagnostic centre  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## **ЭРОЗИВНАЯ ФОРМА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

## **A FORM OF GASTROESOPHAGEAL EROSIVE REFLUX DISEASE: CLINICAL, ENDOSCOPIC, FUNCTIONAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF FORECASTING THE EMERGENCE AND COURSE OF ILLNESS**

### **КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Михаил Алексеевич Осадчук,** заведующий кафедрой поликлинической терапии  
Адрес: 121059, г. Москва, ул. Можайский вал, д. 11  
Телефон: 8 (499) 243–41–41  
E-mail: osadchuk.mikhail.@yandex.ru  
Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** Цель исследования — выявление новых этиопатогенетических, диагностических и прогностических данных при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Всего обследовано 40 больных с эрозивной формой болезни и 60 с неэрозивной, 30 больных хроническим гастритом и 20 практически здоровых человека. Обследованные больные поступали в стационар в большинстве случаев на высоте клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования. Развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наблюдалось на фоне гиперплазии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, и гипоплазии эпителиоцитов, секретирующих нейротензин и мелатонин. Эрозивная и неэрозивная форма заболевания имели сходные патогенетические варианты, но имеющие существенные количественные различия в параметрах диффузной нейроэндокринной системы и показателях клеточного обновления эпителиоцитов верхнего этажа пищеварительного тракта. Заключим, что гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в слизистой оболочке пищевода, на фоне дефицита эпителиоцитов, продуцирующих нейротензин, создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе, а относительный дефицит индикаторов пролиферации обуславливает возникновение и прогрессирование эрозивно-язвенных поражений в верхнем этаже пищеварительного тракта.

**Annotation.** The purpose of this research is the identification of new etiopathogenetic, diagnostic and prognostic data of erosive forms of gastroesophageal reflux disease. The total number of examined is 40 patients with erosive form of the illness and 60 with nonerosive, 30 patients with chronic gastritis and 20 are practically healthy. Erosive and nonerosive forms of the disease have similar pathogenetic variants, but having substantial quantitative differences in the parameters of diffuse neuroendocrine system and indicators of cellular renovation of epitheliocytes, top floor digestive tract indicators of proliferation causes the appearance and progression of erosive-ulcerous of defeats in the upper part of digestive tract.

**Ключевые слова.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, NO-синтаза, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин.

**Key words.** Gastroesophageal reflux disease, NO-synthase, endothelin-1, melatonin, neurotensin.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности, временной и постоянной нетрудоспособности, наличию осложнений, нередкой трансформации в аденокарциному пищевода является одной из наиболее значимых проблем современной медицины [1–3]. Эрозивный эзофагит (наличие эрозивных или эрозивно-язвенных дефектов слизистой пищевода) встречается у 37% от общего числа больных ГЭРБ в мире [4].

По современным представлениям формирование ГЭРБ связано с действием многих факторов, которые определяют слабость нижнего пищеводного сфинктера. Ведущими из них выступают биологически активные вещества, относящиеся к разным классам белков, включая нейrogормоны и регуляторы клеточной пролиферации. До настоящего времени работы, выполненные в этом плане, носят разрозненный характер, не позволяющий составить полную картину последовательного развития ГЭРБ: от катаральных до эрозивно-язвенных и метапластических процессов в пищеводе [5, 6].

Цель исследования — выявление новых этиопатогенетических, диагностических и прогностических данных при эрозивной форме ГЭРБ (ЭФГЭРБ).

Всего обследовано 150 больных и здоровых: 40 больных ЭФГЭРБ, 60 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НФГЭРБ), 30 больных хроническим гастритом, не ассоциированным с ГЭРБ, и 20 практически здоровых человека. Обследованные больные поступали в стационар в различные сроки от начала обострения заболевания, в большинстве случаев — на высоте его клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвиле (Бельгия, 1997) и дополненной на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую систематизацию (1994).

Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования. Все больные обследованы в динамике: до лечения и спустя 2 месяца после проведения антикислотной или эрадикационной терапии.

Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных антител к P<sub>53</sub> (клон PC, Sigma, St. Louis, США, титр 1:1000). Для верификации эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, нейротензину и мелатонину, применяли моноклональные мышечные антитела к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, США, титр 1:2000), эндотелину-1, нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200) и поликлональную кроличью

антисыворотку против мелатонина (CID Research Inc., титр 1:250). Посчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при 320-кратном увеличении и цифровые данные пересчитывали на 1 кв. мм слизистой оболочки пищевода с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Клиническая картина ЭФГЭРБ, в основном, соответствовала современным представлениям, сложившимся в литературе: на первый план выступали болевой и диспепсический синдромы. Данные анамнеза свидетельствуют о большей продолжительности ГЭРБ в группе пациентов с ЭФГЭРБ в 57,5% наблюдений она составляла более 5 лет. Частота обострений у подавляющего большинства больных наблюдалась 2 раза в год и более, при этом у 40% пациентов обострения возникали в переходные сезонные периоды — весной и осенью.

У 30% пациентов ЭФГЭРБ сопутствовала стенокардия напряжения I–III функционального класса, у 25% — гипертоническая болезнь. У этих пациентов приступы стенокардии (15%) или нарушения ритма сердца (10%) нередко развивались на фоне эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса, что верифицировано на основании результатов зондовой рН-метрии и холтеровского ЭКГ-мониторирования

При характеристике эндоскопической картины в пищеводе следует отметить, что среди пациентов с ЭФГЭРБ 75% случаев степень эрозивного эзофагита была А-В, что соответствует легкой и средней степени течения эрозивного эзофагита. Степень С выявлена в 17,5% наблюдений и характеризовалась распространением эрозивного процесса не только по окружности пищевода, но и вверх, в его грудной отдел. Только у трех пациентов с осложненным течением ГЭРБ мы обнаружили эзофагит степени D, когда эрозии занимают более 75% площади окружности пищевода (табл. 1).

Таблица 1

**Классификационные критерии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Эндоскопические признаки Эзофагита	Больные эрозивным эзофагитом (n=40)	% к общему числу обследованных
Эрозии до 5 мм (степень А)	12	30
Эрозии более 5мм (степень В)	18	45
Эрозии площадью до 75% окружности пищевода (степень С)	7	17,5
Эрозии площадью более 75% окружности пищевода (степень D)	3	7,5

Результаты исследования рН в нижней части пищевода у больных с эзофагитом свидетельствуют об отсутствии значимых различий кислотности среди лиц с катаральной и ЭФ ГЭРБ. В связи

Таблица 2

**Компьютерный анализ микроскопических изображений клеточных маркеров в пищеводе человека у больных с неэрозивной формой рефлюксной болезни**

Группы обследованных	Кол-во NO-иммуно- позитивных клеток (на 1 мм <sup>2</sup> ) (M±m)	Оптическая плотность NO-иммуно- позитивных клеток (OptD)	Индекс проапоптозного фактора – Ip53 (%)	Кол-во эндотелин- иммунопозитивных клеток (на 1 мм <sup>2</sup> ) (M±m)	Оптическая плотность Эндотелин- иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во эндотелин- иммунопозитивных клеток (на 1 мм <sup>2</sup> ) (M±m)
НФГЭРБ (n=60)	58,3±5,1*	0,63±0,08*	17,6±1,2*	43,4±2,5*	0,66±0,07*	43±5
ЭФГЭРБ (n=40)	76,24,1**	0,870,05**	18,11,1*	57,43,0**	0,940,06**	
Здоровые (n=20)	44,5±3,4	0,42±0,02	12,8±0,9	32,6±3,1	038±0,05	32±6

\* — p<0,05 по отношению к группе здоровых, \*\* — p<0,05 по отношению к группе НФГЭРБ

с этим можно высказать предположение о том, что в генезе ГЭРБ имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность закисления — частота рефлюксов в течение суток.

Отличительной особенностью морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у лиц с ЭФГЭРБ явилось повреждение глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, что проявлялось отеком, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями эпителия (p<0,05). Нарушение слоистости эпителиального пласта, выраженная десквамация поверхностных слоев эпителия приводили к истончению эпителиального пласта с развитием эрозий. Выявленные нами в процессе исследования морфологические изменения в нижней части пищевода сочетались у всех пациентов с хроническим гастритом.

Активность гастрита по данным морфологических исследований у больных с ЭФГЭРБ была достоверно выше, чем при катаральной. Существенных различий по активности гастрита в сравниваемых возрастных группах больных эрозивной формой ГЭРБ выявлено не было.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной ГЭРБ позволили выявить присутствие *H. pylori* у пациентов с ЭФГЭРБ — в 84% случаев в желудке.

Степень бактериальной агрессии при ЭФГЭРБ строго коррелировала с выраженностью хеликобактерного гастрита. Так, у больных с эрозивным эзофагитом достоверно чаще выявлялась II и III степень обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Однако в 16–18,2% случаев при эрозивной форме ГЭРБ *H. pylori* ни в пищеводе, ни в желудке нами не выявлен. Следовательно, эндоскопически позитивную форму гастроэзофагеальной рефлюксной болезни можно разделить на два варианта — ассоциированную с хеликобактерной инфекцией и без нее.

Результаты иммуногистохимического, морфометрического анализов клеток пищевода и желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и проапоптозному фактору Ip<sub>53</sub>, у больных приведены в табл. 2, 3 (см. также рис. 1, 2).

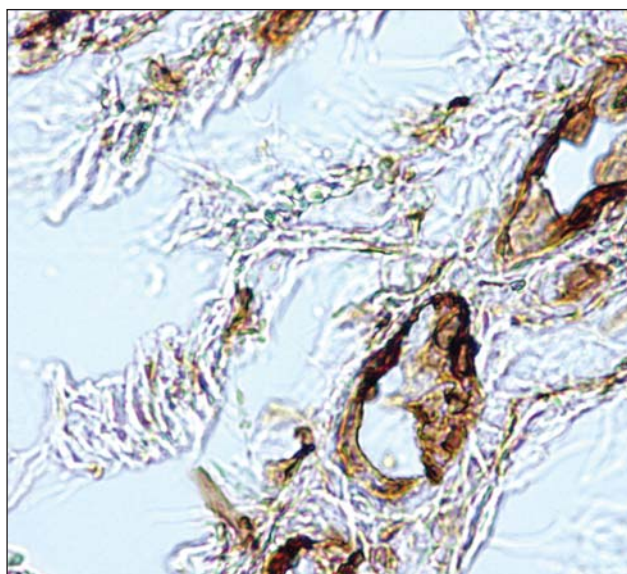
Обращает на себя внимание высокая концентрация эпителиальных клеток пищевода, секретирую-

Таблица 3

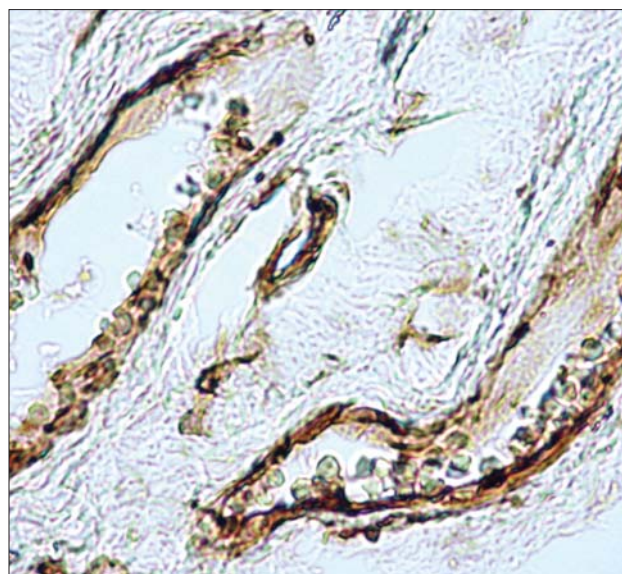
**Компьютерный анализ микроскопических изображений нейроэндокринных клеток в пищеводе человека при эрозивной форме ГЭРБ**

Группы обследованных	Кол-во МТ-иммунопозитивных клеток (на 1 мм <sup>2</sup> ) (M±m)	Оптическая плотность МТ-иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во нейротензиниммунопозитивных клеток (на 1 мм <sup>2</sup> ) (M±m)	Оптическая плотность нейротензиниммунопозитивных клеток (OptD)
ЭФГЭРБ (n=40)	27,4±1,3*	0,19±0,05*	26,5±1,9*	0,23±0,04*
Практически здоровые лица (n=20)	132,3±6,2	0,78±0,09	94,5±4,1	0,72±0,04

\* — p<0,05 по отношению к группе здоровых



**Рис. 1. Пищевод. Эрозивный эзофагит.**  
Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод; x400



**Рис. 2. Пищевод. Эрозивный эзофагит.**  
Эндотелин-иммунореактивные клетки в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод; x400

щих эндотелин-1 и NO-синтазу, и их чрезвычайно насыщенная электронно-оптическая плотность (табл. 2). В противоположность сказанному индекс проапоптозного фактора у лиц с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ практически был одинаков (рис. 3). На основании изложенного можно сделать вывод, что в генезе эрозивного эзофагита принимают участие одни и те же факторы, что и при формировании катаральной формы ГЭРБ. Однако при ЭФГЭРБ высокая концентрация повреждающих факторов (эндотелина-1 и NO-синтазы) сочетается с дефицитом факторов пролиферации, что и определяет трансформацию катарального эзофагита в эрозивный.

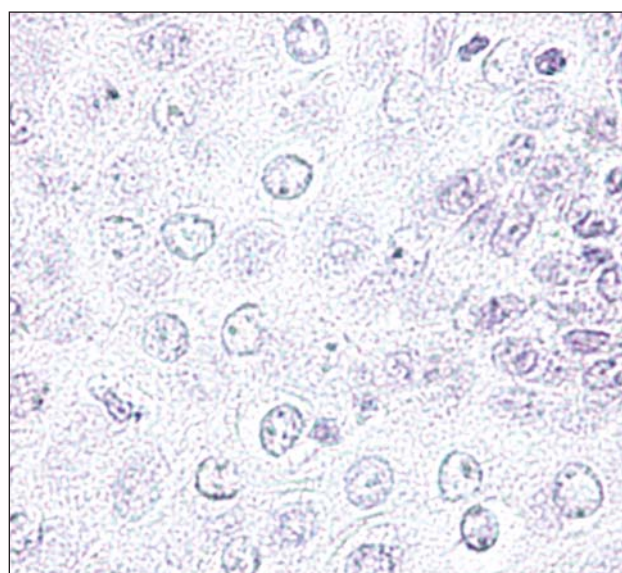
У больных эрозивной формой ГЭРБ нами отмечена прямая зависимость между числом клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и развитием рефлекторных приступов стенокардии ( $r=0,718$ ). Полученные результаты позволяют отнести гиперплазию клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1, к факторам риска не только рефлюксных нарушений с последующим развитием воспалительных и эрозивных изменений в пищеводе, но и к факторам риска развития синдрома взаимного отягощения при сочетании ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС).

Также отмечено, что в группе пациентов эрозивным эзофагитом глубина и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ( $r=0,646$ ).

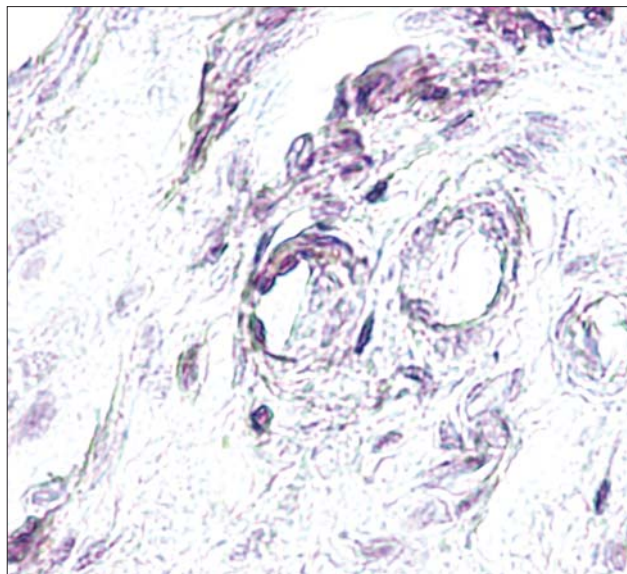
Таким образом, избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка, и, соответственно, гиперпродукция оксида азота, ведет к угнетению моторной деятельности пищеварительного тракта, способствуют

закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

В противоположность сказанному изучение числа эндокринных клеток пищевода, секретирующих мелатонин и нейротензин, и их электроннооптической плотности свидетельствует о тотальном дефиците данных клеточных элементов (табл. 3). В связи с этим с уверенностью можно высказать мнение, что данные клеточные элементы играют решающую роль в становлении данной формы рефлюксной болезни (рис. 4 и 5).

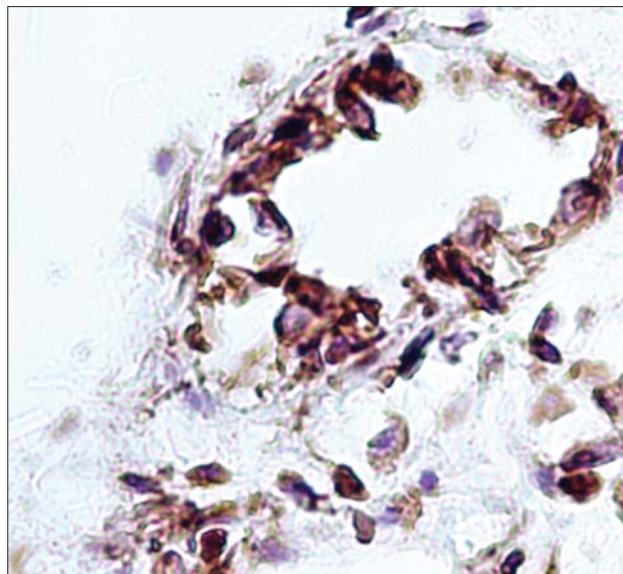


**Рис. 3. Пищевод. Эрозивный эзофагит.**  
Увеличение индекса p53 в железах слизистой оболочки. Иммуногистохимический метод; x400



**Рис. 4. Пищевод. Эрозивный эзофагит.**

Снижение оптической плотности иммуореактивности к нейротензину в слизистой оболочке. Иммуногистохимический метод; x400



**Рис. 5. Пищевод.**

Эрозивный эзофагит. Мелатонин-иммуореактивные клетки; x400

Известно, что мелатонин опосредует свои эффекты преимущественно гуморальным путем. Однако для него определены и другие пути, в частности, нейрогуморальный, аутокринный и паракринный, связанный с функцией гастроинтестинального эпителия, лимфоидной ткани, гладкой мускулатуры пищеварительной трубки [7, 8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что любые изменения его продукции способны привести к расстройству как собственно биологических ритмов организма между собой, так и ритмов организма с ритмами окружающей среды [9]. Возникшие при этом внутренние и внешние десинхронозы могут являться причинами различных патологических состояний и сопровождать заболевания внутренних органов и в, частности, заболеваний пищевода [8]. Следует отметить, что на синтез мелатонина отрицательное влияние оказывает геликобактерная инфекция, имеющая важное значение в становлении и прогрессировании ГЭРБ.

Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ обследованы нами в динамике лечения, которое проводилось при эндоскопическом контроле результатов. Все наблюдаемые пациенты получали принципиально одинаковую диету, соответствующую столу № 5. Медикаментозная терапия основывалась на общепринятой схеме, включающей ингибиторы протонной помпы, невсасывающиеся антациды и прокинетики [2]. При обнаружении в антральном отделе желудка проводили эрадикационную терапию, включавшую ингибитор протонной помпы — омепразол по 20 мг 2 раза в день и два антибактериальных препарата (кларитромицин 500 мг 2 раза в

сутки, амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней). Контроль эрадикации осуществляли через 4 недели после окончания терапии.

Эпителизация эрозий пищевода у больных ГЭРБ средней возрастной группы наступала через 17–25 дней, в среднем —  $21,82 \pm 1,37$  дней, в то время как у лиц молодого возраста заживления эрозивных дефектов пищевода наблюдалось в достоверно меньшие сроки — через 13–19 ( $16,58 \pm 1,25$  дней) ( $p < 0,01$ ).

При анализе факторов, влияющих на продолжительность заживления эрозий пищевода, у пациентов с эрозивным эзофагитом отмечена положительная корреляция между длительностью эпителизации эрозий пищевода и числом клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу ( $r=0,587$ ). В группе пациентов ЭФГЭРБ длительность эпителизации эрозий пищевода коррелировала с числом клеток и желудка и пищевода, продуцирующих NO-синтазу ( $r=0,618$  и  $0,687$ ). Очевидно, гиперпродукция патологической NO-синтазы в пищеводе при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Резюмируя все изложенное, можно высказать мнение о тесной патогенетической связи во временном аспекте между катаральной и эрозивной формами ГЭРБ. При эрозивной форме ГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушение нейрогуморальной регуляции и патологическое кислотообразование, истощающие компенсаторные возможности организма. Это при-



водит к более выраженному повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений.

ГЭРБ формируется на фоне значительных структурных нарушений в желудке, при условии значительных атрофических и воспалительных изменений со стороны его слизистой оболочки. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера — ведущую причину ГЭРБ.

Для ГЭРБ типично нарушение количественной характеристики и функциональной активности клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу. При этом ГЭРБ характеризуется гиперплазией клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, и их электронно-оптической плотности как в слизистой оболочке желудка, так и в пищеводе.

Эрозивная форма ГЭРБ имеет как общие механизмы патогенезе с НФГЭРБ, так и частные, отличающие ее от катарального эзофагита. Так, эрозивная форма ГЭРБ формируется на фоне тотальной гиперплазии эпителиальных клеток пищевода, секретирующих эндотелин-1 и NO - синтазу, чрезвычайно высокой их электронно-оптической плотности при низком содержании эпителиальных клеток, продуцирующих мелатонин и нейротензин и относительном дефиците факторов пролиферации (проапоптозного индекса). Это дает основание высказать мнение о высокой возможности прогнозирования трансформации катаральных изменений в пищеводе в эрозивные на основании изучения основных маркеров диффузной эндокринной системы и показателей пролиферации.

## ВЫВОДЫ

1. ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным или вторичным дефектом регуляции моторики ЖКТ. Развитие ГЭРБ у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гиперплазии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, и гипоплазии эпителиоцитов, секретирующих нейротензин и мелатонин. Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в слизистой оболочке пищевода, на фоне дефицита эпителиоцитов, продуцирующих нейротензин, создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и

рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе.

2. Эрозивная и неэрозивная форма ГЭРБ имеют одни и те же патогенетические варианты, но имеющие существенные количественные различия в параметрах диффузной нейроэндокринной системы и показателях клеточного обновления эпителиоцитов верхнего этажа пищеварительного тракта.

3. Относительный дефицит индикаторов пролиферации обуславливает возникновение и прогрессирование эрозивно-язвенных поражений в верхнем этаже пищеварительного тракта.

## Список литературы

1. Гастроэнтерология. Болезни взрослых / Под общей ред. Лазебника Л.Б., Щербакова П.Л. — М., 2011. — 512 с.
2. *Ивашкин В.Т.* Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., — 2005. — 30 с.
3. *Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D.* Inflammation and esophageal carcinogenesis // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 9. — № 4. — P. 334–342.
4. *Storr M.* Therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2011. — Bd. 34(12). — P. 446–454.
5. *Маев И.В.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* — 2005. — № 5. — С. 55–56.
6. *Richter J.E.* Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: Acid, weak acid and bile // *Am. J. Med. Sc.* — 2009. — Vol. 8. — P. 63–69.
7. *Осадчук М.А., Калинин. А.В., Липатова Т.Е.* и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2007. — Т. 17. — № 3. — С. 35–39.
8. *Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М.* Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* — 2011. — № 2. — С. 30–36.
9. *Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М.* Практическая гастроэнтерология. — М., 2010. — 480 с.

**Е.С. Акарачкова,**  
к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории  
патологии вегетативной нервной системы  
Научно-исследовательского центра Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**А.Р. Артеменко,**  
д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории  
патологии вегетативной нервной системы  
Научно-исследовательского центра Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**E.S. Akarachkova,**  
PhD, senior researcher of the Laboratory of pathology  
of autonomic nervous system of the Research Centre  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**A.R. Artemenko,**  
MD, senior researcher of the Laboratory of pathology  
of autonomic nervous system of the Research Centre  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## МАГНИЙ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ МИГРЕНИ

## MAGNESIUM IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF MIGRAINE

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ада Равильевна Артеменко, ведущий научный сотрудник Лаборатории патологии вегетативной нервной системы

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11., стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–69–97

E-mail: kgv2006@yandex.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** Магний — внутриклеточный катион — имеет важное значение при многих патологических процессах, в том числе и в патогенезе мигрени. Дефицит магния у пациентов с мигренью может развиться как вследствие генетической неспособности усваивать магний, так и чрезмерных его потерь при стрессах, из-за низкого алиментарного потребления и ряда других причин. При мигрени дефицит магния способствует изменению активности NMDA-рецепторов, распространению корковой депрессии, гиперагрегации тромбоцитов, влияет на функции серотониновых рецепторов и метаболизм многих нейромедиаторов. Внутривенные и пероральные магниесодержащие препараты показывают высокую эффективность в лечении и профилактике мигрени.

**Annotation.** Magnesium — intracellular cation — is important in many pathological processes including the pathogenesis of migraine. Magnesium deficiency in patients with migraine may be developed as a result of genetic inability to absorb magnesium and its excessive loss with stress because of low nutritional intake and a number of other reasons. Migraine magnesium deficiency contributes in changing the activity of NMDA-receptors, distribution of cortical depression hyperaggregation platelets, affects the function of serotonin receptors and metabolism of many neurotransmitters. Intravenous magnesium-containing drugs show high efficacy in the treatment and prevention of migraine.

**Ключевые слова.** Мигрень, магний, дефицит магния, NMDA-рецептор, кальций-магниевый антагонизм.

**Key words.** Migraine, magnesium, magnesium deficiency, NMDA-receptor, calcium-magnesium antagonism.

Дефицит ионов  $Mg^{2+}$  рассматривается как один из патогенетических механизмов нескольких типов головной боли, включая головную боль напряжения, кластерную и посттравматическую головную боль, а также мигрень [1–3]. У большинства пациентов с мигренью с аурой и без ауры и в приступе, и в межприступном периоде имеет место системный дефицит магния. Установлено, что чем ниже уровень магния в крови, тем чаще мигренозные приступы [4].

У пациентов с мигренью содержание  $Mg^{2+}$  снижено в крови, слюне, эритроцитах, моноцитах, лимфоцитах, цереброспинальной жидкости и головном мозге [5]; в жидкостных средах на 30% и более [6–7], в клетках и тканях — на 40–60% [8].

Клеточный дефицит  $Mg^{2+}$  приводит к активации  $Ca^{2+}$ -зависимого воспалительного каскада с неконтрольным выделением субстанции P и оксида азота (NO); вызывает спазм церебральных сосудов,

повышение агрегации тромбоцитов и тем самым усиливает вазоактивное действие серотонина и уменьшает влияние простаглин-опосредованной релаксации гладкой мускулатуры сосудов [3, 8].

Ионы  $Mg^{2+}$  являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ . Снижение ионизированного  $Mg^{2+}$  в головном мозге приводит к росту  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  отношения с последующей избыточной гипервозбудимостью клеток, а также способствует повышению чувствительности NMDA-рецепторов к глутамату [9]. При дефиците  $Mg^{2+}$  рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов  $Ca^{2+}$  в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтоксичности [10–12].

Высокие уровни стресса, нерациональная диета и употребление значительного количества искусственных продуктов у большинства людей создали проблему хронического дефицита магния [13]. У 16–43% россиян имеет место дефицит данного микроэлемента [11]. Достаточно часто в ежедневной рутинной практике врача невролога встречаются пациенты с дефицитом магния, требующего фармакологической коррекции [14].

Дефицит магния способствует распространению корковой депрессии, индуцирует спазм церебральных сосудов, гиперагрегацию тромбоцитов, влияет на функции серотониновых рецепторов, синтез и высвобождение различных медиаторов [3].

Однако дефицит  $Mg^{2+}$  не просто диагностировать как по клиническим признакам, так и анализу крови. По рекомендациям ВОЗ (2002) норма содержания магния в сыворотке крови у взрослых — 0,75–1,26 ммоль/л [15] при том, что кровь должна быть отцентрифугирована не позднее 2 ч после забора при условии отделения плазмы от форменных элементов крови. Если это условие не соблюдается  $Mg^{2+}$  выходит из эритроцитов в плазму, что имитирует повышенный показатель содержания  $Mg^{2+}$ . Еще один немаловажный факт: при дефиците  $Mg^{2+}$  может высвобождаться из депо костей, тем самым предотвращается первоначальное снижение концентрации магния в сыворотке крови и, следовательно, нормомагниемия не исключает возможного его дефицита. В свою очередь, наличие дефицита магния в крови будет отражать истощение запасов депо [16].

Более достоверные результаты можно получить при сравнении содержания магния в крови и его экскреции с суточной мочой до и после проведения нагрузочных тестов, например с лактатом магния (3000 мг в сутки, разделенные на три приема). Как показывают исследования, на фоне такой нагрузки у пациентов с мигренью отмечается достоверное увеличение содержания  $Mg^{2+}$  в крови (с  $0,80 \pm 0,04$  ммоль/л до  $0,86 \pm 0,7$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), однако уро-

вень его суточной экскреции значительно ниже, чем у здоровых людей ( $p = 0,001$ ). В норме уровень экскреции  $Mg^{2+}$  составляет в среднем  $3,99 \pm 1,51$  ммоль/сутки, после нагрузки лактатом магния —  $5,90 \pm 1,63$  ммоль/сутки ( $p < 0,001$ ). В тоже время у пациентов с мигренью исходный уровень экскреции магния составляет в среднем  $3,18 \pm 1,18$  ммоль/сутки, после нагрузки —  $4,14 \pm 1,33$  ммоль/сутки ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие системного дефицита магния у пациентов [5].

Учитывая клиничко-лабораторные особенности диагностики дефицита магния, для оценки его содержания в организме и подбора рациональной терапии рекомендованы скрининг-методы оценки (например, мониторинг содержания в волосах) [8].

Развиться дефицит магния у пациента, страдающего мигренью, может вследствие генетической неспособности усваивать магний, генетических повреждений трансмембранного транспорта и внутриклеточной регуляции магниевого обмена, избыточной потери почками, низкого содержания в потребляемой пище, а также целого ряда других причин, к которым относятся курение, употребление алкоголя, стресс [3, 17]. Физическое перенапряжение и гиподинамия, воздействие высоких температур и избыточное потоотделение (жаркий климат, горячие цеха, регулярное посещение парной бани), гиперкатехоламинемия при стрессе, гормональная контрацепция приводят к активному выходу ионов  $Mg^{2+}$  из клетки, что способствует возникновению магниевого дефицита. У женщин значительно выше вероятность развития дефицита магния, чем у мужчин. Половой диморфизм распространенности мигрени с преобладанием у женщин ассоциирован с половыми гормонами, колебания которых в свою очередь обуславливают снижение содержания магния в организме [8].

У пациентов с мигренью магнийсодержащие препараты рекомендованы к применению как для лечения приступа мигрени, так и в качестве средства профилактики.

В ургентной неврологии для купирования приступа острой мигрени с аурой и в качестве адьювантной терапии приступа мигрени без ауры на протяжении многих десятилетий остается внутривенное введение 2 г сульфата магния в 20 мл физиологического 0,9% раствора, эффективность и безопасность которого подтверждена в многочисленных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [18–22].

Опираясь на данные, что дефицит магния может присутствовать более чем у половины пациентов с мигренью и что рутинные анализы крови не являются истинным показателем магниевого статуса, эмпирическая терапия пероральными магнийсодержащими препаратами рекомендована у всех пациентов с мигренью [3, 23]. Цитрат магния

в дозе 600 мг/сут входит в перечень средств для профилактического лечения мигрени (доказательный уровень «B») наряду с габапентином, напроксеном, кандесартаном, атенололом, флуоксетином, рибофлавином, коэнзимом Q10 и др. [23–26].

В настоящее время доказано, что наибольшая биодоступность характерна не для неорганических солей (например, оксид магния), а для биоорганических соединений магния (цитрат, пидолат, лактат, оротат), среди которых лидирует цитрат магния, обладающий самой высокой биодоступностью и располагающий самой мощной многолетней (начиная с 1970 года) доказательной базой. Биодоступность цитрата магния составляет 35–38%, в то время как биодоступность неорганических солей магния не превышает 5% (гидроксид магния) [27–29]. Высокая биодоступность цитрата магния подтверждается результатами клинико-фармакологических исследований. У здоровых добровольцев увеличение количества магния после нагрузки в 25 ммоль магния была значительно выше в случае применения цитрата магния, чем оксида магния ( $p < 0,05$ ) [30].

В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки ЖКТ и характеризуется гораздо лучшей переносимостью [31]. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению  $Mg^{2+}$  при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния. В исследовании 46 здоровых добровольцев была проведена оценка биодоступности аминокислотного хелата магния, цитрата магния и оксида магния. Добровольцы принимали по 300 мг элементарного магния/сут однократно и/или в течение 60 дней. Оценивалось количество магния в суточной моче в динамике применения препаратов. Органические формы магния (цитрат и аминокислотный хелат) показали большую степень всасывания, чем оксид магния ( $p < 0,05$ ). При этом, цитрат магния привел к наибольшей средней концентрации сывороточного магния по сравнению с другими препаратами как после однократного приема ( $p < 0,05$ ), так и многократного приема ( $p < 0,01$ ). Многократный прием цитрата магния также приводил к наибольшему увеличению концентрации магния в слюне по сравнению с другими исследованными формами магния ( $p < 0,05$ ) [32].

Однако высокая биоусвояемость — далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортёрами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитра-

та — эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния [13]. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению кристаллообразования в моче. А высокая растворимость и слабощелочная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, мочи, суставной и других жидкостей организма [31].

Рекомендуемая доза цитрата магния для профилактического лечения составляет 600 мг/сутки, разделенные на 2–3 приема. Для достижения клинического эффекта препарат необходимо применять не менее 2–4 месяцев. Следует помнить об антагонизме магния, кальция, фосфора и железа и поэтому избегать одновременного приема препаратов или продуктов питания, содержащих данные микроэлементы.

Высокая эффективность профилактического лечения цитратом магния была продемонстрирована в двойном слепом, рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании у пациентов с мигренью без ауры. Эффект перорального приема 600 мг/сут цитрата магния оценивали клинически, а также с помощью зрительных вызванных потенциалов и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исходно и после 3-х месячного курса лечения. Результаты показали достоверное снижение частоты и тяжести приступов мигрени, а также амплитуды P1 зрительных вызванных потенциалов после лечения по отношению к исходным значениям. Значительно увеличился кортикальный кровоток в лобных, височных областях и в зоне островка. Полученные результаты демонстрируют положительное профилактическое влияние цитрата магния (600 мг/сут в течение 3 мес) как на сосудистые, так и на нейрогенные механизмы при мигрени [33].

Низкий уровень  $Mg^{2+}$  рассматривается как один из патогенетических механизмов менструальной формы мигрени [1–2]. Падение магния в сыворотке крови в овуляторную и лютеиновую фазы менструального цикла определяет увеличение соотношения  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ . Это предопределяет применение цитрата магния в терапии и профилактике предменструальной и катамениальной головной боли. Клинически эффект применения магния у данных лиц проявляется в снижении частоты боли [34–35].

Длительный прием магнийсодержащих препаратов признан одним из альтернативных способов превентивного лечения мигренозных головных болей у детей [36].

Учитывая ключевую роль ионов  $Mg^{2+}$  в реализации гипервозбудимости NMDA-рецепторов, в последние годы обсуждается включение магнийсодержащих препаратов в базовую терапию коморбидных при мигрени тревожных проявлений [37–39]. Де-

фицит магния индуцирует развитие патологической тревоги и дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при стрессе, что проявляется тревожным поведением и целым спектром сомато-вегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах [11, 40]. Включение цитрата магния в дозе 300–600 мг/сут, разделенные на 2-3 приема, скорректирует тканевой  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  ионный дисбаланс, что позволит стабилизировать мембраны NMDA-рецепторов и повысить стрессоустойчивость [17].

Важное значение у пациентов с мигренью приобретает профилактика дефицита магния, в том числе основанная на изменении образа питания. Частая причина дефицита магния – модификация пищевого статуса с использованием большого количества поваренной соли, в том числе и «скрытой» (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых резко снижено содержание магния и имеет место избыток кальция, фосфора, белка или жира (они существенно снижают поступление микроэлемента в организм из-за образования невсасывающихся комплексов магния), а также алкоголь, психостимуляторы и другие психоактивные вещества [3, 11].

Пациенту следует в первую очередь обеспечить поступление необходимого количества магния с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300–400 мг магния [11]. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Следует уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды во многих городах России неблагоприятно влияют на баланс магния, калия, кальция и других эссенциальных микроэлементов. В то же время, в природе существуют обогащенные магнием минеральные воды: Баталинская (1,5199 г/л); воды Донат, Словения (1,26 г/л); Пятигорск, Лысогорская скважина (0,647 г/л); воды курорта Кука, скважина № 27 (0,2315 г/л); крымский нарзан и кисловодские нарзаны [11].

Таким образом, исследование роли магния в патогенезе мигрени привели к необходимости повышения уровня информированности о том, что, во-первых, дефицит магния у большинства паци-

ентов не развивается за один день, а во-вторых, о важности достаточного потребления магния и его потенциальной терапевтической роли как при лечении приступа мигрени, так и в профилактическом лечении.

### Список литературы

1. *Goksel B.K. et al.* Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? // *Headache*. — 2006. — Vol. 46(1). — P. 40–45.
2. *Lodi R. et al.* Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache // *Brain Res. Bull.* — 2001. — Vol. 54(4). — P. 437–441.
3. *Mauskop A, Varughese J.* Why all migraine patients should be treated with magnesium // *J. Neural. Transm.* — 2012. — Vol. 119(5). — P. 575–579.
4. *Talebi M. et al.* Relation between serum magnesium level and migraine attacks // *Neurosciences*. — 2011. — Vol. 16(4). — P. 320–323.
5. *Trauninger A., Pfund Z., Koszegi T., Czopf J.* Oral magnesium load test in patients with migraine // *Headache*. — 2002. — Vol. 42(2). — P. 114–119.
6. *Gallai V. et al.* Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients // *Headache*. — 1992. — Vol. 32(3). — P. 132–135.
7. *Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., Arda J.* Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study // *Pan. Afr. Med. J.* — 2012. — Vol. 11. — P. 46.
8. *Dhillon K.S., Singh J., Lyall J.S.* A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine // *Med. Hypotheses*. — 2011. — Vol. 77(1). — P. 147–151.
9. *Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K.* Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70(3). — P. 153–164.
10. *Altura B.T., Altura B.M.* Role of excitatory amino acids in regulation of rat pial microvasculature // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 158–163.
11. *Громова О.А.* Магний и пиридоксин: основы знаний. — М., 2006. — 223 с.
12. *Chen Y.* Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization // *Curr. Pain Headache Rep.* — 2009. — Vol. 13(6). — P. 484–494.
13. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р.* Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. — 2010. — № 8. — Т. 8. — С. 35–38.
14. *Акарачкова Е.С., Вершинина С.В.* Дефицит магния у неврологических пациентов: миф или реальность? // *РМЖ*. — 2011. — № 15. — Т. 19. — С. 987–991.
15. *Hazardous chemicals in human and environmental health*. — WHO, 2002. — P. 312.
16. *Городецкий В.В., Талибов О.Б.* «Препараты магния в медицинской практике». (Малая энциклопедия магния). — М., 2003. — 44 с.

17. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — Вып. 111(5). — С. 56–59.
18. Corbo J., Esses D., Bijur P.E., Iannaccone R., Gallagher E.J. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache // *Ann. Emerg. Med.* — 2001. — Vol. 38(6). — P. 621–627.
19. Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J., Speciali J.G. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Cephalalgia*. — 2002. — Vol. 22(5). — P. 345–353.
20. Cete Y., Dora B., Ertan C., Ozdemir C., Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department // *Cephalalgia*. — 2005. — Vol. 25(3). — P. 199–204.
22. Guerrera M.P., Volpe S.L., Mao J.J. Therapeutic uses of magnesium // *Am. Fam. Physician*. — 2009. — Vol. 80(2). — P. 157–162.
23. Robertson C.E., Black D.F., Swanson J.W. Management of migraine headache in the emergency department // *Semin. Neurol.* — 2010. — Vol. 30(2). — P. 201–211.
24. Pringsheim T. et al. Canadian headache society prophylactic guidelines development group. Canadian headache society guideline for migraine prophylaxis // *Can. J. Neurol. Sc.* — 2012. — Vol. 39. — P. 1–59.
25. Silberstein S.D., Goadsby P.J. Migraine: preventive treatment. — *Cephalalgia*. — 2002. — Vol. 22. — P. 491–512.
26. Snow V., Weiss K., Wall E.M., Mottur-Pilson C. American academy of family physicians. American college of physicians. American society of internal medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 840–849.
27. Modi S., Lowder D.M. Medications for migraine prophylaxis // *Am. Fam. Physician*. — 2006. — Vol. 73(1). — P. 72–78.
28. Ranade V.V., Somberg J.C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans // *Am. J. Ther.* — 2001. — Vol. 8(5). — P. 345–357.
29. Sriboonlue P. et al. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2004. — Vol. 87(12). — P. 1506–1512.
30. Coudray C. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach // *Magnes Res.* — 2005. — Vol. 18(4). — P. 215–223.
31. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1990. — Vol. 9(1). — P. 48–55.
32. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // *Nova Science*. — 2009. — Vol. 250.
33. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study // *Magnes Res.* — 2003. — Vol. 16(3). — P. 183–191.
34. Köseoglu E., Talaslioglu A., Gönül A.S., Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura // *Magnes Res.* — 2008. — Vol. 21(2). — P. 101–108.
35. Li W., Zheng T., Altura B.M., Altura B.T. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence // *Brain Res Bull.* — 2001. — Vol. 54(1). — P. 83–89.
36. Mauskop A., Altura B.T., Altura B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine // *Headache*. — 2002. — Vol. 42(4). — P. 242–248.
37. Evers S. Alternatives to beta blockers in preventive migraine treatment // *Nervenarzt*. — 2008. — Vol. 79(10). — P. 1135–1143.
38. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review // *Nutr. J.* — 2010. — Vol. 9. — P. 42.
39. Abumaria N. et al. Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31(42). — P. 871–881.
40. Musante V., Summa M., Cunha R.A., Raiteri M., Pittaluga A. Pre-synaptic glycine GlyT1 transporter — NMDA receptor interaction: relevance to NMDA autoreceptor activation in the presence of Mg<sup>2+</sup> ions // *J. Neurochem.* — 2011. — Vol. 117(3). — P. 516–527.
41. Sartori S.B., Whittle N., Heizenauer A., Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment // *Neuropharmacology*. — 2012. — Vol. 62(1). — P. 304–312.

**А.Ю. Миронов,**  
д.м.н., профессор кафедры микробиологии,  
вирусологии и иммунологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**В.Г. Истратов,**  
д.м.н., старший научный сотрудник Института  
хирургии им. А.В. Вишневецкого

**Ю.Б. Терехова,**  
к.м.н., врач-дерматовенеролог  
кожно-венерологического диспансера г. Королева

**A.Yu. Mironov,**  
MD, prof. of the chair of microbiology, virology  
and immunology of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**V.G. Istratov,**  
MD, senior researcher of the Surgery Institute  
named after A.V. Vishnevsky

**Yu.B. Terehova,**  
PhD, physician-dermatovenereologist of Skin  
and venereal diseases dispensary of Korolyov

## ИННОВАЦИОННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА

## INNOVATIVE LABORATORY TECHNOLOGIES OF THE DIAGNOSTICS OF SYPHILIS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Юрьевич Миронов, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубешкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 629-71-19

E-mail: andy.60@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** Описано применения газовой хроматографии и масс-спектрометрии в лабораторной диагностике сифилиса. Приведены данные по индикации сифилитических поражений на основе определения молекулярных маркеров.

**Annotation.** The use of gas chromatography and mass spectrometry in the laboratory diagnostics of syphilis is described. The data of the indication of syphilitic lesions on the basis of identification of molecular markers are presented in this paper.

**Ключевые слова.** Молекулярные маркеры, газовая хроматография, масс-спектрометрия, сифилис.

**Key words.** Molecular markers, gas chromatography, mass-spectrometry, syphilis.

### ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, в начале XXI в. в мире зарегистрировано 12 млн. человек больных сифилисом. Смертность от сифилиса составляет 0,3%. В течение длительного времени заболеваемость сифилисом в развитых странах находилась под контролем, однако в последние годы наблюдается ее рост. Например, в США заболеваемость в течение 40 лет оставалась низким уровне, но с 2000 г. количество новых случаев прогрессивно увеличивается. Аналогичная ситуация наблюдается в Канаде и Европе. Большинство случаев сифилиса зарегистрировано у мужчин-гомосексуалистов, 75% которых инфицированы ВИЧ.

ВИЧ и сифилис вызывают особую озабоченность, так как у ВИЧ инфицированных пациентов, даже после полноценного лечения, нередко развивается нейросифилис [1]. В РФ увеличивается количество скрытых (43,2%), поздних (2,63%) и серорезистентных форм болезни (6%), нейросифилиса (5,5%), беременных женщин (5,5%) и детей (18%) больных сифилисом. В 4 раза увеличилось количество случаев нейросифилиса, продолжает регистрироваться третичный сифилис [1].

Причина резкого подъема заболеваемости сифилисом в последние годы до конца не изучена. Показана роль неблагоприятных демографических, социально-экономических факторов, а также ослабление

противоэпидемических мероприятий. Играет роль изменение структуры здравоохранения: увеличение доли частнопрактикующих врачей, оказывающих населению дерматовенерологические услуги, но не занимающихся противоэпидемической работой [1].

Чаще всего сифилисом заражаются люди в возрасте 20–29 лет. У мужчин сифилис, особенно первичный, регистрируется в 2–6 раз чаще, чем у женщин, что объясняется более ранним проявлением у них клиники заболевания и трудностями распознавания его у женщин [1].

Проблема ранней диагностики сифилиса и его органных поражений всегда стояла остро, поскольку в большинстве случаев сифилитический процесс в ЦНС не имеет четкой клинической симптоматики. Использование современных технологических и инструментальных разработок существенно расширяет возможности молекулярной диагностики. Молекулярная диагностика и прогноз течения сифилитической инфекции на основе современных технологий таких как газовая хроматография и масс-спектрометрия (ГХ-МС) биологического материала от больных сифилисом могут решить сложные задачи диагностики скрытых форм сифилиса и его органных поражений. Разработка современных недорогих, высокочувствительных и специфических методов лабораторной диагностики сифилиса является актуальной и имеет важное значение для медицины и практического здравоохранения.

Цель работы — разработка способа индикации молекулярных маркеров органных поражений при сифилитической инфекции на основе хромато-масс-спектрометрического анализа биологических жидкостей организма больного сифилисом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом ГХ-МС исследован биологический материал (кровь, ликвор, моча) от 152 больных сифилисом в возрасте от 15 до 60 лет (мужчин 45,5%, женщин — 55,5%).

ГХ-МС исследования периферической крови проведены у 145 больных, мочи — у 72 больных, ликвора — у 17 больных. Из 152 больных положительные серологические пробы (РПГА, РП, РИФ, ИФА) отмечены у 121 пациента, отрицательные — у 31 пациента.

Поражения нервной системы (нейросифилис) выявлены у 17 больных (11,2%); поражения мочеполовой системы (циститы, уретриты, пиелонефриты) — у 16 больных (10,5%); поражение кожи и слизистых оболочек — у 25 больных (16,3%).

В качестве контроля хроматографически исследованы биологические жидкости при других патологических состояниях: хирургический сепсис (27 больных), туберкулез (21 больной), эхинококкоз печени (15 больных).

Хроматографические исследования проводились

по разработанной схеме ГХ-МС анализа биологического материала больных сифилисом с переводом исследуемых соединений в ТМС-соединения и идентификации с помощью масс-селективного детектора [1, 2]. Использована ГХ-МС система Agilent 6890 MSD-5973 с масс-селективным детектором и идентификацией соединений с помощью химической станции Chem-Station.

Индикация активаторов «кооперативной чувствительности» микробов — лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора и родственных соединений проводилась с помощью ГХ-МС анализа с масс-селективным детектором (Agilent 6890 MSD-5973), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-селективным детектором и метода капиллярного электрофореза.

Для ГХ-МС исследований использован хроматограф HP-6890 с масс-селективным детектором MSD-5973. Линейный динамический диапазон определяемых концентраций для MSD модели 5973 позволяет для пикограммов образца получать масс-спектры, пригодные для библиотечного поиска. Идентификация соединений проводилась с помощью химической станции GS/MSD-Chem/Station, работающей в среде Microsoft Windows. Химическая станция обеспечивает полный автоматизированный контроль всех рабочих параметров системы ГХ серии HP-6890, включая электронный контроль потоков (EPC). В работе химической станции использовались стандартные форматы Analyticae Instrument Association (AIA), Open Data Base Connectivity (ODBC), формат Windows Metafile (WMF).

Масс-селективный детектор (MSD) модели 5973 позволяет идентифицировать и количественно определять все компоненты сложных биологических матриц. Он обеспечивает классические спектры электронного удара (ЕТ) в режиме полного сканирования и регистрации отдельных ионов.

Для максимального эффективного использования возможностей ГХ-МС системы HP-6890 / MSD-5973 предварительно проводили моделирование процесса идентификации органических соединений с помощью программы фирмы Resteck.

В сложных для идентификации химических соединений случаях (незнакомое химическое соединение или низкий уровень содержания вплоть до следовых количеств) использовали скрининговые масс-спектрометрические исследования с применением селективных ионов (2 или 3 ионов характеристических).

Для подготовки проб биологического материала использовали методы твердофазной экстракции с применением специальных предколонок и твердофазных картриджей фирмы Agilent.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ. Статистическая обработка данных клинико-лабораторных исследова-



ний проводилась с применением корреляционного, факторного и кластерного анализов по программе Гарвардского университета BMDP-2M для биомедицинских исследований. Использован пакет прикладных программ Excel версия 7,0. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента.

При корреляционном анализе использован коэффициент Юла, который высчитывался с помощью таблицы сопряженности, а также с помощью корреляционной матрицы программ биомедицинских исследований Гарвардского университета BMDP-2M. Величина коэффициента корреляции указывала на связь между факторами: от 0 до 0,3 — слабой силы, от 0,3 до 0,7 — средней силы, от 0,7 до 0,9 — сильную взаимозависимость, 1 — полную (функциональную) связь.

Для оценки диагностической значимости разработанных хроматографических критериев, использованы унифицированные критерии пригодности лабораторных тестов для диагностики определенной формы патологии, примененные R. Galen и S. Gambino (1975) и В.В. Меньшиковым (1982), основанные на решении теоремы Байеса (расчет вероятности распределения результатов исследования).

Диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая предсказуемость положительная (DP пол.), диагностическая предсказуемость отрицательная (DP отр.) рассчитывались следующим образом:

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП - ЛО} \times 100\%; ДС = \frac{ИО}{ИО - ЛП} \times 100\%;$$

$$DP_{пол} = \frac{ИП}{ИП - ЛП} \times 100\%;$$

$$DP_{отр} = \frac{ИО}{ИО - ЛО} \times 100\%,$$

где ИП — истина положительная, ИО — истина отрицательная, ЛО — логико-отрицательный результат, ЛП — логико-положительный результат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ГХ-МС позволяет с высокой степенью достоверности определить ранние признаки сифилитической инфекции и органных поражений в биологических жидкостях организма, наличие поражения органов и систем при отсутствии положительных серологических реакций и клинических проявлений болезни.

Поиск молекулярных маркеров сифилитической инфекции осуществлялся методом ГХ-МС [3]. Диагностические возможности ГХ-МС анализа использованы по трем направлениям:

- анализ биохимических изменений сыворотки крови больных с определением липидов, углеводов, аминокислот;
- поиск молекулярных маркеров органных поражений (ранние стадии заболевания), в том числе маркеров поражения нервной системы (головной мозг), почек и наружных покровов;
- поиск сигнальных соединений для реализации микробами «кооперативной чувствительности» — лактонов, хинолонов, фурановых эфиров.

Молекулярные маркеры сифилитической инфекции определяли в периферической крови больных, рассматривая сифилитическую инфекцию как проявление трепонемного сепсиса (сепсисоподобное состояние типично для проявления сифилитической инфекции с наличием возбудителя в крови и полиорганных поражений). Возможности ГХ-МС позволяют определять необходимые соединения в любой биологической жидкости организма. Они реализованы для исследования крови, мочи, ликвора.

В крови больных определяли липиды, углеводы, высшие жирные кислоты и их изомеры ( $C_{13:0}$  и изомеры  $C_{13:0}$ ;  $C_{14:0}$  и  $C_{15:0}$ ; изомеры  $C_{16:0}$  и  $C_{16:0}$ ;  $C_{17:0}$  и  $C_{18:0}$ ; изомеры  $C_{19:0}$  и  $C_{20:0}$ ;  $C_{20:0}$  и  $C_{21:0}$ ). Обнаружен холестерин и его эфиры, сквален. Среди углеводов присутствовали изомеры сахаров и ацетилированных сахаров — глюко-пираноза, манноза и манноза ацетат; сахароза, ацетил-сахароза и изомеры ацетил сахарозы, а также ацетилированные амины сахаров — N-ацетил-маннозамин и N-ацетил-глюкозамин.

Интересно обнаружение в крови сернистых соединений: L-метионин-сульфон — модифицированная аминокислота с сульфонильной группировкой; 1-1-сульфонил-бис (4-хлор) бензен с высокой токсичностью хлорированного остатка, ацетилированная 2-метил-S-пропановая кислота с тиогруппой и выраженным деструктивным действием, а также 4-4-дигидрокси-дифенилсульфон, N-N-бис-тетраметил-тиурам-дисульфид и бензен-метан-сульфонилхлорид в минимальных концентрациях. Уровень их содержания достаточно низок —  $0,02 \pm 0,003$  ммоль/л для минимальных значений и  $0,09 \pm 0,008$  ммоль/л для максимальных. Даже невысокое содержание сернистых метаболитов в крови больных обладает выраженным повреждающим действием, поскольку эти соединения имеют сродство к коллагену и способны повреждать ткани с развитием некроза и последующим распадом.

Важна идентификация в крови соединений, относящихся к «активаторам кооперативной чувствительности микробов» — бутиролактон; 2, 3, 6, 7-тетрагидро-1-N-5-N-бензохинолон, 2,2-бихинолин; N-N-диметил-метамин-тригидро-боран и 2-фуранил-2-пропиеновая кислота. Механизм реализации «кооперативной чувствительности» позволяет патогенным бактериям рационально использовать свой патогенный потенциал, определяя

системой *quorum sensing* момент включения генов патогенности только после достижения определенной плотности популяции, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса. Рассматривая сифилитическую инфекцию как септикоподобное состояние, мы использовали наличие активаторов «кооперативной чувствительности» в сыворотке крови для прогноза риска генерации инфекции.

При индикации молекулярных маркеров органических поражений использован опыт диагностики возможной локализации поражения при сепсисе с помощью ГХ-МС образцов крови больных [4–6]. Молекулярные маркеры органических поражений по данным ГХ-МС анализа биологических жидкостей организма больных представлены в табл. 1.

Таблица 1.

**Молекулярные маркеры органических поражений больных сифилисом**

Локализация поражения	Идентифицированные соединения	Содержание в биологических жидкостях больных (ммоль/л)
Почки	Уксусная	0,06–0,09
	1-1-бензодиокси-5-ол	0,05–0,07
	Пропионовая	0,06–0,09
	2-пропанамид	0,03–0,06
	Изомасляная	0,02–0,04
	1-4-дитозил-2,3-изопропил-b-трейтол	0,04–0,07
	Масляная	0,24–0,31
	Нитробензен	0,02–0,04
	Изовалериановая	0,03–0,07
	4-4-ацетамидо-2,2,6,6-тетраметил-пиперидино-1-оксил	0,05–0,08
	Валериановая	0,08–0,12
	Ацетамид-N-амноксиметил	0,04–0,07
	Капроновая	0,06–0,09
	Лауриновая	0,07–0,10
	2-метил-5-(1метил-этил)-фенол	0,11–0,15
	4-4-1-метил-этил-бутил-фенол	0,13–0,17
	Фенилуксусная	0,14–0,19
	Фенилпропионовая	0,19–0,23
	Головной мозг	Фосфорная кислота
D-галактоза		0,46–0,54
D-трентол (D-треоза и ее лактон)		0,51–0,63
Пировиноградная кислота		0,11–0,17
Метаболиты серотонина и его производных: индолуксусная кислота		0,07–0,11

Локализация поражения	Идентифицированные соединения	Содержание в биологических жидкостях больных (ммоль/л)
Головной мозг	Индолмасляная кислота	0,09–0,13
	α-глюкоза	1,03–1,19
	β-глюкоза	0,71–0,92
	D-манноза	0,56–0,63
	Рибоза	0,33–0,42
	N-ацетил-DL-триптофан	1,21–1,39
	4-ацетилморфолин	0,17–0,25
	индол уксусная кислота	0,08±0,009 – 0,12±0,007
	индолмасляная кислота	0,04±0,005 – 0,06±0,007
	N-ацетил-DL-триптофан	0,11±0,009 – 0,13±0,008
	4-ацетил-морфолин	0,07±0,008 – 0,09±0,005
	тиоморфолин	0,02±0,003 – 0,04±0,006

Исследования ликвора выявили глубокие обменные и функциональные изменения, в тканях головного мозга при развитии сифилитической инфекции. Обнаружение в ликворе предшественников и метаболитов окситриптомина позволяет делать вывод о существенных изменениях метаболической активности и функциональных способностей головного мозга. Следует обратить внимание на идентификацию естественных морфолиновых структур, обладающих сходными с опиатами частями структурной формы и действующими как транквилизаторы или естественные опиатоподобные структуры. Детекция тиоморфолина свидетельствует об опасности не только нарушения, но и разрушения определенных структур мозга, учитывая высокую токсичность данного соединения [7, 8].

В качестве контроля исследованы биологические жидкости больных с сепсисом (27 чел.), туберкулезом (21 чел.), эхинококкозом печени (15 чел.). Молекулярные маркеры характерные для органических поражений при сифилисе при других видах патологии не выявлены.

Содержание активаторов кооперативной чувствительности в периферической крови больных сепсисом в основном совпадало с содержанием этих соединений в крови больных сифилисом, за исключением некоторого повышения содержания фурановых эфиров. Это соответствует нашему представлению о септикоподобном течении сифилиса с генерализацией инфекции на фоне резкого снижения системы антиинфекционной резистентности с участием микробов разных видов.

Спектр липидов в периферической крови больных сепсисом отличался от спектра липидов в периферической крови больных сифилисом. У больных сепсисом суммарное содержание ЛЖК составило  $2,613 \pm 0,486$  ммоль/л, а «токсических метаболитов» —  $6,212 \pm 0,689$  ммоль/л. В сыворотке больных сифилисом определялось высокое содержание жирных кислот и их изомеров с нечетным числом углеродных атомов, отсутствующих в нормальной сыворотке крови.

Маркеры органических поражений в периферической крови больных сепсисом отличались от маркеров органических поражений у больных сифилисом. Это касалось церебротоксических метаболитов — ди- и полиаминов и ароматических аминов, как показателей обширного распада тканей при сепсисе и появлении интоксикационной энцефалопатии в отличие от углеводов периферической крови больных сифилисом, предшественников и метаболитов триптофана в ликворе больных сифилисом.

Высокое содержание фенолов, крезолов и ароматических жирных кислот в периферической крови больных сепсисом при воспалительном поражении почек соответствовало высокому уровню содержания указанных соединений в моче больных сифилисом при поражении почек и мочеполовых путей. Определяемые у больных сифилисом в моче с помощью селективного ГХ-МС анализа молекулярные маркеры отсутствовали у больных сепсисом.

У больных туберкулезом в периферической крови методом ГХ-МС обнаруживались микоцирози-

новые кислоты и туберкулостеариновая кислота, которые не определялись у больных сифилисом.

У больных с эхинококкозом типичным являлось обнаружение метаболитов фарнезола-2-цис, 6-транс-фарнезола и 2-транс, 6-транс-фарнезола, а так же оболочечные метаболиты типа изомеров лейцина и изолейцина, что отсутствовало у больных сифилисом.

Прослежено распределение основных метаболитов по величине удельного веса (факторный анализ). Первые шесть мест заняли метаболиты серотонина и триптофана, ацетилморфолин в ликворе, лактоны и сернистые соединения в моче и крови. В первой десятке — фенолы и амиды в моче, хинолоны и изомеры сахаров в ликворе.

Проведено распределение основных групп метаболитов по уровням — молекулярные маркеры высокого, среднего и низкого уровня приоритетности. Критериями распределения избраны величины удельного веса хроматографических тестов на основании факторного анализа, их сопоставимость с клиническими результатами и сведения по диагностической эффективности распределения данных.

К молекулярным маркерам высокого уровня приоритетности (метаболиты I уровня) отнесены: активаторы кооперативной чувствительности — лактоны; ацетилморфолин в ликворе; метаболиты триптофана в ликворе; метаболиты серотонина в ликворе; сернистые соединения в крови; активаторы кооперативной чувствительности; фенолы в моче; амиды в моче.

Таблица 2.

Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров сифилиса (в %)

ГХ-МС показатели		Диагностическая эффективность (%)				
		ДЧ	ДС	ДПпол.	ДПотр.	
Индикация активаторов «кооперативной чувствительности» микробов	Лактоны (бутиролактон)	95,9	44,4	88,9	44,4	
	Хинолоны (2,3,6,7-тетрагидро-1-н-5-н-бензохинолон)	94,5	61,6	80,9	25,0	
	Фурановые эфиры бора (N-N-диметил-метаминдигидроборан и 2-фуранил-2пропиеновая кислота)	96,7	50,0	88,1	60,0	
Биохимические изменения сыворотки крови	Сернистые соединения	88,2	80,0	94,1	60,0	
	Липиды	93,3	50,0	80,0	83,3	
	Углеводы	69,2	75,0	61,5	33,3	
Индикация молекулярных маркеров органических поражений	Головной мозг	Метаболиты серотонина (индолуксусная и индолмасляная кислоты)	75,0	25,0	62,5	50,0
		Метаболиты триптофана (ацелированные формы триптофана)	88,8	60,0	77,7	80,0
		Ацетилморфолин	80,0	75,0	90,0	50,0
		Изомеры сахаров в ликворе	85,7	20,0	43,2	80,0
	Почки	Сернистые соединения в моче	75,0	50,0	75,0	50,0
		Фенолы и амиды в моче	88,8	80,0	88,8	80,0
		Фенилкарбоновые кислоты в моче	71,4	25,0	57,1	50,0
		ЛЖК в моче	66,6	45,3	33,6	41,2

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров высокого уровня приоритетности составляла по ДЧ — от 55,9% до 96,7%; по ДР пол. — от 62,5% до 94,1%. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 72,7% до 96,9%, уровень удельного веса — от 0,744 до 0,903 (с 1 по 11 место).

К молекулярным маркерам среднего уровня приоритетности (метаболиты II уровня) отнесены: активаторы кооперативной чувствительности — хинолоны; липиды сыворотки крови; сернистые соединения в моче.

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров среднего уровня приоритетности составляла: по ДЧ от 75,0% до 94,5%; по ДР пол. от 75,0% до 80,9%.

Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 75,0 до 83,9%; уровень удельного веса (по данным факторного анализа) — от 0,611 до 0,819 (6–14 места).

К молекулярным маркерам низкого уровня приоритетности (метаболиты III уровня) отнесены: фенилкарбоновые кислоты в моче; углеводы сыворотки крови; изомеры сахаров в ликворе; ЛЖК в моче.

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров низкого уровня приоритетности составила: ДЧ — от 66,6 до 85,7%; ДР пол. — от 33,6 до 80,0%. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 50,0 до 72,2%. Величина удельного веса (по данным факторного анализа) составила от 0,605 до 0,756 (10–15 места). Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров сифилиса (в %) представлены в табл. 2.

Предложенные молекулярные маркеры сифилитической инфекции и органических поражений при сифилисе легли в основу «Способа лабораторной диагностики изменений центральной нервной системы при сифилисе» и «Способа лабораторной диагностики инфекционной патологии почек при сифилисе» [9, 10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ликворе больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения ЦНС: D-галактоза, D-трентол, пировиноградная кислота; метаболиты серотонина и его производных — индолуксусная и индолмасляная кислоты; изомеры глюкозы —  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкоза, D-манноза, рибоза, N-ацетил-DL-триптофан (ацетилированная форма предшественников серотонина), 4-ацетилморфолин (ацетилированная форма гетероциклического амина), являющиеся продуктами деградации наиболее активных субстратов ЦНС — фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина. В моче

больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения почек: уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, капроновая, лауриловая жирные кислоты; ароматические жирные кислоты — фенилуксусная и фенилпропионовая, 1-1-бензодиокси-5-ол, 2-пропанамид; 1-4-дитозил-2, 3-изопропил-*b*-трейтол; нитробензен; 4-4-ацетомидо-2, 2, 6, 6-тетрометил-пиперадино-1-оксил; ацетамид-N-аминооксиметил, 2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол, 4-4-1-метилэтил-бутил-фенол, являющиеся продуктами нарушенного метаболизма углеводов и аминокислот при развитии вторичной инфекции мочеполовой сферы. В крови больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения кожных покровов и слизистых оболочек: сернистые соединения, обладающие высокой токсичностью и тропизмом к коллагену, что и обуславливает поражение кожи и подкожной клетчатки. В крови больных сифилисом присутствуют активаторы «кооперативной чувствительности» микробов и родственные соединения: бутиролактон, 2, 3, 6, 7-тетрагидро-1-Н-5-Н-бензохинолон, N-N-диметил-метамин-тригидро-боран, 2,2-бихинолин и 2-фуранил-2-пропионовая кислота. Хроматографические характеристики биологических жидкостей больных сифилисом существенно отличаются от биологических жидкостей при других инфекционных и паразитарных заболеваниях (туберкулез, хирургический сепсис, эхинококкоз). Лабораторные диагностические критерии ГХ-МС индикации молекулярных маркеров органических поражений имеют высокий уровень диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической предсказуемости положительной и отрицательной. Определена значимость молекулярных маркеров: I группа — метаболиты высокого уровня приоритетности — лактоны, ацетилморфолин, метаболиты триптофана и серотонина в ликворе, сернистые соединения в крови, фурановые эфиры бора, фенолы и амиды в моче; II группа — метаболиты среднего уровня приоритетности — хинолоны, липиды сыворотки крови, сернистые соединения в моче; III группа — метаболиты низкого уровня приоритетности — фенилкарбоновые кислоты и ЛЖК в моче, углеводы сыворотки крови, изомеры сахаров в ликворе.

## Список литературы

1. Миронов А.Ю., Терехова Ю.Б. Современные методы диагностики сифилиса // *Consilium medicum. Дерматология*. — 2007. — № 1. — С. 34–40.
2. Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Воробьев А.А. и др. Индикация молекулярных маркеров *Treponema pallidum* в лабораторной диагностике сифилиса // *Молекулярная медицина*. — 2005. — № 4. — С. 58–63.

3. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А., Терехова Ю.Б.* Индикация молекулярных маркеров *Treponema pallidum* // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 9. — С. 60.
4. *Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* Оценка диагностических критериев сифилитической инфекции методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии // Вестник РАМН. — 2005. — № 2. — С. 22–26.
5. *Истратов В.Г., Миронов А.Ю., Осман К.А.* Хроматографические аспекты люэтической инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 9. — С. 65.
6. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Воробьев А.А., Осман К.А.* Газовая хроматография и масс-спектрометрия в лабораторной диагностике сифилиса // Тез. докл. I международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность». — М., 2004. — С. 133–135.
7. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Терехова Ю.Б.* и др. Инновационные технологии лабораторной диагностики нейросифилиса // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 9. — С. 54.
8. *Терехова Ю.Б., Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* Индикация молекулярных маркеров нейросифилиса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2007. — № 2. — С. 59–66.
9. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* и др. Способ диагностики изменений центральной нервной системы при сифилисе // Патент РФ от 29.10.2006. — № 2315303.
10. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Терехова Ю.Б.* и др. Способ диагностики инфекционной патологии почек при сифилисе // Патент РФ от 29.10.2006. — № 2327165.

**В.Г. Акимкин,**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой  
дезинфектологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**С.И. Коротченко,**  
к.м.н., начальник отдела по вопросам биологической  
безопасности и профилактики инфекционных  
заболеваний Министерство здравоохранения  
и социального развития Российской Федерации

**А.В. Алимов,**  
главный государственный санитарный врач  
Приволжско-Уральского военного округа

**В.А. Шевцов,**  
к.м.н., заведующий лабораторией кишечных вирусных  
инфекций и молекулярной биологии Государственного  
научно-исследовательского института  
стандартизации и контроля медицинских  
биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича

**V.G. Akimkin,**  
MD, prof., head of the chair of disinfectology  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**S.I. Korotchenko,**  
PhD, head of the Department of biological safety  
and prevention of infectious diseases  
of the Ministry of health and social development  
of Russia

**A.V. Alimov,**  
chief state sanitary doctor of Volga-Urals  
military district

**V.A. Shevtsov,**  
PhD, head of the Laboratory of intestinal virus  
infections and molecular biology of the  
State Research Institute of standartization  
and control of medical biological drugs

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА А В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ «ГЕП-А-ИН-ВАК»

## THE EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF VACCINATION OF HEPATITIS A IN ORGANIZED GROUPS OF MILITARY PERSONNEL. IMMUNOLOGICALLY EFFECTIVE DOMESTIC VACCINE «HEP-IN-A-VAC»

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Василий Геннадьевич Акимкин, заведующий кафедрой дезинфектологии

Адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 18

Телефон: 8 (495) 332-01-19

E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** С 2004 г. заболеваемость гепатитом А военнослужащих по призыву сократилась более чем в 70 раз, что обусловлено прежде всего вакцинопрофилактикой. В статье дана характеристика поэтапной стратегии специфической профилактики гепатита А. Проведен сравнительный анализ иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной (ГЕП-А-ин-ВАК) и зарубежных вакцин. Показаны низкая реактогенность и достаточно высокая иммуногенность усовершенствованной вакцины ГЕП-А-ин-ВАК.

**Annotation.** Since 2004 the incidence of hepatitis A of conscripts declined by more than 70 times, which happened primarily due to vaccination. The paper under review presents the characteristics of a phased strategy of specific prevention of hepatitis A, provides the comparative analysis of the immunological and epidemiological effectiveness of domestic (HEP-A-in-VAC) and foreign vaccines. Showing low reactogenicity and immunogenicity of an improved high enough vaccine HEP-A-in-VAC.

**Ключевые слова.** Гепатит А, вакцинопрофилактика, иммунологическая и эпидемиологическая эффективность, ГЕП-А-ин-ВАК.

**Key words.** Hepatitis A, vaccination, immunological and epidemiological efficacy, HEP-A-in-VAC.

На протяжении последних семи лет (2004–2010 гг.) в динамике заболеваемости гепатитом А (ГА) личного состава Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС) произошли значительные позитивные изменения. В анализируемый период отмечено снижение уровня заболеваемости военнослужащих по призыву более чем в 70 раз, что обусловлено, прежде всего, успешной реализацией в ВС программы иммунопрофилактики. Данная категория военнослужащих рассматривается как индикаторная группа эпидемиологического благополучия войск неслучайно, так как охватывает максимальный перечень особенностей, присущих организованным воинским коллективам. Следует отметить, что уровни заболеваемости военнослужащих по призыву ГА в последние три года анализируемого периода впервые после начала афганской кампании (декабрь 1979 г.) были ниже показателей заболеваемости населения Российской Федерации и составили в 2008, 2009 и 2010 гг. соответственно 0,041‰, 0,037‰ и 0,055‰ (для сравнения заболеваемость населения Российской Федерации в эти годы, соответственно, 0,081‰, 0,073‰ и 0,063‰) (рис.) [1–3].

Различия могут быть еще более выраженными при сравнении армейских показателей с данными заболеваемости в возрастной группе населения

18–27 лет. Это обусловлено отмечаемой по всем федеральным округам России тенденцией смещения заболеваемости населения ГА от детей в более старшие (20–29 лет) возрастные группы [4].

Взаимосвязь столь значимого снижения уровня заболеваемости военнослужащих ГА и проводимой в войсках (силах) иммунопрофилактики не вызывает сомнения, поскольку условия жизни и быта личного состава в период 2004–2010 гг. не претерпели существенных изменений. Это, прежде всего, относится к организации водоснабжения как ведущего фактора, оказывающего влияние на эпидемический процесс ГА. В указанный промежуток времени количество военных городков, где имелись проблемы с водоснабжением, оставалось стабильным из года в год. В 2008–2010 гг. ухудшились и другие показатели, характеризующие условия жизни и быта личного состава, значимые для оценки риска заболевания ГА (санитарное состояние объектов питания воинских частей, условия размещения и т.д.). Данная ситуация обусловлена резким увеличением численности призываемых контингентов (в 1,8–2,5 раза) при прежних возможностях объектов жизнеобеспечения военнослужащих.

Не следует сбрасывать со счетов и такой фактор, как расширение географии применения ВС, в том

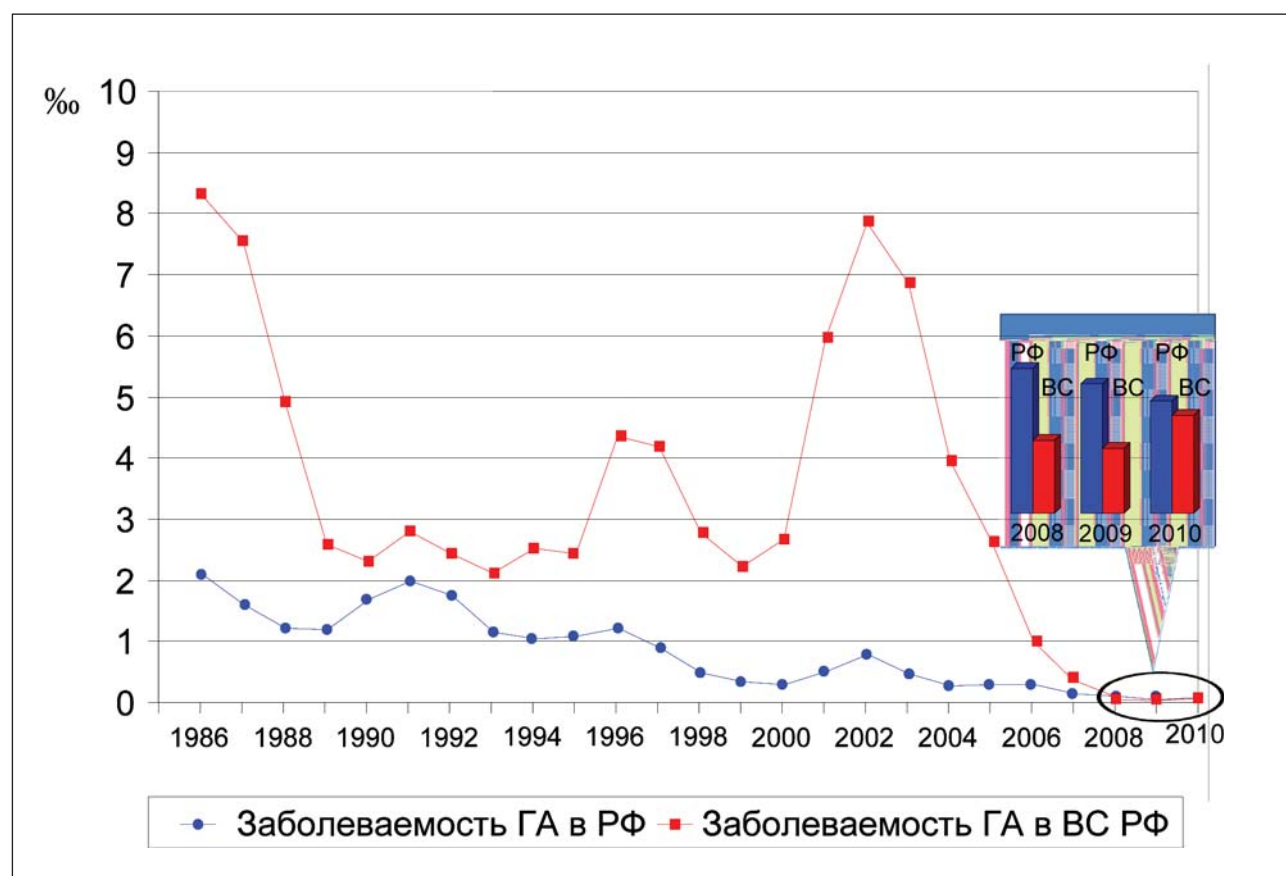


Рис. Многолетняя динамика заболеваемости ГА военнослужащих и населения РФ в 1986–2010 гг.

числе на эндемичных по ГА территориях (Южная Осетия, Абхазия, районы учений на территориях стран, входящих в ОДКБ и ШОС, дальние походы кораблей ВМФ).

Помимо вышеуказанных факторов существенно увеличивают риск распространения ГА среди личного состава ВС ряд негативных общероссийских тенденций [5]:

- снижение уровня коллективного иммунитета;
- высокая миграция населения, как в пределах России, так и между странами;
- частое возникновение вспышек ГА, в разных регионах России с большим числом пострадавших, преимущественно водного характера;
- наличие недостатков в санитарном благоустройстве мест проживания населения — прежде всего в качестве водоснабжения;
- крайне выраженная неравномерность (мозаичность) заболеваемости ГА на территории Российской Федерации (например, по данным за 2009 г. заболеваемость населения Рязанской области составила 38,60 на 100 тыс. населения, в то же время Орловской обл. — 0,97 и т.д.) и охвата вакцинацией населения (по данным за 2009 г., от десятков тысяч привитых в ряде субъектов страны до полного отсутствия прививок в 13 субъектах).

Таким образом, проблема ГА для ВС в современных условиях не утратила своей остроты, и решение ее в сложившейся обстановке представляется возможным только за счет иммунопрофилактики.

Выдающийся отечественный гепатолог В.М. Жданов в 80-х годах прошлого века писал: «Ситуация с гепатитом А напоминает ситуацию с полиомиелитом середины 50-х гг. Активная массовая иммунизация против полиомиелита позволила в короткие сроки снизить заболеваемость этой инфекцией до спорадических случаев. Для того чтобы достигнуть такого результата санитарно-гигиеническими мерами, потребовались бы десятилетия. Аналогично и при гепатите А» [6]. Актуальность этих слов в отношении современных ВС не вызывает сомнения.

Период широкого применения вакцин для профилактики ГА в ВС прошел ряд этапов, содержание

которых определялось финансовыми возможностями для их реализации, рынком разрешенных к применению вакцин, особенностями санитарно-эпидемиологической обстановки и другими аспектами.

Первый этап охватывал период «второй» чеченской кампании с 1999 по 2003 гг. Субъективными предпосылками для его реализации явились появление на отечественном рынке достаточного количества коммерческих препаратов и позитивные сдвиги в финансировании ВС. Вакцины использовались в значительной степени по эпидемическим показаниям. Прививались контактные в эпидемических очагах и военнослужащие воинских частей, дислоцированных на эндемичных территориях (Республика Таджикистан, Северо-Кавказский регион). Результатом данного этапа явилось снижение (в десятки раз до спорадического уровня) заболеваемости ГА военнослужащих указанных контингентов войск.

В последующем (2004–2007 гг.) происходило постепенное увеличение объема и расширение спектра применяемых вакцин, включая плановую вакцинацию военнослужащих групп риска на других территориях (Приволжский, Уральский, Дальневосточный регионы), что привело к снижению заболеваемости в десятки раз в целом по ВС.

Этап 2008–2010 гг. обусловлен введением с 01.01.2008 г. в ВС РФ нового календаря профилактических прививок и предусматривал закрепление полученных результатов за счет плановой вакцинации помимо групп риска целых категорий личного состава (военнослужащие по контракту частей постоянной готовности). Достигнутое в настоящее время санитарно-эпидемиологическое благополучие в ВС является следствием последовательной реализации всех указанных этапов иммунопрофилактики.

Таким образом, на современном этапе иммунопрофилактика лежит в основе комплекса мероприятий, направленных на профилактику заболеваемости ГА, и не имеет альтернативы.

Для иммунизации военнослужащих в различные временные периоды применялись следующие заре-

Таблица 1.

**Иммунологическая эффективность применения вакцин импортного производства для профилактики вирусного гепатита А у военнослужащих после однократного введения (серонегативные)**

Вакцина для профилактики гепатита А	Сроки обследования после однократного введения вакцины			
	Через 14 суток		Через 30 суток	
	Удельный вес серопротекции (≥22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)	Удельный вес серопротекции (≥22 мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)
«Аваксим» (Франция)	95,7	357,4	99,3	925,2
«Хаврикс-1440» (Бельгия)	36,8	55,4	87,5	126,8

Примечание СГТА — среднегеометрическая титров антител



гистрированные в Российской Федерации вакцины: «Аваксим» (Франция), «Геп-А-ин-Вак» (Россия), «Хаврикс-1440» (Бельгия). В течение всего периода применения вакцин для профилактики гепатита А среди военнослужащих проводилась динамическая оценка их иммунологической и эпидемиологической эффективности, результаты которой послужили основанием для приоритетности выбора вакцин при иммунизации военнослужащих как по эпидемическим показаниям, так и в плановом порядке (табл. 1) [7].

Критериями проводимой оценки применяемых вакцин являлись скорость иммунного ответа, напряженность формируемого специфического иммунитета, его продолжительность, а также эпидемиологическая эффективность используемой вакцины. Результаты проведенных многолетних наблюдений свидетельствуют о том, что наиболее высокими изучаемыми показателями обладает вакцина «Аваксим» (Франция), обеспечивающая формирование высокого уровня поствакцинального иммунитета не менее чем у 90% привитых через 14 суток после введения одной дозы, с продолжительностью сохранения протективных концентраций антител до 3–5 лет и абсолютной, по данным наших многолетних наблюдений, эпидемиологической эффективностью (коэффициент эффективности — 100%).

Специалистами Министерства обороны Российской Федерации постоянно осуществлялся мониторинг эффективности зарегистрированных в России вакцин для профилактики гепатита А и в 2008 г. повторно в инициативном порядке была изучена иммунологическая эффективность отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак» (серия № 90) с целью проведения ее сравнительной оценки с вакцинами импортного производства. В результате проведенных исследований установлено, что иммунологическая эффективность изученной в 2008 г. серии вакцины оказалась недостаточной для рекомендации ее к широкому использованию в интересах

вакцинации военнослужащих с учетом специфики выполняемых ими задач на эндемичных по гепатиту А территориях (протективные концентрации специфических антител имели менее 50% иммунизированных через 30 суток после введения одной дозы препарата) (табл. 2).

Вместе с тем, в последние годы в Российской Федерации проведена значительная работа по улучшению качества отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак». В 2009 г. предприятие-производитель ЗАО «Вектор-БиАльгам» сообщило об усовершенствовании технологии производства вакцины «Геп-А-ин-Вак», результатом чего явилось существенное улучшение качества препарата. Это стало возможным в результате модернизации производственного процесса накопления и очистки вирусного антигена. В частности:

- уменьшилось количество клеточной ДНК с 200 пг/мл до 100 пг/мл и ниже;
- снизилась концентрация общего белка со 125 мкг/мл до 9 мкг/мл и ниже;
- количество антигена увеличено до 320–340 ИФА ед. в 1 дозе для взрослых и до 160–180 ИФА ед. в 1 дозе для детей.

В 2009 г. отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» впервые поступила на снабжение Вооруженных Сил Российской Федерации. В 2009–2010 гг. специалистами Главного центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (Минобороны России) повторно была проведена оценка антигенной активности вакцины «Геп-А-ин-Вак» (серия № 99). Изучение иммунологической эффективности применения вакцины «Геп-А-ин-Вак» проведено в одном из воинских коллективов учебного типа. Вакцину вводили однократно серонегативным военнослужащим, определенных по результатам предварительного серологического скрининга. Иммунологическую эффективность определяли в серологических исследованиях крови привитых с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Кровь отбирали у привитых на

Таблица 2.

Результаты определения концентрации специфических антител к вирусу гепатита А (анти-НАВ) через 14, 30 суток после однократного введения вакцины «Геп-А-ин-Вак», различных серий в 2008 и 2009 гг.

Вакцина для профилактики гепатита А «Геп-А-ин-Вак»	Сроки обследования после однократного введения вакцины							
	Через 14 суток				Через 30 суток			
	Кол-во исследований сывороток	Общий уровень сероконверсий, %	Удельный вес серопротекции ( $\geq 22$ мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)	Кол-во исследований сывороток	Общий уровень сероконверсий, %	Удельный вес серопротекции ( $\geq 22$ мМЕ/мл), %	СГТА (мМЕ/мл)
Серия (С90), применяемая в 2008 г.	138	24,6	11,6	52,2	138	74,6	48,6	53,2
Серия (С99), применяемая в 2009 г.	52	66,7	37,8	48,8	56	97,8	87,8	159,4

14-е, 30-е сутки и через 6 месяцев (183 дня) после вакцинации. С целью определения уровня антител к вирусному гепатиту А использовали тест-систему для постановки ИФА «Monolisa Total-HAV PLUS» производства фирмы «Bio-Rad» (США) и спектрофотометр MRX фирмы «Dyplex Technologies». В реакции ИФА определяли суммарные антитела к вирусу гепатита А. При исследовании сывороток крови, по рекомендации ГИСК им. Л.А. Тарасевича и в соответствии с инструкцией к использованию тест-системы, протективной концентрацией считали наличие специфических антител в сыворотке крови не менее 22 мМЕ/мл.

В результате исследования, проведенного в 2009–2010 гг., установлено, что через 14 суток после однократной иммунизации вакциной «Геп-А-ин-Вак» общий удельный вес вакцинированных с сероконверсией составил 66,7%, в т.ч. удельный вес лиц с наличием серопротективной концентрации антител составил 37,8%, а через 30 суток — 97,8% и 87,8%, соответственно. СГТА у иммунизированных составила через 14 суток — 48,8 мМЕ/мл, через 30 суток — 159,4 мМЕ/мл, что свидетельствует о напряженном коллективном иммунитете против гепатита А даже после введения одной дозы вакцины. Поствакцинальные осложнения и общие реакции после введения вакцины не зарегистрированы. Местные поствакцинальные реакции (болезненность и гиперемия в месте укола) отмечены у 1,4% привитых с исчезновением через 1–2 суток (см. табл. 2).

Учитывая, что массовое применение вакцинопрофилактики гепатита А в организованных коллективах военнослужащих не будет предполагать проведение предварительного серологического скрининга, мы проанализировали иммунологический эффект введения одной дозы вакцины «Геп-А-ин-Вак» ранее не болевшим и не вакцинированным против ГА военнослужащим. Результаты обследования привитых позволили установить, что удельный вес сероконверсий с уровнем концентрации специфических антител  $\geq 22$  мМЕ/мл через 14 суток составил 61,5%, СГТА — 97,1 мМЕ/мл, а через 30 суток — 87,5% и 224,3 мМЕ/мл, соответственно. Существенное различие в количественных показателях удельного веса лиц с уровнем концентрации специфических антител  $\geq 22$  мМЕ/мл через 14 суток после вакцинации «Геп-А-ин-Вак» среди данных иммунизированных по сравнению с вакцинацией серонегативных лиц (см. табл. 2) может свидетельствовать об определенном бустер-эффекте вакцинации для тех, кто уже имел специфические антитела к гепатиту А на момент проводимой вакцинации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такая категория военнослужащих (возраст 18–20 лет) может составлять 20–25% в общей структуре коллектива [7].

Для оценки продолжительности сохранения иммунных сдвигов по аналогичным методикам исследована кровь лиц опытной группы (серонегативные) через 6 месяцев после однократной вакцинации препаратом серии С99. При обследовании 124 человек общий уровень сероконверсий составил 85,5% (106 чел.), удельный вес серопротекции — 69,4% (86 чел.), среднегеометрический титр — 64,5 мМЕ/мл. Таким образом, однократная иммунизация вакциной «Геп-А-ин-Вак» последних серий выпуска обеспечивает надежную иммунную защиту до 70% привитых через 6 месяцев после вакцинации.

В соответствии с реализацией полного цикла иммунизации — через 6 месяцев после введения первой дозы вакцины военнослужащие были ревакцинированы вакциной «Геп-А-ин-Вак» серии С99. При изучении сывороток крови, забранных через 3 мес. от 49 ревакцинированных, установлен 100% уровень сероконверсии и серопротекции. Среднегеометрический титр концентрации специфических антител был весьма высоким и составил 1537,2 мМЕ/мл. Содержание специфических антител к вирусу ГА во всех сыворотках было более 40 мМЕ/мл.

Результаты полученных нами в 2009–2011 гг. научных данных свидетельствуют о существенном улучшении качества серий отечественной вакцины «Геп-А-ин-Вак», произведенных в 2009 г. по сравнению с сериями выпуска 2000–2008 гг. Усовершенствованная отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» обеспечивает высокий уровень иммунологической защиты вакцинированных после однократного применения препарата в короткие сроки, ревакцинированных лиц и по своим характеристикам соответствует отдельным зарубежным аналогам, что позволяет ее рекомендовать для плановой вакцинации военнослужащих и защиты гражданского населения страны от гепатита А.

## ВЫВОДЫ

1. Проблема ГА для ВС в современных условиях не утратила своей остроты, что обусловлено сохранением условий для его широкого распространения среди личного состава.

2. Иммунопрофилактика является решающим фактором обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия по ГА личного состава ВС и не имеет на сегодняшний день альтернативы.

3. Результаты проводимой многолетней работы в ВС по иммунопрофилактике личного состава свидетельствуют о высокой эпидемиологической эффективности реализации данного профилактического направления, что обеспечило снижение уровня заболеваемости личного состава ГА более чем в 70 раз за последние 7 лет.

4. Усовершенствованная отечественная вакцина «Геп-А-ин-Вак» обеспечивает высокий уровень иммунологической защиты вакцинированных после однократного применения препарата в короткие сроки, ревакцинированных лиц и по своим характеристикам соответствует отдельным зарубежным аналогам, что позволяет ее рекомендовать для широкой плановой вакцинации военнослужащих и населения против гепатита А.

### Список литературы

1. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 467 с.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 456 с.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2010 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // [www.rospotrebnadzor.ru](http://www.rospotrebnadzor.ru).
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: 2009. Справочник / Под ред. Онищенко Г.Г., Жембруна А.Б. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009. — с. 13.
5. *Шахгильдян И.В.* Современные эпидемиологические особенности гепатита А, обосновывающие целесообразность проведения универсальной массовой вакцинации. Опыт и перспективы ее реализации в России // Доклад на научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита А» 8 июня 2010 г. — М., 2010.
6. Вирусные гепатиты = Viral hepatitis: нерешенные вопросы проблем вирусных гепатитов: Сборник научных трудов Института вирусологии им. Д.И. Иванковского / Под ред. Жданова В.М., Кетиладзе Е.С. — М., 1984. — 237 с.
7. *Акимкин В.Г., Огарков П.И., Коротченко С.И.* и др. Иммунопрофилактика гепатита А в организованных коллективах военнослужащих // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 3. — С. 75–80.

**В.М. Ракова,**  
к.м.н., младший научный сотрудник Института  
медицинской паразитологии и тропической медицины  
им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**V.M. Rakova,**  
PhD, minor researcher of the Institute of medical  
parasitology and tropical medicine named  
after E.I. Martsinovsky of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

## МОЛЕКУЛЯРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ DIROFILARIA IMMITIS И DIROFILARIA REPENS ПРЯМЫМ МЕТОДОМ ПЦР В КОМАРАХ МОСКОВСКОЙ И НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

## MOLECULAR STUDIES OF DIROFILARIA IMMITIS AND DIROFILARIA REPENS PROVIDED WITH THE DIRECT PCR METHOD OF MOSQUITOES RESEARCH IN MOSCOW AND NIZHNY NOVGOROD REGIONS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Вера Михайловна Ракова**, младший научный сотрудник Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского

Адрес: 119435, г. Москва, ул. М. Пироговская, д. 20

Телефон: 8 499 246–80–49

E-mail: verafterova@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** Целью исследования явилось определение степени зараженности самок трех родов кровососущих комаров (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*) в некоторых районах Московской и Нижегородской областей, в разное время теплого сезона года (с мая по сентябрь). Исследовали взрослых самок комаров, собранных в Москве и Московской и Нижегородской областях летом 2010 г. как потенциальных переносчиков *Dirofilaria immitis* и *Dirofilaria repens*. Наличие *Dirofilaria* spp. выявлялось с помощью полимеразной цепной реакции с использованием видоспецифичных праймеров для *D. immitis* и *D. repens*. Был рассчитан Минимальный Показатель Фонового Инфицирования (MFIR).

Установили, что MFIR составил от 7 проб/1554 общего числа комаров (4,5) и 30 проб (19,3) ПЦР-положительных комаров для *D. immitis* и *D. repens*, соответственно. Двойное инфицирование, как *D. immitis*, так и *D. repens* было обнаружено методом ПЦР в 4 пробах (2,6). Близость района к Москве увеличивало вероятность обнаружения *D. repens*, а в отдаленных районах наоборот, преобладала *D. immitis*. Самые высокие показатели общей зараженности комаров наблюдались в начале июня и в конце августа. Заключение, что период наиболее массового инфицирования самок комаров от больных плотоядных приходится на начало августа, а наибольшей опасности заражения здоровые люди и животные подвергаются в конце августа – начале сентября.

**Annotation.** The aim of the study was to determine the degree of contamination of three kinds of female mosquitoes (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*) in some areas of Moscow and Nizhny Novgorod regions at different times of the warm season of the year (from May to September). Examined adult female mosquitoes collected in the Moscow and Nizhny Novgorod region in the summer of 2010 as potential vectors of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens*. The presence of *Dirofilaria* spp. was detected by polymerase chain reaction using species-specific primers for *D. immitis* and *D. repens*. The index of Minimum Field Infection Rates (MFIR) was calculated.

It was founded that the MFIR ranged from 7 prob/1554 total mosquitoes (4,5) to 30 samples (19,3) of PCR-positive mosquitoes for *D. immitis* and *D. repens*, respectively. Dual infection with a *D. immitis*, and *D. repens* was detected by PCR in 4 samples (2.6). The proximity of the area to Moscow increased the probability of detection of *D. repens* and in remote areas, on the contrary, was dominated by *D. immitis*. The highest rates of total infected mosquitoes were observed in early June and late August.

Concluded that the period of the most massive female mosquitoes infected from sick carnivores is at the beginning of August, the greatest risk of infection for healthy people and animals is in the late August – early September.

**Ключевые слова:** ПЦР, *D. repens*, *D. immitis*, комары, *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*.

**Key words.** PCR, *D. repens*, *D. immitis*, mosquitoes, *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*.

Род *Dirofilaria* включает в себя несколько видов, являющихся естественными паразитами собак, кошек, лисиц и других диких животных. *Dirofilaria immitis* (сердечная форма у собак) передается комарами и распространяется по всему миру в тропических, субтропических и умеренных зонах. Другой естественный вид, *D. repens*, паразитирует на плотоядных в Европе, Африке и Азии, локализуясь в подкожных тканях.

*D. immitis* и *D. repens* передаются большим количеством видов комаров, относящихся к широкому кругу родов, в том числе *Culex*, *Aedes*, *Ochlerotatus*, *Anopheles*, *Armigeres* и *Mansonia* [1]. Передача этих паразитов к человеку происходит тем же путем, что и естественным хозяевам. Переносчики заглатывают микрофилярий первой стадии (MF-L1), питаясь зараженной кровью хозяина. Попадая в организм комара, микрофилярии мигрируют в мальпигиевы сосуды, где развиваются, а затем перемещаются в слюнные протоки и передаются при укусе другому хозяину [2]. *Ae. albopictus*, повсеместно встречающийся на территории России, также считается наиболее частым переносчиком *D. immitis* и *D. repens* на протяжении большей части своего ареала: Сингапур [3], Япония, Китай, и потенциальным переносчиком *D. immitis* и *D. repens* в Италии. Природные инфекции *D. immitis* были обнаружены в *Sx. tritaeniorhynchus* и *Sx. pipiens* в Японии и Италии [4]. *Sx. pipiens* является городским комаром и обнаруживается в больших количествах в городах и поселках. В Московской области комары обоих родов были собраны в том же количестве, что и встречались. Комары рода *Anopheles* собирались в местах «дневок».

До настоящего времени у жителей России было зарегистрировано свыше 8 тысяч случаев «редких» гельминтозов, заболеваемость которыми не превышает 1,0 на 100 тыс. населения страны. Дирофиляриоз в этой группе занимает второе место, и на его долю приходится  $15 \pm 1,4\%$  случаев [5].

Проблема дирофиляриоза обусловлена широкой циркуляцией возбудителя в природной среде и отсутствием надлежащих мер по выявлению и дегельминтизации зараженных животных - облигатных дефинитивных хозяев (домашних собак и кошек). Одним из факторов распространения данного заболевания следует считать длительный латентный период (до 5 лет), в течение которого в крови присутствуют циркулирующие микрофилярии. Этот процесс сочетается с повсеместным расселением комаров, являющихся промежуточными хозяевами, их способностью к быстрому увеличению популяции и коротким периодом развития в них микрофилярий до личинок третьей стадии [6].

По данным Роспотребнадзора, в Москве и Московской области в 2011 г. дирофиляриоз был вы-

явлен у 16 человек. С мая 2011 г. по май 2012 г. в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского нами были исследованы 52 пробы крови пациентов как с подозрением на заражение дирофиляриозом, так и пациентов с хирургически подтвержденным диагнозом, из которых ПЦР-положительными оказались 11 человек.

В 2003 г. зарегистрировано 19 неблагополучных районов по дирофиляриозу собак, 2004 – 27, 2005 – 30, 2006 – 32, 2007 – 33. В 2008 г. дирофиляриоз собак зарегистрирован в Москве и 33 районах Московской области.

При исследовании 3371 собаки микрофилярии обнаружены у 4,0 % животных. Экстенсивность инвазии за 2003–2007 гг. составила 5,0–2,3 % [7].

Целью данного исследования являлось определение степени зараженности представителей 3-х родов комаров переносчиков *D. immitis* и *D. repens*, обитающих в различных районах Московской и Воротынского районе Нижегородской областей в разные месяцы теплого сезона года. Исследование проводилось с использованием имеющихся праймеров ПЦР для оценки *Dirofilaria* spp. инфекции среди популяций комаров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор комаров производился с последних чисел мая до первых чисел сентября в Шаховском, Волоколамском р-нах Московской области, районе Выхино-Жулебино (ЮВАО), деревне Лотошино на границе Московской и Тверской областей, в районе Капотни, в Щербинке (10 км от МКАД), а так же в Воротынском районе Нижегородской области. Больше всего комаров было собрано на добровольцах, затем с помощью световых ловушек, а так же с помощью портативных пылесосов Samsung.

Определение комаров производилось по морфологическим признакам с помощью определителя [8].

Комары были объединены как по видам и местам сбора, так и по периодам. Из-за редкой встречаемости заболевания в московском регионе комары тестировались по 10–15 особей в одной пробе. Для этого пулы измельчались в отдельной пробирке, наполненной 100 мкл физиологического раствора, и использовались в постановке ПЦР. Минимальный показатель фонового инфицирования (Minimum Field Infection Rate) вычислялся по формуле количество зараженных проб/количество комаров  $\times 1000$ .

Выделение ДНК проводилось с использованием комплекта для выделения ДНК «Diatom DNA Prep100 для выделения ДНК из различного биологического материала (ПЦР «Biokom») и «ДНК-сорб-А» вариант 100 для выделения ДНК из

клинического материала»; по инструкции завода-изготовителя. Из полученных проб ДНК 4 мкл использовались при постановке ПЦР.

Для постановки ПЦР на *D. geryns* использовались *geryns*-специфичные праймеры Forvard — 5'-CCGGTAGACCATGGCATTAT-3' и Revers — 5'-CGGTCTTGGACGTTTGGTTA-3'. [9, 10].

ПЦР-смесь амплифицировалась в 0,5 мл пробирках «Master mix» («ДНК-технология», «Биоком») содержащих ПЦР-ядро, 10 мкл ПЦР-буфера, 2 мкл каждого праймера, и 5 мкл пробы ДНК, а так же масло для ПЦР. После начальной денатурации 94°C — 5 мин, в реакции на *D. geryns* были проведены 48 циклов амплификации в такой последовательности: 94°C — 30 с, 50°C — 30 с и 72°C — 1 мин, затем 72°C — 5 мин [9, 10].

*D. immitis*-специфичные праймеры:

— Forvard — (5'-TGATTGGTGGTTTGGTAA-3') и

— Revers — (5'-ATAAGTACGAGTATCAATATC-3').

Амплификация производилась в 0,5 мл пробирках «Master mix» («ДНК-технология», «Биоком»), содержащих ПЦР-ядро, 10 мкл ПЦР-буфера, 2 мкл каждого праймера, и 5 мкл пробы ДНК, а так же масло для ПЦР. Режим амплификации: начальная денатурация — 94°C — 30с, затем 30 циклов в такой последовательности: 94°C — 1 мин, 50°C — 2 мин, 72°C — 3 мин [9, 10].

Продукты амплификации анализировали с помощью электрофореза в 1,5% агаровом геле, окрашенном бромистым этидием, а затем фотографировали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы в общей сложности 1554 самки комаров, принадлежащих к трем родам (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*).

Чаще всего попадались представители рода *Aedes* (62%), затем *Culex* (30,6%), и *Anopheles*(7,3%).

Результаты ПЦР-анализа распространенности изучаемых паразитов в различных районах Московской и Нижегородской областей и других родов комаров представлены в табл. 1, 2.

Как можно видеть, максимальная общая зараженность по *D. geryns* наблюдалась у самок всех трех родов комаров, собранных в конце августа в Шаховском (42,0), Волоколамском (130,5) районах Московской области, а также в районе Выхино-Жулебино (51,0). Близкие к ним значения зараженности, но уже по *D. immitis* получились у самок *Aedes*, собранных в Воротынском районе Нижегородской области в середине июня 2010 г. (31,0).

У 134 самок, собранных в сентябре в Шаховском районе Московской области и городе Щербинка MFIR по *D. geryns* и *D. immitis* был несколько ниже, а самые низкие значения были у комаров, собранных в конце мая — начале июня и в двадцатых числах июля. Двойное инфицирование наблюдалось у самок рода *Aedes* и *Culex*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

*D. immitis* и *D. geryns* паразитические нематоды, передающиеся комарами, относящимися к нескольким родам (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex* и пр). Фак-

Таблица 1.

Встречаемость *D. immitis* и *D. geryns* в комарах в некоторых районах московского региона и Нижегородской области (2010 г.)

Районы	Всего	Месяцы														
		Май			Июнь			Июль			Август			Сентябрь		
		всего	<i>D. geryns</i>	<i>D. immitis</i>	всего	<i>D. geryns</i>	<i>D. immitis</i>	всего	<i>D. geryns</i>	<i>D. immitis</i>	всего	<i>D. geryns</i>	<i>D. immitis</i>	всего	<i>D. geryns</i>	<i>D. immitis</i>
Волоколамский	44	21	0	0	0	0	0	0	0	0	23	3	0	0	0	0
Выхино	246	92	1	0	56	3	0	0	0	0	98	5	0	0	0	0
Капотня	77	0	0	0	77	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лотошино	30	0	0	0	30	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нижегородская обл.	258	0	0	0	258	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Шаховская	777	67	1	0	432	4	1	104	2	0	119	4	1	55	2	0
Щербинка	122	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	0	0
Всего	1554	223	2	0	853	12	6	104	2	0	240	12	1	134	2	0

**Примечание.** Самые низкие показатели инфицированности наблюдались у представителей рода *Aedes*, пойманных в середине мая — начале июня и в конце июля, а самые высокие — у представителей рода *Anopheles*, собранных в середине и конце августа.

Таблица 2.

Общая зараженность разных родов комаров паразитами (2010 г.)

Роды комаров	Количество комаров	Кол-во проб	D. repens		D. immitis		D. repens /D. immitis	
			позитивных	MFIR	позитивных	MFIR	позитивных	MFIR
Aedes spp.	964	82	17	18	6	6,2	3	3,1
Anopheles spp.	114	10	3	26,3	0	0	1	8,8
Culex spp.	476	46	10	21	1	2,1	0	0
Всего	1554	138	30	19,3	7	4,5	4	2,6

торы, влияющие на передачу *D. immitis* и *D. Repens*, включают благоприятную температуру окружающей среды, плотность и видовой состав популяции, плодовитость комаров, а также наличие резервуарных хозяев. Климатические изменения последних лет, ослабление контроля за лесными ресурсами, сокращение сельхозплощадей в сочетании с ослаблением контроля за численностью резервуарных хозяев *Dirofilaria* spp, привели к значительному увеличению случаев дирофиляриоза как среди людей, так и среди домашних и диких млекопитающих.

Московская область расположена в зоне умеренного климата, где средняя температура самого жаркого месяца составляет всего +19,2°C, а оптимальная температура для развития личинок дирофилярий +24–27°C [1], поэтому благоприятные условия для дирофилярий отмечаются лишь в теплый и влажный летний сезон [11].

Влажность районов Московской области сильно зависит от их местоположения: удаленность от мегаполиса, с одной стороны, способствует увеличению числа переносчиков, с другой стороны, способствует снижению их зараженности вследствие уменьшения плотности популяции восприимчивых животных — в основном, бездомных собак. Большое количество бродячих собак в городе, являющихся резервуаром для дирофилярий, хоть и приводит к достаточно сильному увеличению показателей зараженности комаров дирофиляриозом, но все же не превышает показатели зараженности по области, особенно возле небольших городов и деревень.

В Московской области достаточно часто встречается *D. repens*, в то время как восточнее, в Нижегородской области, повышается встречаемость *D. immitis*.

По данным Ястреба В.Б., в конце июля — начале августа у собак наблюдается пик инвазии, в то время как показатели инфицированности комаров в это время достаточно низки. В середине же августа показатели инфицированности комаров резко повышаются, в то время как показатели инвазированности собак понижаются [7]. Исходя из этого, мож-

но предположить, что период наиболее массового инфицирования самок комаров от больных собак приходится на начало августа, а наибольшей опасности заражения здоровые люди и животные подвергаются в конце августа — начале сентября.

### Список литературы

1. Архипов И.А., Архипова Д.П. Дирофиляриоз. — М., 2004.
2. Chellappah W.T., Chellappah G.R. Journal of Medical Entomology. — Vol. 5. — № 3. — 1968. — P. 358–361.
3. Anyanwu I.N., Agbede R.I., Ajanusi O.J. et al. The incrimination of Aedes (stegomyia) aegypti as the vector of dirofilaria repens in Nigeria // Vet. Parasitol. — 2000. — № 4. — P. 319–327.
4. Lee S.-E., Kim H.-C., Chong S.-T. et al. Molecular survey of Dirofilaria immitis and Dirofilaria repens by direct PCR for wild caught mosquitoes in the Republic of Korea // Vet. Parasitol. — 2007. — № 148. — P. 149–155.
5. Гузеева М.В. Роль и место редких гельминтозов в паразитарной патологии России: автореферат диссертации, канд. мед. наук. — М., 2009.
6. Архипов И.А., Борзунов Е.Н., Шайкин В.И. — 2001. W. Tarello. — 2000.
7. Ястреб В.Б. Эпизоотологическая ситуация по дирофиляриозу собак в Московском регионе // Российский паразитологический журнал. — 2008. — № 3.
8. Гуцевич А.В. и др. Насекомые двукрылые. Комары. Фауна СССР. 100. — Л., 1970.
9. Lee S.-E., Song K.-H., Liu J. et al. Comparison of the Acid-phosphatase Staining and Polymerase Chain Reaction for detection of Dirofilaria repens infection in Dogs in Korea // J. Vet. Med. Sc. — 2004. — Vol. 66(9). — P. 1087–1089.
10. Murata K., Yanai T. Agatsuma T. et al. Dirofilaria immitis Infection of a Snow Leopard (Uncia Uncia) in a Japanese ZOO with Mitochondrial DNA Analysis // J. Med. Sc. — 2003. — Vol. 65(8). — P. 945–947.
11. Song K.H., Lee S.-E., Hayasaki M. et al. Seroprevalence of canine dirofilariosis in South Korea // Vet. Parasitol. — 2003. — Vol. 114. — P. 231–236.

**Н.И. Тумольская,**  
д.м.н., профессор, врач-инфекционист Клинико-  
диагностического центра Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**N.I. Tumolskaya,**  
MD, prof., infectious diseases doctor of the Clinical  
and diagnostic centre of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov

## СЛУЧАЙ ОПИСТОРХОЗА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

## THE CASE OF HEAVY COURSE OF OPISTHORCHIASIS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Нелли Игнатьевна Тумольская, врач-инфекционист Клинико-диагностического центра

Адрес: 119435, г. Москва, ул. М. Пироговская, д. 20

Телефон: 8 (495) 246–26–96

E-mail: dtumolskaya@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

**Аннотация.** В настоящем исследовании рассматривается случай 43-летнего пациента мужского пола, живущего в эндемичном для описторхоза районе. У пациента наблюдалась спленектомия после травматического разрыва селезенки 32 года назад. Среди клинических симптомов были следующие: лихорадка, гепатомегалия, лейкоцитоз, гиперэозинофилия. Серологические тесты с паразитическими инфекциями показали отрицательный результат. УЗИ брюшной полости и КТ выявили наличие печеночной паренхимы (2–3 см), диагноз «метастаз». Диагностическая лапаротомия, биопсия и морфологическое изучение показало, что холангиогепатит, эозинофилия и постепенное развитие некроза печеночной паренхимы. Диагноз «описторхоз» был установлен 2 месяца ранее после серологического теста с антигеном *O. felinus*. Клинический диагноз был установлен: «суперинвазивный описторхоз». Особенности курса протекания тяжелого заболевания были рассмотрены с точки зрения трудности установления точного диагноза.

**Annotation.** The present study reports one case 43-year-old male patient, living in an opisthorchiasis endemic area. The patient had splenectomy after traumatic rupture of spleen 32 years ago. The clinical symptoms were fever, hepatomegaly, hyperleucocytosis, hypereosinophilia. The serological tests with parasitic and infectious diseases were negative. Abdominal ultrasound and CT revealed 2–3 cm focuses in hepatic parenchyma, diagnosed as metastatics. Diagnostic laparotomy, biopsy and morphology investigation revealed cholangiohepatitis, eosinophilia and step by step necrosis of hepatic parenchyma. The diagnosis of opisthorchiasis was established 2 month later by serological test with antigen *O. felinus*. Clinical diagnosis was superinvasive opisthorchiasis. The recovery after treatment with biltricide. The causes of peculiarity and seriously course of disease and difficulty of diagnosis was discussed.

**Ключевые слова.** Описторхоз, паразитология, клинический диагноз.

**Key words.** Opisthorchiasis, parasitology, clinical diagnosis.

Описторхоз (шифр по МКБ 10 – B66.0) — паразитарное заболевание хронического течения, вызываемое паразитированием половозрелой формы трематоды *Opistorchis felinus* и характеризующееся поражением желчевыделительной системы и протоков поджелудочной железы, морфологической основой которого является катаральное, продуктивное или гнойное воспаление.

Описторхоз — одно из наиболее распространенных паразитарных заболеваний человека в России. Очаги описторхоза в России имеются на территории Обь-Иртышского бассейна, в бассейне рек Волги, Камы, Урала, Дона, Северной Двины, Днепра и других [1–5].

В ранней стадии описторхоз протекает как острое инфекционно-аллергическое заболевание, сопровождаясь поражением печени аллергической природы [6–9]. В хронической стадии инвазия протекает с выраженными в различной степени симптомами поражения преимущественно гепатобилиарной системы [6, 10, 11]. В эндемичных очагах описторхоза население вследствие повторных заражений нередко страдает суперинвазивной формой инвазии, характеризующейся более тяжелым течением и более выраженными морфологическими изменениями печени [12–14].

В настоящем сообщении приводим наблюдение больного описторхозом тяжелого течения.



Больной Б.В. 46 лет, постоянно проживает в Усть-Каменогорске. Заболел остро среди полного здоровья: 22.09.11 г. поднялась температура до 40°C, озноб, боли в правом подреберье. Госпитализирован в инфекционное отделение, где диагноз инфекционного заболевания был снят, переведен в терапевтическое отделение для дальнейшего обследования.

Эпиданамнез больного: постоянно проживает в Усть-Каменогорске, регулярно употребляет речную рыбу в вареном, жареном, слабосоленом, вяленом виде. В 2005 г. посещал Танзанию, 2 года назад выезжал в командировки Аргентину, Венесуэлу, Монголию. Животных в доме не имеет, охотой не занимается.

При поступлении состояние средней тяжести, лихорадит до 39°C. Со стороны внутренних органов при осмотре патологии не выявлено. В крови: лейкоцитоз до  $10,5 \times 10^9/\text{л}$ . Эоз. 22 — 60%. Результаты ИФА с антигенами *O. felinus*, *L. intestinalis*, *E. granulosus*, *T. spiralis* — отриц. с АГ. *Ascaris lumbricoides* — положительны в титре 1:800. Серологические реакции на бруцеллез, брюшной тиф, листериоз, лептоспироз — отриц. Бактериологическое исследование фекалий на дизентерию, тифопаразитозную группу — отриц. Посев крови на стерильность (повторно) — роста нет. Миелограмма: число эозинофилов различной степени зрелости с преимуществом зрелых клеток 44%. Маркеры гепатита, ВИЧ — отриц. Туберкулез исключен. При СКТ органов грудной клетки и брюшной полости: небольшой гидроторакс справа, следы жидкости в левой плевральной полости; гепатомегалия, портальная гипертензия, лимфаденопатия воротных параортальных, мезентериальных лимфоузлов, очаговые изменения в паренхиме печени, расцененные как метастазы. Переведен в хирургическое отделение, где больному выполнена диагностическая лапаротомия.

При ревизии брюшной полости на капсуле S 4 печени обнаружен плотный узел до 2–3 мм, спаечный процесс между печенью и диафрагмой, в левом подреберье остатки селезенки (спленэктомия в детстве по поводу разрыва селезенки); при пальпации в толще паренхимы печени пальпируются плотные узлы до 2–3 см, увеличение лимфатических узлов — мезентериальных, параортальных, ворот печени. Биопсия (печень, лимфатический узел).

При гистологическом исследовании: фолликулярная реактивная гиперплазия лимфатических узлов. В печени картина холангита и холангиогепатита с выраженной эозинофильной инфильтрацией, ступенчатые некрозы гепатоцитов, формирующийся фиброз портальных трактов. Состояние больного оставалось тяжелым, высоко лихорадил. Выписан по собственному желанию, выехал в Москву, где самостоятельно обратился в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

При поступлении состояние средней тяжести, температура 37,6°C, резкая слабость, болезненность при пальпации области правого подреберья. Кожные покровы обычной окраски, моча светлая. Периодически отмечались подъемы температуры до 40°C. В крови: лейкоцитоз  $13 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилия 42%, СОЭ 30 мм/час. Ферменты печени, онкомаркеры АФП, СА19–9, РЭА — в пределах нормы. Маркеры ВГВ и ВГСВ отриц. При УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, увеличенные мезентериальные лимфоузлы до 1,7 см. РКТГ органов брюшной полости: гепатомегалия до  $21 \times 13 \times 15$  см. В S 6 участок фиброза  $3,1 \times 2,7$  см без четких контуров (вероятно после абсцедирования), мелкая киста печени, косвенные признаки портальной гипертензии, лимфатические узлы в воротах печени до 1,5 см.

Обсуждались диагнозы лимфолифопролиферативного, системного заболеваний. Однако, учитывая эпиданамнез, клиническую картину заболевания, морфологическую картину поражения печени, больной повторно обследован на описторхоз: исследование фекалий после нагрузки желчегонными и ИФА с антигеном описторхисов. Реакция ИФА положительна: + (42 АЕ). Установлен диагноз: Описторхоз, подострая стадия. Для лечения переведен в ГКБ им. С.П. Боткина, где было проведено лечение билтрицидом по схеме. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 2 месяца состояние больного вполне удовлетворительное, при исследовании фекалий — яйца описторхисов не обнаружены. Рекомендовано контрольное обследование через 4–6 месяцев.

В данном наблюдении у больного, постоянно проживающего в очаге описторхоза и регулярно употреблявшего речную рыбу, развилась картина острого заболевания, характеризующегося длительной (до 2-х месяцев лихорадкой), гиперэозинофильным лейкоцитозом, гепатомегалией, значительными структурными изменениями печени.

Особенностью данного наблюдения является наличие опухолевидных образований в печени, выявляемых при СКТ органов брюшной полости и определяемых пальпаторно при оперативной ревизии брюшной полости. Данные образования были расценены как метастазы опухоли неясной первичной локализации. При морфологическом исследовании биопсированных измененных участков печени выявлена картина холангиогепатита с эозинофильной инфильтрацией, ступенчатые некрозы паренхимы печени, пролиферация ретикулэндотелиальной системы, т.е. изменения характерные для острой стадии описторхоза. Дальнейшие наблюдения установили инволюцию морфологических изменений с формированием очагов фиброза, единичных мелких кист печени.

В данном наблюдении, учитывая постоянное проживание больного в очаге инвазии, регулярное употребление речной рыбы, нельзя исключить возможность суперинвазии. В пользу этого предположения свидетельствует острота и тяжесть клинической картины заболевания, выраженность морфологических изменений (крупные очаги инфильтративно-некротических изменений паренхимы печени, формирующийся фиброз порталных полей, очаговый фиброз паренхимы печени размерами до 3 см — очаг организованного некроза).

Таким образом, в данном случае наряду с морфологическими проявлениями раннего описторхоза имеются морфологические признаки хронического процесса. Эти характеристики заболевания не соответствуют клинико-морфологическим проявлениям первичного острого описторхоза. Имелись серьезные диагностические трудности, обусловленные тяжестью клинической картины, выраженностью структурных изменений в печени, РЭС, определяемых при инструментальном и морфологическом исследованиях а также отсутствием яиц возбудителя в фекалиях и отрицательной ИФА с описторхозным антигеном в первые 2 месяца заболевания. Помимо вероятных технических погрешностей лабораторных исследований, в данном наблюдении следует учитывать также возможность особенностей иммунного ответа на инвазию. При отсутствии выявляемого специфического антительного ответа не исключается вероятность наличие циркулирующего антигена или иммунных комплексов, которые не определялись у больного. Противоописторхозные антитела в достаточно высоком титре появились больного после стихания острых проявлений заболевания, его перехода в подострую стадию. Нельзя исключить также возможность особенностей иммунного ответа на инвазию у больного со спленэктомией. (спленэктомия проведена в подростковом возрасте).

Данное наблюдение указывает на необходимость тщательного обследования больных при подозрении на паразитарную инвазию и необходимость расширения спектра диагностических тестов.

## Список литературы

1. *Безр С.А., Лысенко А.Я.* Паразитологический профиль России: один из возможных путей оценки // Региональные проблемы и управление здоровьем населения России (выпуск второй). — М.: АЕН РФ, 1996.
2. *Лысенко А.Я., Безр С.А.* Паразитарные болезни в России (региональный аспект проблемы) // Региональные проблемы здоровья населения России. — М.: АЕН РФ, 1993.
3. *Описторхоз: теория и практика / Под ред. Сергиева В.П. и Безра С.А.* — М., 1989.
4. *Павлюков И.А., Мефодьев В.В., Шелиханова Р.М.* Паразитарные заболевания (описторхоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, эхино-альвеококкоз, трихинеллез) в северо-восточном регионе Тюменской области: районирование, прогноз // Тезисы докладов областной посвященной 70-летию санитарно-эпидемиологической службы. — Тюмень, 1992.
5. *Сергиев В.П., Акимов Р.Ф., Романенко Н.А., Фролова А.А.* Распространенность дифиллоботриоза и описторхоза в России в 1992 г. // Здоровье населения и среда обитания: ежемесячный информационный бюллетень РРИАЦ. — 1993. — № 4.
6. *Бычков В.Г.* Клинико-анатомическая классификация описторхоза // Сов. мед. — 1983. — № 8. — С. 31–35.
7. *Мельников В.И., Скаретнов Н.И.* Клиника острого описторхоза у пришлого населения Обского Севера // Мед. параз. и параз. бол. — 1979. — № 5. — С. 12–16.
8. *Tappe D. and Triefenbach R.* Histopathological diagnosis of opisthorchiasis in an immigrant // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2010. — Vol. 83(4). — P. 734–735.
9. *Traverso A., Repetto E., Magnani S. et al.* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 31(6). — P. 1089–1093.
10. *Плотников Н.Н.* Описторхозы // Многоотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — Т. IX. — М., 1968. — С. 408–416.
11. *Lim J.H.* // Korean J. Radiol. — 2011. — Vol. 12(3). — P. 269–279.
12. *Бычков В.Г., Соловьева О.Г., Кадиева Е.Д., Иванова Л.А.* и др. Морфогенез и структурные изменения внутренних органов при суперинвазионном описторхозе // Morphologia. — 2011. — Vol. 140(5). — P. 22–27.
13. *Мальшева Л.Г.* Морфогенез печени при суперинвазионном описторхозе, экспериментальное исследование // Авт. дис... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1986. — 19 с.
14. *Соловьева О.Г., Беляева М.И., Кадиева Е.Д.* и др. // Мед. параз. и параз. бол. — 2011. — № 3. — С. 21–25.

**М.Х. Мусаева,**  
к.м.н., ассистент кафедры акушерства  
и гинекологии Азербайджанского медицинского  
университета

**M.Kh. Musaeva,**  
PhD, assistant of the chair of obstetrics and gynecology  
of Azerbaijan medical university

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТОКСОПЛАЗМОЗА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

## EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF TOXOPLASMOSIS IN AZERBAIJAN

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Милана Халил кызы Мусаева, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета  
Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, д. 23  
Телефон: (+99450) 649-64-69  
E-mail: dr.mehri@rambler.ru  
Статья принята к печати: 17.12.2012

**Аннотация.** Данная статья посвящена проблемам паразитарных болезней, анализу эпидемиологических особенностей токсоплазмоза в Азербайджане.

**Annotation.** This article deals with the problems of parasitic diseases, with the analysis of epidemiological features of toxoplasmosis in Azerbaijan.

**Ключевые слова.** Токсоплазмоз, паразитарные болезни, эпидемиологические показатели.

**Key words.** Toxoplasmosis, parasitic diseases, epidemiological data.

Среди паразитарных болезней токсоплазмоз является одним из самых распространенных зоо-паразитозов. Возбудитель заболевания *Toxoplasma gondii* — внутриклеточный паразит. Он сильно отличается от других паразитов по своим биологическим свойствам. Его основным и единственным хозяином являются кошки, в то же время, более 300 видов различных млекопитающих и птиц, а также и человек, являются его промежуточными хозяевами [1, 2].

В организме человека *T. gondii* паразитирует практически во всех органах и тканях и вызывает ряд патологий. Токсоплазмоз относится к оппортунистическим инфекциям, поэтому развитие инфекционного процесса обычно зависит от специфических и неспецифических защитных факторов организма. В зависимости от состояния иммунной системы организма возбудители, проникшие в организм, либо выводятся из организма, либо вызывают заболевание [2–4].

Человек заражается токсоплазмозом, в основном, перорально. Такой путь заражения обеспечивается ооцистами и цистами при контакте с кошками, по-

чвой, через невымытые руки, плохо промытые зелень, фрукты, овощи и т.д. [1, 2, 4].

Заражение человека цистами токсоплазмоза происходит также при питании недоваренными мясными продуктами, дегустации варящихся мясных блюд, а также через невымытые руки после обработки сырого мяса.

Потому, при таком заражении токсоплазмозом большую роль играет не столько внешняя среда, сколько кулинарно-бытовые традиции народов, проживающих в различных регионах и странах. Такой способ заражения больше присущ странам, питающимся сырым мясом, как Франция, Голландия, Бельгия, Австрия и др. развитые страны [5, 6].

В то же время, заражение токсоплазмозом возможно через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Большая роль в таком заражении принадлежит эндоzoитам. Такой механизм заражения присущ также мясникам и работникам, перерабатывающим птичье мясо [5].

Заражение токсоплазмозом возможно также при переливании крови, пересадке органов и тканей. При переливании крови заражение происходит

больше эндозоидами, а при пересадке тканей и органов — цистами и псевдоцистами.

Наконец, заражение токсоплазмой возможно вертикальным путем — трансплацентарно. Такой путь заражения больше характерен для эндозоитов. Плод чаще поражается при первичном заражении женщины во время беременности или при активации хронической формы токсоплазмоза [1, 5–8]. Заражение плода зависит от периода беременности, состояния плаценты, клинической формы токсоплазмоза и т.д.

Несмотря на широкое распространение по всему миру токсоплазмоза, считающимся к тому же убиквитарным заболеванием, в заражении человека определенную роль играют природно-климатические условия, хозяйственная деятельность населения, его кулинарно-бытовые традиции и т.д. Изучение каждого из этих факторов по регионам и странам и выявление основного фактора передачи и группы риска для каждого региона, не только не утратило своей актуальности, но на современном этапе стало одной из основных проблем перед органами здравоохранения [3–5].

В этом плане, в связи с многообразием климато-географических зон, гиперурбанизацией, гипермиграцией, а также своеобразной национальной кухней, Азербайджанская Республика представляет большой интерес для изучения паразитарных болезней, в том числе и токсоплазмоза.

В последнее время миграция населения возросла как внутри страны, так и между странами, особенно в связи с развитием туризма. Контакт с внешней средой путешествующих туристов и населения в сельской местности стал более тесным. Кроме того, использование различных продуктов питания, частое обращение, как местного населения, так и приезжающих туристов к национальной кухне, повышает риск их заражения различными паразитами, в том числе и токсоплазмой. Это, в свою

очередь, обостряет необходимость принятия соответствующих мер по профилактике. Основу профилактических мер составляет четкая организация санитарно-просветительских работ, а для правильной организации этих работ необходимо проведение ряда исследований.

Учитывая сказанное, нами были обследованы на токсоплазмоз 8 642 человека. Все обследованные пациенты были проанализированы по полу и возрасту, месту жительства, специальности, особенностям их питания, контакту с внешней средой, использованию мяса и мясных продуктов и т.д. (табл.).

Среди лиц, обследованных на токсоплазмоз, серопозитивность была выявлена у  $26,9 \pm 0,2\%$ . Среди лиц, проживающих в сельской местности, серопозитивность выявлялась на  $29,4\%$  чаще, чем среди городского населения ( $p < 0,001$ ). Эта закономерность наблюдалась как среди детей, так и среди мужчин и женщин. Сравнительно низкая серопозитивность отмечалась у детей, более высокая — среди женщин ( $p < 0,001$ ). Уровень серопозитивности среди мужчин был почти таким же, как у детей ( $p > 0,05$ ), в том числе у проживающих в городской местности. Однако в сельской местности серопозитивность среди мужчин незначительно превышает соответствующую цифру у детей ( $p > 0,05$ ). Скорее всего, это связано с трудовой деятельностью мужчин.

Среди мужчин и женщин, занимающихся сельскохозяйственной деятельностью, число серопозитивных случаев отличается значительно больше, чем у городских жителей ( $p > 0,05$  для мужчин и  $p < 0,001$  для женщин).

Среди мужчин ( $23,5 \pm 1,6\%$ ), проживающих в городе и предпочитающих в рационе мясные продукты, серопозитивность была несколько выше, чем среди мужчин ( $17,6 \pm 2,6\%$ ,  $p > 0,05$ ), ограничивающих в рационе питания мясные продукты. Среди городских домохозяек серопозитивность отмечалась чаще ( $31,9 \pm 3,0\%$ ), чем среди работающих горожанок ( $21,2 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица

Серопозитивность на токсоплазмоз среди различных групп населения, проживающих в городской и сельской местности

Различные слои населения	Сельское население			Городское население			Всего		
	Число обследованных	серопозитивность		Число обследованных	серопозитивность		Число обследованных	серопозитивность	
		абс	%		абс	%		абс	%
Дети	354	89	$25,1 \pm 2,3$	907	175	$19,3 \pm 1,3$	1261	264	$20,9 \pm 1,2$
Мужчины	348	100	$28,7 \pm 2,4$	889	174	$19,6 \pm 1,3$	1237	274	$22,2 \pm 1,2$
Женщины	1726	590	$34,2 \pm 1,1$	4418	1192	$27,0 \pm 0,7$	6144	1782	$29,0 \pm 0,6$
Всего	2428	779	$32,1 \pm 0,9$	6214	1541	$24,8 \pm 0,6$	8642	2320	$26,9 \pm 0,2$

Кроме того, у 82 мужчин, занимающихся заготовкой мяса и мясных продуктов, этот показатель был еще выше ( $28,2 \pm 5,0\%$ ). Среди детей, посещающих ( $23,4 \pm 2,6\%$ ) и не посещающих ( $21,9 \pm 3,0\%$ ;  $p > 0,05$ ) дошкольные и детские учреждения, частота серопозитивных случаев была почти одинакова.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Азербайджанской республике токсоплазмоз среди населения остается на высоком уровне. Уровень серопозитивности отличается в зависимости от места жительства, возраста, пола, профессии, а также от характера пищевого рациона.

## Список литературы

1. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для вузов / Под ред. Покровского В.И., Пака С.Г., Брико Н.И., Данилкина Б.К. — М.: «ГЭОТАР», «Медицина». — 2000. — 384 с.
2. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. — Л.: «Медицина», 1985. — 168 с.
3. Грачева Л.И. Проблемы токсоплазмоза // Педиатрия. — 1999. — № 4. — С. 83–86.
4. Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции (вопросы эпидемиологии, иммунологии, лабораторной диагностики и профилактики) // Автореф. дис... докт. мед. наук. — Омск, 2000.
5. Енькова Е.В. Исследование, моделирование и алгоритмизация диагностики и рационального лечения патологии беременности у женщин с хроническим токсоплазмозом // Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Воронеж, 2008.
6. Roux C., Desmots G., Mullier N. et al. Toxoplasmosis and pregnancy Evolution of 2 years of prevention of congenital toxoplasmosis in the maternity ward of hospital Saint-Antoine (1973–1974) // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 1976. — № 5. — P. 249–264.
7. Hegab S.M., Al. Mutawa S.A. Immunopathogenesis of toxoplasmosis // Clin. Exp. Med. — 2003. — Vol. 3. — № 2. — P. 84–105.
8. De Marco R. et al. Retinochoroiditis associated with congenital toxoplasmosis in children: Ig G, antibody profiles demonstrating the synthesis of local antibodies // J. I. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 13. — № 1. — P. 74–79.

**М.Р. Сапин,**  
д.м.н., академик РАМН, профессор, заведующий  
кафедрой анатомии человека Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**В.Н. Николенко,**  
д.м.н., профессор, директор НИИ молекулярной  
медицины, проректор по научной и инновационной  
деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Д.Б. Никитюк,**  
д.м.н., профессор кафедры анатомии человека  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**С.В. Чавва,**  
д.м.н., профессор кафедры анатомии человека  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**M.P. Sapin,**  
MD, academician of RAMS, prof., head of the chair of  
anatomy of the First MSMU named  
after I.M. Sechenov

**V.N. Nikolenko,**  
MD, prof., director of the Research Institute of molecular  
medicine, pro-rector for research and innovation  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

**D.B. Nikityuk,**  
MD, prof. of the chair of anatomy of the First MSMU  
named after I.M. Sechenov

**S.V. Chava,**  
MD, prof. of the chair of anatomy  
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

## ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ЖЕЛЕЗ СТЕНОК ПОЛЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

## THE PROBLEMS OF CLASSIFICATION AND SPECIFIC FEATURES OF MORPHOGENESIS OF GLANDS LOCATED IN THE WALLS OF HOLLOW INTERNAL ORGANS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Михаил Романович Сапин, заведующий кафедрой анатомии человека

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, корп. 10

Телефон: 8 (495) 629-76-12

E-mail: swetlana.chava@yandex.ru

Статья принята к печати: 18.12.2012

**Аннотация.** Рассмотрены вопросы классификации и анатомии малых желез, расположенных в стенках органов пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем. Показано несовершенство терминологии, применяемой при описании желез; предложены к использованию термины, касающиеся их конструкции. Приведены новые данные о закономерностях пре- и постнатального морфогенеза, конструкции, взаимосвязи строения и функции, общих чертах и региональной специфичности структурно-функциональной организации желез разной органной и системной принадлежности.

**Annotation.** The problems of classification and anatomy of small glands located in the walls of organs of the digestive, respiratory, and urogenital systems. Shows the imperfection of the terminology used in describing the glands suggested to use terms related to their design. New data on the patterns of pre- and postnatal morphogenesis, design, structure and function relationships, general and regional specificity of the structural and functional organization of various glands of organ and system accessories.

**Ключевые слова.** Терминология, морфология малых желез, железы слизистой оболочки, ткани, соединительная ткань, капсула, строма, паренхима, ацинус, glandулоциты, морфогенез.

**Key words.** Vocabulary, morphology of small glands, the glands of the mucous membrane, tissue, connective tissue capsule, stroma, parenchyma, acinus, glandulocytes, morphogenesis.

Малые железы в стенках полых органов пищеварительной, дыхательной систем и мочеполового аппарата имеют важное значение для процессов

пищеварения, дыхания и поддержания гомеостаза, поскольку участвуют в развитии определенных патологических процессов в стенках органов (ла-

рингит, колит и др.), вовлекаются в острые и хронические неспецифические процессы [15], служат «анатомической базой» для развития аденокарцином, ретенционных кист, аденом и ряда других заболеваний [6, 8]. Поэтому малые железы находятся в сфере внимания не только морфологов, но и клиницистов. В печати появляются многочисленные публикации, посвященные железам различной органной локализации; опубликованы и отдельные обобщающие работы [23]. Вместе с тем, при анализе информации, имеющейся в научных публикациях, зачастую возникают сложности. Они во многом связаны с употреблением терминов, часто не адекватных, противоречивых, не отражающих морфологической фактологии. В частности, в научной литературе используются термины «железистая ткань», «аденоидная ткань» [12]. Однако таких тканей не существует, а использование данных терминов как бы игнорирует тот факт, что каждая железа образована несколькими видами тканей, ведущей среди которых является эпителиальная ткань, образующая паренхиму железы. Строма желез (капсула, междольевые и междольковые перегородки, трабекулы) образуются соединительной тканью, являющейся средой микроокружения для желез, выполняющей опорную и другие функции.

В научных исследованиях, в которых применяется метод макро-микроскопии, по отношению к малым железам нередко используется термин «главный отдел железы» [16, 18], отсутствующий в современной гистологической номенклатуре [50]. Под этим термином понимается комплекс паренхимы и стромы, имеющий четкие периферические контуры и переходящий в выводной проток железы. Употребление подобного термина по определению подразумевает наличие у железы «неглавного», т.е. второстепенного отдела, что неправомерно. В качестве синонима часто используют термин «тело железы» [16]. Известно, что у одной железы может насчитываться 6–8 и более таких отделов [51]. С другой стороны, у желез трубчатой формы выделить такую часть невозможно. В качестве достаточно удачного термина можно рекомендовать термин «начальный» отдел железы, поскольку именно в этой проксимальной части железы осуществляются секреторные процессы, находятся гландулоциты.

Нельзя согласиться с терминами «экстрагландулярная», «интрагландулярная» части железы, нередко используемыми в научной литературе [10]. Вряд ли целесообразно использовать термин «концевая часть» железы, зафиксированный в гистологической номенклатуре (1989). Под ней понимают комплекс гландулоцитов, расположенных на общей базальной мембране с полостью возле апикальных поверхностей этих клеток. С анатомо-физиологической позиции, видимо, более удачно употреблять термин «начальная часть» железы, поскольку об-

разуемый гландулоцитами секрет выделяется в эту полость, фактически являющуюся началом протокового аппарата. Поэтому неудачен и используемый термин «концевой отдел» железы [40]. Вряд ли можно согласиться и с оборотами «секреторный отдел», «секреторная часть» железы, поскольку и стенки проксимальных частей протокового аппарата (вставочные, исчерченные протоки) многих желез содержат секреторные клетки [3]. Как синоним термина «начальная часть» железы используют иногда термин «ацинус» [45], зафиксированный в номенклатуре [50]. В переводе с латыни слово «*acinus*» означает «гроздь», «зернышко», т.е. образование, не имеющее полости. Кроме того, учебная и научная литература перегружена термином «ацинус» (ацинус легкого, печени и др.). Поэтому вряд ли можно поддержать и использование термина «ацинарный отдел» железы [55].

Удачен, видимо, термин «выводной проток» железы, зафиксированный в номенклатуре. Под этим термином понимается тот проток (общий выводной проток), который непосредственно открывается на поверхности слизистой оболочки (кожи) устьем железы (*ostium glandulare*). При наличии у железы нескольких начальных отделов общий выводной проток образуется при соединении выводных протоков (протоков 1-го порядка), отходящих от каждого из этих отделов. Таким образом, наиболее удачными, вероятно, являются следующие термины: «начальный отдел», «начальная часть железы», «общий выводной проток». Клиническая трактовка морфологической фактологии должна опираться на современные анатомические факты. В этой связи разработка научного направления, способствующего накоплению конкретных фактов о малых (эзокринных) железах, выявление частных и общих закономерностей их строения является актуальной задачей. Вопросы изучения морфологии малых желез в стенках полых (трубчатых) органов являются приоритетными в сфере научных интересов кафедры анатомии человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [16–19, 22–24]. Накопленные научные факты, сделанные обобщения, осмысление данных научной литературы позволяет высказать ряд соображений о закономерностях морфогенеза малых желез в стенках пищеварительной, дыхательной систем, мочеполового аппарата.

Для этих желез характерна качественная однотипность пренатального развития [28]. Начальным этапом образования железы является появление утолщения покровного эпителия органа (образование «железистой почки»), характеризующегося активным митотическим процессом, пролиферацией клеточных элементов. Образующийся железистый тяж врастает в толщу стенки органа (в образующую собственную пластинку слизистой оболочки, в

подслизистую основу). Формирующаяся экзокринная железа на этом этапе ее развития представляет собой слепо замкнутую трубку, другой конец которой открывается на поверхности слизистой оболочки. Этот тяж представляет собой будущий общий выводной проток железы. В результате пролиферации от него «отпочковываются» более мелкие тяжи — будущие выводные протоки первого порядка. Слепые концы этих выростов дифференцируются в начальные отделы желез. Эпителиальные тяжи приобретают просвет (канализируются). В обобщенном виде пренатальное развитие желез представляет собой постепенный переход от простых трубчатых неразветвленных элементов через ряд промежуточных форм к сложным альвеолярным и (или) трубчато-альвеолярным железам [9].

Сроки закладки и темпы образования (структурного оформления) у желез разной локализации неодинаковы. Небные железы развиваются с 9-й недели пренатальной жизни [9], железы кончика языка и нижней стенки ротовой полости — с 10-й недели [2], тощей и подвздошной кишок — с 11-й, корня языка и кардиальные железы пищевода — с 12-й недели [47], щечные железы — с 14-й недели, железы язычка мягкого неба — с 16-й недели жизни плода [2], слуховой трубы — в конце 16-й недели [21], собственные железы пищевода после 24-й недели [33], толстой кишки — с 16-й по 24-ю недели [42], анальные железы — с 20-й по 24-ю недели [8].

Железы слизистых оболочек внутренних органов начинают функционировать преимущественно к моменту рождения [25], т.е. к качественно изменившимся условиям существования организма (условиям питания и др.). Темпы роста желез, сроки их окончательного структурного оформления также неодинаковы в стенках различных органов. Существует мнение, что малые железы окончательно развиваются к 14–15 годам [29], иногда несколько позже. Развитие желез в стенках слуховой трубы заканчивается к 13–14 годам [21], малых слюнных желез — к 20-летию возраста [2]. Детальные сведения о постнатальном морфогенезе собственных желез двенадцатиперстной кишки получены при изучении гистологических препаратов, полученных от трупов 116 человек разного возраста и пола, практически здоровых при жизни [26]. Было выявлено, что максимальные количественно-размерные показатели Бруннеровых желез отмечаются в возрасте 22–35 лет. В этом возрастном периоде преобладают железы с 3–5 начальными отделами, редкими в детском возрасте. У людей 22–35 лет, по сравнению с новорожденными детьми, общее количество Бруннеровых желез увеличивается в 1,36 раза, длина начального отдела железы — в 5 раз, ширина начального отдела — в 4 раза, количество начальных частей в его составе — в 4,38 раза. Аналогичная закономерность отмечена и применительно к железам ректо-сигмо-

идального отдела толстой кишки [11]. При изучении макро-микроскопическими методами тотальных препаратов (125 наблюдений, патология органов пищеварения отсутствовала) показано, что у людей в возрасте 22–35 лет, по сравнению с новорожденными детьми, общее количество толстокишечных желез увеличивается в 1,52 раза, длина железы — в 3,64 раза, ширина ее — в 3,79 раза, общее количество glanduloцитов в стенках железы на продольном ее срезе — в 4,75 раза, на поперечном срезе — в 1,3 раза. Общее количество анальных желез у людей в возрасте 22–35 лет, по сравнению с новорожденными детьми, увеличивается в 2,52 раза, длина начального отдела железы — в 4,32 раза [11]. Морфометрическими методами доказаны максимальные размеры и количество собственных и кардиальных желез пищевода [16], желез трахеи и главных бронхов [1] у 22–35-летних людей.

С периода окончательного созревания (обычно в возрасте 22–35 лет) и до начала возрастной инволюции (обычно во 2-м периоде зрелого возраста) наблюдается максимальная индивидуальная изменчивость формы желез, особенностей их секреторного цикла [25]. В стенках глотки, гортани, пищевода, прямой кишки, по соседству друг с другом располагаются железы самых разнообразных форм. Количество начальных отделов у железы варьируется при этом от 1 до 8–10 и более. Связь между экстерьером (макро-микроскопическими признаками строения) и типом секреции железы окончательно не выявлена. По мнению некоторых авторов [28, 29], такая связь отсутствует. Имеются данные об ассоциированности микроstructures желез и особенностей их секреции. Так, glanduloциты альвеолярно-трубчатых желез верхнечелюстной пазухи продуцируют нейтральные мукополисахариды, альвеолярных начальных частей — нейтральные и кислые мукополисахариды [20]. Соседние железы отличаются длительностью секреторного цикла. Продолжительность секреторного цикла слизистых желез в стенках верхнечелюстной пазухи варьируется от 15–16 ч (альвеолярные железы) до 24 ч (альвеолярно-трубчатые железы), что позволяет организму определить количество секрета, необходимого для увлажнения как слизистой оболочки самой пазухи, так и полости носа [20].

Вариабельны и структурно-размерные показатели желез. В возрасте 22–35 лет количество желез в стенках гортани у человека индивидуально варьируется от 110 до 587, плотность расположения желез (количество их на площади 1 кв см стенки органа) — от 10 до 17, длина начального отдела железы — от 0,47 до 0,92 мкм, ширина — от 0,34 до 0,59 мкм [35]. Количество желез в слизистой оболочке полости носа у людей в возрасте 25–38 лет индивидуально варьируется от 4400 до 11 500 [48]. В этом возрасте наблюдается существенная индивидуальная вари-



абельность микро топографии, микроокружения, клеточного состава собственных желез пищевода [16] и желез толстой кишки [17].

Разрыв между максимальным и минимальным количественными показателями строения желез пищеварительной и дыхательной систем (амплитуда вариационного ряда) наиболее выражен у людей зрелого, пожилого и старческого возрастов. Так, у новорожденных детей количество собственных желез у пищевода колеблется от 306 до 338. В возрасте 22–35 лет минимальное и максимальные индивидуальные значения этого показателя отличаются более чем в 6 раз [25]. Крайние индивидуальные (минимум и максимум) значения плотности расположения желез у слепой кишки у людей в возрасте 20–29 лет отличаются друг от друга в 2,2 раза, в возрасте 80–89 лет — в 6 раз, в 90–99 лет — в 9,2 раза [17].

Уровень индивидуальной изменчивости структурных показателей малых желез нарастает на протяжении постнатального онтогенеза, что, видимо, связано с многообразием факторов, действующих на железы (особенности питания, экологии, нередко вредные привычки, перенесенные заболевания и др.). Динамическая структурно-функциональная адаптация малых желез происходит при действии факторов неадекватного характера (различные химические препараты, пары формалина). Эта реакция проявляется в усилении секреторной активности, увеличении количества и размеров желез при первых воздействиях, уменьшении этих показателей, снижении адаптивных ресурсов желез при хронических воздействиях [29, 42].

Характер и интенсивность изменений обусловлен и специфичностью раздражителя. При одинаковой продолжительности действия разных раздражающих факторов в одинаковые сроки особенности изменений желез слизистых оболочек полых внутренних органов (глотки, пищевода и др.) не одинаковы. Так, при экспериментальном запылении пылью кварца и фенопласта у кошек изменения желез слизистой оболочки слуховой трубы наиболее выражены через 10 мес, когда наблюдается метаплазия покровного эпителия, выраженная гиперплазия желез с участками некроза и умеренного склероза. Воздействие паров формалина (по 1 ч в день, в течение 1–30 сут) приводит через 10 мес к десквамации покровного эпителия слуховой трубы, увеличению количества бокаловидных клеток, клеток лимфоидного ряда, гиперсекреции и гипертрофии желез [21].

Вместе с тем, при одинаковых раздражающих (повреждающих) факторах специфика морфологических изменений желез зависит от их локализации. У шахтеров, работающих в шахтах Кузбасса, в результате запыления изменения желез околоносовых пазух наиболее выражены через 10 лет (атрофия,

кистозные перерождения начальных отделов, расширение выводных протоков и др.). Учеными давно установлено [7], что эти изменения наиболее выражены у желез клиновидной, а наименее — у лобной пазух. Возможно, такие различия связаны с тем, что вход в клиновидную пазуху располагается по ходу воздушной струи. Напротив, сообщение лобной пазухи с полостью носа находится непосредственно под самой пазухой, что способствует лучшему ее дренажу, удалению пыли [7].

Для желез органов пищеварения важнейшим формообразующим фактором могут являться индивидуальные особенности микрофлоры, особенно многообразной в просвете толстой кишки [41, 44], особенности питания. Известно, что при длительном употреблении преимущественно растительной пищи (на протяжении 10–20 лет), по сравнению с людьми смешанного типа питания, наблюдается увеличение плотности расположения желез у толстой кишки (в 1,2 раза), их общего количества (в 1,45 раза), длины и ширины желез, количества бокаловидных клеток [24]. Подобные структурные изменения желез вызваны необходимостью усиления их секреторной активности в ответ на избыток клетчатки, содержание которой в растительной пище составляет 40–45% [13]. Аналогичные данные были получены по отношению к железам двенадцатиперстной кишки у крыс в эксперименте при обогащении их рациона клетчаткой [39].

Особенности строения желез в слизистых оболочках внутренних органов зависят и от действия тех конкретных, физиологических условий, в которых находятся железы данной локализации. Отсутствие желез в толще голосовых складок гортани [35] связано с их интенсивной механической функцией, вибрацией при голосообразовании, характер которой неизбежно изменялся бы при нарушении гладкого рельефа складок (из-за подлежащих желез разной конфигурации). Напротив, в соседних с голосовыми складками областях гортани (преддверие, желудочки, подголосовая полость) наблюдается высокая концентрация желез, увлажняющих слизистую оболочку при высушивающем действии воздушной струи [19]. Значительное увеличение концентрации желез наблюдается в области бифуркации трахеи, где плотность их расположения в 1,5–2 раза больше, чем в соседних участках трахеи и главных бронхов [1]. По мнению К.Д. Филатовой [36], в местах сужений трахео-бронхиального дерева у людей всегда располагаются целые «железистые массивы», образующие мощные «железистые кольца». Макро-микроскопическими методами (20 наблюдений, практически здоровые при жизни люди разного возраста) доказано [7], что большинство желез в слизистой оболочке околоносовых пазух располагаются в непосредственной близости от места сообщения их с полостью носа. Вероятно,

воздух в этих местах претерпевает сложные турбулентные движения и тем самым особенно активно контактирует с покровным эпителием, вызывая повышенную продукцию секрета железой.

Особенности строения желез находятся в соответствии с регионарной спецификой конструкции стенок органа. Так, в стенках ротовой полости, где слизистая оболочка и подслизистая основа имеют существенную толщину, железы крупные и разнообразны по форме [2]. Напротив, в слизистой оболочке полости носа, где подслизистая основа развита слабо, находятся железы с уплощенными начальными отделами, короткими выводными протоками, т.е. адаптированные к конструкции стенок носовой полости [34, 43]. При этом количество желез в стенках носовой полости весьма существенно, «железистые поля» занимают 32,5% всей площади слизистой оболочки дыхательной области стенок полости носа [37]. Большее их количество (2/3 всех имеющихся здесь желез) имеют слизистый тип секреции, они ориентированы ближе к поверхности эпителия, по сравнению с серозными железами [37], что обеспечивает формирование адекватного защитного слизистого барьера на поверхности эпителия. К тому же, в образовании защитного слоя слизи участвуют и железы ячеек решетчатого лабиринта, длинные выводные протоки которых открываются на поверхности боковых стенок полости носа, как это показал Н.С. Скрипников [27]. При изучении макро-микроскопическими, гистологическими и гистохимическими методами на препаратах, полученных от 228 людей обоего возраста и пола.

Отчетливо прослеживается взаимосвязь между особенностями строения желез и конструкцией органных стенок на примере толстой кишки. В частности, выявлено [17] увеличение плотности расположения кишечных желез в области мышечных лент, по сравнению с железами, локализующимися между этими лентами (на 4–11%, в зависимости от возраста). Повышенная концентрация гладкомышечных клеток, внутристеночных вегетативных нервных ганглиев, волокон и окончаний в зонах лент указывает на высокую моторную активность этих областей. Это позволяет предположить значительный контакт слизистой оболочки с содержимым толстой кишки. Увеличение количественного представительства желез в области мышечных лент способствует, вероятно, лучшему продвижению содержимого по просвету толстой кишки.

По нашим наблюдениям, железы, располагающиеся на вершинах полулунных складок, характеризуются большими значениями площади на продольном их срезе (на 12–18%) и содержат большее количество бокаловидных клеток (на 4–8,5%), по сравнению с железами, располагающимися между складками. Причиной указанных различий может

являться более активный контакт вершущек складок слизистой оболочки с кишечным содержимым.

Типичны морфологические особенности желез, располагающихся в области сфинктеров полых органов [38]. По нашим данным, в сфинктерных зонах гортани, пищевода, двенадцатиперстной и толстой кишки, внепеченочных желчевыводящих путей, наряду с утолщением циркулярного слоя мускулатуры, уменьшением просвета органа, увеличением концентрации сосудов и нервов наблюдаются увеличение размеров и количества желез, расположение желез в виде скоплений («железистые муфты»). Сфинктерные зоны рассматриваются как участки органных стенок, обеспечивающие продвижение содержимого, облегчающих его контакт со слизистой оболочкой [38].

На фоне значительной интраорганной и межорганной индивидуальной анатомической изменчивости желез постепенно появляются признаки их структурной инволюции. Сроки «структурного» увядания неодинаковы, как у желез разных органов. Так, макро-микроскопическими, гистологическими и гистохимическими методами (157 наблюдений, возраст — от эмбрионов до 78 лет) было показано, что начальные признаки инволюции небных желез наблюдаются в возрасте 8 лет. В этом возрасте между железами и в их строении впервые появляется жировая ткань, а количество паренхимы у желез уменьшается [9]. Количество и размеры желез у аппендикса уменьшается, начиная с 16–32-летнего возраста [5]. Количество и размеры небных желез существенно снижаются после 40, а особенно, 60-летнего возраста [9]. Значительное ослабление секреторной функции и уменьшение размеров больших желез преддверия отмечается у женщин с 46–48 лет [32]. Выраженные инволютивные изменения желез гортани наблюдаются с 40–60 лет [19], у желез стенок общего желчного протока — после 60 лет [33]. По нашим данным, возрастная инволюция желез у нисходящей, сигмовидной и прямой кишок начинается в возрасте 50–59 лет, а у желез слепой, восходящей и поперечной кишок — примерно на десятилетие позже, что можно связать с большей активностью и количественным представительством плесневых грибов и гнилостных бактерий в конечных отделах толстой кишки [44]. Признаки инволюции у желез слуховой трубы проявляются существенно позже, лишь в 60–70-летнем возрасте, и, как правило, выражены незначительно [21]. Инволюция малых желез в стенках пищеварительной и дыхательной систем, мочепоолового аппарата качественно однотипная [25]. Инволютивными признаками являются уменьшение размеров, площади желез на срезе, количества и плотности расположения желез, уменьшение процентного содержания желез с большим [3–5] количеством начальных отделов

[25, 30, 52–54]. В составе желез разрастается строма, уменьшается доля паренхимы [19, 26].

Морфологические изменения желез при старении сопровождаются снижением их секреторной деятельности, что подтверждено экспериментально-автордиографическими исследованиями трахеальных и бронхиальных желез у крыс [31]. Изменяются и особенности секреции желез. На примере малых слюнных желез гистохимическими методами показано, что в цитоплазме слизистых glanduloцитов происходит уменьшение содержания нейтральных мукополисахаридов. В glanduloцитах серозного типа снижается одновременно присутствие сиаломуцинов, сульфомуцинов, нарастает выработка нейтральных и кислых мукополисахаридов, уменьшается содержание белка и РНК [2, 4].

На фоне старения желез наблюдаются компенсаторно-приспособительные изменения. На поздних этапах постнатального онтогенеза по ходу общего выводного протока и выводных протоков желез в слизистой оболочке носа [54], дуоденальных [26], анальных [11] и других желез возникают дополнительные железистые дольки. Возможно, их появление способствует поддержанию адекватного секреторного потенциала. Компенсаторное значение может иметь и расширение выводных протоков малых желез, наблюдаемое в пожилом и старческом возрастах. По данным контрастной рентгенографии, после 30-летнего возраста диаметр просвета панкреатического протока за каждое десятилетие жизни увеличивается на 8% [56]. По нашим данным, площадь просвета собственных желез у пищевода (на поперечном срезе), по сравнению с людьми в возрасте 22–35 лет, в 75–90 лет увеличивается в 1,5 раза. Аналогичный показатель для анальных желез в 90–99-летнем возрасте в 2,5 раза больше, чем у людей 20–29 лет [17]. По ходу общего выводного протока малых желез в стенках полых внутренних органов в пожилом и старческом возрастах почти постоянно определяются ампулообразные расширения, локальные слабо замкнутые боковые выпячивания, редкие в детском и юношеском возрастах [25]. Вероятно, подобные расширения выводных протоков способствуют накоплению секрета в условиях возрастной гипосекреции железы, облегчают его введение (при загущении секрета и др.).

Характерны микротопографические взаимоотношения малых желез и лимфоидной ткани в стенках полых внутренних органов. В слизистой оболочке глотки, трахеи, бронхов, двенадцатиперстной кишки и других органов выводные протоки желез на всем их протяжении окружены ободком, представленным несколькими рядами клеток лимфоидного ряда [49]. Возле концевого отдела выводного протока почти постоянно присутствуют лимфоидные узелки, многие из них с центрами раз-

множения. Клетки лимфоидного ряда выполняют функцию иммунного надзора попадающего в просвет протока любого генетически чужеродного материала. Лимфоидные образования напоминают своеобразные «сторожевые посты», реагирующие на поступление из просвета органа вглубь органной стенки (т.е. во внутреннюю среду организма) пищевых, пылевых антигенов, микроорганизмов. Клетки лимфоидного ряда также постоянно определяются и в строме желез, даже в эпителии начальных частей железы, осуществляя иммунный надзор за процессами секреции.

Таким образом, для желез стенок полых внутренних органов характерны общие закономерности морфогенеза. К таковым можно отнести качественную однотипность и гетерохронность темпов онтогенеза желез, взаимосвязь строения желез с особенностями физиологии органа, со спецификой конструкции его стенки. Наблюдается однотипность морфологических проявлений возрастной инволюции желез разных органов, происходящей, однако, в разные сроки. У желез имеются тесные микротопографические взаимоотношения с лимфоидными структурами органной стенки (железисто-лимфоидные ассоциации).

#### Список литературы

1. Акматов Т.А. Возрастная характеристика желез трахеи и главных бронхов у человека // Актуальные вопросы современной гистологии. — М.: Изд-во «Альфа», 1989. — С. 90–91.
2. Аттия А.Е. Эмбриогенез и возрастные изменения желез слизистых оболочек ротовой полости человека. В кн.: Актуальные вопросы современной морфологии. — Одесса: Изд-во Одесского мед. ин-та, 1972. — С. 76–79.
3. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез. — Л.: Наука, 1960. — 777 с.
4. Володина Е.П. Сравнительное гистологическое исследование эпителиального покрова и желез языка позвоночных животных и человека // Ученые записки ВНОАГЭ. — Оренбург: Изд-во Оренбургск. мед. ин-та, 1958. — Ч. 1. — С. 26–32.
5. Глейberman С.Е. К возрастной морфологии червеобразного отростка человека // Архив анат. — 1962. — Т. 43. — Вып. 11. — С. 45–51.
6. Давыдовский И.В. Общая патология человека. — М.: «Медицина», 1969. — 610 с.
7. Замура П.Д. Секреторные элементы слизистой оболочки придаточных пазух носа в условиях запыления (анатомо-экспериментальное исследование). Автореф... канд. мед. наук. — Днепропетровск, 1969. — 15 с.
8. Когон А.Н. К вопросу об эмбриогенезе анальных желез // Материалы к макро-микроскопической анатомии. — Киев: Изд-во Киевского мед. ин-та, 1964. — Т. 2. — С. 348–356.

9. *Костиленко Ю.П.* Морфология желез слизистой оболочки твердого неба человека в возрастном аспекте. Автореф... канд. мед. наук. — Харьков, 1972. — 18 с.
10. *Кусакина Г.К., Колычева Н.Н.* К вопросу об аденокантоме пищевода // Архив патол. — 1973. — Т. 35. — Вып. 4. — С. 54–58.
11. *Курбанов С.С.* Морфологическая характеристика желез ректо-сигмоидального отдела кишечника человека в постнатальном онтогенезе. Автореф... докт. мед. наук. — М., 2002. — 35 с.
12. *Лесгафт П.Ф.* Основы теоретической анатомии. — Пг.: Изд-во «Русский врач», 1922. — Ч. 2. — 410 с.
13. *Наумова Е.И.* Функциональная морфология пищеварительной системы грызунов и зайцеобразных. — М.: Наука, 1981. — 342 с.
14. *Нечаев В.А.* Мягкий скелет бульбоуретральных желез и структура его нервного аппарата // Мат. 30-й науч. конф., посвящ. 50-летию Смоленского мед. ин-та. — Смоленск: Изд-во Смоленского мед. ин-та, 1970. — С. 153–158.
15. *Неустров В.В.* Острые и хронические неспецифические воспаления слюнных желез. Автореф... канд. мед. наук. — Воронеж, 1972. — 23 с.
16. *Никитюк Д.Б.* Количественные микроскопические характеристики кардиальных желез пищевода человека в постнатальном онтогенезе // Архив анат. — 1990. — Т. 99. — Вып. 11. — С. 62–72.
17. *Никитюк Д.Б.* Возрастная анатомия и особенности геронтогенеза желез толстой кишки взрослого человека // Российские морфол. ведомости. — 1993. — Вып. 3. — С. 65–67.
18. *Никитюк Д.Б., Буров С.А.* Макро-микроскопическая анатомия желез двенадцатиперстной кишки взрослого человека // Российские морфол. ведомости. — 1966. — Вып. 4. — С. 73–75.
19. *Никитюк Д.Б., Шевчук И.В.* Макро-микроскопические особенности желез гортани взрослого человека // Структурно-функциональная организация органов и тканей в норме, патологии и эксперименте. — Тверь: Изд-во Тверского мед. ин-та, 1996. — С. 118.
20. *Пискунов С.З.* Железы слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи: их секреторная деятельность и иннервация // Экспериментально-морфологическое исследование. Автореф... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1970. — 21 с.
21. *Рыбух М.* Железы слизистой оболочки слуховой трубы человека и некоторых животных (анатомо-экспериментальное исследование). Автореф... канд. мед. наук. — Харьков, 1965, 16 с.
22. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б.* Локальные характеристики и взаимоотношения желез с лимфоидными скоплениями в стенке пищевода // Архив анат. — 1990. — Т. 99. — Вып. 8. — С. 58–64.
23. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б.* Научные проблемы современной морфологической экзокринологии // Российские морфол. ведомости. — 1993. — С. 12–14.
24. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б.* Влияние некоторых особенностей питания на строение железистого аппарата стенок толстой кишки // Журн. эксперим. биол. — 1994. — Т. 116. — Вып. 4. — С. 52–55.
25. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т.* Малые железы пищеварительной и дыхательной систем. — М.-Элиста: Изд-во АПП «Джангар», 2001. — 134 с.
26. *Семенов Э.В.* Анатомо-морфометрическое исследование дуоденальных желез у человека в постнатальном онтогенезе. Автореф... канд. мед. наук. — М., 2003. — 26 с.
27. *Скрипников Н.С.* Топографическая анатомия и морфо-функциональная характеристика лабиринтов решетчатой кости. Автореф... канд. мед. наук. — Киев, 1986. — 32 с.
28. *Синельников Р.Д.* Основные типы формирования желез слизистых оболочек // Труды Харьковского мед. ин-та, 1965. — Т. 3. — Вып. 65. — С. 238–249.
29. *Синельников Р.Д.* Состояние желез слизистой оболочки трахеи под влиянием раздражителей // Труды Харьковского мед. ин-та. — 1968. — Т. 5. — Вып. 80. — С. 299–305.
30. *Стадников А.А.* Гистологические характеристики желез языка в онтогенезе человека и эксперименте на животных // Архив анат. — 1973. — Т. 64. — Вып. 4. — С. 45–49.
31. *Сыцков В.К.* Радиографическое исследование синтеза кислых гликопротеинов железами трахеи и бронхов в онтогенезе // Архив анат. — 1979. — Т. 76. — Вып. 4. — С. 13–20.
32. *Тейкина Т.Б.* О возрастных особенностях внутриорганного нервного аппарата больших желез преддверия влагалища женщины // Общие закономерности морфогенеза и регенерации. — Тернополь: Изд-во Тернопольского мед. ин-та, 1975. — С. 234–235.
33. *Тондзе Ш.С., Кеванишвили Ш.Н., Далиелян М.А.* Старческие изменения внутрипеченочных желчных протоков // Сб. трудов Тбилисского мед. ин-та. — 1976. — Вып. 26. — С. 83–91.
34. *Шапиро С.П.* Железы слизистой оболочки полости носа человека и некоторых животных // Архив анат. — 1958. — Т. 34. — Вып. 1. — С. 64–68.
35. *Шевчук И.В.* Анатомия и топография желез гортани человека в постнатальном онтогенезе. Автореф... канд. мед. наук. — М., 1999. — 17 с.
36. *Филатова К.Д.* Некоторые защитно-приспособительные механизмы воздухоносных путей в условиях запыления // Архив анат. — 1962. — Т. 42. — Вып. 6. — С. 3–23.
37. *Харченко В.В.* Структурно-функциональные особенности различных зон слизистой оболочки полости носа человека в норме и при некоторых формах воспалительной патологии. Автореф... докт. мед. наук. — Волгоград, 2004. — 34 с.
38. *Этинген Л.Е., Никитюк Д.Б.* Некоторые структурно-функциональные критерии организации сфинктеров полых внутренних органов // Морфология. — 1999. — Т. 115. — Вып. 1. — С. 7–11.

39. Яцковский А.Н., Боронихина Т.В. Влияние рациона с избытком клетчатки на морфофункциональное состояние дуоденальных желез // Архив анат. — 1987. — Т. 88. — Вып. 11. — С. 87–92.
40. Яхница А.Г. Железы слизистой оболочки трахеобронхиальной системы человека // Труды Харьковского мед. ин-та. — 1967. — Вып. 7. — С. 339–349.
41. Boriello S.P. Antibiotic associated diarrhea and colitis. The role of clostridium difficile in Gastrointestinal Disorders. — Hague, 1983. — 456 p.
42. Botros K.G., Abd. El-Hady, El-Manandos E.A. Prenatal development of the human Brunners glands // Anat. Ans. — 1990. — № 6. — P. 23–30.
43. El-Fouly S., Habib I., Rosshwan S. The effects of aging upon nasal mucoids // J. Egypt. Med. Assoc. — 1980. — Vol. 63. — № 7. — P. 145–159.
44. Gorbash S.L., Nahas L., Lerrnet P.J. Studies of intestinal microflora. Effect of diet, age and and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man // Gastroenterology. — 1967. — Vol. 53. — № 6. — P. 845–855.
45. Johnson F.F. The development of the mucus membrane of the oesophagus, stomach and small intestine in the human embryo // Amer. J. Anat. — 1909. — № 10. — P. 521–561.
46. Haber M.T. Zmiany w strukturze morfologicznej zębcajca blong slyzowej jami ustnej ludzi w wiely struczymn // Czas stomato. — 1972. — Vol. 63. — № 7. — P. 1059–1066.
47. Leisis J. The esophageal glands in human fetuses and newborns // Folia morphol. — 1984. — Vol. 63. — № 4. — P. 301–306.
48. Nielsen K.O. Morphology of the subepithelial mucosal glands in adult human larynx // Acta Otolaryngol. — 1988. — Vol. 84. — № 8. — P. 109–114.
49. Nikitjuk D., Machmudov Z., Semenov E., Usmanova A. Actual aspects of the macro-microscopical interrelations between the human small digestive glands and lymphoid tissue during Ontogenesis // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. — 2003. — 113 s.
50. Nomina Histologica, 3th edition. — Edinburg-L.-Melbourne and N.Y., 1989. — 432 p.
51. Riva A., Sacchedo D., Tenta R.V. A study of the human parotid and submandibular glands // J. Electron Microsc. — 1986. — Vol. 35. — № 4. — P. 2863–2876.
52. Scott J., Vaneltine J.A., Hill C.A. A quantitative histological analysis of the effects of age and sex on human lingual epithelium // J. biol. Buccale. — 1983. — Vol. 111. — № 4. — P. 303–313.
53. Tos M., Bac-Pedersen K. Intraepithelial glands in the human Eustachian tube // Acta Otolaryngol. — 1970. — Vol. 95. — № 6. — P. 544–552.
54. Tos M., Magensen S. Density of mucous glands in the normal adult nasal turbinates // Arch. Otolaryngol. — 1977. — Vol. 102. — № 5. — P. 101–111.
55. Zhou J.C., Gartner J.D., Jensen R.T. Interaction of peptides related to VIP and secretion with guinea pig intestinal gland cells // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — № 2. — P. 285–290.
56. Zrell S., Sandin B. Changes in pancreatic morphology associated with aging // Gut. — 1973. — Vol. 14. — № 3. — P. 962–970.

## **Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»**

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

★ Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзачным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.

★ Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.

★ Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.

★ Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.

★ Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

### **ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:**

#### **ОБРАЗЕЦ:**

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА,  
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ  
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ  
ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения России, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая не более 0,5 стр.).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
  - введение;
  - актуальность;
  - обоснование;
  - цель работы;

- материал и методику исследования;
- результаты исследования;
- обсуждение;
- заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

### ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. — 1994. — № 1. — С. 15–24.

Петров П.П. Название книги. — М.: Наука, 1990. — 230 с.

Петров П.П. Название статьи // Название сборника / Под ред. Иванова И.И. — М.: Наука, 1990. — С. 15–24.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

- 1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);
- 2) ученая степень и звание;
- 3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность;
- 4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА имени И.М. СЕЧЕНОВА

ПРЕДЛАГАЕТ  
Вашему вниманию

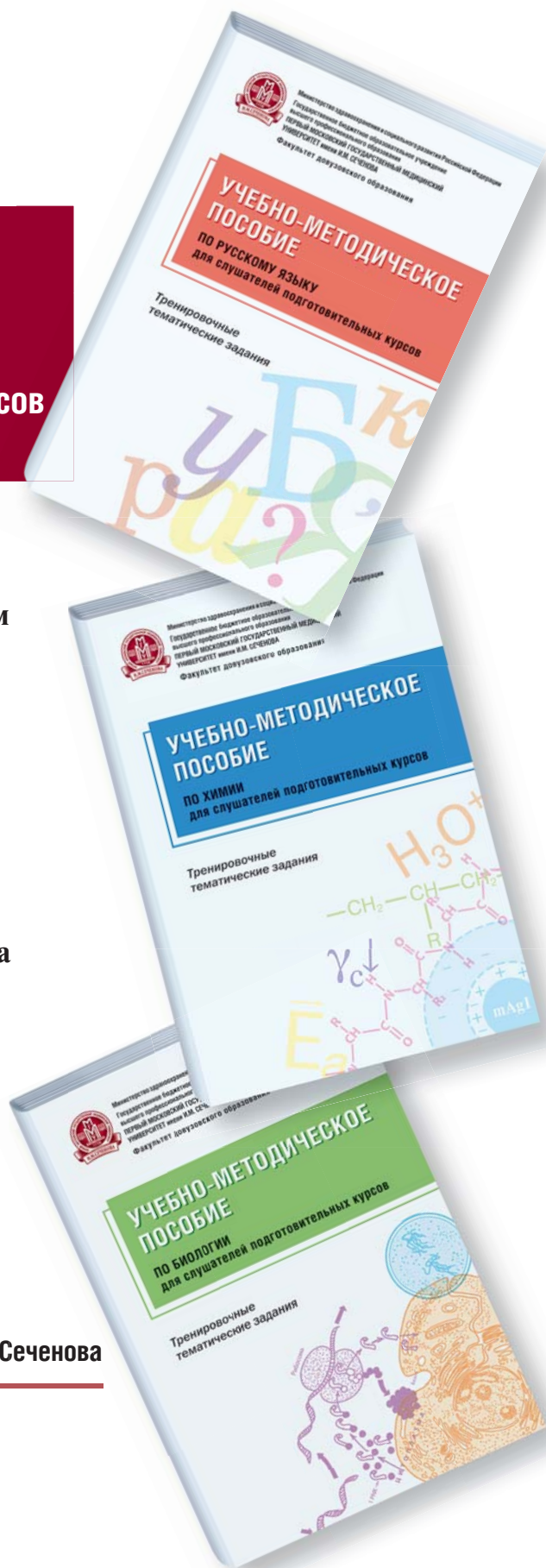
## УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ

для слушателей подготовительных курсов  
по химии, биологии, русскому языку

Эти издания адресованы:

- выпускникам средней школы и абитуриентам для подготовки к единым государственным экзаменам по химии, биологии и русскому языку. Тренировочные задания по каждому предмету сгруппированы по экзаменационным темам в соответствии с требованиями ЕГЭ;
- преподавателям подготовительных курсов медицинских вузов и учителям русского языка, химии и биологии школ для эффективной организации учебного процесса в рамках подготовки выпускников школ и абитуриентов к ЕГЭ.

*Рекомендуются как учебно-методические  
пособия для подготовительных курсов*



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПОСОБИЙ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО АДРЕСУ:  
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
(здание НИЦ, 12-й этаж, левое крыло)  
+ 7 (495) 609 14 00 (доб. 3018)  
E-mail: izdatelstvo@mma.ru