

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# ВЕСТНИК СУРГУ

# МЕДИЦИНА







# ВЕСТНИК СУРГУ •

# МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал

Учредитель:

БУ ВО «Сургутский  
государственный университет»

Периодичность - 4 раза в год

Журнал зарегистрирован 16.05.2007г. в Западно-Сибирском управлении Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690.

Журнал перерегистрирован 02.06.2015 г. в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 77-61966.

Главный редактор

**Коваленко Л.В.** – д.м.н., проф., зав. каф. патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора  
**Мещеряков В.В.** – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней

Редакционная коллегия:

**Белоцерковцева Л.Д.** – д.м.н., проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии

**Гирш Я.В.** – д.м.н., проф. каф. детских болезней

**Дарвин В.В.** – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной хирургии

**Ждановский В.В.** – к.м.н., доцент каф. госпитальной хирургии

**Карпин В.А.** – д.м.н., д.филос. н., проф., зав. каф. факультетской терапии

**Наумова Л.А.** – д.м.н., проф. каф. патофизиологии и общей патологии

**Поборский А.Н.** – д.м.н., проф. каф. физиологии

**Попова М.А.** – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии

**Столяров В.В.** – д.м.н., проф., зав. каф. морфологии

Специалист по переводу  
на английский язык:

**Новикова Ю.Е.** – к.п.н., доцент каф. иностранных языков.

Адрес редакции:

628400, г. Сургут,  
ул. Энергетиков, 22.

Тел.: 8 (3462) 76-30-51.

E-mail: [vitalymary@yandex.ru](mailto:vitalymary@yandex.ru)

Сайт: <http://www.surgu.ru>

Верстка:

ООО «Типография Для Вас»

620026, г. Екатеринбург,

ул. Сони Морозовой, 180, оф. 100

Тел.: 8 (343) 297-42-13,

Сайт: [www.tdvas.ru](http://www.tdvas.ru)

Отпечатано:

ООО «Типография Для Вас»

Тираж 1000 экз. Заказ № 1064.

Подписной индекс

Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в базу цитирования РИНЦ (лицензионный договор с научной электронной библиотекой e-library №572-09/2013)

При перепечатке ссылка на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

Редакция журнала не несет ответственности за достоверность представленной рекламной информации.

## Редакционный совет:

**Антонов О.В.** –

д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Омск);

**Афанасьев А.Н.** –

д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва);

**Долгих В.Т.** –

д.м.н., профессор. Заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Омск);

**Досагаамбетова Р.С.** –

д.м.н., профессор, ректор Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан);

**Земляной В.П.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.Н. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

**Ковтун О.П.** –

д.м.н., профессор, Заместитель председателя Правительства, Министр здравоохранения Пермского края (Пермь);

**Краснов В.В.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

**Лукушкина Е.Ф.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

**Мизерницкий Ю.Л.** –

д.м.н., профессор, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИИ педиатрии ГБОУ ВПО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

**Отарбаев Н.К.** –

д.м.н., профессор, Председатель правления АО «Национальный медицинский холдинг» (Астана, Казахстан);

**Петровский Ф.И.** –

д.м.н., ректор, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);

**Попов А.Д.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);

**Прошина Л.Г.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);

**Тараканов И.А.** –

д.б.н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардио-респираторной системы ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН» (Москва);

**Сидорчук Л.П.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета (Черновцы, Украина);

**Тулеутаев Е.Т.** –

д.м.н., профессор, медицинский директор АО «Национальный научный центр материнства и детства» (АО «Национальный медицинский холдинг») (Астана, Казахстан);

**Федонюк Л.Я.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, директор института медико-биологических проблем Тернопольского государственного медицинского университета (Тернополь, Украина);

**Царькова С.А.** –

д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

# VESTNIK SURGU • MEDICINA

Scientific and practical peer-reviewed  
periodical

Founder:

**Surgut State University**

Periodicity - 4 issues per year

The magazine is registered on the 16th of May 2007  
in the West-Siberian Federal Service for Supervision  
of Legislation in Mass Communications and Protection  
of cultural heritage.

**Certificate PI № FC 17-0690**

The magazine is reregistered on the 2 June 2015  
in the Federal Service for Supervision of Legislation  
in Mass Communications and Protection of cultural  
heritage.

**Certificate PI № FC 77-61966**

Chief Editor

**Kovalenko L.V.** – doctor of medical sciences,  
professor, Head of General Pathology and  
Pathophysiology Department  
Deputy Editor in Chief

**Mescheryakov V.V.** – doctor of medical  
sciences, professor. Head of Children's Diseases  
Department

Editorial Board:

**Belotserkovtseva L.D.** – doctor of medical  
sciences, professor, Head of Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology Department

**Girsch Ya.V.** – doctor of medical sciences,  
professor of Children's Diseases Department

**Darvin V.V.** – doctor of medical sciences,  
professor, Head of Hospital Surgery Department

**Zhdanovskiy V.V.** – candidate of medical  
sciences, associate professor of Hospital Surgery  
Department

**Karpin V.A.** – doctor of medical sciences, doctor  
of philosophy sciences, professor, Head of Faculty  
Therapy Department

**Naumova L.A.** – doctor of medical sciences,  
professor of General Pathology and  
Pathophysiology Department

**Poborskiy A.N.** – doctor of medical sciences,  
professor of Physiology Department

**Popova M.A.** – doctor of medical sciences,  
professor, Head of Hospital Therapy Depart-  
ment

**Stolyarov V.V.** – doctor of medical sciences,  
professor, Head of Morphology Department

Translator:

**Novikova Y.E.** – candidate of pedagogical  
sciences, associate professor of Foreign  
Languages Department

Editorial address:

**Energetik St., 22,**

**Surgut, 628400.**

Tel.: **8 (3462) 76-30-51**

E-mail: **vitalymary@yandex.ru**

Site: **http://www.surgu.ru**

Layout:

**LLC «Tipografia Dlya Vas»**

**620026, Ekaterinburg,**

**S. Morozova str, 180, office 100**

Tel.: **8 (343) 297-42-13,**

Site: **www.tdvas.ru**

Printed:

**LLC «Tipografia Dlya Vas»**

**Edition of 1000 copies, order № 1064**

**Index of Joint catalog**

**«The Russian Press» – 15133.**

The journal is included in the base citation

RISC (license agreement with scientific

electronic library e-library № 572-09 / 2013)

At a reprint the reference to «Vestnik SurGU.

Medicina» is obligatory.

© «Vestnik SurGU.Medicina»

©The group of authors

The editorial staff is not responsible for the

accuracy of advertising information.

## Editorial board:

**Antonov O.V.** –

doctor of medical sciences, associate professor, Head of  
Propedeutics of Children's diseases and Outpatient Pedi-  
atrics, Omsk State Medical Academy, Russian Federation  
(Omsk);

**Afanasyev A.N.** –

doctor of medical sciences, professor of General Sur-  
gery Department, First Moscow State Medical University  
named after I.M. Sechenov, Russian Federation (Moscow);

**Dolgikh V.T.** –

doctor of medical sciences, professor, Honored Scientist  
of Russian Federation, Head of Pathophysiology Depart-  
ment with the course of Clinical Pathophysiology, Omsk  
State Medical Academy, Russian Federation (Omsk);

**Dosmagambetova R.S.** –

doctor of medical sciences, professor, rector of Karaganda  
State Medical University, Kazakhstan (Karaganda);

**Zemlyanoy V.P.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Surgical  
Diseases Department, Northwest State Medical University  
named after I.N. Mechnikov, Russian Federation (St. Pe-  
tersburg);

**Kovtun O.P.** –

doctor of medical sciences, professor, the Deputy Prime  
Minister, Minister of health of the Perm region, Russian  
Federation (Perm);

**Krasnov V.V.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Children's  
Infections Department, Nizhny Novgorod State Medical  
Academy, Russian Federation (Nizhny Novgorod);

**Lukushkina E.F.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Outpatient  
Pediatrics Department, Nizhny Novgorod State Medical  
Academy, Russian Federation (Nizhny Novgorod);

**Mizernitsky Yu.L.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of chronic in-  
flammatory and allergic diseases Department, Scientific  
research Institute of Pediatrics, Russian national research  
medical University named after N.I. Pirogov, Russian Fed-  
eration (Moscow);

**Otarbaev N.K.** –

doctor of medical sciences, professor, Chairman of Nation-  
al medical holding, Kazakhstan (Astana);

**Petrovsky F.I.** –

doctor of medical sciences, rector, Head of Pharmacology,  
Clinical Pharmacology Department with the course of  
Clinical Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk  
State Medical Academy, Russian Federation (Khanty-Man-  
siysk);

**Popov A.D.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Obstetrics  
and Gynecology Department, Khanty-Mansiysk State  
Medical Academy, Russian Federation (Khanty-Mansiysk);

**Proshina L.G.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Human  
Morphology Department, Novgorod State University  
named after Yaroslav the Wise, Russian Federation (Velikiy  
Novgorod);

**Tarakanov I.A.** –

doctor of biological sciences, professor. Head of the Lab-  
oratory of General Pathology of Respiratory System, Re-  
search Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Russian Federation (Moscow);

**Sidorchuk L.P.** –

doctor of medical sciences, professor. Head of Family Med-  
icine Department, Bukovinsk Medical University, Ukraine  
(Chernovtsy);

**Tuleutaev E.V.** –

doctor of medical sciences, professor, medical director of  
National Research Center for Maternal and Child Health,  
National medical holding, Kazakhstan (Astana);

**Fedonyuk L.Ya.** –

doctor of medical sciences, professor. Head of Medical Bi-  
ology Department, Director of the Institute of Medical and  
biological problems, Ternopol State Medical University,  
Ukraine (Ternopol);

**Tsarkova S.A.** –

doctor of medical sciences, professor, Head of Pediatrics  
Department, Uralian State Medical University, Russian  
Federation (Ekaterinburg).

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ..... 4

### ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

*Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн, О.В. Сергеева*  
ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ АУТОИММУННЫХ  
ПРОЦЕССОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ  
1 ТИПА И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ ..... 5

*Л.А. Болотская*  
ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ  
ИХ РАЗВИТИЯ. 1 ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ..... 16

#### Оригинальные исследования

*Л.А. Наумова, О.Н. Осипова, В.Г. Шаталов*  
РАК ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ  
И МОРФОЛОГИИ ..... 26

*А.Ф. Усынин, В.В. Столяров, В.А. Болдуев*  
МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЛИЧНЫХ  
ОТДЕЛОВ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА  
ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА ..... 32

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Оригинальные исследования

*О.В. Подкорытова, А.В. Патеюк, С.Т. Кохан,  
Е. В. Чепиного*  
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ПИОДЕРМИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ  
ПО ПРИЗЫВУ В СИБИРСКОМ ВОЕННОМ ОКРУГЕ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОМАТИЧЕСКОГО  
ЗДОРОВЬЯ ..... 36

*О.Н. Ифтода, Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнир*  
АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ КОННЕКСИНА 26 (GJB2)  
И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (С-590Т) У ДЕТЕЙ С ТУГОУХОСТЬЮ,  
ГЛУХОТОЙ БУКОВИНЫ ..... 41

### ПРОБЛЕМЫ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

*В.А. Карпин, Н.В. Кузьмина, И.Ю. Добрынина,  
Н.В. Нелидова, О.И. Шувалова, А.В. Бурмасова,  
Г.Г. Громова*  
ТЕОРИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ:  
ОСНОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ..... 46

## CONTENTS

COLUMN OF THE EDITOR-IN-CHIEF ..... 4

### FUNDAMENTAL MEDICINE

#### Literature review

*L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun, O.V. Sergeeva*  
POSSIBLE INTERFERENCE OF AUTOIMMUNE PROCESSES  
OCCURRING IN DIABETES MELLITUS TYPE 1  
AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS ..... 5

*L.A. Bolotskaya*  
TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR  
DEVELOPMENT. 1 TYPE OF ALLERGIC REACTION ..... 16

#### Individual research

*L.A. Naumova, O.N. Osipova, V.G. Shatalov*  
GASTRIC CANCER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC NOT-  
DIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE:  
FEATURES OF CLINIC AND MORPHOLOGY ..... 26

*A.F. Usynin, V.V. Stolyarov, V.A. Bolduev*  
THE MORPHOMETRIC STUDY OF VARIOUS DEPARTMENT  
OF THE CONDUCTION SYSTEM OF THE HEART IN ACUTE  
CORONARY INSUFFICIENCY AND MYOCARDIAL  
INFARCTION ..... 32

### CLINICAL MEDICINE

#### Individual research

*O.V. Podkoritova, A.V. Pateyuk, S.T. Kohan,  
E.V. Chepinogo*  
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES  
OF PYODERMA SOLDIERS IN THE SIBERIAN MILITARY  
DISTRICT, DEPENDING ON THE LEVEL OF PHYSICAL  
HEALTH ..... 36

*O.M. Iftoda, L.P. Sydorochuk, O.V. Kushnir*  
ASSOCIATION OF GENES CONNEXIN 26 (GJB2)  
AND INTERLEUKIN 4 (C-590T) IN CHILDREN WITH  
HEARING LOSS TO DEAFNESS IN BUKOVINA ..... 41

### PROBLEMS OF HIGH EDUCATION

*V.A. Karpin, N.V. Kuzmina, I.U. Dobrjinina,  
N.V. Nelidova, O.I. Shuvalova, A.V. Burmasova,  
G.G. Gromova*  
THEORY OF PROFESSIONAL EDUCATION: BASES  
AND PRINCIPLES ..... 46



## ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

4

Вестник СурГУ. Медицина. №3 (25), 2015

Приветствую вас и представляю краткий обзор двадцать пятого выпуска нашего издания. Рубрика «Фундаментальная медицина» включает пять статей: профессор кафедры патофизиологии и общей патологии СурГУ Л.А. Болотская в соавторстве со своими аспирантами представляет обзор на тему «Возможные взаимовлияния аутоиммунных процессов, возникающих при сахарном диабете 1 типа и аутоиммунном тиреоидите», а также обзорный материал по современным представлениям о механизмах 1-го типа аллергических реакций, который можно адресовать в качестве обучающего материала студентам-медикам, ординаторам и аспирантам; профессор Л.А. Наумова с соавторами от этой же кафедры описывает результаты научного исследования о взаимосвязи между клинической картиной и морфологическими особенностями при раке желудка у пациентов с дисплазией соединительной ткани; четвёртая статья по морфометрическим исследованиям проводящей системы сердца у пациентов с инфарктом миокарда и острой коронарной недостаточностью является результатом совместных научных изысканий учёных кафедры морфологии Сургутского государственного университета и кафедры анатомии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Рубрика «Клиническая медицина» включает две статьи: первая статья учёных Забайкальского государственного университета и 321-го военного клинического госпиталя (г. Чита) посвящена клинко-иммунологической характеристике пиодермии у военнослужащих срочного призыва Сибирского военного округа; во второй



публикации этой рубрики учёные Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина) представили результаты исследований по генотипированию и определению уровня интерлейкина 4 (С-590Т) у детей с врождённой тугоухостью. Рубрика «Проблемы высшего образования» представлена коллективной статьёй сотрудников кафедры факультетской терапии под руководством профессора В.А. Карпина и посвящена философскому осмыслению проблемы высшего образования, данная публикация является весьма полезной для всех преподавателей высшей школы и аспирантов.

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и в очередной раз приглашаю к сотрудничеству с нами как научных сотрудников, так и практикующих врачей.

Главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,  
директор медицинского института  
БУ ВО «Сургутский государственный университет»,  
заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии,  
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Коваленко

# ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн, О.В. Сергеева

Кафедра патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

**Резюме.** В статье суммированы и проанализированы современные данные о генетической предрасположенности, роли различных звеньев патогенеза и их взаимовлиянии в развитии сахарного диабета 1 типа и аутоиммунного тиреоидита.

**Ключевые слова:** сахарный диабет тип 1, аутоиммунный тиреоидит, аутоантитела, гены предрасположенности.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время описано очень большое количество аутоиммунных заболеваний (АИЗ), хотя большинство из которых относятся к редким, тем не менее, в мире от них страдают миллионы людей. В зависимости от системности поражения аутоиммунным воспалением, АИЗ подразделяются на две группы: органоспецифические (миастения, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), сахарный диабет (СД) 1 типа, болезнь Грейвса) и органонеспецифические (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунные болезни крови) [1, 2].

СД 1 типа представляет собой наиболее тяжелую форму диабета [3, 4, 5, 6]. Это АИЗ, связанное с деструкцией инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, в генез которого вовлечены многие генетические и иммунологические факторы [7]. При этом заболевании аутоиммунный процесс не ограничивается поражением  $\beta$ -клеток, развиваются другие эндокринные и неэндокринные АИЗ [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Поиск молекулярно-генетических предикторов СД 1 типа направлен на выявление полиморфных маркеров генов инсулина, главного комплекса гистосовместимости (ГКС), семейства тирозиновых фосфокиназ.

При СД 1 типа АИЗ способны влиять на степень его компенсации. При СД 1 типа АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) – АИТ или болезнь Грейвса – определяются в 15-30% случаев [14, 15, 16], гастрит аутоиммунной приро-

ды и/или пернициозная анемия – в 5-10% [17], целикия – в 4-9% [18, 19], витилиго обнаруживается у 2-10% пациентов [19]; реже всего – 0,5% случаев встречается болезнь Аддисона [20].

АИЗ ЩЖ широко распространены в популяции (до 5%) [21, 22]. АИТ до сих пор остается краеугольной проблемой современной эндокринологии. Поиск новых подходов к её решению является насущной задачей сегодняшнего дня, остаются нерешенными многие проблемы: этиологии, классификации, влияние данного заболевания на другие отделы эндокринной системы.

Деструкция клеток ЩЖ при аутоиммунной патологии обусловлена взаимодействием генетических и средовых факторов [23, 24, 25]. АИЗ ЩЖ сопровождаются её инфильтрацией лимфоцитами и другими клетками, синтезом различных аутоАТ, деструкцией и апоптозом тимоцитов [26]. Цитотоксический эффект в ЩЖ в значительной степени опосредован Тх-1 лимфоцитами, активно продуцирующими ФНО- $\alpha$  и особенно ИФН- $\gamma$  [27]. Избыток ИФН- $\gamma$  индуцирует экспрессию МНС-II, синтез хемокинов и экспрессию молекул адгезии, способствует экспансии Т- и В-лимфоцитов и макрофагов в тимус, поддерживает развитие воспалительной реакции, развитие аутоиммунных процессов и стимулирует апоптоз тимоцитов [28]. Несколько меньший вклад в патогенез вносят такие индукторы воспаления и аутоиммунных процессов, как ФНО- $\alpha$

## POSSIBLE INTERFERENCE OF AUTOIMMUNE PROCESSES OCCURRING IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun, O.V. Sergeeva

General pathology and pathophysiology Department of medical institute at Surgut State University, Surgut, RUS

**Summary.** The article presents a literature review the pathophysiological role and the diagnostic significance of immunological markers of disease, characterizing the phenomenon of self-aggression directed to the protein structure of the cells of the thyroid gland and pancreas.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, autoantibodies susceptibility genes.

и ИЛ-6. Предполагают, что именно гиперсинтез провоспалительных цитокинов в ответ на инфекционные агенты является одним из триггерных механизмов аутоиммунной патологии ЩЖ [26].

В настоящее время накоплено достаточно информации о том, что генетическая предрасположенность делится между несколькими АИЗ [29, 30]. Наличие клинически разных кластеров АИЗ в одной семье [31, 32] свидетельствует о существовании общих генов аутоиммунной предрасположенности [33, 34, 35, 36, 37]. Из всех вариантов сочетаний АИЗ в семье наиболее четко кластеризация выражена для СД 1 типа и АИЗ ЩЖ [38, 39]. Кроме того, СД 1 типа и АИЗ ЩЖ чаще встречаются у одного и того же человека [30, 40]. Согласно последней классификации, наличие у одного пациента АИЗ ЩЖ и СД 1 типа относят к аутоиммунному полигландулярному синдрому (АПС) типа 3а: АИЗ ЩЖ и СД 1 типа и/или пернициозной анемии, витилиго, алопеции [41, 42, 43, 44]. Сочетание 2-3 аутоиммунных заболеваний у одного человека утяжеляет течение каждого заболевания, создает трудности не только в диагностике, но и в лечении. Последние исследования выявили общие гены предрасположенности к данным заболеваниям. Эти гены активно исследуют в настоящее время, чтобы оценить силу их влияния на те или иные клинические проявления болезни, выявить их сочетания («генетические ансамбли»), которые либо предрасполагают, либо препятствуют развитию заболеваний [45]. Фенотипическое проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции. Этим можно объяснить противоречивость многих данных по ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития АИЗ.

В настоящий момент описано множество генетических вариантов, причастных к развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной и поджелудочной желёз. Гены предрасположенности к АИТ и СД 1 типа, идентифицированные на сегодняшний день, могут быть условно разделены на три группы: гены, участвующие в обеспечении иммунологического синапса, гены регуляторных Т-клеток (Treg) и специфические гены для АИТ и СД 1 типа [29, 36, 46, 47, 48].

Иммунологический синапс является границей раздела между антиген-презентирующей клеткой (АПК) и Т-клеткой, и формируется в процессе активации последней. Иммунологический синапс – это комплексное понятие, включающее антигены, связанные с молекулами HLA II класса и рецептором Т-клетки, костимуляторные молекулы и рецепторы на АПК и Т-клетки, интегрины и ряд других молекул [48]. Доказана роль ряда генов, отвечающих за восприимчивость к АИЗ ЩЖ и СД 1 типа, функция которых – участие в иммунологическом синапсе, что лишнее раз подтверждает значимость нарушений антигенной презентации как механизма формирования аутоиммунного процесса.

Большинство исследований посвящено локусу HLA II класса [10, 31, 32, 40, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Однако было показано, что в дополнение к HLA II класса ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4 кодируется одним из основных генов, связанных с совместным риском для СД 1 типа и АИЗ ЩЖ [56, 57]. Благодаря полученным данным было показано, что все совместные гены для СД 1 типа и АИЗ ЩЖ, выявленные до настоящего времени, участвуют в регуляции иммунного ответа, презентуя антиген-

ные пептиды Т-клеткам. Эти гены не только взаимодействуют друг с другом, но и с другими генами и эпигенетическими, экологическими факторами [12].

### ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СД 1 ТИПА И АИТ

1. HLA II класса.

*Предрасположенность к СД 1 типа.*

Несмотря на то, что впервые ассоциация между HLA и СД 1 типа была установлена более 40 лет назад, только в последние 15-20 лет появилась возможность использования полученных данных в клинической практике. К настоящему времени в геноме человека известно более 18 локусов, ответственных за предрасположенность к СД 1 типа. Наиболее значимый вклад в генетический риск развития СД 1 типа вносит ГКС II класса. В значительной степени генетический вклад в предрасположенность к развитию СД 1 типа вносят несколько основных генов HLA II класса: переменное число tandemных повторов (VNTR) гена инсулина (INS), ген протеина тирозиновой фосфатазы 22 (PTPN22), ген 10p15, кодирующий α цепь рецептора к ИЛ-2 (IL2RA), ген IFIH1 и много других генов, которые вносят не столь существенный вклад в развитие СД 1 типа.

Гены DRB1, DQA1, DQB1, относящиеся к II классу системы HLA, отличаются крайне выраженным полиморфизмом. Показано, что в основном DQ и DR аллели HLA II класса способствуют развитию СД 1 типа. Однако также было установлено, что другие классы HLA также связаны с СД 1 типа, хотя риск, который они придают, значительно ниже, чем у II класса аллелей [3, 10].

СД 1 типа в значительной степени связан с гаплотипами DQ2, DQ8 [3, 10, 58], которые придают абсолютный риск СД 1 типа у 5% населения в целом. Были также определены гаплотипы защитного действия, такие как DRB1\*1501-DQB1\*0602 и DR2-DQA1\*0102-DQB1\*0602 [3, 10]. Исследования показали, что DQB1\*0602 может защитить от продукции антиостровковых АутоАТ [53].

Изучая распространенность СД 1 типа, было показано, что распределение DQ-DR гаплотипов среди различных этнических групп во всем мире частично можно объяснить различиями в заболеваемости СД 1 типа. [49, 52]. Варианты генов HLA II класса могут меняться в зависимости от возраста дебюта заболевания. У пациентов, заболевших СД 1 типа в детстве, отмечалась сильная ассоциация с DQB1\*0302 аллелем риска по сравнению с пациентами, заболевшими в возрасте старше 20 лет [53].

*Предрасположенность к АИТ.*

Молекулы HLA II класса выполняют регуляторную функцию в иммунном ответе [59]. Была выявлена сильная ассоциация зобной формы АИТ с HLA-DR5 и атрофической формой АИТ с DR3 и слабые ассоциации АИТ с HLA-DR3 и HLA-DR4 [60].

*Роль HLA II класса в совместной расположенности к СД 1 типа и АИТ.*

Выявлено сильное влияние генов HLA II класса на совместную расположенность к СД 1 типа и АИТ в семьях и у одного и того же человека, кроме того, эта ассоциация прослеживается в различных этнических группах [53, 55, 59]. Были получены значительные ассоциации как СД 1 типа, так и АИТ с HLA-DR3 аллелем, однако только СД 1 типа был связан с HLA-DR 4 аллелем [61]. При этом было показано, что дети с СД



1 типа и DR3/DR4 генотипами имели более высокую предрасположенность к АИТ по сравнению с пациентами, имеющими другие DR генотипы, гаплотипы DR3-DQB1\*0201 и DR4-DQB1\*0302 предрасполагают к комбинированному фенотипу – СД 1 типа и АИТ у одного и того же человека. [53, 61].

При исследовании детей с АИТ был выявлен только один гаплотип преимущественной передачи – DR3-DQB1\*0201, что свидетельствует о том, что этот гаплотип дает общую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, в то время как гаплотип DR4-DQB1\*0302 специфичен только для СД 1 типа. Поэтому был сделан вывод о том, что DR3 была основной аллелью в присвоении большинства рисков как для СД 1 типа, так и для АИТ, в то время, как DQB1\*0201 в сочетании с DR3, возможно, играет второстепенную роль [31]. Также сообщалось, что DR3-DQB1\*0201 является критическим HLA гаплотипом в совместной предрасположенности к СД 1 типа и АИТ. Люди с сочетанием СД 1 типа и АИТ, скорее всего, имеют аллели DQB1\*0201 и DQB1\*0302, в то время, как люди с АИТ – только DQB1\*0201, но не DQB1\*0302 [54]. При изучении семей с СД 1 типа, в которых хотя бы у одного из родителя и одного ребенка наблюдался АИТ, было выявлено 2-кратное увеличение распространенности DQA1\*0501- DQB1\*0201 среди членов семей по сравнению с семьями без АИТ. Разницы в распространенности DQA1\*0301- DQB1\*0302 гаплотипа между этими двумя группами не наблюдалось [59]. Таким образом, вероятно, что другие гаплотипы в сочетании с HLA-DR3 вносят свой вклад в совместную предрасположенность к СД 1 типа и АИТ. При этом большинство данных свидетельствуют в пользу DR3-DQB1\*0201 в качестве основного гаплотипа HLA, способствующего комбинации СД 1 типа и АИТ.

## 2. Ген CTLA-4.

Данный ген является геном белка-4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами, стимуляция которого играет ключевую роль в регуляции презентации антигена [37, 62]. Этот Т-клеточный рецептор, трансмембранный гликопротеин, экспрессируется в течение 2-3 дней после активации Т-лимфоцита. Через CTLA-4 подается сигнал к подавлению активации Т-лимфоцита. Показана достоверная ассоциация полиморфных маркеров данного гена со многими аутоиммунными патологиями [58].

### *Предрасположенность к СД 1 типа.*

Ассоциация хромосомной области 2q33 с СД 1 типа была установлена при анализе сцепления с СД 1 типа группы полиморфных маркеров, расположенных около генов CTLA4 и CD28. Внутриклеточная часть белка CTLA-4 обладает фосфатазной активностью, и CTLA-4, дефосфорилируя соответствующие белковые факторы, понижает эффективность передачи такого сигнала, играя, таким образом, важную роль в формировании разумного иммунного ответа [63]. Ассоциация гена CTLA4 с СД 1 типа установлена с точностью до блока неравновесия по сцеплению, содержащего весь ген. Кроме того, разные уровни ассоциации были обнаружены в случае полиморфного микросателлита (AT)<sub>n</sub>, расположенного в 3'-некодирующей области гена, а также в случае однонуклеотидных полиморфных маркеров A49G и C(-318)T. Расположенному в экзоне 1 полиморфизму A49G соответствует аминокислотный полиморфизм аланин/треонин в сигнальном пептиде молекулы CTLA-4.

В недавнем исследовании, проведенном на японской популяции, утверждалось, что полиморфный маркер rs3087243 ассоциирован исключительно с АИТ, при этом аллель G не имеет прямого влияния на предрасположенность к СД 1 типа [64].

Полученные результаты показывают, что полиморфный маркер rs3087243 гена CTLA4 тесно ассоциирован с предрасположенностью к СД 1 типа у больных русского происхождения. Однако трудно решить, какой из четырех изученных к настоящему времени маркеров (полиморфный микросателлит (AT)<sub>n</sub>, A49G, C(-318)T и G6230A) гена CTLA4 вносит наибольший вклад в развитие СД 1 типа [65].

В настоящее время в исследованиях показана ассоциация СД 1 типа с геном CTLA-4, особенно в тех случаях, когда имеется предрасположенность к АИТ [31, 66].

### *Предрасположенность к АИТ.*

Многочисленные исследования показывают роль гена CTLA-4 в качестве одного из основных в предрасположенности к АИТ. При этом было установлено, что несколько вариантов данного гена предрасполагают к АИТ. Наиболее последовательную ассоциацию с АИТ показали три варианта гена CTLA-4 [27, 67].

Сочетание генотипов различных полиморфизмов гена CTLA-4 татарской, новосибирской популяции ассоциировано с повышенным риском предрасположенности к АИТ [68, 69].

### *Роль гена CTLA-4 в совместной расположенности к СД 1 типа и АИТ.*

Полиморфизм гена CTLA-4 не подтверждает ассоциацию с изолированным СД 1 типа, но отчетливая ассоциация возникает в семьях, имеющих родственников как с СД 1 типа, так и АИТ. Прослеживается льготная передача аллеля G в AG49 простого нуклеотидного полиморфизма детям пациентов с СД 1 типа или АИТ. Аллель G в CT60 простого нуклеотидного полиморфизма также имела преимущественную передачу в этих группах, но ассоциация была гораздо слабее. Кроме того, гаплотип, состоящий из аллелей G этих двух полиморфизмов, также предпочтительнее передавался в рамках этих двух групп. Таким образом, полученные данные показали, что ген CTLA-4 является одним из основных генов в совместной предрасположенности к СД 1 типа и АИТ в семьях и у одного и того же человека [29].

### 3. Ген RPTN22 – ген протеина тирозиновой фосфотазы 22.

Ген RPTN22 кодирует лимфоидную фосфотазу тирозина (ЛФТ) – белка, который принадлежит к семейству белков тирозиновой фосфотазы и определяется как на незрелых, так и на зрелых Т- и В-лимфоцитах. ЛФТ является мощным ингибитором антигена Т-клеточного рецептора сигнального пути. ЛФТ связывается с С-концом протеинкиназы Csk, ограничивая тем самым ответ на антигены, и разрушает белок, приводящий к фосфорилированию тирозина. Этот белок контролирует активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток [21, 35, 70, 71, 72].

### *Предрасположенность к СД 1 типа.*

Простой нуклеотидный полиморфизм в нуклеотиде 1858 гена RPTN22, который вызывает замещение аргинина на триптофан в позиции 620 (R620W), оказался тесно связан с СД 1 типа. Это делает его третьим по значимости геном предрасположенности к СД 1 типа после HLA и VNTR локусов [35, 58, 73, 74, 75].

*Предрасположенность к АИТ.*

Связь варианта R620W гена RTPN22 с АИТ не столь убедительна, как для диффузно-токсического зоба, при этом выявляется ассоциация данного варианта в различных этнических группах [34, 68, 76]. Так, Ван с соавт. [70] не нашли ассоциаций варианта R620W гена RTPN22 с АИТ у японского населения. Исследования RTPN22 гена у пациентов с АИТ свидетельствуют об отсутствии или лишь о незначительном его вкладе в предрасположенность к АИТ. Полиморфизм данного гена может модифицировать индивидуальную восприимчивость к АИТ [67, 68].

*Роль гена RTPN22 в совместной расположенности к СД 1 типа и АИТ.*

Доказано, что RTPN22 ген играет ключевую роль в генетической предрасположенности к нескольким аутоиммунным заболеваниям [34, 77, 78]. Исследованиями Saccucci P. с соавт. [74] установлена связь между СД 1 типа и вариантом R620W гена RTPN22 на двух популяциях итальянцев с СД 1 типа. В дальнейшем было показано, что аллель W была связана с подгруппой пациентов с СД 1 типа, пострадавших от другого аутоиммунного заболевания, в частности, от АИТ [74]. Таким образом, сильная ассоциация RTPN22 с СД 1 типа, а также исследования в семьях с несколькими аутоиммунными заболеваниями, вероятно, играют определенную роль в совместной предрасположенности к СД 1 типа и АИТ.

4. Ген FOXP3.

*Предрасположенность к СД 1 типа, АИТ.*

Ген FOXP3 является главным регулятором нормальной дифференцировки Т-клеток. В связи с этим представляется вероятным, что снижение функции FOXP3 может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, таких как СД 1 типа или АИТ. Данные Villano с соавт. [32] подтвердили ассоциацию гена FOXP3 с СД 1 типа, АИТ. По мнению Y. Tomer и соавт., [46] FOXP3 является высоко перспективным геном-кандидатом при АИЗ ЩЖ. Y. Ван и соавт. [79] была продемонстрирована ассоциация микросателитов внутри гена FOXP3 с АИЗ ЩЖ в кавказоидной популяции, но не среди жителей Японии, что, возможно, является этническим отличием в предрасположенности к данным заболеваниям [47].

5. Гены синтаз оксида азота (NOS1, NOS3).

*Предрасположенность к СД 1 типа.*

Оксид азота (NO) является участником практически всех метаболических и физиологических процессов, играя роль универсального регулятора. NO образуется в эндотелии сосудов, гранулоцитах, макрофагах, тромбоцитах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках и нейронах. NO обладает цитостатической/цитотоксической активностью, выступая в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета: гиперпродукция NO активированными макрофагами и нейтрофилами коррелирует с их цитотоксическим эффектом при аутоиммунных процессах. Синтез NO осуществляется семейством цитохром Р-450-подобных гемопротеинов – NO синтаз (NOS). Различают 3 формы NOS: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS), эндотелиальную (eNOS), которые кодируют соответствующие гены: NOS1, NOS2 и NOS3 [45].

Общей причиной диабетических микроангиопатий является изменение работы клеток эндотелия сосудов – эндотелиальная дисфункция [3]. Патогенетическая роль эндогенного NO проявляется как фактор,

участвующий в индукции самого заболевания и как фактор, аномальная экспрессия которого играет заметную роль в формировании ангиопатий [45].

*Предрасположенность к АИТ.*

По материалам из доступных литературных источников данных об участии NOS в развитии и формировании аутоиммунного процесса при АИТ не найдено.

6. Гены, специфичные для СД 1 типа.

*Ген инсулина (INS).*

Первым доказанным локусом за пределами участка HLA, связанным с СД 1 типа, был участок гена INS на хромосоме 11p5. На долю этого локуса приходится около 10% от генетической предрасположенности к СД 1 типа [13]. Данный локус является полиморфным участком, который содержит повторяющиеся последовательности tandemных вариантов (VNTR) в регуляторной области гена INS. VNTR находится недалеко от ДНК последовательности, которая регулирует экспрессию гена INS. VNTR гена INS может предрасполагать к СД 1 типа путем изменения транскрипции гена INS в тимусе, где наличие собственных антигенов в период внутриутробного развития индуцирует центральную толерантность. Снижение экспрессии гена INS в вилочковой железе может предотвратить негативный отбор из INS-специфических Т-лимфоцитов, способствуя тем самым развитию центральной иммунологической толерантности к INS и развитию СД 1 типа. Локус инсулина VNTR показал ассоциацию в семьях с наличием как СД 1 типа, так и АИТ [13].

Антитела к инсулину (IAA) обнаруживают в сыворотке крови больных СД 1 типа еще до того, как им назначают лечение инсулином. Их появление тесно связано с возрастом. Антитела к инсулину обнаруживают примерно у 50% детей старше 5 лет с недавно выявленным диабетом [3].

Нередко IAA выявляют у пациентов с большой длительностью заболевания и длительной инсулинотерапией, что обусловлено иммунологической инсулинорезистентностью – антитела вырабатываются к экзогенному инсулину. У больных с впервые выявленным диабетом антитела вырабатываются к собственному инсулину [80].

При этом кроме гиперпродукции антиинсулиновых антител может наблюдаться патологический синтез антиидиотипических антител. Физиологические соотношения этих двух типов аутоантител нередко оказывается сдвинутым в сторону избытка любого из их видов. Это приводит к каскаду избыточного синтеза антител как против инсулина, так и антиидиотипических. Последние обладают способностью специфически связываться с инсулиновыми рецепторами, расположенными на поверхностных мембранах любых клеток организма, блокируя и постепенно делая их недоступными для инсулина [81].

*Ген тирозинфосфатазы.*

Тирозинфосфатаза – аутоантиген островковых клеток, локализованный в плотных гранулах панкреатических клеток. Данный антиген известен в двух формах: как антиген островков поджелудочной железы – ICA-512 и IA-2 beta (фогрин, гомолог фосфатазы в гранулах инсулиномы или инсулинома-ассоциированный протеин-2) Они являются основными маркерными антигенами для СД 1 типа, так как антитела к ним обоим появляются до клинической манифестации заболевания [80].

IA-2 и IA-2 – трансмембранные белки, содержащие в своей цитоплазматической части неактивный

белок тирозинфосфатазу. Установлена их роль в функционировании различных нейроэндокринных клеток и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Существование гомологов IA-2 у разных видов животных предполагает фундаментальную роль в нейроэндокринной функции. Исследования на животных показали влияние IA-2 и IA-2 на поддержание гормонального статуса. Наличие IA-2 и IA-2 способствуют росту  $\beta$ -клеток [82].

По некоторым данным, IA-2 вместе с антителами к инсулину встречаются чаще у детей, чем у взрослых пациентов, и указывают на агрессивную деструкцию  $\beta$ -клеток [80].

#### *Аутоантитела к островковым клеткам (ICA)*

На ранних стадиях развития заболевания именно ICA выступают в качестве триггеров аутодеструктивных процессов, выдавая команду на уничтожение собственных островковых клеток антиген-неспецифичным макрофагам и NK-клеткам (натуральным киллерам). Этот процесс может продолжаться годами, длительно оставаясь компенсированным. Антиген-специфичные цитотоксические Т-клетки вовлекаются в процессы аутодеструкции на более поздних стадиях, в результате вялотекущий процесс завершается быстрой деструкцией  $\beta$ -клеток, что переводит заболевание в стадию клинической манифестации [83]. Это происходит при гибели 80–85% массы  $\beta$ -клеток [3].

ICA определяют у 70–80% больных с впервые выявленным СД 1 типа по сравнению с контрольной недиабетической популяцией, где ICA выявляют в 0,1–0,5% случаев. ICA также обнаруживают у близких родственников больных СД 1 типа. Эти лица составляют группу повышенного риска развития СД 1 типа. В ряде исследований было показано, что у ICA-позитивных близких родственников больных диабетом впоследствии развивается СД 1 типа [80].

#### *Аутоантитела к транспортеру цинка (ZnT8)*

Недавно идентифицированы новые антитела, возникающие при СД 1 типа, – к транспортеру цинка (ZnT8). ZnT8 – белок секреторных гранул  $\beta$ -клеток [84]. Аутоантитела к ZnT8 служат дополнительным маркером аутоиммунного диабета, часто сочетаются с IAA, GAD и IA-2. Считают, что инсулин хранится в везикулах с расположенными по краям ионами цинка, которые высвобождаются вместе с инсулином, под влиянием повышения гликемии [84].

Определение антител к GAD, IA-2 и ZnT8 позволило выявить фенотип с более ранним дебютом диабета и более выраженной инсулиновой недостаточностью (более высокая гликемия натощак, высокий показатель гликированного гемоглобина) у пациентов со всеми тремя маркерами. Эти показатели снижались соответственно убыванию количества видов антител и были минимальны у лиц, антитела у которых не определялись. Таким образом, наличие антител к ZnT8 позволяет определить выраженность инсулиновой недостаточности и точнее спрогнозировать течение заболевания [85].

Дополнительное присутствие аутоантител к ZnT8 увеличивало риск развития СД 1 типа у детей с антителами к ICA. Исследование показало, что ген *SLC30A8* оказывает мощное влияние на формирование аутоантител к ZnT8 и значительно повышает риск развития диабета у ZnT8-позитивных детей [80].

#### *Ген глутаматдекарбоксилазы.*

В 1990 г. Беккетсов с сотр. [86] обнаружили в островковых клетках белок с молекулярной массой

64 кДа, являющийся меньшей изоформой фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD 65), которая участвует в синтезе тормозного нейромедиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Он был впервые выявлен у пациентов с генерализованными неврологическими расстройствами. GAD экспрессируется не только в центральной и периферической нервных системах, но также и в островках поджелудочной железы, яичках, яичниках, вилочковой железе и желудке [80].

*Встречаемость антител к глутаматдекарбоксилазе при СД 1 типа.*

У больных с поздним аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) аутоантитела к GAD являются наиболее информативными. С этим антигеном реагируют сыворотки 70–80% лиц с предиабетом и недавно диагностированным СД 1 типа. Антитела к GAD являются информативным маркером для идентификации предиабета, а также выявления индивидуумов с высоким риском развития СД 1 типа [80].

*Роль гена глутаматдекарбоксилазы в совместной расположенности к СД 1 типа и АИТ.*

Показана положительная корреляция между развитием АИТ у пациентов с СД 1 и уровнем антител к глутаматдекарбоксилазе, которые являются маркером аутоиммунного поражения поджелудочной железы [78]. У пациентов, имеющих положительную реакцию на антитела к глутаматдекарбоксилазе, аутоиммунные заболевания ЩЖ развивались в два раза чаще, чем у пациентов с отрицательной реакцией на них [87]. В свою очередь, у пациентов с СД 1 типа или латентным аутоиммунным СД, имеющих положительную реакцию на антитела к ТПО и ТГ, существенно чаще обнаруживались антитела к глутаматдекарбоксилазе в сравнении с пациентами, не имеющими антител к белкам ЩЖ, причем титр антител к глутаматдекарбоксилазе в первом случае был значительно выше [88]. В этой связи следует отметить, что мишенями антител к глутаматдекарбоксилазе являются не только поджелудочная железа, но также и фолликулярные клетки ЩЖ, вследствие чего эти антитела могут быть вовлечены в аутоиммунное поражение тканей ЩЖ, в том числе при СД 1 типа [24, 89].

Определение антител в периферической крови важно для выявления в популяции лиц, предрасположенных к развитию СД, и родственников больных СД 1 типа, имеющих генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Для отбора лиц с высоким риском развития СД 1 типа также необходимо проведение генетических (типирование локусов HLA DRB1, DQA1, DQB1) и метаболических (HbA1c, утрата первой фазы секреции инсулина после внутривенного теста на толерантность к глюкозе) тестов. Подобные исследования позволяют с наибольшей достоверностью проводить медико-генетическое консультирование в отношении риска развития СД у обследуемых и членов их семьи, а также дают возможность проводить профилактику СД 1 типа и выявлять заболевание на самых ранних стадиях.

7. Гены, специфичные для АИТ: тиреоглобулин (ТГ) и тиропероксидаза (ТПО), рецептор к ТТГ (рТТГ).

#### *Ген ТГ.*

Ген ТГ рассматривается в качестве основного гена, предрасполагающего к АИТ [46, 60]. Это одна из главных мишеней иммунного ответа при АИТ. Участие данного гена было подтверждено исследованиями на



различных этнических группах [47, 90]. Было показано, что в различных группах населения полиморфизм ТГ, связанный с развитием АИТ может отличаться. Сиквенирование гена ТГ позволило определить три аминокислотных варианта, ассоциированных с АИТ ЩЖ: A734S, V1027M, и W1999R [28].

Антитела к ТГ имеют наименьшее значение в нарушении структуры ЩЖ и редко проявляют комплементфиксирующую цитотоксичность [60, 91].

*Ген ТПО.*

Ключевой фермент в процессе биосинтеза тиреоидных гормонов. Является гликозилированным трансмембранным белком 1 типа, который локализуется в апикальной части фолликулярных клеток ЩЖ, где обычно осуществляются важнейшие этапы синтеза тиреоидных гормонов – окисление и органификация йода, играя ключевую роль в биосинтезе тиреоидных гормонов. [11]. ТПО относится к суперсемейству пероксидаз животных, семейству миелопероксидаз. Большая часть фермента обнаруживается на перинуклеарной мембране, в эндоплазматическом ретикулуме и во внутриклеточных везикулах. ТПО, экспрессирующаяся на поверхности тироцита, является одним из основных антигенов ЩЖ. Аутоиммунная патология ЩЖ развивается не только по клеточному, но и по гуморальному типу.

Антитела к ТПО относятся к чаще всего к иммуноглобулинам класса G (IgG), продуцируются В-лимфоцитами, обладают способностью индуцировать комплементзависимую цитотоксичность и вызывать цитотоксические изменения в структурных элементах фолликулов ЩЖ, играя важную роль в патогенезе АИТ. Сведения о корреляции между титром этих антител и гистологическими изменениями в ЩЖ при АИТ по данным литературных источников весьма противоречивы [91]. Однако при анализе иммунологических показателей у детей больных АИТ в зависимости от функционального состояния органа было отмечено, что встречаемость антител к ТГ и ТПО прослеживалась вне связи с функциональным состоянием ЩЖ [92]. Дети с неизменной функцией ЩЖ в доминирующем количестве случаев – до 90%, имели антитела к ТПО [93].

*Встречаемость антител к ТГ и ТПО при СД 1 типа.*

Kordonouri с соавт [94] при обследовании 7097 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 20 лет показали, что 21,6% из них имели антитела к ТГ и ТПО, встречаемость которых повышалась с увеличением возраста и продолжительности заболевания и была достоверно выше у лиц женского пола, при этом в значительной мере регистрировалось повышение содержания ТТГ. По-видимому, присутствие обоих антител свидетельствует о более выраженных нарушениях в ткани ЩЖ. В случае присутствия только одного типа антител наибольшие дисфункции ЩЖ и связанное с этим повышение уровня ТТГ наблюдали при положительной реакции на анти-ТПО, которые являются более специфичными маркерами аутоиммунной патологии ЩЖ [95].

Исследование Karavanaki [96] показало, что около 15,5% пациентов с СД 1 типа имели носительство антител к ТГ и ТПО, встречаемость у женщин была в 2 раза выше, чем у мужчин. Через 6 лет после постановки диагноза СД 1 типа встречаемость антител среди лиц женского и мужского пола составила 30 и 15%, соответственно, что свидетельствует о возрастании заболеваемости АИТ при увеличении продолжительности СД 1 типа. У 8,1 % больных СД 1 типа был выяв-

лен клинический гипотиреоз, причем все они имели положительную реакцию на антитела к ТПО и ТГ. Средний интервал между постановкой диагноза СД 1 типа и обнаружением антител к ТГ и ТПО составил 1,7 года, между началом СД 1 типа и развитием клинически выраженного гипотиреоза – 3,3 года.

Показано, что пик развития АИТ обычно приходится на пубертатный период.

*рТТГ.*

рТТГ был первым геном, изученным на предмет выявления ассоциации с ДТЗ, входящим в группу АИЗ ЩЖ. Антитела к рТТГ подразделяют на 2 группы: тиреоидстимулирующие (TS Ab) и блокирующие (TSB Ab). TS-антитела являются антагонистами ТТГ, усиливают функцию тироцитов в течение нескольких часов, тогда как сам ТТГ действует менее продолжительное время. TSB –антитела препятствуют связыванию ТТГ с рецептором, что является причиной развития гипотиреоза, повышают чувствительность тироцитов к Fas-опосредованному апоптозу клеток ЩЖ, вызывая атрофию органа [11].

Продукция антител к лигандсвязывающему сайту рецептора тиреотропина оказывает и ингибирующее влияние на продукции гормонов ЩЖ. Ингибирующее действие аутоантител связано с тем, что образующийся комплекс антитело – биологически активное вещество перестает быть активным.

При сравнении уровня содержания и частоты регистрации повышенных концентраций аутоантител у лиц мужского и женского пола вне зависимости от возраста выявлены различия в содержании антител к рТТГ. Более высокий уровень аутоантител у мужского населения на примере Архангельской области регистрируется на фоне относительно низких уровней содержания ТТГ гипотиреоза и повышенных концентраций тироксина, трийодтиронина по сравнению с данными показателями у женщин [97].

Предполагается, что именно продукция антител к лигандсвязывающему сайту рТТГ, функционально «мимикрирующих» под ТТГ, активирует рецептор и, таким образом, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов клетками железы [97].

Определение уровня антител к рТТГ в дальнейшем целесообразно рассматривать в качестве “золотого стандарта”, по отношению к которому будут рассчитываться диагностическая чувствительность и специфичность других методов исследования, которые будут разрабатываться в дальнейшем. Кроме того, можно с уверенностью говорить о том, что определение уровня антител к рТТГ в различных аспектах диагностики болезни Грейвса на сегодняшний день является наиболее специфичным и чувствительным методом по сравнению с определением других антител к ЩЖ [98].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что поскольку пациенты с СД 1 типа имеют повышенный риск развития заболеваний ЩЖ, в первую очередь АИТ, необходим постоянный скрининг у них функционального состояния ЩЖ, что позволит своевременно диагностировать субклинические формы этих заболеваний. Для этого необходимо ультразвуковое обследование ЩЖ и оценка таких биохимических показателей, как концентрация ТТГ, свободного Т4 и анти-ТПО.

Kadiyala и соавторы в своей обзорной статье, опубликованной в 2010 году [99], указывают на то, что

пациентов в эутиреоидном состоянии с СД 1 типа без дисфункций со стороны ЩЖ, следует ежегодно обследовать на содержание ТТГ.

Важно также отметить, что вовремя не распознанные заболевания ЩЖ могут приводить к повышению заболеваемости пациентов СД 1 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе чего лежит тесная взаимосвязь между функционированием сердечно-сосудистой системы и состоянием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [100, 101, 102].

## ЛИТЕРАТУРА

- Bright G.M., Blizzard R.M., Kaizer D.L., Clarke W.L. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. // *J. Pediatr.* – 1982. – №100. – P.8-14.
- Torfs C.P., King MOC., Huey B., Malmgren J., Grumet F.C. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. // *Am. J. Hum. Genet.* 1986. – №38. P.170-187.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. // Руководство для врачей. – 2003. – С.77-81.
- Каминский А.В. Сахарный диабет. Непростые вопросы диагностики. // *Международный эндокринологический журнал.* – 2012. – №3(43). – С.43-47.
- Фархутдинова Л.М., Байбурина Г.Г., Фархутдинов И.М. Сахарный диабет: проблемы, достижения, перспективы. // *Вестник Академии наук Республики Башкортостан.* – 2010. – 33. – Т.15. – С.32-39
- Хасанов Э.Н., Гильмуллин И.Ф., Куприянова-Ашина Н.В. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета в Республике Татарстан (по данным регистра сахарного диабета). // *Практическая медицина.* – 20012. – №8(64). – Т.1. – С.68-69.
- Один В.И., Цыган В.Н. Иммунопатофизиологические особенности и лабораторная диагностика сахарного диабета тип 1. // *Клинико-лабораторный консилиум.* – 2009. – №4. – С.45-53.
- Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева М.Н., Кураева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров. // *Сахарный диабет.* – 2007. – №3. – С.2-3.
- Смирнова О.М., Кононенко И.В., Прокофьев С.А. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом у взрослых. // *Пробл. эндокринолог.* – 2004. – № 1. – С.18-22.
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Петеркова В.А., Дедов И.И. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1-го типа (результаты 11-летнего наблюдения). // *Сахарный диабет.* – 2010. – №4. – С.12-17.
- Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: Геотар-Медиа 2008; С.741-750.
- Barker J.M. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – №91. – P.1210-1217.
- Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2004. – №33. – P.1-16.
- Brent G.A. Graves' disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – №358. – P.2594-2605.
- Yoshihara A., Isozaki O., Okubo Y., Takano K. Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibody in Graves' Disease Is A Possible Indicator for The Unlikelihood of Going into Remission with Antithyroid Agents. // *Endocrinol. J.* – 2009. – №56. – P.269-274.
- Taniyama M., Kasuga A., Nagayama C., Ito K. Occurrence of Type 1 Diabetes in Graves' Disease Patients Who Are Positive for Antiglutamic Acid Decarboxylase Antibodies: An 8-Year Follow-up Study. // *J. Thyroid. Res.* – 2011. – №2011. – P.306-487.
- De Block C., de Leeuw I., van Gaal L. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – №93. – P.363-371.
- Хенесси Е.О., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Смирнова Е.Б., Тишина Ю.В., Титович Е.В., Петеркова В.А. Серологические маркеры целиакии и антигены HLA-класса II у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2011. – №11. – С.14-17.
- Jaeger C., Hatzigelaki E., Petzoldt R., Bretzel R.G. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type I diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. // *Diabetes Care.* – 2001. – №24. – P.27-32.
- Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность. // *Рус. Мед. Журнал.* – 2001. – №24. – С.1088-1094.
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С., Александрова Г.Ф., Зилов А.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. // *Проблемы эндокринологии.* – 2002. – Т.48. – №2. – С. 6-13.
- Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid disease. // *British Medicine Bulletin.* – 2011. – №99. – P.39-51.
- Кандрор В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз. // *Проблемы эндокринологии.* – 2002. – Т. 48. – №1. – С. 45-48.
- Рымар О.Д., Микитинская О.К., Максимов В.Н. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // *Сибирский медицинский журнал.* – 2011. – №26(4/2). – С.34-41.
- Eschler D., Hasham A., Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clinical reviews in Allergy & Immunology.* – 2011. – №41. – P.190-197.
- Ganesh B.B., Bhattacharya P., Gopisetty A., Prabhakar B.S. Role of cytokines in the pathogenesis and sup-

- pression of thyroid autoimmunity. // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2011. – №31(10). – P.721-731.
27. Heward J.M., Hiratani H., Juo S.H., Karabon L., Katayama S., Kuri-hara S., Liu R.T., Miyake I., Omrani G.H., Pawlak E., Taniyama M., Tozaki T., Ioannidis J.P. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – №92. – P. 3162-3170.
  28. Ban Y., Greenberg D., Concepcion E. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – №100. – P. 15119–15124.
  29. Anaya J.M., Castiblanco J., Tobon G.J., Garcia J., Abad V., Cuervo H., Velasquez A., Angel I.D., Vega P., Arango A. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus. // *J. Autoimmun.* – 2006. – №26. – P. 208-214.
  30. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. // *Autoimmun. Rev.* – 2003. – №2. – P.377-386.
  31. Golden B. K., Levin L., Ban Y., Conception E., Greenberg D.A., Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90: 8. – P.4904-4911.
  32. Villano M.J., Huber A.K., Greenberg D.A., Golden B.K., Conception E., Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – №94: 4. – P.1458-1466.
  33. Ларина А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа: возможное взаимовлияние. // *Проблемы эндокринологии*. – 2013. – №1. – 35-42.
  34. Behrens T.W., Gregersen.P.K. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – №76. – P.561-571.
  35. Bottini N., Vang T., Cucca F., Musterlin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. // *Semin. Immunol.* – 2006. – №18. – P. 207-213.
  36. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. // *Thyroid*. – 2009. – №19. – P.99-102.
  37. Weetman A.P., Jenkins R.C. Disease associations with autoimmune thyroid disease. // *Thyroid*. – 2002. – №12. – P.977-988.
  38. Рымар О.Л., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2013. – №4. – Т.9. – С.39-45.
  39. Driessche A., Eenkhoorn V., Gaal L., Bloch C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. // *Netherlands J Med.* – 2009. – № 67:11. – P.376-387.
  40. Levin L., Ban Y., Conception E., Greenberg D.A., Tomer Y. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. // *Hum. Immunol.* – 2004. – №65. – P.640-647.
  41. Табеева К.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Аутоиммунный полиглануларный синдром III типа. // *Сахарный диабет*. – 2004. – №4. – С.30-32.
  42. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). // *Clinical Immunology and Allergology. Acta BioMedica*. – 2003. – №74. – P.9-33.
  43. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – №88. – P.2982-2992.
  44. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – №350. – P.2068-2079.
  45. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Тарасенко Н.В., Косьянкова Т.В., Милованова Т.А., Гулиева Н.Г., Гудкова Т.К. Гены синтаз оксида азота (NOS1, NOS3) в развитии предрасположенности к сахарному диабету 1 типа. // *Сахарный диабет*. – 2007. – №2. – С.9-13.
  46. Tomer Y., Davies T. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function // *Endocr. Rev.* – 2003. – №24. – P.694–717.
  47. Tomer Y., Greenberg D. The thyroglobulin gene as the first thyroid-specific susceptibility gene for autoimmune thyroid disease // *Trends Mol. Med.* – 2004. – №10. – P.306–308.
  48. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future // *Thyroid*. – 2010. – №20. – P.715–725.
  49. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. Клиническая значимость определения HLA-DRB1-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа в различных этнических группах России. // *Сахарный диабет*. – 2007. – №3. – С.2-5.
  50. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции. // *Сахарный диабет*. – 2006. №3. – С.2-5.
  51. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // *Сахарный диабет*. – 2011. – №2. – С. 23-31.
  52. Hashimoto K., Maruyama H., Nishiyama M., Asaba K., Ikeda Y., Takao T., Iwasaki Y., Kumon Y., Suehiro T., Tanimoto N., Mizobuchi M., Nakamura T. Susceptibility alleles and haplotypes of human leucocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population. // *Horm. Res.* – 2005. – №64. – P.253-260.
  53. Kim E.Y., Shin C.H., Yang S.W. Polymorphism of HLA class II predispose children and adolescents with type I diabetes mellitus to autoimmune thyroid disease. // *Autoimmunity*. – 2003. – №36. – P.177-181.
  54. Santamaria P., Barbosa J.J., Lindstrom A.I., Lemke T.A., Goetz F.C., Rich S.S. HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – №78. – P.878-833.
  55. Wallaschowski H., Meyer A., Tuschy U., Lohmann T. HLA-DQA10301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – №35. – P.120-124.



56. Brozzetti A., Marzotti S., Tortoioli C., Bini V., Giordano R., Dotta F., Betterle C., De Bellis A., Arnaldi G., Toscano V., Arvat E., Bellastella A., Mantero F., Falorni A. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala 17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – №162: 2. – P. 361-369.
57. Howson J.M., Dunger D.B., Nutland S., Stevens H., Wicker L.S., Todd J.A. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene. // *Diabetologia.* – 2007. – №50. – P.741-746.
58. Воронько О.Е., Бодоев Н.В., Арчаков А.И. Использование SNP маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2. // *Биомедицинская химия.* – 2007. – №4. – Т.53. – С.373-384.
59. Сергеева В.В., Шустов С.Б., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Роль иммуногенетических и пусковых факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита у подростков. // *Медицинская иммунология.* – 2002. – №4-5. – Т.4. – С.651-654.
60. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A., Concepcion E.S., Tomer Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2002. – №57. – P. 81-88.
61. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. // *Endocr. Rev.* – 2008. – №29. – P.697-725.
62. Ikegami H., Awata T., Kawasaki E., Kobayashi T., Maruyama T., Nakanishi K., Shimada A., Amemiya S., Kawabata Y., Kurihara S., Tanaka S., Kanazawa Y., Mochizuki M., Ogihara T. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – №91. – P.1087-1092.
63. Teft W.A., Kirchhof M.G., Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function. // *Ann. Rev. Immunol.* – 2006. – №24. – P.65-97.
64. Awata T., Kawasaki E., Tanaka S., Ikegami H., Maruyama T., Shimada A., Nakanishi K., Kobayashi T., Iizuka H., Uga M. et al. Association of type 1 diabetes with two Loci on 12q13 and 16p13 and the influence coexisting thyroid autoimmunity in Japanese. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – №94. – P. 231-235.
65. Копылова О.И., Кураева Т.Л., Лаврикова Е.Ю., Титович Е.В., Никитин А.Г., Смирнова Г.Е., Петеркова В.А., Дедов И.И. Носиков В.В. Ассоциация полиморфного маркера 6230A гена CTLA4 с сахарным диабетом 1-го типа у больных русского происхождения. // *Проблемы эндокринологии.* – 2012. – №4. – Т.58. – С.14-17.
66. Holmberg D., Cilio C.M., Lundholm M., Motta V. CTLA-4 (CD152) and its involvement in autoimmune disease // *Autoimmunity.* – 2005. – №38. – P.225-233.
67. Jacobson E.M., Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. // *J. Autoimmun.* – 2007. – №28. – P.85-98.
68. Биктагирова Э.М., Кравцова О.А., Сатарова Л.И., Вагапова Г.Р. Влияние полиморфизмов генов CTLA-4 и PTPN-22 на риск развития аутоиммунного тиреоидита среди населения Республики Татарстан. // *Медицинская иммунология.* – 2010. – Т.12. – №1-2. – С.103-114.
69. Никитина Ю.П., Рымар О.Д., Максимов В.Н., Симонова Г.И., Занкина М.А., Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Черва Н.Н., Воевода М.И. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2008. – Т.4. – №4. – P.41-45.
70. Ban Y., Tozaki T., Taniyama M., Tomita M. The codon 620 single nucleotide polymorphism of the protein tyrosine phosphatase-22 gene does not contribute to autoimmune thyroid disease susceptibility in the Japanese. // *Thyroid.* – 2005. – №15. – P.1115-1118.
71. Bottini N., Cucca F. Further evidence of primary, causal association of the PTPN22 620W variant with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2008. – №57. – P.229-234.
72. Vang T., Miletic A.V., Bottini N., Mustelin T. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity. // *Autoimmunity.* – 2007. – №40. – P.453-461.
73. Qu H., Tessier M.C., Hudson T.J., Polychronakos C. Confirmation of the association of the R620W polymorphism in the protein tyrosine phosphatase PTPN22 with type 1 diabetes in a family-based study // *J. Med. Genet.* – 2005. – №42. – P.266-270.
74. Saccucci P., Del ZDuca E., Rapini N., Verrotti A., Piccinini S., Maccari A., Canu G., Angelini F., Fontana L., Giannini C., Chiarelli F., Manca Bitti M.L., Bottini N. Association between PTPN22 C1858T and type 1 diabetes: a replication in continental Italy. // *Tissue Antigens.* – 2008. – №71. – P.234-237.
75. Steck A.K., Liu S.Y., McFann K., Barriga K.J., Babu S.R., Eisenbarth G.S., Rewers M.J., She J.X. Association of the PTPN22/Lyp gene with type 1 diabetes. // *Pediatr. Diabetes.* – 2006. – №7. – P.274-278.
76. Kahles H., Ramos-Lopez E., Lange B., Zwermann O., Reincke M., Badenhop K. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – №153. – P.895-899.
77. Репина Е.А., Болдырева М.Н., Сунцов Ю.И., Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Ильин А.В., Трошина Е.А. Особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма RS2476601 гена PTPN22 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 1 типа в сочетании с аутоиммунными тиреопатиями. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – №4. – С.81-84.
78. Kakleas K., Paschali E., Kefalas N. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Ups. J. Med. Sci.* – 2009. – №114. – P.214-220.
79. Ban Y., Tozaki T., Tobe T. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts // *J. Autoimmun.* – 2007. – №28. – P. 201-207.
80. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. // *Сахарный диабет.* – 2011. – №2. – с.18-22.

81. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1 типа и диабетическая нефропатия. // Сахарный диабет. – 2000. – №4. – С.23-28.
82. Torii S. Expression and function of IA-2 family proteins, unique neuroendocrine-specific protein-tyrosine phosphatases // *Endocr. J.* – 2009. – №56(5). – P.639–648.
83. Байбурина Г.Г. Иммунологические маркеры сахарного диабета при различных клинических типах заболевания. // *Медицинская иммунология* 2011. – 36. – Т.13. – С.623-626.
84. Wenzlau J.M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S.A., Gottlieb P., Rewers M., Eisenbarth G.S., Jensen J., Davidson H.W., and Hutton J.C. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2007. – №104(43). – P.17040–17045.
85. Lampasona V., Petrone A., Tiberti C. Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4 // *Diabetes Care.* – 2010. – №33(1). – P.104–108.
86. Baekkeskov S., Jan-Aanstoot H., Christgau S. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase // *Nature.* – 1990. – №347. – P. 151–156.
87. De Block C.E., De Leeuw I.H., Vertommen J.J. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – №126. – P. 236–241.
88. Jin P., Huang G., Lin J. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2011. – №74. – P.587–592.
89. Barova H., Perusicova J., Hill M. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Physiol. Res.* – 2004. – №53. – P. 279–286.
90. Collins J., Heward J., Carr-Smith J. Association of a rare thyroglobulin gene microsatellite variant with autoimmune thyroid disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – №88. – P. 5039–5042.
91. Шашкова О.А., Руденко И.А., Пиневиц А.А., Волкова А.Р., Дора С.В., Климович В.Б. Исследование аутоантител к тиреоглобулину при лечении аутоиммунного тиреоидита L-тироксина. // *Медицинская иммунология.* – 2005. – Т.7. – №5-6. С.511-516.
92. Чуркина Т.С., Лютфалиева Г.Т. Антитела к тиреоидной пероксидазе и их взаимосвязь с гормонами щитовидной железы и иммунологическими показателями крови у жителей г.Архангельска. // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2011. – №2. – Т.2. – С.104-105.
93. Прохоров Е. В., Мацынина М.А. Особенности иммунологического статуса у детей с аутоиммунным тиреоидитом. // *Архив клинической и экспериментальной медицины.* – 2001. – №2. – Т.20. – С.154-156.
94. Koordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* – 2002. – №24. – P.1346-1350.
95. Шпаков А.О., Карпова П.А., Баллюзек М.Ф. Заболевание щитовидной железы у больных сахарным диабетом. // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова.* – 2013. – №12. – 34-41.
96. Karavanaki K., Kakleas K., Paschali E. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) // *Horm. Res.* – 2009. – №71. – P. 201–206.
97. Лютфалиева Г.Т., Чуркина Т.С. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной активности тиреоидных гормонов и тиротропного гормона гипофиза у жителей Севера. // *Экология человека.* – 2010. – №10. – С.33-36.
98. Фадеев В.В., Абрамова Н.А., Гитель Е.П., Паункович Н., Паункович Дж., Прокофьев С.А., Мельниченко Г.А. Диагностическое значение определения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона методами 1-го и 2-го поколений. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2006. – №2. – Т.2. – С.48-55.
99. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – №64. – P.1130–1139.
100. Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А. Проблема коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 1 типа. // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2014. – №4. – С.45-48.
101. Левкович М.А., Галкина Г.А., Воропай А.А. Иммунопатогенез сосудистых осложнений при сахарном диабете у детей. // *Цитокины и воспаление.* – 2014. – №3. – С.14-18.
102. Энерт А.В., Кравец Е.Б., Иванов С.Н. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. // *Сибирский медицинский журнал.* – 2009 – №4. – С.77-84.
103. Галстян Г.Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета. // *Сахарный диабет.* – 2014. – №3. – С.129-133.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Болотская Лариса Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, д.1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +7(3462)763059; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru)

**Тарлюн Александра Александровна** – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, д.1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +7(3462)763059; e-mail: [tarlyun@mail.ru](mailto:tarlyun@mail.ru)

**Сергеева Ольга Валерьевна** – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, д.1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +7(3462)763059; e-mail: [sergeevaov728@yandex.ru](mailto:sergeevaov728@yandex.ru)

**ABOUT AUTHORS**

**Bolotskaya Larissa Alekseevna** – doctor of medical sciences, professor of general pathology and pathophysiology Department at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462)763059; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru)

**Tarlyun Alexandra Alexandrovna** – post-graduate student of general pathology and pathophysiology Department at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462)763059; e-mail: [tarlyun@mail.ru](mailto:tarlyun@mail.ru)

**Sergeeva Olga Valeryevna** – postgraduate student of general pathology and pathophysiology Department at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462)763059; e-mail: [sergeevaov728@yandex.ru](mailto:sergeevaov728@yandex.ru)

*Статья поступила в редакцию 15.06.2015, принята в печать 21.09.2015*



# ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. 1 ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л.А. Болотская

Кафедра патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

**Резюме.** В статье проанализированы основные этапы формирования и развития реакций 1 типа. Описаны свойства и роль каждого компонента, вступающего в данный тип реакции.

**Ключевые слова:** типы реакций, реагены.

Аллергия (греч. allos – другой, иной; ergon – действие) – это типовой иммунопатологический процесс, возникающий в ответ на действие аллергенов на организм с качественно измененной иммунологической реактивностью, характеризующийся развитием гиперергического воспаления, расстройствами микрогемодинамики и, в ряде случаев, тяжелыми нарушениями системной гемодинамики и регионарно-го кровотока.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

В соответствии с особенностями механизмов развития выделяют 5 основных типов аллергических реакций:

- I тип – анафилактические реакции.
- II тип – цитотоксические (цитолитические).
- III тип – иммунокомплексный, или преципитиновый.
- IV тип – клеточно-опосредованный, Т-лимфоцитзависимый.
- V тип – рецепторно-опосредованный.

Такое деление аллергий было предложено в 1964 году Кумбсом, Джеллом (Coombs, Gell), которыми было описано первые четыре типа реакций [1]. В последующем отдельно был выделен пятый тип реакций (табл. 1).

I, II, III, V типы аллергических реакций относятся к категории реакций гуморального типа, поскольку эфферентным звеном их развития являются В-лимфоциты и аллергические антитела (АТ), относящиеся к различным классам иммуноглобулинов. Реакции этого типа могут быть пассивно перенесены с помощью специфической сыворотки.

Аллергические реакции IV типа обеспечиваются вовлечением в иммунный процесс Т-системы лимфоцитов, макрофагов, разрушающих клетки-мишени. Аллергические реакции I типа развиваются спустя несколько секунд, минут, часов (до 5-6 часов) после воздействия разрешающей дозы антигена-аллергена на сенсibilизированный организм, в связи с чем, их относят к аллергическим реакциям немедленного типа. В развитии аллергических реакций II и III принимают участие «длительно живущие», персистирующие антигены-аллергены, играющие роль сенсibilизирующей и разрешающей доз воздействия.

Аллергические реакции замедленного типа развиваются спустя 24-48-72 часа после воздействия антигена-аллергена на сенсibilизированный организм; к ним относят клеточно-опосредованные реакции IV типа. В ряде случаев реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) развиваются спустя 5-6 часов после воздействия разрешающей дозы антигена-аллергена на организм [2].

Общей закономерностью развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов является наличие трех стадий иммунного ответа на воздействие аллергенов-антигенов: иммунологической, патохимической и патофизиологической (рис. 1).

**I стадия** – иммунологическая, включает в себя презентацию антигена Т- или В-лимфоцитам антигенпредставляющими или профессиональными макрофагами в комплексе с белками МНС I или II класса, дифференцировку соответствующих CD4 Т-хелперов, вовлечение в дифференцировку и пролиферацию антигенспецифических клонов В-лимфоцитов (при аллергии I, II, III, V типов) или CD8 Т-лимфоцитов при

## TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. 1 TYPE OF ALLERGIC REACTION

L.A. Bolotskaya

General pathology and pathophysiology Department of medical institute at Surgut State University, Surgut, RUS

**Summary.** The article analyzes the main stages of formation and development of type 1 reactions. The properties and the role of each component entering into this type of reaction.

**Key words:** types of reactions, reagin.

клеточно-опосредованной гиперчувствительности IV типа. В развитии ранней фазы реакции принимают участие лаброциты (тучные клетки) и базофилы, на которых фиксируются антитела-реагины (1).

В иммунологической фазе происходят нарастание титра аллергических АТ, фиксация гомоцитотропных

АТ на клетках, взаимодействие аллергена-антигена с аллергическими АТ на клеточном уровне. При реакциях гиперчувствительности замедленного или клеточного типа в иммунологической фазе происходит взаимодействие Т-лимфоцита с клеткой, на которой фиксирован антиген-аллерген.

Таблица 1

Типы аллергических реакций (Coombs, Gell, 1964)

Тип реакции	Механизм развития	Клинические проявления
<b>Тип I Анафилактические реакции</b>	При первичном контакте с антигеном образуются IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам. Повторно введенный антиген перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их цегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов аллергии. Реакции развиваются в результате перекрестного связывания аллергеном IgE, фиксированных на тучных клетках и базофилах, что приводит к выбросу из клеток биологически активных веществ, которые и вызывают клиническую манифестацию реакции	Анафилактический шок, бронхиальная астма (БА), пищевая аллергия (ПА), аллергия к латексу (АЛ), лекарственная аллергия (ЛА), аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит (АК), атопический дерматит (АД)
<b>Тип II Гуморальные цитотоксические реакции</b>	Антиген, расположенный на клетке «узнается» АТ классов IgG, IgM. При взаимодействии типа «клетка-антиген-антитело», происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: комплемент-зависимый цитолиз (А); фагоцитоз (Б); антителозависимая клеточная цитотоксичность (В). АТ, выработанные против поверхностных клеточных антигенов, через активацию системы комплемента или развитие антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), вызывают цитолиз клеток-мишеней	Аутоиммунные болезни крови, эндокринной системы, ЖКТ, нервной системы, кожи
<b>Тип III Реакции, опосредованные иммунными комплексами</b>	АТ классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы (ИК), которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента ИК откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. ИК индуцируют активацию комплемента, инфильтрацию ткани нейтрофилами, их активацию и продукцию цитотоксических и воспалительных факторов	Сывороточная болезнь (СБ), аллергический альвеолит, гломерулонефрит, ревматоидный артрит (РА), некротические васкулиты, системная красная волчанка (СКВ)
<b>Тип IV Клеточно-опосредованная гиперчувствительность</b>	Этот тип обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет. Сенсибилизированные Т-клетки ГЗТ через продукцию цитокинов активируют макрофаги и/или Т-цитотоксические лимфоциты, которые и вызывают повреждение окружающих тканей.	Контактный дерматит, отторжение трансплантата, инфекционные болезни с медленным и хроническим течением (туберкулез, лепра, бруцеллез, микозы)
<b>Тип V Рецепторно-опосредованный</b>	В роли антигенов выступают нейромедиаторы или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон), индуцирующие синтез АТ главным образом класса IgG, которые взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.	Инсулиннезависимый сахарный диабет, диффузно-токсический зоб, миастения

**II стадия** – патохимическая – стадия освобождения медиаторов аллергии различными клеточными элементами, участвующими в развитии тех или иных аллергических реакций.

При присоединении к АТ соответствующих аллергенов (2) из тучных клеток высвобождаются медиаторы: гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, эозинофильные хемотаксические факторы (ЭХФ), вызывающие хемотаксис эозинофилов, высокомолекулярный нейтро-

фильный хемотаксический фактор (ВНХФ), обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов, тромбоцитарный фактор (ТАФ), вызывающий агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина. Активированные медиаторами эозинофилы выделяют вторичные медиаторы: диаминооксидазу (ДАО), арилсульфатазу (АС). Активированные нейтрофилы освобождают ТАФ и лейкотриены (ЛТ). В развитии поздней фазы реакции (II) принимают участие макрофаги, эозинофилы и тромбоциты. На них также

фиксируют АТ-реагины (1). При соединении с соответствующим аллергеном (2) из клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие

воспаления, – катионные белки, активные формы кислорода (АФК), пероксидаза, а также ТАФ, лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>).

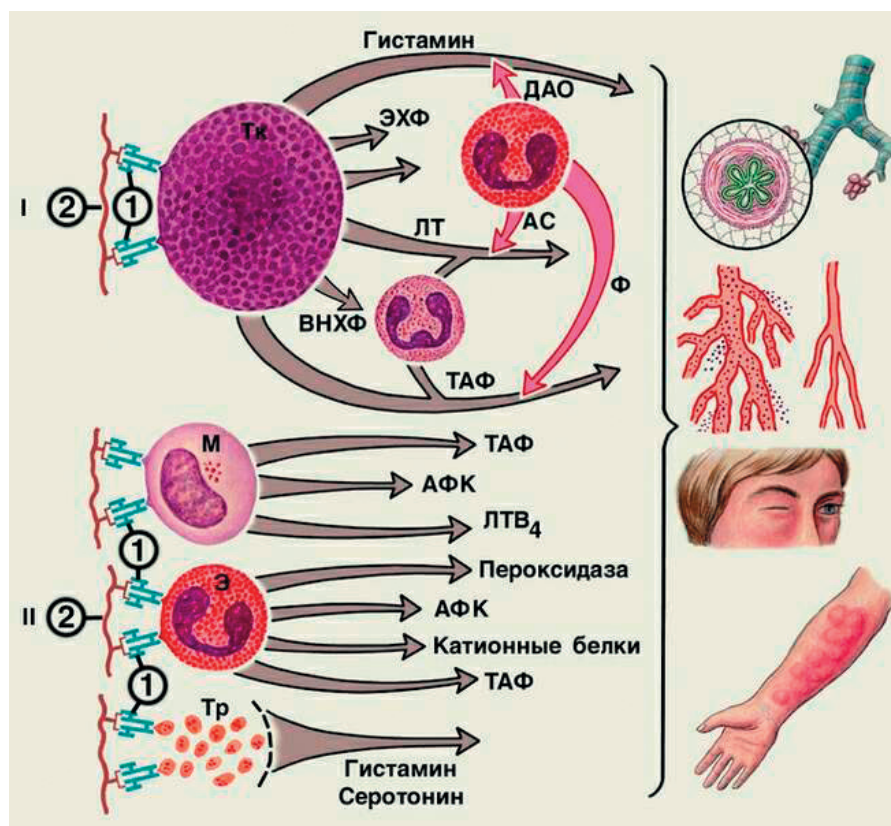


Рис. 1. Стадии развития аллергической реакции I типа

Важнейшими медиаторами аллергии гуморального типа являются гистамин, серотонин, кинины, ЛТ, простагландины, факторы хемотаксиса, активированные фракции комплемента и другие.

Медиаторами гиперчувствительности клеточного типа являются лимфокины, продуцируемые CD4 и CD8 Т-лимфоцитами, а также монокины.

Реализация цитотоксического действия при клеточно-опосредованных реакциях осуществляется Т-лимфоцитами-киллерами. Киллерный эффект в своем развитии проходит 3 стадии: распознавания, летального удара, коллоидно-осмотического лизиса. В то же время лимфокины оказывают влияние на клеточное микроокружение, обеспечивая вовлечение этих клеток в аллергические реакции.

**III стадия** – патофизиологическая – стадия развития клинических проявлений аллергических реакций, обусловленная развитием биологических эффектов медиаторов аллергии.

Наряду с общими закономерностями развития аллергических реакций имеется ряд особенностей индукции и механизмов развития гиперчувствительности гуморального и клеточного типов [3].

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ**

Факторами риска развития аллергических реакций являются:

- 1) наследственный фактор;
- 2) частый контакт с антигеном-аллергеном;

3) недостаточность механизмов элиминации антигенов-аллергенов и иммунных комплексов в случаях дефицита опсонизирующих факторов, снижения фагоцитарной активности, системы комплемента;

4) недостаточность механизмов инактивации медиаторов воспаления и аллергии при печеночной недостаточности;

5) нарушения гормонального баланса в виде дефицита глюкокортикоидов, преобладания минералокортикоидов, гиперплазии лимфоидной ткани при дисгормональных состояниях;

6) преобладание холинергических вегетативных влияний на фоне подавления адренергических реакций, что приводит к облегчению освобождения медиаторов аллергии.

Этиологическими факторами развития аллергических реакций 1 типа являются аллергены. В зависимости от происхождения все аллергены принято делить на экзо- и эндогенные аллергены [4].

Аллергены экзогенного происхождения в зависимости от способа попадания в организм и характера воздействия разделяют на несколько групп:

1. Лекарственные аллергены белкового (чужеродные белки и сыворотки) и небелкового (антибиотики, анестетики, салицилаты) происхождения, которые могут воздействовать на иммунную систему при различных путях поступления: пероральном, с инъекцией, через кожу, с ингаляциями и т.д.

2. Пищевые аллергены включают в себя различные продукты, в частности, животного происхождения (мясо, яйца, молочные продукты, рыба, икра), а также



растительного происхождения (клубника, пшеница, бобы, томаты и др.).

3. Пыльцевые аллергены. Аллергические реакции вызывает пыльца размером не более 35 мкм различных ветроопыляемых растений, среди них: пыльца амброзии, полыни, конопли, диких луговых трав, а также злаковых культур.

4. Промышленные аллергены – обширная группа соединений, представленных в основном гаптенами. К ним относятся лаки, смолы, нафтоловые и прочие красители, формалин, эпоксидные смолы, дубильные вещества, инсектоfungициды. В быту аллергенами промышленного происхождения могут быть различные стиральные средства, средства для чистки посуды, синтетические ткани, парфюмерные вещества, красители для волос, бровей, ресниц и др. Пути воздействия аллергенов промышленного происхождения весьма разнообразны: чрескожный, ингаляционный, алиментарный (при добавлении различных консервантов и красителей к пищевым продуктам).

5. Аллергены инфекционного происхождения (вирусы, микробы, простейшие, грибы). В развитии ряда инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, ревматизма) аллергия играет ведущую роль.

6. Инсектные аллергены содержатся в яде и слюне жалящих и кусающих насекомых, вызывая состояние перекрестной сенсибилизации.

7. Бытовые аллергены включают в себя домашнюю пыль, в составе которой присутствуют аллергены домашних клещей.

8. Эпидермальные аллергены: волосы, шерсть, пух, перхоть, чешуя рыб. Следует отметить наличие общих аллергенов в эпидермисе различных животных, что приводит к развитию перекрестных аллергических реакций.

Попытки выяснить, какие физико-химические свойства отличают аллергены от антигенов и какие из них придают веществам аллергенные свойства до настоящего времени не увенчались успехом. Вместе с тем установлено, что аллергенам присущи все основные свойства антигенов: антигенность, иммуногенность, специфичность и валентность. Также не понятно, с какими физико-химическими особенностями вещества связана степень его аллергенности (например, пыльца амброзии – высокоаллергенный продукт, а пыльца крапивы – низкоаллергенное соединение) [5].

Изучение аллергенов показало, что ряд из них, такие как чужеродные сыворотки, яичный белок являются сильными антигенами, а такие аллергены как пыльца растений – слабыми антигенами. Иммуногенность и антигенность вещества не связаны с силой его аллергенности. Большинство из аллергенов представляют собой белковые и полипептидные молекулы или белоксвязанные субстанции, имеющие м.м. 15000 – 40000 Дальтон. Но при этом ряд аллергенов к этой категории не относятся. По-видимому, аллергенность вещества определяется множеством факторов, которые в разной степени влияют как на силу, так и на сам факт развития аллергической реакции.

Аллергические реакции I типа характеризуются всеми признаками развития нормальной гуморальной иммунной реакции. Механизм развития реакции полностью соответствует классическим канонам иммунного ответа, включая этапы распознавания аллергена, его процессинг и презентацию, кооперацию T- и B-лимфоцитов, закономерным итогом которых является формирование клона антителообразующих плазматических клеток и клеток иммунной «памяти» (рис. 2).

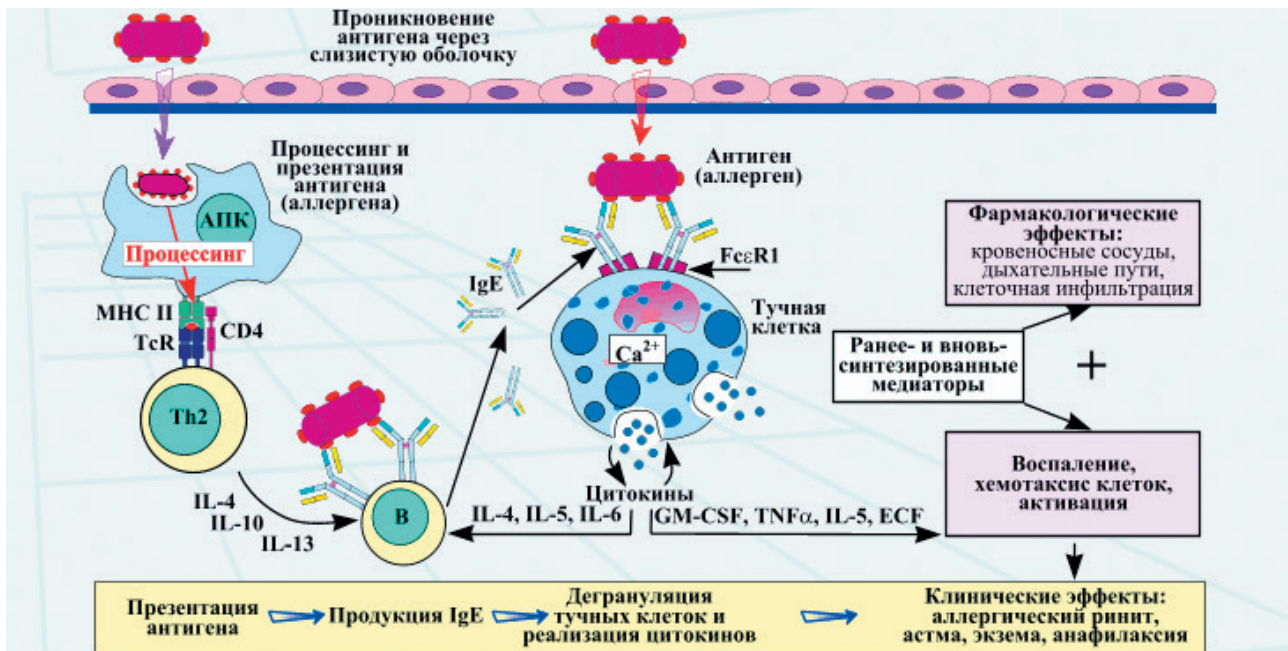


Рис. 2. Механизм развития реакции гиперчувствительности I типа

Единственным отличием этого типа реакций от гуморальных реакций других типов является продукция специфических IgE. Особенностью этого класса иммуноглобулинов является их высокая афинность к Fc-рецепторам тучных клеток и базофилов крови. Пере-

крестное связывание аллергеном фиксированных IgE на тучных клетках и базофилах вызывает дегрануляцию последних и высвобождение вазоактивных аминов, которые воздействуют на окружающую ткань и обуславливают клиническую манифестацию этой реакции [5].

**Реагины.** АТ, которые опосредуют гиперчувствительность I типа, относятся к классу IgE и IgG<sub>4</sub>. Эти АТ имеют классическое строение, состоят из двух идентичных полипептидных легких цепей и двух идентичных полипептидных тяжелых цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками.

**Тучные клетки и базофилы.** Тучные клетки находятся во всех тканях и органах. Они, как и базофилы крови, являются потомками стволовой гемопоэтической клетки. Особенно высокая концентрация этих клеток наблюдается в тканях вокруг лимфатических и кровеносных сосудов, в коже и слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта. Тучные клетки и базофилы крови содержат биологически активные вещества. После активации этих клеток, данные вещества выделяются из клеток в окружающую среду, вызывая клиническую манифестацию аллергических реакций.

Популяция тучных клеток в различных анатомических зонах представлена не однородной массой. Различия касаются как их концентрации в тканях и спектра содержащихся в тканях медиаторов, так и чувствитель-

ности клеток к возбуждающим импульсам. Тучные клетки помимо медиаторов воспаления, продуцируют и цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α), способные вызвать широкий спектр биологических эффектов, в том числе и индуцировать патологические процессы в тканях [6].

Характерной особенностью базофилов крови и тучных клеток является наличие на их поверхности рецепторов к IgE. Рецепторы к IgE представлены двумя классами: высокоафинными и низкоафинными. Наличие высокоафинных рецепторов на тучных клетках и базофилах крови позволяет им связывать IgE даже при низкой его концентрации в сыворотке и крови.

**Медиаторы аллергических реакций.** Клиническая манифестация аллергических реакций I типа обусловлена биологически активными веществами, выбрасываемыми тучными клетками и базофилами крови в процессе их дегрануляции.

Все медиаторы, выбрасываемые из тучных клеток, делятся на первичные и вторичные. Первичные медиаторы продуцируются в клетках до дегрануляции и хранятся в гранулах. Вторичные медиаторы синтезируются после антигенной активации клеток (табл. 2).

Таблица 2

**Медиаторы, секретируемые тучными клетками и базофилами крови (Попов Н.Н., 2002)**

Первичные медиаторы	
Гистамин	увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
Серотонин	увеличивает проницаемость сосудов, вызывает сокращение гладких мышц
ЭХФ	стимулирует хемотаксис эозинофилов
ВНХФ	стимулирует хемотаксис нейтрофилов
Протеазы	вызывают секрецию слизи в бронхах, деградацию базальной мембраны кровеносных сосудов.
Вторичные медиаторы	
ТАФ	вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры легких
ЛТ	повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких
Простагландины	вызывают сокращение гладкой мускулатуры легких, агрегацию тромбоцитов, вазодилатацию
Брадикинины	повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладкой мускулатуры
ИЛ-1, ФНО-α	участвуют в развитии системной анафилаксии
ИЛ-2, -3, -4, -5, -6	разнообразные эффекты, связанные с развитием воспаления и процессами, сопутствующими ему.

**Диагностика аллергии I типа.** Сбор аллергологического анамнеза – самый доступный и в то же время информативный и важный метод специфического исследования. Он требует достаточного терпения со стороны как врача, так и пациента. Предложен ряд вопросов, которые задаются в определенной последовательности и позволяют расширить спектр получаемых сведений. В настоящее время диагностика ведется как *in vivo*, так и *in vitro*.

Кожное тестирование (скарификационный, внутрикожный, прик-тест) – основной метод специфической аллергодиагностики. Перед исследованием отменяют лекарственные препараты, влияющие на реактивность кожи, на срок, превышающий длительность их действия. Кожные пробы не отражают информацию о таких параметрах, как концентрация или специфическая активность IgE-антител у конкретного пациента, что доступно лабораторным методам исследований. Надежность тестов *in vivo* в высшей степени зависит от многих факторов, как внешних, так и внутренних.

Существуют абсолютные и относительные противопоказания к проведению кожных проб.

При исследовании в сыворотке содержание IgE определяют ничтожно малое его количество – 0,00005–0,0003 г/л, или 0,002% от общего количества иммуноглобулинов [7].

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ I ТИПА**

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ**

АР – интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа.

АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа (ринорея), затруднением носового дыхания, чиханием и жжением в полости носа, которые носят обратимый характер после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения. В ночное время состояние пациента может как улучшаться, так и ухудшаться. В результате постоянно затрудненного носового дыхания, к основным симптомам может присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса, раздражение кожи над верхней губой и у крыльев носа, першение в горле, кашель, боль в области среднего уха, ухудшение или отсутствие обоняния (аносмия), носовое кровотечение, слабость, раздражительность, в слючае присоединения вторичной инфекции могут развиваться гнойный гайморит и этмоидит [8].

Характер клинических проявлений гиперчувствительности, возрастной период возникновения заболевания и тяжесть течения АР зависят не только от степени индивидуальной чувствительности к тому или иному аллергену, но также от индивидуальных физиологических особенностей и воздействия внешних факторов (частота контактов с аллергеном, работа на вредном производстве, неблагоприятные условия проживания).

У пациентов присутствует не только гиперчувствительность к аллергену, но и назальная гиперреактивность к неспецифическим раздражителям (химическим бытовым средствам, резким запахам, в том числе и на косметические или моющие средства, табачному дыму, дыму костра).

Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции I типа. Сенсибилизированный человек готов к развитию аллергического воспаления, т. е. к появлению симптомов в результате повторной экспозиции аллергена, в ответ на контакт с которым ранее образовались специфические АТ [9].

Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции. Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллергенспецифического IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клетках. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена с аллергенспецифическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита – чувство зуда в носу, чихание, ринорею и чуть позже – заложенность носа. Через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток [10].

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЪЮКТИВИТ

АК – одно из распространенных аллергических заболеваний конъюнктивы глаза, обусловленное контактом с причинным аллергеном и проявляющееся зудом век, гиперемией и слезотечением. Часто отмечается сочетание АК и АР. Заболевание дебютирует чаще в детском и юношеском возрасте.

Данное заболевание относят к группе атопических заболеваний, обусловленных развитием аллергической реакцией I типа. Один из основных предрасполагающих факторов – генетическая предрасположенность к развитию такой реакции при ответе на аллерген. При этом отягощенность семейного анамнеза по указанной группе заболевания отсутствует.

Основные симптомы АК – слезотечение, ощущение «песка или инородного тела в глазах», гиперемия конъюнктив, зуд и/или отек век.

При контакте с аллергеном происходит сенсибилизация организма, которая сопровождается гиперпродукцией плазмацитами (при участии цитокинов и Т-хелперов) аллерген-специфических IgE. При повторном поступлении аллергена в организм происходит его взаимодействие с АТ класса IgE, связанными с рецепторами на поверхности тучных клеток. Далее происходит активация эффекторных клеток, высвобождение медиаторов. Результатом данных реакций является развитие аллергического воспаления [5].

### АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

АД – одно из самых распространенных заболеваний, особенно у детей до 1 года. Это хроническое рецидивирующее заболевание воспалительно-аллергического генеза, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, для которого характерны все признаки атопии. Проявляется вегетативными нарушениями с зудом, экссудативными экземазными и/или лихеноидными высыпаниями на коже, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [5].

В основе развития АД лежат три главных условия:

- 1) генетически детерминированная предрасположенность к развитию IgE-опосредованного иммунного ответа;
- 2) влияние различных внешних факторов (факторов риска, аллергенов, триггеров и т.д.) и внутренних факторов, предрасполагающих к реализации этого ответа;
- 3) непосредственная реализация иммунного ответа, приводящая к клиническим проявлениям АД.

В основе патогенеза АД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Известны три группы качественно различных причин, вызывающих развитие АД: неинфекционные аллергены, возбудители инфекций (бактерии, вирусы, грибки) и псевдоаллергены (ирританты). Каждая из этих групп объединяет много отдельных причинных факторов, имеющих как общие для группы свойства, так и свои особенности в каждом случае. Действие причинных факторов реализуется на фоне определенных условий, от которых в значительной степени зависит его результат.

Основные причинно-значимые аллергены: пищевые и ингаляционные (бытовые, эпидермальные, пыльцевые). Из бактериальных инфекций наибольшую роль в течении и развитии АД играет *Staphylococcus aureus*.



Развитие сенсибилизации к этим аллергенам происходит при их поступлении энтеральным, ингаляционным, контактным (через кожу) путем и приводит к появлению респираторных проявлений атопии (АР, АК, БА). Такое последовательное развитие клинических симптомов АД называют атопическим маршем.

В основе АД лежит хроническое воспаление кожи. В коже локализуются иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные клетки, моноциты-макрофаги, естественные киллеры.

В ранней фазе, развивающейся спустя 15-60 мин после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE, выбрасывают гистамин, протеазы, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины (ИЛ-1, ФНО-α). Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и отеком.

В поздней фазе, развивающейся через 3-4 часа после описываемых событий, экспрессия молекул адгезии лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В ткани в эту фазу обнаруживаются сначала нейтрофилы, а затем эозинофильные моноциты.

В возникновении АД принимают участие Th-1 и Th-2-зависимые механизмы, степень участия которых различна и может меняться по ходу развития патологического процесса.

Своеобразие морфологии поражения кожи при АД отличается от типичных IgE-реакций в виде крапивницы, что заставляет предполагать о реализации других типов гиперчувствительности [2].

Цитотоксические реакции (II тип аллергических реакций) возникают при взаимодействии АТ класса IgG или IgM с антигеном-аллергеном, связанным с мембраной клетки. Так как АТ взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты агрегированных молекул АТ активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембрано-атакующий комплекс (ЦМАК), разрушающий клетку-мишень.

Имунокомплексные реакции (III тип аллергических реакций) возникают при АД скорее вторично, уже после развития основного процесса.

ИК – IgG+антиген-аллерген активируют комплемент. Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекая гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) начинают откладываться в коже, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывая воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются васкулиты.

Антирецепторные реакции (V тип аллергических реакций) возникают под влиянием возбудителей инфекций (вирусы, бактерии, грибки). На структурах-рецепторах кератоцитов в организме образуются аутоАТ класса IgG. Такие АТ связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток, индуцируют экспрессию МНС-II класса и костимулирующих молекул, в результате чего клетки становятся антигенпрезентирующими (АПК) [11].

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

БА – хроническое воспалительное заболевание органов дыхания. Основной патогенетический механизм – гиперреактивность бронхов. Это одно из самых распространенных хронических заболеваний легких, которое отмечают во всех странах независимо от уровня развития, имеется высокий уровень ассоциации с АР и АК. При этом, у 5-15% пациентов с БА повышена чувствительность к аспирину [5].

Согласно концепциям патогенеза БА в её развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, к которым относятся нарушения равновесия между отделами вегетативной нервной системы, повышенная способность клеток отвечать высвобождением медиаторов на неспецифические стимулы, создавая при этом состояние гиперреактивности различных систем организма. Эти механизмы кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей – атопический тип (имеющиеся гены, кодирующие в основном специфические механизмы) и псевдо-атопический (с преимущественным наличием неспецифических). При атопической форме БА в качестве причинно-значимых выступают бытовые (домашняя, библиотечная пыль, клещи домашней пыли) эпидермальные (ш. кошки, ш. собаки, ш. овцы, перхоть лошади, таракан), инсектные, пылевые (плесневые, дрожжевые) аллергены. Аллергическая неатопическая БА основана на развитии не-IgE-зависимого типа аллергических реакций, в том числе гиперчувствительности замедленного типа к инфекционным аллергенам, аспиринная астма [2].

При аллергической форме БА воспалительная реакция является следствием воздействия на слизистую оболочку бронхов. Контакт аллергена со слизистой оболочкой через сложную цепь событий приводит к образованию IgE, продукция которых плазматическими клетками зависит от презентации и процессинга аллелгена АПК Th. Th2 – типа секретируют цитокины, вызывающие дальнейшую пролиферацию В-лимфоцитов, и способствуют развитию специфической IgE-реакции.

В формировании воспалительного процесса при БА участвуют разные типы клеток: тучные клетки, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, а также клетки, входящие в состав органов дыхательной системы – эпителиальные, клетки гладкой мускулатуры бронхов, эндотелиальные клетки сосудов, фибробласты, нервные клетки [11].

При IgE-зависимом варианте аллергической БА контакт аллергена с тучными клетками нижних отделов дыхательных путей приводит к выбросу медиаторов воспаления, развивается спазм гладкомышечной мускулатуры бронхов, усиление секреции слизи и жидкости, затрудняется поступление воздуха в легкие.

Острая аллергическая реакция наступает в течение нескольких минут после контакта с причинным аллергеном и длится 30-40 минут. В изолированном виде она встречается лишь у некоторого количества больных БА. В большинстве случаев отмечается более сложная и комплексная реакция на провокацию: после нескольких (3-12) часов благополучного периода наступает постепенное ухудшение бронхиальной проводимости, получившее название реакции поздней фазы.

Проявления БА могут длительно скрываться под маской обструктивного бронхита или бронхиолита. Клиническая атопическая БА отличается наличием предвестников и четко очерченными классическими приступами удушья, которые начинаются с кашля. За удушьем следует разгар приступа, когда в легких появляется большое количество хрипов и затрудняется выдох. В случаях сильной сенсibilизации и вдыхания значительного количества аллергена возможны резкий бронхоспазм и отек слизистой, так, что хрипы не прослушиваются. Возникает «немое легкое», и больной может погибнуть от асфиксии.

### ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевая аллергия (ПА) – состояние повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, для которого характерно развитие симптомов пищевой непереносимости.

Основными факторами риска развития ПА являются отягощенная наследственность по атопии и перинатальные факторы. Первые симптомы аллергии в виде кожных проявлений регистрируются уже в раннем детском возрасте. Кроме наследственной отягощенности для развития ПА необходима сенсibilизация организма. К наиболее распространенным пищевым аллергенам относят: молоко, рыбу и продукты из неё, яйца, мясо различных животных и птиц, пищевые злаки, бобовые, орехи. При этом возможны перекрестные аллергические реакции между продуктами и пылью (косточковые фрукты, орехи и пыльца деревьев), ингаляционными аллергенами и аллергенами, содержащимися в пищевых продуктах (профессиональная астма при варке ракообразных), между пищевыми аллергенами и лекарственными веществами (продукты, содержащие природные салицилаты и лекарственные вещества, содержащие ацетилсалициловую кислоту) [5].

Продукты расщепления пищевых белков захватываются кишечным эпителием и пейеровыми бляшками, где происходит презентация антигена. Далее лимфоциты попадают по лимфатическому протоку в лимфатические узлы. Поступая по грудному протоку, лимфоциты поселяются в селезенке, а затем мигрируют по всему организму, передавая информацию о сенсibilизации слизистым оболочкам организма, что подтверждает концепцию о слизисто-ассоциированной лимфоидной системе. При повторном введении в организм пищевого аллергена происходит реализация IgE-зависимом варианте ПА. При этом клинические проявления могут быть как локальными, так и системными, с поражением отдельных органов и тканей: от АР при употреблении в пищу косточковых фруктов (при аллергии на пыльцу деревьев), до анафилактической реакции при употреблении в пищу сыров с плесенью (при аллергии на грибки).

Своеобразие патогенеза при ПА говорит о реализации других типов гиперчувствительности [2].

На основании анализа данных клинико-иммунологического обследования можно выделить ведущие иммунологические механизмы развития нетипичных проявлений пищевой аллергии.

Цитотоксические реакции (II тип аллергических реакций) подтверждаются наличием в крови повышенного уровня общего IgE и/или специфических IgE/IgG-антител.

Иммунокомплексные реакции (III тип аллергических реакций) могут быть отсроченными (от 6 до 12

часов), возникают положительные реакции при проведении провокационных проб, наличием повышенного уровня ЦИК и иммуноглобулинов M,G в сыворотке крови.

Клеточно-опосредованная гиперчувствительность (IV тип аллергических реакций) характеризуется положительными результатами кожных проб через 24, 48, 72 часа, замедленными (через 24, 48, 72 и более часов) положительными реакциями при проведении провокационных проб с пищевыми аллергенами, повышенным уровнем иммуноглобулинов M, G в сыворотке крови.

### АЛЛЕРГИЯ НА ЛАТЕКС

АЛ – одна из важнейших проблем современной аллергологии. АЛ, развившиеся по немедленному типу, проявляются в виде контактной крапивницы, АР, АК, БА и анафилактического шока.

Аллергические реакции замедленного типа развиваются преимущественно к химическим агентам, образующимся в процессе производства латексных изделий; при этом возможно развитие аллергического контактного дерматита. АЛ, в большинстве случаев, встречается у работников здравоохранения, латексного и пищевого производства, а также у больных, страдающих атопическими заболеваниями и некоторыми другими патологиями (*spina bifida*, тяжелая урогенитальная патология) и имеющих частый и длительный контакт с латексом [5].

Выделенные и охарактеризованные к настоящему времени белки латекса обладают различной аллергенной активностью как индивидуально, так и у пациентов разных групп риска.

Большинство IgE-связывающих эпитопов отдельных латексных белков могут быть разрушены в условиях высокой температуры, характерной для промышленной технологии; другие могут возникнуть непредсказуемо. Сочетание аллергии к латексу с сенсibilизацией к пищевым продуктам (бананам, киви, авокадо, каштану, папайе, персикам, дыне, картофелю), а также к пыльце трав и деревьев получило название «фруктово-латексный синдром». Этот синдром обуславливается антигенной общностью специфических аллергенов латекса и пищевых/пыльцевых аллергенов.

Выделяют три основных типа реакций на латекс:

- 1) немедленный, или реактивный, тип – классический IgE-опосредованный ответ;
- 2) замедленный тип – гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ);
- 3) ирритантный дерматит неиммунного характера.

При реактивном типе реакции сенсibilизация чаще всего возникает двумя путями. *Первый путь* – регулярный контакт кожи (слизистых) с резиновыми изделиями. Кожа является идеальной поверхностью для реализации первичного иммунного ответа на экспозиция мультифакторных патогенов. Антиген-представляющие клетки Лангерганса, которые обладают высокой способностью связывать и обрабатывать антиген, мигрируют в регионарные лимфатические узлы; там они представляют антиген Т-клеткам, активируя последние. *Второй путь* – ингаляция или заглатывание сорбированных на порошках аллергенов, т. е. аэрогенная сенсibilизация через респираторный или желудочно-кишечный тракт. Аэрогенный путь является основным и реализуется за счет пудры, которой покрывают перчатки для удобства надевания.

Пудра состоит из минерального талька или кукурузного крахмала, что представляет собой своеобразное «транспортное средство» для переноски латексных аллергенов и является провоцирующим фактором для развития тяжелых аллергических реакций у сенситизированных пациентов [13].

Как правило, у сенситизированных лиц развиваются явления ринита, конъюнктивита и бронхообструкции. Возможно возникновение гранулем в хирургических ранах из-за использования врачами перчаток, обработанных минеральным тальком или кукурузным крахмалом. IgE-зависимый тип реакции может спровоцировать также контактную крапивницу. Самым неблагоприятным вариантом развития аллергической реакции является анафилактический шок, чаще возникающий у пациентов при проведении им операций. Время начала анафилаксии на латекс весьма вариабельно. Осложнение может проявляться в ходе вводного наркоза, при введении эндотрахеальной трубки, в середине операции (как сразу после контакта брюшины с перчатками из латекса, так и через 5–10 минут после перехода к внутрибрюшному этапу) или спустя 45–60 минут после начала операции. Интраоперационный контакт хирургических перчаток из латекса с брюшиной, по-видимому, особенно опасен, так как при этом создаются условия для облегченной абсорбции аллергенов латекса брюшиной. Однако возможно и отсроченное развитие осложнения. Так, у больного с ранее имевшейся АЛ, анафилактический шок на латекс может развиваться через 4 часа после операции [14].

При замедленном типе реакции, как правило, сенситизирующими агентами являются вещества, которые добавляют к латексу в процессе обработки и вакуумизации.

К этим веществам относятся акселераторы (такие как тиурамы, карбаматы и тиазолы), антиоксиданты, антиозонаторы. Основными аллергенами в данной группе являются дериваты парафенилендиамин. Активными вулканизирующими агентами, которые инициируют ГЗТ, являются меркаптобензотиазол и тетраметилтиурам.

Ирритантный контактный дерматит наблюдается наиболее часто – приблизительно в 40% случаев. Он характеризуется хроническим воспалением, сухостью и появлением трещин в месте контакта с изделиями из латекса. Причинами развития дерматита данного типа являются использование латексных перчаток, неблагоприятное воздействие окружающей среды и индивидуальные особенности организма. Перчатки, плотно прилегающие к кожным покровам, способствуют окклюзии, что приводит к нарушениям процесса тканевого дыхания, в результате этого развивается сухость кожи с последующим раздражением. К факторам окружающей среды относятся различные химические агенты, содержащиеся в перчатках; асептики и антисептики, используемые для дезинфекции. Развитию ирритантного контактного дерматита способствует частое мытье рук. У пациентов, которым проводят частую катетеризацию сосудов при повторных операциях и внутривенных введениях препаратов через латексный катетер, сенситизация к латексу возможна парентеральным путем.

У лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, АЛ протекает преимущественно по механизмам гиперчувствительности немедленного (IgE-зависимо-

го) типа, а у тех, кто не имеет аллергопатологии, – по механизмам замедленного типа.

Клинические проявления АЛ, развивающиеся по механизму реакций немедленного типа, могут возникать в период от нескольких секунд до 24 часов после контакта с латексом и характеризуются разнообразными симптомами от местных до тяжелых системных реакций (АД, локальная и генерализованная крапивница, ангионевротические отеки, риноконъюнктивальный и бронхообструктивный синдромы, анафилактический шок).

Аллергический контактный дерматит может возникать через 24–48 часов после контакта с изделиями из латекса. Помимо зуда, гиперемии, сухости кожи, чувства жжения, в местах контакта с перчатками возможно появление локальных отеков, крапивницы, экземы [14].

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Лекарственная аллергия (ЛА) – повышенная чувствительность организма к лекарственным средствам, в основе которой лежат иммунные механизмы.

Особенности ЛА:

- проявляются в виде классических симптомов аллергической реакции,
- возникают от минимального количества лекарственного средства,
- после первого контакта с лекарственным средством должен быть период сенситизации не менее 5-7 дней,
- проявления реакции не напоминают фармакологическое действие лекарственного средства,
- всегда возникают при повторном приеме лекарственного препарата,
- реакции возникают при приеме лекарственных средств, имеющих сходную химическую структуру и обладающих перекрестным действием.

Выделяют три основных типа ЛА:

- 1) немедленный, или реактивный, тип – классический IgE-опосредованный ответ;
- 2) цитотоксические реакции (II тип аллергических реакций);
- 3) иммунокомплексные (III тип аллергических реакций).

При немедленном типе реакций после первого контакта с лекарственным средством в организме образуются АТ класса IgE, фиксированные на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном контакте лекарственный антиген-аллерген перекрестно связывает фиксированные на клетках молекулы IgE, что приводит к изменению структурно-функциональных свойств цитоплазматических мембран и активации синтеза и секреции клетками-мишенями медиаторов аллергического воспаления [5, 15].

При цитотоксическом типе реакций клетками-мишенями чаще выступают клетки крови, эндотелий сосудов, гепатоциты, эпителий почек. В результате прикрепления аллергена к этим клеткам поверхности последних приобретает антигенные свойства. Происходит взаимодействие с АТ с участием комплемента. Итогом чего является лизис клетки.

Имунокомплексные реакции протекают с участием АТ в ответ на первый контакт с аллергеном-антигеном, при повторном контакте аллерген взаимодействует с АТ любых классов иммуноглобулинов и образованием ЦИК. ЦИК адсорбируются на эндотелии. При активации комплемента повышается проницаемость сосудов и формируется очаг воспаления – системный васкулит [16].



## ЛИТЕРАТУРА

1. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – 3-е изд, перераб. и доп. / Подред. В.И. Пыцкого. – М.: «Триада-Х», 1999. – 470 с.
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
3. 3. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. – М.: М-Студио, 2008. – 248 с.
4. Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н., Моррисон В.В. с соавт. Лекция 1 (Основные положения). Этиологические факторы, факторы риска, стадии развития аллергических реакций гуморального и клеточных типов // Успехи современного естествознания. – №12-4. – 2014. – С.477-479.
5. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М., 2009.
6. 6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
7. Маслова Л. Диагностика и лечение аллергических заболеваний. // Наука и инновации. – №136. – Т.6. – 2014. – С.23-26.
8. Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Аллергический ринит как одна из граней поллиноза (диагностика и лечение) // Медицинский совет. – №3. – 1015. – С.28-34.
9. Жукова Н.В. Поллиноз – дышать свободно, чтобы жить // Крымский терапевтический журнал. – №1. – 2011. – С.33-40.
10. Передкова Е.В. Поллиноз: проблема актуальна и сегодня // Пульмонология и оториноларингология. – №3. – 2012. – С.18-25.
11. Овсянникова О.Б. Атопические дерматиты в амбулаторной практике // Медицинский совет. – №3. – 2012. – С.96-101.
12. Титова Н.Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – №4. – 2007. – С.47-57.
13. Успенская К.С., Лусс Л.В. Латексная аллергия // Доктор. Ру. – №3(62). – 2011. – С.27-31.
14. Гарипова Л.В. Латексная аллергия у медицинских работников // Казанский медицинский журнал. – №2. – Т.93. – 2012. – С. 307-311.
15. Алешина Р.М., Ребров БА., Лейкина В.В. Аллергические реакции как поствакцинальные осложнения (продолжение). // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О.Можаева. – №2. – Т.11. – 2010. – С.17-24.
16. Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергические реакции на антибиотики // Клиническая фармакология и терапия. – №2. – Т. 22. – С.5-10.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Болотская Лариса Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, д.1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +7(3462)763059; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru)

## ABOUT AUTHORS

**Bolotskaya Larisa Aktrseevna** – doctor of medical sciences, professor of general pathology and pathophysiology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462) 763059; e-mail: [labolotskaya@mail.ru](mailto:labolotskaya@mail.ru)

*Статья поступила в редакцию 15.07.2015, принята в печать 21.09.2015*

# РАК ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И МОРФОЛОГИИ

Л.А. Наумова, О.Н. Осипова, В.Г. Шаталов

Кафедра патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

**Резюме.** Выявлены особенности проявлений рака желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, среди которых преобладали стигматизация желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, а по характеру стигм – кистообразование в различных органах (чаще в почках); также высокая частота гастритического и язвенного анамнеза, сопутствующей патологии мочевыделительной системы и клинических маркеров дис- и гиперэстрогемии. Отмеченные особенности могут иметь маркерное значение для включения пациентов с дисплазией соединительной ткани в группу риска по развитию рака желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы рака желудка (РЖ) определяется высокой заболеваемостью (в структуре онкологической заболеваемости в мире – 4-е место) и смертностью от этого заболевания (2-е место), а также фатальностью течения обусловленной поздней диагностикой (в 70% случаев на III – IV стадии заболевания). В настоящее время РЖ характеризуется высокой однолетней летальностью (более 50%), отсутствием (кроме Японии) «работающих» скрининговых программ, сложностью первичной профилактики вследствие отсутствия специфического причинного фактора (РЖ – мультифакториальное заболевание с множественными и гетерогенными молекулярно-генетическими нарушениями), увеличением доли агрессивных гистологических вариантов опухоли и их преобладанием у молодых пациентов (в структуре онкологической заболеваемости в России доля РЖ среди больных в возрасте от 15 до 35 лет составляет 6,5%), в отношении которых у врача нередко отсутствует онкологическая настороженность [1, 2, 3, 4, 5].

В этом контексте интерес может представлять, во-первых, рассмотрение желудочного канцерогенеза с позиций концепции пограничных эпителиев [6], согласно которой строение, функционирование и реагирование эпителиев базируется на эпителио-стромальных отношениях (рис.1), в которых состояние системы соединительной ткани (СТ), обладающей пластической, морфогенетической и защитной функциями, играет определяющую роль; во-вторых – поиск клинических и структурно-функциональных маркеров опухолевого риска, например, при анализе особенностей коморбидного фона у больных РЖ.

Особое внимание при этом обращают на себя пациенты с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), у которых в силу генетически детерминированной или врожденной аномалии структуры и функции СТ, изначально эпителиальные выстилки имеют иной характер «подложки». Так, хорошо известны высокая частота и особенности течения (разнообразные иммунные нарушения,

## GASTRIC CANCER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC NOT-DIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: FEATURES OF CLINIC AND MORPHOLOGY

L.A. Naumova, O.N. Osipova, V.G. Shatalov

Pathological physiology and general pathology Department of medical institute at Surgut State University, Surgut, RUS

**Summary.** The features of the manifestations of gastric cancer in patients with systemic not-differentiated dysplasia of connective tissue were identified. The stigmatization of the gastrointestinal tract and genitourinary system and the cystogenesis in different organs (mostly in the kidneys) prevailed among them. Also the high frequency of gastric and ulcerous anamnesis and accompanying pathology of the urinary system and clinical markers of dis- and hyperestrogenemia were marked. These features can have a marker value for the inclusion of patients with systemic dysplasia of connective tissue in group of the risk of development of gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer, systemic not-differentiated dysplasia of connective tissue.

наклонность к эрозированию и язвообразованию, развитию фиброза и атрофии) заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с ДСТ [6]. С измене-

нием стромального компартмента слизистой оболочки желудка (СОЖ) ассоциируется, в частности, патогенез (рис. 2) диффузного типа РЖ [8, 9].

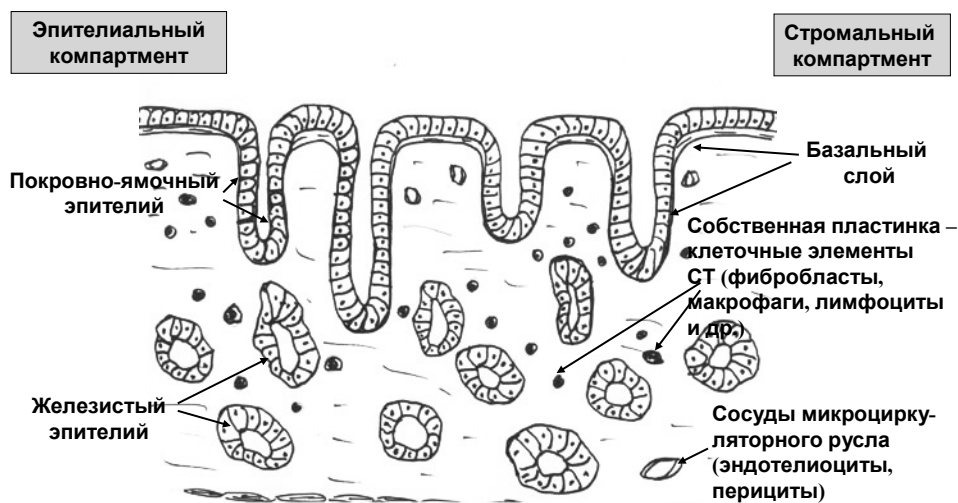


Рис. 1. Схема компартиментации слизистой оболочки желудка

### Ступенчатая теория Correa [7]



Рис. 2. Схема, отражающая теории патогенеза кишечного и диффузного типов рака желудка

Настоящее исследование проведено с целью выявления у пациентов с системной недифференцированной ДСТ особенностей РЖ, которые могли бы стать маркерными для формирования групп риска по развитию этого заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных и морфологическое исследование операционного материала у 110 больных РЖ в возрасте 29–79 лет, находившихся на лечении в онкологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы в 2011–2015 гг. Из их числа 63 (57,3%) больных (41 мужчина и 22 женщины, средний возраст  $56,6 \pm 3,7$  лет) с висцеральными признаками системной недифференцированной ДСТ составили 1-ю группу, 47 (29 мужчин и 18 женщин, средний

возраст  $57,3 \pm 2,6$  лет) пациентов без признаков ДСТ вошли во вторую группу. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике.

Так как по принципу формирования групп исследование было ретроспективным, а внешние фенотипические проявления ДСТ в историях болезни отмечены не всегда, при анализе признаков ДСТ учитывались, прежде всего, висцеральные признаки (табл.1), наличие которых было документировано данными инструментальных методов исследования. Стигматизация одной системы (при наличии нескольких стигм) у пациентов 1-й группы отмечена в 32 (50,8%) случаях, двух систем – в 22 (34,9%), относящаяся к генерализованным формам ДСТ стигматизация трех и более систем выявлена в 9 (14,3%) случаях.



**Частота основных висцеральных признаков системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов 1-й группы (%)**

Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани	1-я группа, n=63
Мочеполовая система, в том числе:	27 (42,9)
- кисты почек	24 (38,1)
- нефроптоз	1 (1,6)
- удвоение чашечно-лоханочной системы почек	1 (1,6)
- гипоплазия матки	1 (1,6)
Желудочно-кишечный тракт, в том числе:	30 (47,6)
- перегиб шейки желчного пузыря	10 (15,9)
- грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	9 (14,3)
- дивертикулы пищевода, 12-типерстной кишки	10 (15,9)
Сердечно-сосудистая система, в том числе:	24 (38,1)
- добавочная хорда	3 (4,8)
- врожденный порок, аневризма межпредсердной перегородки	2 (3,2)
- сосудистые аневризмы, варикозное расширение вен	8 (12,7)
- гемангиомы, ангиолипомы	10 (15,9)
Феномен кистообразования (всего случаев), в том числе в:	41 (65,1)
- почках	24 (38,1)
- печени	7 (11,1)
- других органах (поджелудочная железа, селезенка и др.)	17 (27,0)
Множественные (2 и более) кисты различной органной локализации (количество случаев)	9 (14,3)
Грыжи различной локализации	10 (15,9)

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft) – параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов ( $\chi^2$ -критерий, в том числе с поправкой Йетса, и точный критерий Фишера). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализируемые группы статистически значимо не различались по структуре гистотипов РЖ: кишечный рак желудка (КРЖ) был диагностирован в 1-й группе в 47,6%, во второй – в 40,4% случаев, диффузный (ДРЖ) – соответственно в 34,9 и 34,0% и смешанный

рак (СРЖ) – в 17,5 и 25,5% случаев. Частота встречаемости висцеральных признаков системной недифференцированной ДСТ при различных гистотипах РЖ не имела статистически значимых различий: среди больных с КРЖ она составила 61,2%, с ДРЖ – 57,9% и среди больных с СРЖ – 47,8% случаев. Среди больных РЖ в целом почти треть составили пациенты в возрасте до 50 лет (27,6%), по группам соответственно – 25,4 и 31,9% случаев, с преобладанием у них диффузного типа РЖ (суммарно ДРЖ и СРЖ составили 55,5% случаев). Обращают на себя внимание особенности локализации опухолевого процесса – в 1-й группе его преобладание в теле, во второй – в кардиальном отделе желудка.

Таблица 2

**Особенности локализации опухолевого процесса у больных раком желудка (%)**

Локализация процесса	1-я группа, n=63	2-я группа, n=47	$P_{1-2}$
Кардиальный отдел желудка	6 (9,5)	14 (29,8)*	0,0112
Тело желудка	36 (57,1)*	17 (36,2)	0,0350
Пилороантральный отдел	15 (23,8)	12 (26,8)	1,000
Субтотальное поражение желудка	7 (11,1)	4 (8,5)	0,7555

Примечание: \* – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

По частоте признаков ДСТ (табл. 1) у пациентов 1-й группы преобладали стигматизация мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта, по характеру стигм – кистообразование в различных органах, но чаще в почках – 38,1% случаев, из числа которых у 3-

больных в анамнезе имели место метахронные опухоли почек.

Интересно, что характер стигм у больных РЖ и признаками ДСТ (1-я группа), по результатам наших собственных исследований [6], отличался от таково-

го у больных с атрофией СОЖ (хроническим атрофическим гастритом и атрофической гастропатией), ассоциированной с ДСТ. Для последних также были характерны высокая частота стигматизации желудочно-кишечного тракта (79,6%) и мочеполовой системы (55,1%), среди стигм которой преобладал нефроптоз (43,5%), кисты в почках были выявлены лишь в 6,5% случаях. Феномен кистообразования обращает на себя особое внимание как, безусловно, маркерный. Он может быть как стигмой дизэмбриогенеза и относиться к проявлениям врожденной ДСТ, так и отражать развитие приобретенной дисплазии СТ, когда кистозная трансформация органа становится закономерным исходом хронического процесса (чаще воспаления). Органные закономерности кистообразования сходны и ассоциируются с нарушением эпителио-стромальных отношений, соотношения процессов пролиферации и апоптоза, клеточной полярности, изменением содержания в базальной мембране ламинина, фибронектина, коллагена IV типа, гепаран сульфата и другими нарушениями; многофункциональные цитокины, вырабатываемые в кистах, могут стимулировать рост новых кист и ангиогенез; кистообразование, в частности поликистоз почек, нередко сочетается с полиорганный патологией и в целом – с повышенным риском развития рака [10,11].

Одним из общих патогенетических механизмов кистообразования и желудочного канцерогенеза могут быть нарушения на различных участках Wnt-сигнального пути [12,13,14,15], который регулирует многие биологические процессы: полярность, адгезию

и рост клеток. Wnt-сигнальный путь делится в свою очередь на два: первый связан со стабилизацией  $\beta$ -катенина, который играет важную роль в инвазии и метастазировании РЖ и может быть индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с  $\beta$ -катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной полярности и ассоциируется как с кистогенезом, так и развитием РЖ. Механизмы нарушения Wnt-сигнального пути разнообразны, но преимущественно ведут к подавлению экспрессии p21 – важнейшего белка-онкосупрессора [13,15]. На наш взгляд, связь между кистообразованием, желудочным канцерогенезом и системной недифференцированной ДСТ (последняя из которых определяется разнообразными дефектами ферментов синтеза и распада экстрацеллюлярного матрикса, морфогенетических белков СТ, многочисленных факторов роста, их рецепторов и антагонистов, представленных преимущественно молекулами адгезивного комплекса) может объясняться через общий характер нарушений в различных сигнальных путях клетки, в частности Wnt-сигнальном пути, TGF-пути и нарушения экспрессии ряда общих генов, например, факторов роста семейства TGF, в частности костного морфогенетического белка (BMP), изменения экспрессии которого ассоциируются с различными аномалиями почек и другими мезенхимальными дизморфиями, а также желудочным канцерогенезом [16].

При сравнительном анализе групп (табл. 3) среди особенностей отмечены также высокая частота гастритического и язвенного анамнеза у больных 1-й группы.

Таблица 3

Характер и частота сопутствующей патологии у больных раком желудка

Характер сопутствующей патологии	1-я группа, n=63	2-я группа, n=47	В целом, n=110	P <sub>1-2</sub>
Гастритический и язвенный анамнез, в том числе:	52 (82,5)*	23 (48,9)	75 (68,2)	0,0004
- язвенная болезнь	28 (44,4)*	9 (19,1)	37 (33,6)	0,0077
- полипы желудка	7 (11,1)	4 (8,5)	11 (10,0)	0,7555
Хроническая патология гепато-панкреато-дуоденальной зоны, в том числе:	40 (63,5)	34 (72,3)	74 (67,3)	0,4123
- ЖКБ	10 (15,8)	12 (25,5)	22 (20,0)	0,2354
Системность поражения пограничных эпителиев, в том числе:	47 (74,6)*	13 (27,7)	60 (54,5)	0,0000
- СОЖ и толстой кишки (колиты, полипы, КРР)	14 (22,2)	5 (10,6)	19 (17,3)	0,1322
- СОЖ и мочевыделительного тракта (тубулоинтерстициальные заболевания, кисты)	30 (47,6)*	3 (6,4)	33 (30,0)	0,0000
- СОЖ и респираторного тракта (ХОБ, БА, кисты, РЛ)	11 (17,5)	7 (14,9)	18 (16,4)	0,7985
Мочекаменная болезнь	8 (12,7)	3 (6,4)	11 (10,0)	0,2228
Заболевания сердечно-сосудистой системы	33 (52,4)	25 (53,2)	58 (52,7)	1,0000
Клинические маркеры гиперэстрогемии (женщины)	14 (63,6) (n=22)	12 (66,6) (n=18)	26 (65,0) (n=33)	1,0000
Полинеоплазии	12 (19,0)	5 (10,6)	17 (15,4)	0,1740

Примечание: ЖКБ – желчнокаменная болезнь, КРР – колоректальный рак, ХОБ – хронический обструктивный бронхит, БА – бронхиальная астма, РЛ – рак легких; \* – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы (p<0,05).

В целом язвенная болезнь чаще встречалась в анамнезе больных ДРЖ – 39,5% случаев, при КРЖ и ДРЖ – соответственно у 34,7% и 21,7% больных, но в 1-й группе она преобладала у больных КРЖ – 50,0%, при КРЖ во второй группе она отмечена лишь в 10,5% случаев.

Среди сопутствующей патологии у больных 1-й группы преобладали хронические заболевания мочевыделительной системы. Высокая частота сочетанного поражения органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы отмечается многими авторами и может объясняться общностью происхождения, закономерностей строения и функционирования эпителиальных выстилок и, в частности, особенностями «подложки» у пациентов с ДСТ. В этом контексте особое внимание обращает на себя системность патологии, которой представлен коморбидный фон у пациентов 1-й группы. Это уже отмеченная высокая частота сочетанного поражения СОЖ и мочевыделительного тракта; СОЖ и слизистой оболочки толстой кишки (атрофические колиты, аденоматозные полипы, в двух случаях – мета- и синхронный колоректальный рак) – в 2 раза чаще у больных 1-й группы (табл. 3).

Как в целом, так и в каждой из групп особое внимание обращает на себя высокая частота встречаемости клинических маркеров гиперэстрогемии (пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) среди женщин больных РЖ, преобладающая среди пациенток с ДРЖ, митогенетический и генотоксический эффекты эстрогенов хорошо известны.

Среди морфологических особенностей РЖ необходимо отметить выраженный полиморфизм фоновых изменений, при котором отчетливо прослеживались две тенденции – к атрофии (уменьшение толщины СОЖ и плотности желез, их кистозная трансформация) и очаговой гиперплазии (железистая гиперплазия, формирование полипов). Важнейшие феномены, относящиеся к предопухолевым изменениям СОЖ – кишечная метаплазия и дисплазия эпителия, чаще встречались при КРЖ – соответственно в 70,0% (при СРЖ –

38,1%,  $p=0,0329$ ) и 55,0% случаев (при ДРЖ – 21,1%, СРЖ – 28,6%, в обоих случаях  $p<0,05$ ). Важно, что кишечная метаплазия, обычно описываемая как малохарактерный признак для ДРЖ, нами выявлена при этом гистотипе в 42,1% случаев, вместе с тем отмечена невысокая частота выявления дисплазии эпителия при ДРЖ в целом – 21,1%, при этом только за счет случаев 1-й группы, где она составила 30,0% (во второй – не выявлена). Такие «находки» поднимают вопрос, прежде всего, о необходимости многофокусной биопсии СОЖ у пациентов группы риска, а также, вероятно, использовании других диагностических методов (если иметь в виду раннее выявление диффузного типа РЖ), позволяющих оценивать толщину СОЖ в динамике наблюдения – в частности, УЗИ стенки желудка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ двух рассматриваемых групп позволил выделить следующие особенности РЖ у пациентов с системной недифференцированной ДСТ: преобладание среди проявлений ДСТ стигматизации желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы; высокая частота ассоциированности РЖ с феноменом кистообразования различной органной локализации, но чаще кистами почек (что заслуживает особого внимания, так как является, на наш взгляд, одним из важных клинических маркеров нарушения эпителио-стромальных отношений); высокая частота гастритического и язвенного анамнеза, сопутствующей патологии мочевыделительной системы и клинических маркеров гиперэстрогемии у женщин. Выявленные особенности, вероятно, могут иметь маркерное значение для включения пациентов с ДСТ в группу риска по развитию РЖ.

Учитывая пластическую, морфогенетическую и защитную функции СТ в норме, особенности эпителио-стромальных отношений, местного иммунитета и репаративных процессов в СОЖ при ДСТ, теоретически, нельзя исключить влияния последней на желудочный канцерогенез, что требует продолжения исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков В.В., Михайлов И.В. Факторы прогноза при раке желудка // Медицинские новости. 2005. № 9. С. 17-21.
2. Кибарова Г.Р., Камари З.П., Анкудинова С.А., Заречнова Н.Н. Клинические особенности и морфофункциональные изменения непораженных участков слизистой оболочки при раке желудка у лиц молодого возраста // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 6. С. 775-779.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Предоперационная химиолучевая терапия рака желудка // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56. № 2. С. 226 – 233.
4. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка // Вопросы онкологии. 2013. №5. С. 565-570.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
6. Наумова Л.А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. // М.: Издательский Дом «Высшее Образование и Наука», 2013. 176 с.
7. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // American Journal Surgery Pathology. 1995. Vol. 19. P. 37 – 43.
8. Coradini D., Casarsa C., Oriana S. Epithelial cell polarity and tumorigenesis: new perspectives for cancer detection and treatment // Acta Pharmacologica Sinica. 2011. Т. 32. № 5. P. 552-564.
9. Forster S., Gretschel S., Jons T., Yashiro M., Kemmer W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // Modern Pathology. 2011. Vol. 24. № 10. P. 1390-1403.
10. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruella A., Nusbaum P., Patey N. a4 Integrin and laminin 5 are aberrant expressed in polycystic kidney disease. Role in increased cell adhesion and migration // Am. J. Pathol. 2003. Vol. 163. P. 1791-1800.



11. Onorib P, Franchitto A, Mancinella R, Carpinoe G, Alvarof D, Francisc H. et al. Polycystic liver diseases // Digestive and Liver Disease. 2010. Vol. 42. P. 261-271.
12. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Современные представления о желудочном канцерогенезе // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. №4(22). С. 5-12.
13. Lancaster A., Louie C.M., Silhavy J.L., Sintasath L., DeCambre M., Nigam S.K., Willert K., Gleeson J.G. Impaired Wnt- $\beta$ -catenin signaling disrupts adult renal homeostasis and leads to cystic kidney ciliopathy // Nature Medicine. 2009. Vol. 15. P. 1046 – 1054.
14. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // JASN. 2012. Vol. 23. P. 4-5.
15. Shi J., Qu YP., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // World Journal Gastroenterology. 2014. Vol. 20, № 38. P. 13804-13819.
16. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S. B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // Oncogene. 2006. №25. P. 2666-2673.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Наумова Людмила Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. + 7 (3462) 763059; e-mail: [naumovala@yandex.ru](mailto:naumovala@yandex.ru)

**Осипова Ольга Николаевна** – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. + 7 (3462) 763059; e-mail: [osipovasokb@gmail.com](mailto:osipovasokb@gmail.com)

**Шаталов Виталий Геннадьевич** – старший преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. + 7 (3462) 763059; e-mail: [vitaliyshatalov@gmail.com](mailto:vitaliyshatalov@gmail.com)

**ABOUT AUTHORS**

**Naumova Lyudmila Alekseevna** – doctor of medical sciences, professor of pathological physiology and general pathology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av. 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. + 7 (3462) 763059; e-mail: [naumovala@yandex.ru](mailto:naumovala@yandex.ru)

**Osipova Olga Nikolaevna** – postgraduate student of pathological physiology and general pathology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av. 1, Sugut, KHMAO-Yugra. Ph. + 7 (3462) 763059; e-mail: [osipovasokb@gmail.com](mailto:osipovasokb@gmail.com)

**Shatalov Vitaliy Gennadievich** – teacher of pathological physiology and general pathology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av. 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. + 7 (3462) 763059; e-mail: [vitaliyshatalov@gmail.com](mailto:vitaliyshatalov@gmail.com)

*Статья поступила в редакцию 17.07.2015, принята в печать 21.09.2015*

# МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

А.Ф. Усынин<sup>1</sup>, В.В. Столяров<sup>1</sup>, В.А. Болдеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Кафедра морфологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

<sup>2</sup> – Кафедра анатомии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия

**Резюме.** При инфаркте миокарда и острой коронарной недостаточности, являющейся преднекротической стадией ишемизированного миокарда, характер структурных изменений в различных отделах проводящей системы отличается большим разнообразием и характеризуется увеличением доли жировой и соединительной ткани и уменьшением доли проводящих кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** проводящая система сердца, инфаркт миокарда, цитометрия кардиомиоцитов.

## ВВЕДЕНИЕ

Проводящая система сердца (ПСС) – комплекс анатомических образований (узлов, пучков, волокон), обладающих способностью генерировать электрический импульс, задавая определённый ритм сердечных сокращений, и проводить его ко всем отделам миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая их координированные сокращения. Появление нарушений ритма сердечных сокращений – одно из наиболее частых и неблагоприятных осложнений в прогностическом отношении при различных формах ишемической болезни ИБС [1]. Это может быть связано с патологическими изменениями структур как самой проводящей системы, обеспечивающей ритмичность сердечной деятельности, так и сократительного миокарда, реализующего электрический импульс в виде мышечного сокращения. Среди многочисленных исследований различных аспектов нарушений сердечного ритма, в том числе и при ин-

фаркте миокарда, наименее освещены изменения в структурах различных отделов ПСС, их взаимоотношения с рабочими кардиомиоцитами и нервными структурами [2].

Непосредственной причиной смерти подавляющего большинства больных с хронической ишемией миокарда является острая коронарная недостаточность (ОКН) и инфаркт миокарда (ИМ). Ключевым моментом в изучении морфологии миокарда при данных состояниях является наличие патологических изменений в элементах ПСС, которые могут быть пусковым механизмом развития фибрилляции желудочков и асистолии [3, 4]. Ряд авторов сообщают о результатах исследований проводящего миокарда предсердий, межпредсердной перегородки и межузловой ткани в норме [5, 6, 7] и в возрастном аспекте [2]. Однако, морфометрический анализ тканевых компонентов ПСС с определением их объемного содержания при патологии остаются мало изученными.

## THE MORPHOMETRIC STUDY OF VARIOUS DEPARTMENT OF THE CONDUCTION SYSTEM OF THE HEART IN ACUTE CORONARY INSUFFICIENCY AND MYOCARDIAL INFARCTION

A.F. Usynin<sup>1</sup>, V.V. Stolyarov<sup>1</sup>, V.A. Bolduev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Morphology Department of medical institute at Surgut State University, Surgut, RUS

<sup>2</sup> – Anatomy Department at Northern State Medical University, Arkhangelsk, RUS

**Summary.** Myocardial infarction and acute coronary insufficiency, which prednekroticheskoy stage ischemic myocardium, the nature of structural changes in different parts of the conduction system is diverse and is characterized by an increase in the proportion of fat and connective tissue and a decrease in the proportion of conductive cardiomyocytes.

**Key words:** cardiac conduction system, myocardial infarction, myocardial cytometry.

**Цель работы** – провести морфометрическое исследование различных отделов ПСС лиц, умерших от острой коронарной недостаточности и инфаркта миокарда.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения миокарда и различных отделов ПСС исследовали сердца от 25 трупов лиц обоего пола, погибших от инфаркта миокарда и острой коронарной недостаточности в возрасте 60–80 лет. Контролем служили препараты 10 сердец лиц, умерших в аналогичном возрасте от внесердечных причин (насильственная смерть, автомобильные катастрофы, кровотечения при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, раки различной локализации и др.). Забор секционного материала производился в Сургутском отделении «Бюро судебно-медицинской экспертизы» по ХМАО-Югре.

Для гистологического исследования материал синоатриального узла (САУ) брали из участка в составе нижней части верхней полой вены и прилегающего к ней миокарда правого предсердия, а материал атрио-вентрикулярного узла (АВУ), пучка Гиса и его ножек – из верхней части межжелудочковой и нижней части межпредсердной перегородок. Кусочки ткани, содержащие эндокард и субэндокардиальные слои миокарда (место расположения ножек пучка Гиса) иссекали из межжелудочковой перегородки. Образцы фиксировали в 12% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по ван Гизону, Рего, Массону. Для светооптического изучения и морфометрического анализа использовали «Микровизор mViso-101» со сквозным оптико-цифровым каналом наблюдения при различных увеличениях, который позволяет определять цитометрические показатели и рассчитывать объёмную долю тканевых компонентов ПСС. Обработку полученного материала производили с помощью стандартных методов математической статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica 5.0». Определяли средние выборочные показатели измеряемых параметров (M), ошибку среднего (m). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (по t-критерию Стьюдента).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом изучении отмечено, что мышца сердца на разрезе имеет очаги неравномерного кровенаполнения – полнокровие вен, малокровие артерий, сужение интрамуральных артерий миокарда. Отмечено умеренное количество атеросклеротических бляшек в коронарных артериях сердца, в стадии липоидоза, фиброза, кальциноза, суживающих просвет сосудов и режущихся с хрустом.

При светооптическом анализе срезов нами установлен склероз стромы проводящего миокарда, выраженность и распространенность которого были весьма вариабельными. «гофрированность» эластической мембраны артерий, «подушкообразное» набухание эндотелиальных клеток в просвете сосудов, выстраивание ядер эндотелия в виде «частокола» в просвет сосудов с расположением их перпендикулярно просветам сосудов. В случаях диффузного склероза стромы соединительно-тканые волокна тесно оплетали мелкие группы проводящих кардиомиоцитов, в сосудах наблюдалось застойное полнокровие (рис.1).

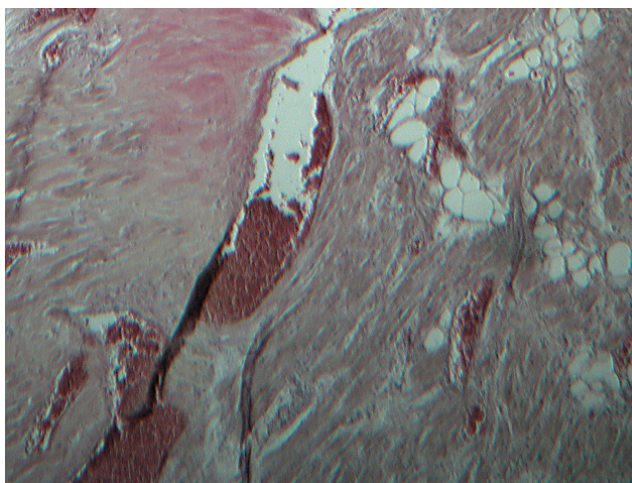


Рис.1. АВУ. ИМ. Склероз стромы проводящего миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100

Характерное для стромы преобладание клеточных элементов над волокнистыми менялось: значительно склерозованная строма становилась малоклеточной. Мышечные клетки располагались группами по 8–9 клеток. В центральных отделах САУ, особенно вокруг узловой артерии, склеротические изменения были более выражены (рис.2).

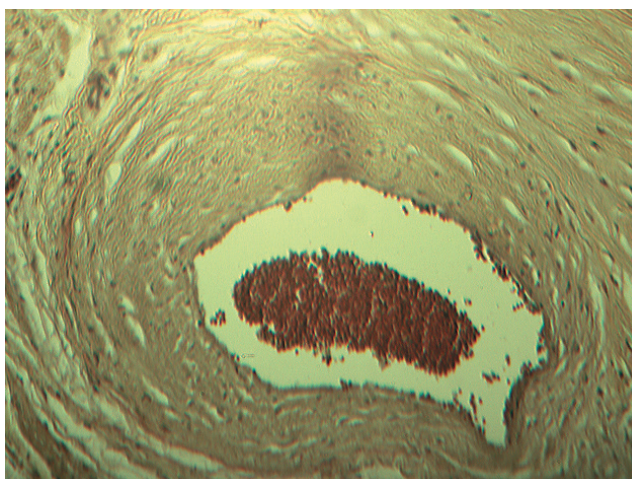


Рис.2. САУ. ИМ. Выраженный периваскулярный фиброз, периваскулярные эластичные волокна влетают в наружную эластическую мембрану. Окраска по Массону, Увел.100

Склероз стромы сопровождался уменьшением объёмной доли узловых проводящих кардиомиоцитов (табл. 1).

В контрольной группе в САУ объёмное содержание мышечных волокон составило –  $35,4 \pm 2,3\%$ , соединительной ткани –  $61,0 \pm 2,3\%$ , сосудистых элементов –  $1,9 \pm 0,7\%$ , нервных –  $1,7 \pm 0,7\%$ . В контрольной группе в АВУ объёмное содержание мышечных волокон составило  $30,1 \pm 2,5\%$ , соединительной ткани –  $66,8 \pm 2,2\%$ , сосудистых элементов –  $2,7 \pm 0,8\%$ , нервных –  $1,6 \pm 0,5\%$ .

При определении объёмного содержания составляющих компонентов сино-атриального узла (САУ) при инфаркте миокарда (ИМ) были определены следующие показатели: мышечные волокна –  $18,7 \pm 2,1\%$ , соединительно-тканые элементы –  $77,8 \pm 3,9\%$ , сосу-



Объемное содержание компонентов ПСС при ИМ и ОНК

Вид патологии	Контроль %		ИМ %		ОНК %	
	САУ	АВУ	САУ	АВУ	САУ	АВУ
Тканевые компоненты						
Проводящие кардиомиоциты	35,4±2,3	30,1±2,5	18,7±2,1*	21,5±2,4*	20,2±3,1*	22,3±2,9*
Соед. ткань.	61±2,3	66,8±2,2	77,8±3,9*	75,7±2,6*	75,4±2,7*	74,1±3,1*
Сосудистый компонент	1,9±0,7	2,7±0,8	2,0±1,1	2,2±1,5	2,1±1,4	2,0±1,2
Нервные элементы.	1,7±0,7	1,6±0,5	1,5±0,1	1,0±0,1	1,6±0,1	1,2±0,2

Примечание: \* – P < 0,05 ; ИМ – инфаркт миокарда; ОНК – острая коронарная недостаточность; САУ – синоатриальный узел; АВУ – атрио-вентрикулярный узел.

ды – 2,0 ± 1,1%, нервные элементы – 1,5 ± 0,1%. В АВУ при определении объемного содержания компонентов при ИМ мышечные волокна составили 21,5 ± 2,4%, соединительно-тканевые элементы – 75,7 ± 2,6%, сосудистые – 2,2 ± 1,5%, нервные элементы – 1,0 ± 0,1%. В САУ при ОНК средние показатели объемного содержания тканевых компонентов составили: мышечные волокна 20,2 ± 3,1%, строма – 75,4 ± 2,7%, сосудистый компонент – 2,1 ± 1,4%, нервные элементы – 1,6 ± 0,1%. В АВУ объемное содержание тканевых компонентов при ОНК выглядело следующим образом: мышечные волокна – 22,3 ± 2,9%, соединительно-тканевые элементы – 74,1 ± 3,1%, сосудистый компонент – 2,0 ± 1,2%, нервные элементы – 1,2 ± 0,2%. На фоне уменьшения объемной доли мышечного компонента наблюдалась атрофия одних специализированных миоцитов и гипертрофия других мышечных клеток.

Паренхима ножек пучка Гиса также подвергалась атрофическим изменениям. Как и в центральных отделах они коррелировали с выраженностью склероза стромы и увеличением доли жировой ткани (рис. 4). Наряду с атрофией наблюдалась гипертрофия отдельных сохранившихся проводящих кардиомиоцитов.

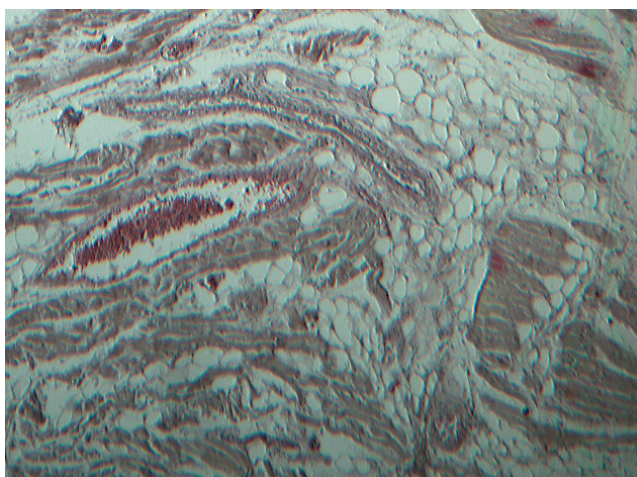


Рис.3. АВУ. Разрастание жировой ткани при ИМ. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100

В зоне синусного узла, внутрипредсердных трактов, атриовентрикулярного узла, системе Гиса-Пуркинье наблюдалась очаговая атрофия кардиомиоцитов и значительное разрастание жировой ткани (рис.3). Подобный фибро- и липоматоз оказался наиболее выражен в области межжелудочковой перегородки и правом желудочке сердца. Отмечались обструктивные поражения и облитерация артерии синусного узла, что создавало условия для формирования стабильных очагов ишемии в области проводящей системы сердца.

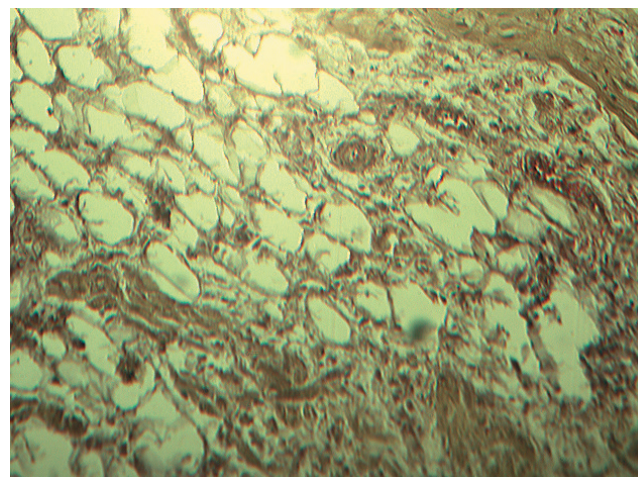


Рис. 4. Ножка пучка Гиса. ИМ. Среди сохранившихся волокон Пуркинье большое количество жировой ткани. Окраска по ван-Гизону. Увел. 100

При острой ишемии миокарда наблюдается гибель части специализированных миоцитов, что лежит в основе падения объемной доли мышечного компонента. Уменьшение количества специализированных кардиомиоцитов нарушает их кооперативное взаимодействие, затрудняет нейрогуморальную регуляцию их функционирования, ведет к появлению помимо доминантного, дополнительных фокусов пейсмекерной активности и может стать причиной «электрокардиографического хаоса» и электрической нестабильности сердца [1]. Выжившие клетки Пуркинье характеризуются повышенной метаболической и функциональной активностью и являются источниками аритмий в поздней стадии как экспериментального инфаркта миокарда, так и при инфаркте миокарда у человека [6]. Выживание клеток Пуркинье в зоне инфаркта и постинфарктных рубцах считается проявлением компенсации, так как благодаря сохранению выживших специфических клеток обеспечивается проведение импульсов в пораженные участки сердца. Инфаркт миокарда предсердий, захватывающий

синусный узел, разрушает обычные пути деполяризации мембран кардиомиоцитов. Кроме того, синусный узел тесно связан с перикардом и может вовлекаться в процесс при перикардитах любой этиологии [7].

### ВЫВОДЫ

Результаты наших исследований показали, что при инфаркте миокарда и острой коронарной недо-

статочности, являющейся преднекротической стадией ишемизированного миокарда, характер структурных изменений в различных отделах проводящей системы отличается большим разнообразием и характеризуется увеличением доли жировой и соединительной ткани и, соответственно, уменьшением доли проводящих кардиомиоцитов, что является морфологической основой нарушения функции ПСС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бескровнова Н.Н., Шаров В.Г. Некоторые механизмы аритмий и фибрилляции сердца при ишемии миокарда и возможная роль клеток Пуркинье в их возникновении. // Арх. патол. 1992. № 6. С.42-45.
2. Bleckker W.K., Mackay A.J., Dicker A. Functional and morphological organization of the rabbit sinus node // Circulat. Res., 1980. Vol. 46. №1. P.11-22.
3. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1991. 352 с.
4. Розенштраух Л.В., Шаров В.Г., Вихерт А.М. Состояние сарколеммы субэндокардиальных клеток Пуркинье в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда у собак // Бюл. экспер. биол. 1981. № 10. С. 406 –410.
5. Митрофанова Л.Б., Иванов В.А., Платонов П.Г. Морфологическая характеристика межпредсердной перегородки и проводящая система сердца//Морфология, 2007. № 5. Т. 132. С. 52-57.
6. Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В., Тишкевич О.А. К методике морфологического исследования проводящей системы сердца человека // Арх. патол. 2003. № 4. С.55-57.
7. James T.N. The internodal pathways of the human heart // Progr. Cardiovasc. Dis. 2001. Vol. 43. № 6. P. 495-536.
8. Иванов В.А. Анализ морфометрических показателей основных элементов проводящей системы предсердий, изученных при препарировании сердец лиц разных возрастных групп //Вестник новых медицинских технологий, 2010, Том XV11, № 2, с.28-30.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Усынин Анатолий Фёдорович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, Сургут, пр. Ленина, 1, ХМАО-Югра. Тел. +7(3462) 763051; e-mail: usinin4807@rambler.ru

**Столяров Виктор Викторович** – доктор медицинских наук, заведующий и профессор кафедры морфологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, Сургут, пр. Ленина, 1, ХМАО-Югра. Тел. +7(3462) 763051; e-mail: stolyarov.viktor2011@yandex.ru

**Болдуев Владимир Афанасьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет». 163001, Архангельск, пр. Троицкий, 51. Тел. +7(8182) 28 57 91; e-mail: info@nsmu.ru

### ABOUT AUTHORS

**Usinin Anatoliy Fedorovich** – doctor of medical sciences, professor of morphology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462) 763051; e-mail: usinin4807@rambler.ru

**Stolyarov Victor Victorovich** – doctor of medical sciences, Head and professor of morphology Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Lenin av, 1, Surgut, KHMAO-Ugra. Ph. +7(3462) 763051; e-mail: stolyarov.viktor2011@yandex.ru

**Bolduev Vladimir Afanasievich** – doctor of medical sciences, professor of anatomy Department at Northern State Medical University. 163001, Troitsky av, 1, Arkhangelsk. Ph. +7(8182) 28 57 91; e-mail: info@nsmu.ru

*Статья поступила в редакцию 16.07.2015, принята в печать 21.09.2015*

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПИОДЕРМИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПО ПРИЗЫВУ В СИБИРСКОМ ВОЕННОМ ОКРУГЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

О.В. Подкорытова, А.В. Патеюк, С.Т. Кохан, Е. В. Чепиного

Военный клинический госпиталь № 321, Чита, Россия

Кафедра социальной политики, психологии и педагогики профессионального образования ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», Чита, Россия

**Резюме.** В статье представлены иммунологические показатели вновь призванных военнослужащих с пиодермией. Установлено, что на возникновение пиодермии влияет исходное состояние здоровья. Развитие вторичного иммунодефицита у новобранцев с неблагоприятным исходным состоянием здоровья является показателем для иммунопрофилактики.

**Ключевые слова:** военнослужащие, пиодермия.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пиодермии являются одним из наиболее частых заболеваний кожи, в том числе и в военной медицине. Распространенность и неуклонный рост числа больных с этой патологией определяют актуальность данной проблемы. По данным литературы, инфекции кожи составляют около 30-40% всей дерматологической патологии у лиц трудоспособного возраста [1, 2]. У военнослужащих по призыву заболеваемость пиодермиями гораздо выше и составляет 41,2-68,1% от всей заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки. Высокая заболеваемость является наиболее частой причиной трудопотерь в Вооруженных силах и негативно отражается на подготовке молодых бойцов [3, 4]. В литературе нет единой трактовки характера иммунных изменений возникающих при пиодермиях. В возникновении и развитии гнойничковых заболеваний кожи большое значение имеет реактивность организма. В этиологии пиодермии ведущее место отводится стафилококку. Данные литературы свидетельствуют о влиянии микроорганизмов на систему

иммунитета, что проявляется в частности нарушением продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов, которым принадлежит ключевая роль в реализации противомикробной защиты. Синтез цитокинов подавляется либо при непосредственном воздействии бактериальных патогенов, либо опосредованно, путем супрессии внутриклеточных сигналов активации и механизмов сигнальной трансдукции и транскрипции. Течение и исход пиодермии во многом зависит от функционального состояния иммунитета, который, у 35% молодых военнослужащих имеет низкие резервные способности. Известно, что условия и специфика служебной деятельности военнослужащих сопряжены с целым рядом неблагоприятных факторов. [1, 3, 4, 5, 6]. Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение исходных показателей соматического здоровья военнослужащих по призыву, на начальном этапе пребывания в воинской части, и их связи с бактериальными поражениями кожи. Целью данного исследования явилось изучение связи между уровнем соматического здоровья и клинико-иммунологически-

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF PYODERMA SOLDIERS IN THE SIBERIAN MILITARY DISTRICT, DEPENDING ON THE LEVEL OF PHYSICAL HEALTH

O.V. Podkoritova, A.V. Pateyuk, S.T. Kohan, E.V. Chepinogo

Military hospital No 321, Chita, RUS

Social policy, psychology and pedagogy of professional education Department at Transbaikalian State University, Chita, RUS

**Summary.** The article presents the immunological parameters of the newly designed soldiers with pyoderma. It is established that the occurrence of pyoderma affects the original condition. Development of secondary immunodeficiency in recruits with an unfavourable initial condition is an indication for immunization.

**Key words:** military personnel, pyoderma.



ми особенностями течения пиодермии у военнослужащих срочной службы в Сибирском военном округе.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 200 военнослужащих по призыву проходивших службу в Сибирском военном округе. Все военнослужащие были уроженцами данного региона. Возраст их составил от 18 до 25 лет. Все пациенты получали стандартную терапию: в первые 5–10 дней цефалоспорины I–II поколения: цефазолин 2,0–6,0 г/сут, цефуроксим 2,25–4,5 г/сут; метилурацил по 1 таблетке 3 раза в сутки 10 дней, поливитамины в терапевтических дозах перорально, физиотерапевтические процедуры (УВЧ, УФО-крови № 5 через день). Контрольные осмотры пациентов проводились 1 раз в 3 дня. На основании определения, методом количественной экспресс оценки уровня здоровья (по Г. Л. Апанасенко) [7] были сформированы три группы: 1-я группа (50 чел.) – с высоким, 2-я группа – со средним (50 чел.) и 3-я – с низким (50 чел.) уровнем здоровья. Контрольную группу составили 50 добровольцев – условно здоровых юношей призывного возраста. Отбор в категорию условно здоровых проводили согласно рекомендациям Дж. Роуз (1984) [8]. Большинство юношей имели вредные привычки. Так курили 64,2% призывников, употребляли алкоголь – 72,1%. Данные показатели достоверно не отличались от показателей в контрольной группе. У большинства 64% военнослужащих группы исследования в анамнезе отмечено наличие часто рецидивирующих воспалительных заболеваний и выявлены очаги хронической инфекции. У 32,1% выявлены различные заболевания ЛОР-органов, у 37,1% – болезни органов пищеварения, у 21,0% – заболевания кожи и подкожной клетчатки, у 26,8% – дыхательной системы. Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов крови определяли по их способности поглощать частицы латекса. Определяли фагоцитарный показатель (ФП) – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой, и интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ), который рассчитывали по формуле:  $ИФИ = ФП \times ФЧ / 100$  [9]. Состояние кислородзависимых систем микробицидной активности нейтрофилов оценивали спектрофотометрически по результатам теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), который ставили в спонтанном и индуцированном варианте. Индекс стимуляции (ИС) определяли по соотношению стимулированного к спонтанному НСТ-тесту [9]. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Содержание IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\beta$  и IFN- $\gamma$  определяли с использованием отдельных тест-систем НПО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск) согласно рекомендациям производителя. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и уровень экспрессии дифференцировочных и активационных маркеров определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ИКО производства ООО «Сорбент» (г.Москва). Определяли абсолютное и относительное содержание лимфоцитов с дифференцировочными маркерами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, иммунорегуляторный индекс – по отношению относительного содержания

CD4/CD8; активационные маркеры CD25, CD71, HLA-DR и CD95 – рецептор, опосредующий сигнал к апоптозу. Количество иммуноглобулинов классов M, G и A в сыворотке крови определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Manchini et al., 1965 [10]. Статистическая обработка материалов осуществляли на ПК с использованием вариационной статистики, характеристику числовых значений каждой группы наблюдения представляли как среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании военнослужащих по призыву установлена доминирующая роль стафилококка (81,2% случаев): из них монокультура – 51,1%, в ассоциации с другими условно-патогенными бактериями – 48,9% больных. Тяжелые формы пиодермии встречались чаще у военнослужащих 3 группы по сравнению с группой 1 и 2 группами. Так, в 3-ей группе военнослужащих отмечены самые тяжелые формы пиодермии: язвенная – 100%, карбункул – 91,2, фурункулез – 72,1%, гидраденита – 62,3%, вульгарный сикоз – 61,9%. Особо следует отметить, что относительно легкие поверхностные формы пиодермии чаще встречались у военнослужащих 1-ой группы. Так, вульгарное импетиго отмечено у 87,1%, а паронихия – у 62,4% больных военнослужащих 1-ой группы. Среди больных 2-ой группы преобладали множественные фолликулиты (72,1%). Клинической особенностью пиодермии у военнослужащих 3-ей группы было подострое начало, отсутствие острого и выраженного воспалительного проявления заболевания, вялым течением воспалительного процесса. Так же течение некоторых форм пиодермии, таких как фурункулез, карбункул и гидраденит отличало отсутствие выраженной температурной реакции в острый период заболевания, и обычно температура тела не превышала 38,0 $^{\circ}$ C. Кроме того, у больных 3-ей группы воспалительные реакции мягких тканей в очаге поражения (гиперемия, отек, инфильтрация) были менее выражены, чем у больных 1- и 2-ой групп. У таких больных воспалительные узлы залегали относительно глубоко в подкожной клетчатке и отличались меньшей болезненностью, что является не характерным для такого воспаления. Частое возникновение множественных свищевых ходов в зоне воспалительных узлов у таких больных способствовало образованию хронических очагов инфекции, что в свою очередь отягощало течение заболевания. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных пиодермией 1 группы установлены маловыраженные изменения ряда показателей, которые имели незначительный характер и соответствовали остроте и тяжести клинических проявлений пиодермии. Так, содержание общих Т-лимфоцитов (CD3+) не отличалось от исходных данных, незначительно повышались субпопуляции Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитов. Увеличение CD4+ Т-лимфоцитов, можно объяснить антигенной нагрузкой, а повышение CD8+ Т-лимфоцитов вероятно имело компенсаторный характер и было направлено на ограничение воспалительного процесса. Также повышался уровень натуральных киллеров ответственных за антителозависимую цитотоксичность с фенотипом CD16+, а ИРИ был незначительно снижен. У больных

этой группы возрастала функциональная активность Т-лимфоцитов, что проявлялось в умеренном повышении клеток CD25+, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к IL-2. Также увеличивалось количество лимфоцитов CD71+ имеющих рецепторы к трансферрину, что свидетельствовало об активации процесса дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов. Количество клеток, экспрессирующих рецепторы к апоптозу (CD95+), несколько снижалось, что, вероятно, носило защитный характер, так как в данном случае действие Fas-/FasL-системы способствовало выживаемости лимфоцитов и поддерживало определенный уровень активности иммунного ответа (табл. 1.). У военнослужащих 3-ей группы нарушения содержания субпопуляций лимфоцитов было более выражено. У таких больных отмечалось в 1,3 раза снижение общих Т-лимфоцитов и клеток с маркерами CD4+, CD8+ и CD16+ клеток относительно исходных показателей. Относительное и абсолютное содержание CD3+-Т-лимфоцитов в 3 группе было ниже в 1,5-1,6 раза, чем в 1-ой группе. Также снижалось содержание CD4+ Т-клеток в 1,8-1,9 раза, CD8+ Т-клеток – в 1,4-1,6 раза; CD16+ Т-клеток – в 1,8-1,9 раза. Такое уменьшение содержания Т-хелперов свидетельствовало о выраженных нарушениях Т-клеточного звена иммунитета, а низкое содержание CD8+ и CD16+ Т-клеток являлось проявлением слабой цитотоксической активности лимфоцитов. ИРИ при этом снижался в 1,4 раза ниже, по сравнению с военнослужащими 1-ой группы. Особенностью иммунных нарушений в этой группе было то, что относительное и абсолютное количество CD25+ лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-2, не изменялось относительно исходных значений, но было значительно ниже показателей 1 группы в 1,6 и 1,7 раза соответственно, что свидетельствовало о преимущественной депрессии Т-клеточного звена иммунной системы. Маркеры пролиферации CD71+ также снижались по сравнению 1-ой группой, но в меньшей степени (процентное содержание – в 1,3 раза и абсолютное – в 1,2 раза. Характерно, что у пациентов 3-ей группы активность специфического иммунного ответа была резко снижена. Относительное и абсолютное содержание HLA-DR+ лимфоцитов было почти 2 раза ниже, чем в 1-ой группе. Относительное абсолютное количество лимфоцитов с маркерами апоптоза в 3-ей группе было выше исходных данных соответственно в 1,4 и 1,3 раза, а показателей контрольной группы в 1,9 и 1,7 раза соответственно. Показатели гуморального звена иммунитета в 1-ой

группе были незначительно повышены относительно исходных данных. Содержание CD19+ клеток было повышено примерно в 1,2 раза, IgM – в 1,3, а IgG практически не изменялся. Относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+) в 3-ей группе снижалось в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, и в 1,3 раза относительно показателей 1-ой группы больных военнослужащих. Концентрации IgG и IgA снижались в 1,3-1,2 раза соответственно, а IgM уменьшались относительно контрольной группы, но не отличались от показателей 1-ой группы. У военнослужащих 1-й группы отмечено практически нормальное содержание общих Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции хелперов (CD4+) и В-лимфоцитов (CD19+). Тот факт, что эти показатели не отличались от контрольных, свидетельствует о нормальном функционировании Т- и В-клеточного звена иммунной системы. У военнослужащих по призыву 3-й группы в силу низких исходных показателей здоровья наблюдалась иммунологическая недостаточность, которая протекала преимущественно по Т-клеточному типу. Так у больных этой группы отмечено уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, обусловленное в основном снижением числа Т-хелперов; снижение иммунорегуляторного индекса практически до 1,5, что соответствует нижней границе нормы. Выявленный дисбаланс в соотношении основных Т-клеточных субпопуляций у больных этой группы сочетался с низкой функциональной активностью натуральных киллеров (CD16+-клеток) – основного барьера первичной защиты организма. Повышение содержания клеток с маркерами апоптоза (CD95+) является неблагоприятным при развитии воспаления. Также низкая Т-хелперная активность является одним из механизмов недостаточной иммунорегуляции Т-клеточной цитотоксичности, которой отводится ведущая роль в элиминации инфекционного агента. Соответственно высокая степень апоптоза, может быть одной из причин снижения противoinфекционных механизмов защиты у таких больных. В гуморальном звене иммунитета у военнослужащих 3-ей группы выявлена дисиммуноглобулинемия, выраженная в низком содержании IgA и повышенного уровня IgM и IgG, при этом содержание В-лимфоцитов (CD19+) незначительно повышалось. Все приведенные выше факты свидетельствуют о наличии иммунодефицитного состояния у военнослужащих по призыву с низким уровнем соматического здоровья (табл. 1.).

Таблица 1

**Иммунологические показатели военнослужащих по призыву, больных пиодермией (M±SD)**

Показатель	Контроль n=50	Группа 1 n=50	Группа 3 n=50	Группа3 n=50
CD3,%	66,12±2,23	73,14±3,21 <sup>1*</sup>	53,18±2,31 <sup>1*2*</sup>	41,15±1,93 <sup>1*2*3*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	1,31±0,11	1,45±0,11	1,02±0,03 <sup>1*2*</sup>	0,79±0,05 <sup>1*2*3*</sup>
CD4+,%	42,43±2,31	43,35±2,12	34,43±1,32 <sup>1*2*</sup>	27,16±1,32 <sup>1*2*3*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	1,01±0,03	1,11±0,05	0,82±0,04 <sup>1*2*</sup>	0,63±0,03 <sup>1*2*3*</sup>
CD8+,%	24,18±1,78	22,13±1,32	28,02±3,21 <sup>1*2*</sup>	21,34±1,46 <sup>1*3*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,59±0,11	0,63±0,09	0,53±0,06	0,42±0,03 <sup>1*2*3*</sup>
ИРИ	1,92±0,16	1,73±0,32	1,32±0,22 <sup>1*2*</sup>	1,03±0,12 <sup>1*2*3*</sup>
CD16+,%	13,54±1,32	12,65±1,34	10,43±1,23 <sup>1*2*</sup>	9,21±1,21 <sup>1*2*</sup>

Показатель	Контроль n=50	Группа 1 n=50	Группа 3 n=50	Группа 3 n=50
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,02	0,32±0,03	0,24±0,02 <sup>1*2*</sup>	0,20±0,02 <sup>1*2*3*</sup>
CD25+, %	2,16±0,45	2,25±0,54	2,12±0,35	2,02±0,12
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,03	0,34±0,05	0,32±0,07	0,31±0,04
CD71+, %	3,12±0,02	3,12±0,05	3,33±0,03	3,41±0,03
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,012±0,001	0,013±0,001	0,014±0,001	0,013±0,001
HLA-DR+, %	12,37±1,11	13,72±1,21	10,16±1,15 <sup>1*2*</sup>	9,11±1,02 <sup>1*2*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,43±0,03	0,53±0,04	0,39±0,04 <sup>1*2*</sup>	0,30±0,02 <sup>1*2*3*</sup>
CD95+, %	10,45±1,32	11,23±1,07	14,25±1,36 <sup>1*2*</sup>	21,11±1,31 <sup>1*2*3*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,73±0,06	0,65±0,04	0,85±0,05 <sup>1*2*</sup>	1,14±0,05 <sup>1*2*3*</sup>
CD19+, %	11,12±0,56	13,47±0,34	16,72±0,41 <sup>1*2*</sup>	9,63±0,35 <sup>1*2*3*</sup>
абс. x 10 <sup>9</sup> /л	0,24±0,02	0,26±0,03	0,32±0,04 <sup>1*2*</sup>	0,22±0,03 <sup>1*2*3*</sup>
Ig A	1,59±0,06	1,53±0,07	1,82±0,08 <sup>2*</sup>	1,23±0,06 <sup>1*2*3*</sup>
Ig M	1,37±0,02	1,29±0,04	1,31±0,03	1,02±0,02 <sup>1*2*3*</sup>
Ig G	12,12±0,78	13,45±0,73	14,53±0,83 <sup>1*</sup>	9,45±0,41 <sup>1*2*3*</sup>

Условные обозначения: <sup>1\*</sup> – достоверность различий между 1 и 2,3,4; <sup>2\*</sup> – достоверность различий между 2 и 3,4; <sup>3\*</sup> – достоверность различий между 3 и 4.

## ВЫВОДЫ

1. Определение соматического здоровья военнослужащих по призыву позволяет прогнозировать вероятность развития пиодермии.

2. Низкий уровень здоровья военнослужащих можно рассматривать как возможное показание к иммунопрофилактике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гладько В.В., Масюкова С. А., Кахишвили Н.Н. Пиодермия: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение и профилактика: Уч. пособие // М.: ГИУВ МО РФ, 2010. С. 55.
2. Современный взгляд на проблему лечения пиодермии / Гладько В.В., Масюкова С.А., Кахишвили Н.Н. и др. // Науч.-ист. конф.: Роль Московского госпиталя в становлении и развитии отечественного государственного военного дела, медицинского образования и науки. М., 2007. С. 82-83.
3. Гладько В.В., Масюкова С.А., Кахишвили Н.Н., Гайворонский Д.А. Показатели иммунного статуса, военнослужащих больных пиодермией // Журн. клин. иммунол., аллергол. и мед. косметол. 2010. № 3 (10). С. 5-11.
4. Кахишвили Н.Н., Гладько В.В., Масюкова С.А., Гайворонский Д. А. Иммунологические показатели у больных пиодермией, протекающей на фоне стресса // Всеросс. науч.-практ. конф.: Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационарозамещающих технологий. Тез. докл. М., 2009. С. 183-184.
5. Гладько В.В., Кахишвили Н.Н. Клинико-микробиологические особенности пиодермии у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2011. № 1. С. 15-18.
6. Гладько В.В., Кахишвили Н.Н. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при пиодермии // Мед. вестн. МВД. 2011. № 2. С. 18-21.
7. Апанасенко Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека. // СПб., 1992, 156 с.
8. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология // Киев: Здоровье, 1998. 248 с.
9. Фрейдлин И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Уч. Пособие // Л., 1986. 37 с.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике // М., 1987, 344 с.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Подкорытова Ольга Викторовна** – заведующая лабораторным отделением 321 военного клинического госпиталя. 672000, Чита, ул. Кастринская 1. Тел. +7(3022)355887; e-mail: ISPSmed@mail.ru

**Патеев Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной политики, психологии и педагогики профессионального образования ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет». 672039, Чита, ул. Александрово-Заводская, д. 30. Тел. +7(3022) 41-64-44; e-mail: rektorat@zabgu.ru

**Кохан Сергей Тихонович** – доцент кафедры социальной политики, психологии и педагогики профессионального образования ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет». 672039, Чита, ул. Александрово-Заводская, д. 30. Тел. +7(3022) 41-64-44; e-mail: rektorat@zabgu.ru

**Чепинога Елена Викторовна** – заведующая гастроэнтерологическим отделением 321 военного клинического госпиталя. 672000, Чита, ул. Кастринская 1. Тел. +7(3022)355887; e-mail: ISPSmed@mail.ru



**ABOUT AUTHORS**

**Podkoritova Olga Viktorovna** – head of laboratory Department at the military hospital No 321. 672000, Chita, Kastrinskiy str., 1. Ph. +7(3022)355887; e-mail: [ISPSmed@mail.ru](mailto:ISPSmed@mail.ru)

**Pateyuk Andrey Vladimirovich** – doctor of medical sciences, professor of social policy, psychology and pedagogy of professional education at Transbaikal State University. 672039, Chita, Alexandro-dzavodskaya str., 30. Ph. +7(3022) 41-64-44; e-mail: [rektorat@zabgu.ru](mailto:rektorat@zabgu.ru)

**Kohan Sergey Tihonovich** – candidate of medical sciences, associate professor of social policy, psychology and pedagogy of professional education at Transbaikal State University. 672039, Chita, Alexandro-dzavodskaya str., 30. Ph. +7(3022) 41-64-44; e-mail: [rektorat@zabgu.ru](mailto:rektorat@zabgu.ru)

**Chepinogo Elena Viktorovna** – head of gastroenterology Department at the military hospital No 321. 672000, Chita, Kastrinskiy str., 1. Ph. +7(3022)355887; e-mail: [ISPSmed@mail.ru](mailto:ISPSmed@mail.ru)

*Статья поступила в редакцию 16.07.2015, принята в печать 21.09.2015*

# АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ КОННЕКСИНА 26 (GJB2) И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (C-590T) У ДЕТЕЙ С ТУГОУХОСТЬЮ, ГЛУХОТОЙ БУКОВИНЫ

О.Н. Ифтода<sup>1</sup>, Л.П. Сидорчук<sup>2</sup>, О.В. Кушнир<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Кафедра гигиены и экологии Высшего Государственного Учебного Учреждения «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

<sup>2</sup>- Кафедра семейной медицины Высшего Государственного Учебного Учреждения «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

**Резюме.** У 102 детей Буковины (Западная Украина) с нейросенсорной и кондуктивной тугоухостью, глухотой (НСГ, КГ) проанализирована частота мутаций генов коннексина 26 (GJB2) (rs 80338939) и интерлейкина 4 (IL-4) (rs 2243250). Мутация (с.35delG) гена GJB2 в гомозиготном состоянии среди практически здоровых детей встречается с частотой 5,0%, тогда как среди детей с НСГ – у каждого второго, чаще среди мальчиков на 20,58%, при КГ – почти у каждого восьмого (11,76%). Распределение генотипов гена IL-4 (C-590T) между группами в т.ч. в зависимости от пола не отличалось. Наличие мутации гена GJB2 (35delG) в гаплотипе, независимо от генотипов гена IL-4 (C-590T), увеличивает вероятность НСГ в 7,5 и 15,0 раза (OR=9,67, 95%CI: 2,13-43,9, p<0,001 и OR=19,67, 95%CI: 2,53-102,9, p<0,001, соответственно).

**Ключевые слова:** нейросенсорная и кондуктивная потеря слуха, гены GJB2 (35delG) (rs 80338939) и IL-4 (C-590T) (rs 2243250).

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденная предлингвальная глухота встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных, или 1 на 300 детей в возрасте до 4-х лет. Примерно в 80% случаев это несиндромная глухота / тугоухость, которая в 60-75% наследуется как аутосомно-рецессивный признак [1]. По данным Smith R.J.H. et al. (1999, 2014) хроническая нейросенсорная глухота (НСГ), которая манифестирует в раннем детском возрасте, от 22 до 50% случаев обусловлена генетическими причинами. Спектр таких генов имеет этническую и популяционную специфичность [1-3], что и определяет самостоятельную их ценность изу-

чения в определенном регионе и создает предпосылки разработки рекомендаций посленатальной диагностики и профилактики наследственных, а также предлингвальных вариантов тугоухости и глухоты у детей. Наиболее весомым в развитии считают ген коннексина-26 (gap junction beta 2 – GJB2), локализованный в хромосоме 13q11-q13 в позиции 19659614-19665037. Семейство коннексинов составляет основу щелевых контактов между клетками улитки, играя ключевую роль в обмене низкомолекулярными соединениями. Идентифицировано около 20 коннексинов. Коннексин-26 – трансмембранный белок, принимающий участие в образовании кон-

## ASSOCIATION OF GENES CONNEXIN 26 (GJB2) AND INTERLEUKIN 4 (C-590T) IN CHILDREN WITH HEARING LOSS TO DEAFNESS IN BUKOVINA

O.M. Iftoda<sup>1</sup>, L.P. Sydoruk<sup>2</sup>, O.V. Kushnir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of Hygiene and Ecology of the State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>- Department of Family Medicine of the State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

**Summary.** In 102 children of Bukovina region (Western Ukraine) with sensorineural hearing loss and conductive deafness (SNHL, CHL) the frequency of connexin 26 gene (GJB2) (rs 80338939) and interleukin 4 gene (IL-4) (rs 2243250) mutations was analyzed. GJB2 gene mutation (c.35delG) in the homozygous state among healthy children occurs with a frequency of 5,0%, whereas among children with SNHL – every second person, more often among boys by 20,58%, while in the CHL – almost every eighth (11,76%). The distribution of IL-4 (C-590T) genotypes between groups including depending on sex did not differ. The presence of GJB2 (35delG) mutation in haplotype, regardless of IL-4 (C-590T) genotypes, increases the likelihood of SNHL 7,5 and 15,0 times (OR=9,67, 95%CI: 2,13- 43,9, p<0,001 and OR=19,67, 95%CI: 2,53-102,9, p<0,001, respectively).

**Key words:** sensorineural and conductive hearing loss, genes GJB2 (35delG) (rs 80338939) and IL-4 (C-590T) (rs 2243250).

нексона, последний обеспечивает полноценный ионный обмен (особенно K<sup>+</sup>) между соседними клетками улитки, в свою очередь, способствует поддержанию локального аудио гомеостаза. Более 100 мутаций идентифицированы в гене GJB2, и большинство этих мутаций связаны с рецессивной потерей слуха [4]. Чаще всего среди европейцев встречается мутация 35delG в гене GJB2 (50-70%), которая фенотипически проявляется только в гомозиготном состоянии. Также среди причин тугоухости с возможной генетической детерминантой есть хронические воспалительные заболевания среднего и наружного уха. Учитывая выше сказанное, изучение полиморфизма генов, ответственных за развитие / предрасположенность к тугоухости позволит глубже исследовать их роль в патогенезе потери слуха и разработать методы ранней диагностики и профилактики.

**Цель исследования** – проанализировать частоту мутаций генов коннексина 26 (GJB2) (rs80338939) и интерлейкина 4 (IL-4) (rs 2243250) у детей Буковины (Западная Украина) в зависимости от вида тугоухости и пола.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В проспективном исследовании приняли участие 110 детей с различными видами глухоты (потеря слуха ≥71 дБ) и степенями тугоухости (41-70 дБ). Этап скрининга прошло 102 ребенка в возрасте от 8 до 18 лет, родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании, с последующим проведением комплекса анамнестически-клинических и лабораторно-инструментальных обследований. Исследования соответствовали положениям Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, основным положением GCP (1996). Клинический диагноз нейросенсорной (НСГ), или кондуктивной глухоты / тугоухости (КГ) устанавливали на основании данных отоскопии, аудиометрии (разговорной и шепотной речи), тоновой аудиометрии (воздушная, костная проводимость), камертональные исследования, тимпанометрии, в соответствии с действующими отечественными Протоколами оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская отоларингология» [5, 6] и международными рекомендациями [7]. При необходимости дополнительно проводили рентгенографию сосцевидных отростков, околоносовых пазух в двух проекциях и грудной клетки.

Среди обследованных 68 (66,7%) детей имели нейросенсорные нарушения слуха, 34 (33,3%) – кондуктивные. Девочек – 36 (35,29%), мальчиков – 66 (64,71%), средний возраст – 13,90 ± 3,11 года. Контрольную группу составили 60 практически здоровых детей, с соответствующим половым распределением: девочек – 22 (36,67%), мальчиков – 38 (63,33%) (с<sup>2</sup><1,0, p>0,05), у которых не было патологии слуха и воспалительных заболеваний любой локализации за последние 6 месяцев. По возрастному критерию группы сравнения были сопоставимы (p>0,05).

Материалом для молекулярно-генетического исследования была ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической венозной крови пациентов при помощи наборов реагентов «ДНК-сорб-В» (Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием Taq-ДНК-полимеразы и специфических праймеров. Дискриминацию аллелей генов GJB2 (35delG) и IL-4 (C-590T) осуществляли с помощью специфических эндонуклеаз рестрикции Mval (BstNI) и Avall («Thermo Scientific», США), соответственно, в реакции гидролиза. При отсутствии мутации гена GJB2 (гетерозиготное состояние, или non-35delG) получали продукты амплификации длиной 60 и 29 пар нуклеотидов (пн), при наличии гомозиготной аллели 35delG – 89 пн. При изучении гена IL-4 получали продукт амплификации длиной 195 bp от 562-й до 756-й пн промоторной зоны гена: для СС-генотипа – 177 и 18 пн, для СТ-генотипа – 195, 177 и 18 пн, для ТТ-генотипа (отсутствует сайт рестрикции) – 195 пн. Продукты ПЦР разделяли методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле в трис-боратном буфере, концентрированном бромидом этидия. Фрагменты визуализировали с помощью транслюминатора в присутствии маркера молекулярных масс 50-1000 пн («СибЭнзим», РФ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica 7.0» с определением критериев Стьюдента (t) и непараметрического с<sup>2</sup>. Влияние факторов на развитие НСГ и КГ оценивали по величине относительного риска (RelR), отношение рисков (RR) и отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом [95% CI] с учетом критерия с<sup>2</sup> (df=1), использовали модель логистической регрессии. Разницу считали вероятной при p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Распределение генотипов генов GJB2 (35delG) и IL-4 (C-590T) у обследованных детей приведены в таблице 1. Мутация гена GJB2 в гомозиготном состоянии среди практически здоровых детей общей популяции Буковины встречается с частотой 5,0% (контроль), тогда как среди детей с НСГ – у каждого второго (50,0%), а в группе с КГ – у 11,77% случаев (с<sup>2</sup>=38,32 p<0,001). Достоверно чаще у детей контроля и с КГ отсутствует делеция одного из шести нуклеотидов гуанозина (G) между положениями 30 и 35 включительно с образованием стоп-кодона в 38 нуклеотиде, вследствие чего преждевременно прекращается синтез белка Cx26: 95% против 5% (p<0,001) и 88,23% против 11,77% (p<0,001).

Распределение генотипов гена IL-4 (C-590T) среди детей группы контроля и НСГ достоверно не отличалось. При этом относительное количество носителей СС-генотипа среди больных на КГ меньше, чем в группе контроля на 20,98% (с<sup>2</sup>=3,85 p=0,049) (табл. 1). Во всех группах С-аллель доминировал над Т-аллелем: в группе контроля на 50% (p<0,001), у детей с НСГ – на 32,36% (p<0,001), у детей с КГ – на 17,64% (p=0,039).

Таблица 1

**Распределение генотипов генов GJB2 (с.35delG) и IL-4 (C-590T) у детей с нарушением слуха**

Генотипы, аллели генов GJB2 и IL-4		Контроль, n=60 (%)	Нейросенсорная глухота, тугоухость, n=68 (%)	Кондуктивная глухота, тугоухость, n=34 (%)	χ <sup>2</sup> p
GJB2	Non-del	57 (95,0)	34 (50,0)	30 (88,23)	χ <sup>2</sup> =38,32 p<0,001
	35delG	3 (5,0)	34 (50,0)	4 (11,77)	



Генотипы, аллели генов GJB2 и IL-4		Контроль, n=60 (%)	Нейросенсорная глухота, тугоухость, n=68 (%)	Кондуктивная глухота, тугоухость, n=34 (%)	$\chi^2$ p
$\chi^2$ p		$\chi^2=97,2$ p<0,001	$\chi^2<1,0$ p>0,05	$\chi^2=39,76$ p<0,001	–
IL-4	CC	32 (53,33)	29 (42,65)	11 (32,35)	$\chi^2=4,02$ p>0,05
	TC	26 (43,33)	32 (47,06)	18 (52,94)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
	TT	2 (3,33)	7 (10,29)	5 (14,71)	$\chi^2=3,96$ p>0,05
	$\chi^2$ p	$\chi^2=37,80$ p<0,001	$\chi^2=24,66$ p<0,001	$\chi^2=11,21$ p=0,004	–
	C-аллель	90 (75,0)	90 (66,18)	40 (58,82)	$\chi^2=5,53$ p=0,063
T-аллель	30 (25,0)	46 (33,82)	28 (41,18)		
$\chi^2$ p		$\chi^2=60,0$ p<0,001	$\chi^2=28,47$ p<0,001	$\chi^2=4,24$ p=0,039	–

Анализ гетерозиготности C-590T полиморфизма гена IL-4 показал отсутствие отклонения от популяционного равновесия *Hardy-Weinberg* как в отдельных выборках (НСГ, КГ), так и в общем в обследованной популяции (p>0,05). Достоверно чаще мутация гена GJB2 (с.35delG) встречалась среди мальчиков с НСГ, чем в группе контроля на 30,29% ( $\chi^2=17,58$ , p<0,001), и чем среди девочек с НСГ – на 20,58% ( $\chi^2=7,69$ , p=0,005). Тогда как отсутствие мутации чаще наблюдали в группе контроля и с КГ как у мальчиков, так и у девочек, чем у таких с НСГ: на 25,98% ( $\chi^2=8,71$ , p=0,003) и 19,02% ( $\chi^2=5,91$ , p=0,015), и на 26,47% ( $\chi^2=6,56$ , p=0,01) и 11,76% (p>0,05), соответственно. Дикий CC-генотип гена IL-4 чаще встречали у девочек группы контроля, чем с НСГ на 13,04% ( $\chi^2=3,95$ , p=0,047). В остальном распределение генотипов гена IL-4 между группами в зависимости от пола не отличалось.

Комбинации аллельных вариантов рассматриваемых генов с учетом вида тугоухости приведены в та-

блице 2. Половина пациентов с кондуктивной глухотой – владельцы Non-del/CT гаплотипа (52,94%). Среди больных КГ доминировали носители T-аллели гена IL-4 и Non-del/35G-аллели гена GJB2 в гаплотипе (Non-del/CT, Non-del/TT варианты) – 67,65%, против 32,35% у детей с НСГ ( $\chi^2=11,45$ , p=0,001). Гомозиготная мутация del35G гена GJB2 и её отсутствие в комбинации с C-аллелью гена IL-4 встречались с паритетной частотой у детей с НСГ: в 47,06% случаев с Non-del/CC, Non-del/CT и в 42,65% детей с del35G/CC, del35G/CT гаплотипами. Неблагоприятное соединение мутантных генотипов встречали только у лиц с НСГ – 7,35% случаев. Большая часть детей группы контроля (91,67%) были носителями комбинации благоприятных генотипов: Non-del/CC – в 50% случаев и Non-del/CT – в 41,67%, соответственно, и каждый второй с потерей слуха (НСГ, КГ) – 55,88% (табл. 2).

Таблица 2

#### Распределение гаплотипов аллельных вариантов генов GJB2 (с.35delG) и IL-4 (C-590T) у детей с нарушением слуха

Комбинация генотипов генов GJB2 и IL-4	Группы наблюдения, n (%)			$\chi^2$	p
	Контроль, n=60 (%)	Нейросенсорная глухота, n=68 (%)	Кондуктивная глухота, n=34 (%)		
Non-del /CC, n=49	30 (50,0)	12 (17,65)	7 (20,59)	17,72	<0,001
Non-del/CT, n=63	25 (41,67)	20 (29,41)	18 (52,94)	5,59	0,061
Non-del /TT, n=9	2 (3,33)	2 (2,94)	5 (14,71)	6,88	0,032
35delG /CC, n=23	2 (3,33)	17 (25,0)	4 (11,76)	12,49	0,002
35delG /CT, n=13	1 (1,67)	12 (17,65)	0	7,25	0,007
35delG /TT, n=5	0	5 (7,35)	0	–	–
Всего, n=162 (%)	60 (37,04)	68 (41,97)	34 (20,99)	17,56	<0,001

Эпидемиологический анализ показал (табл. 3), что наличие гомозиготной C-аллели и Non-del-аллели в гаплотипе (Non-del/CC вариант) уменьшает относительный риск появления НСГ и КГ, делая его самым низким в обследованной популяции (OR=0,35, 95%CI: 0,10-0,48, p<0,001 и OR=0,41, 95%CI: 0,10-0,69, p=0,005, соответственно). Зато наличие мутации гена GJB2 (35delG) в гаплотипе, независимо от генотипов гена

IL-4 (C-590T), увеличивает вероятность НСГ в 7,5 и 15,0 раза (OR=9,67, 95%CI: 2,13-43,9, p<0,001 и OR=19,67, 95%CI: 2,53-102,9, p<0,001, соответственно). Присутствие TT-генотипа в гаплотипе и Non-del-варианта (Non-del/TT) увеличивает риск КГ в 4,41 раза (OR=5,0, 95%CI: 0,91-27,4, p=0,056).

**Гаплотипы аллельных вариантов генов GJB2 (с.35delG) и IL-4 (С-590Т)  
как факторы риска нарушения слуха у детей**

Вид тугоухости, глухоты		Потенциальный фактор риска				
		Non-del/CC	Non-del/CT	Non-del/TT	35delG/CC	35delG /CT, 35delG /TT
Нейросенсорная	RelR	0,35	0,71	0,88	7,50	15,0
	OR	0,21	0,58	0,88	9,67	19,67
	95%CI RR	0,20-0,63	0,44-1,13	0,13-6,07	1,81-31,1	2,06-79,4
	95%CI OR	0,10-0,48	0,28-1,22	0,12-6,44	2,13-43,9	2,53-102,9
	p	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
Кондуктивная	RelR	0,41	1,27	4,41	3,52	1,76
	OR	0,26	1,58	5,0	3,87	1,79
	95%CI RR	0,20-0,84	0,82-1,96	0,90-21,5	0,68-18,3	0,11-17,32
	95%CI OR	0,10-0,69	0,68-3,67	0,91-27,4	0,67-22,3	0,11-19,53
	p	0,005	>0,05	0,056	>0,05	>0,05

Примечание. RelR (relative risk) – относительный риск. 2. OR (Odds Ratio) – отношение шансов. 3. 95%CI OR (confidence interval) – доверительные интервалы отношения рисков (RR), шансов (OR).

Анализ частоты с.35delG гена коннексина 26 (GJB2), на основе данных опубликованных метаанализов у более чем 23000 лиц различных популяций, показал что средние региональные частоты с.35delG в европейских (1,89%), американских (1,52%), азиатских (0,64%), африканских (0,64%) популяциях и в Океании (1%), подтверждает градиент снижения частоты с.35delG (от 2,48 до 1,53%) с юга на север в европейских популяциях и с запада на восток (от 1,48 до 0,1%) в азиатских. Высокие частоты гетерозиготного носительства с.35delG выявлены у белорусов (6,2%) и эстонцев (4,4%), восточных украинцев (3,3%), а также финно-угорских популяциях Волго-Уральского региона – у мордвы (6,2%), удмуртов (3,7%). В некоторых регионах Российской Федерации эта частота варьирует от 2,0 до 5,5% [8]. В наших исследованиях (западная Украина – Буковина) с.35delG мутацию в общей популяции детей встречали с частотой 5,0%, что превышает такую для большинства западноевропейских и американских популяций, и значительно выше, нежели у азиатов и афроамериканцев (p<0,05). В рецессивных семьях и среди спорадических случаев врожденной глухоты мутация гена GJB2 (35delG) встречается у европеоидов с относительной частотой в диапазоне от 28% до 63% случаев, что также подтверждается и нашими результатами (у наших больных с НСГ в 50% случаев присутствует с.35delG мутация). В то время как у азиатов данная мутация – редкое явление [9].

Частота мутантной Т-аллели гена IL-4 (С-590Т) в наших исследованиях для общей популяции (25%) соответствовала таковой для европеоидной расы (15,8-28%) и была ниже, чем у монголоидной и экваториальных рас (25-79,5%) [10]

**Направление научных исследований:** изучить состояние иммунной системы в зависимости от аллельного состояния генов IL-4 (С-590Т) и GJB2 (с.35delG) у детей с сенсоневральной и кондуктивной тугоухостью, глухотой.

#### ВЫВОДЫ

Мутация (с.35delG) гена GJB2 (rs80338939) в гомозиготном состоянии среди практически здоровых детей общей популяции Буковины встречается с частотой 5,0%, тогда как среди детей с нейросенсорной глухотой (НСГ) – у каждого второго (50,0%), при кондуктивной тугоухости (КГ) – почти у каждого восьмого (11,76%). Достоверно чаще мутация GJB2 встречается среди мальчиков с НСГ, чем среди девочек. Распределение генотипов гена IL-4 (С-590Т) (rs 2243250) между группами в т.ч. в зависимости от пола не отличалось, во всех группах дикий С-аллель доминировал над Т-аллелем: в группе контроля на 50%, у детей с НСГ – на 32,36%, у детей с КГ – на 17,64%; носителей СС-генотипа в группе контроля больше, чем среди больных на КГ на 20,98%.

Наличие мутации гена GJB2 (35delG) в гаплотипе, независимо от генотипов гена IL-4 (С-590Т), увеличивает вероятность НСГ в 7,5 и 15,0 раза (OR=9,67, 95%CI: 2,13-43,9, p<0,001 и OR=19,67, 95%CI: 2,53-102,9, p<0,001, соответственно). Присутствие гомозиготной С-аллели и Non-del-аллели в гаплотипе (Non-del/CC вариант) есть протективным по отношению к появлению НСГ и КГ в популяции (OR=0,35, 95%CI: 0,10-0,48, p<0,001 и OR=0,41, 95%CI: 0,10-0,69, p=0,005, соответственно).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gasparini P, Rabionet R, Barbuji G., Melchionda S., Petersen M., et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations.

Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG. // European Journal of Human Genetics : EJHG. 2000. 8(1). P:19-23

2. Smith R.J.H., Shearer A.E., Hildebrand M.S., et al. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. 1999 [Updated 2014]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
3. Rabionet R., Gasparini P., Estivill X. // Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. Hum Mutat. 2000. 16(3). P:190-202.
4. So Young Kim, Ah Reum Kim, Kyu Hee Han, Min Young Kim, et al. Residual Hearing in DFNB1 Deafness and Its Clinical Implication in a Korean Population // PLoS One. 2015. 10(6): e0125416.
5. МОЗ України. Наказ №181 від 21.04.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» / МОЗ України // Медстандардат.net. 2015. Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/1877>
6. МОЗ України. Наказ №449 від 25.06.2009 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 21.04.05 №181» Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія». / МОЗ України // Медстандардат.net. 2015. Режим доступу: <http://medstandart.net/byspec/33/page/1>
7. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Hearing, Ear Infections, and Deafness. / U.S. Department of Health & Human Services // National Institutes of Health. 2015. Режим доступу: [www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx](http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx)
8. Джемилева Л.У., О.Л. Посух, Барашков Н.А., и др. Оценка гаплотипического разнообразия и реконструкция предкового гаплотипа, ассоциированного с мутацией c.35delG гена GJB2 (Cx26), в популяциях Волго-Уральского региона // Acta Nature. 2011. Том 3, №3. С.54-66
9. Abe S., Usami S., Shinkawa H., Kelley P.M., Kimberling W.J. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. J. Med. Genet. 2000. 37. P:41-43.
10. Kubistova Z., Mrazek F., Tudos Z., et al. Distribution of 22 cytokine gene polymorphisms in the healthy Czech population // International Journal of Immunogenetics. 2006. 33, Issue 4. P:261-267.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ифтода Оксана Николаевна** – ассистент кафедры гигиены и экологии Высшего Государственного Учебного Учреждения «Буковинский государственный медицинский университет». 58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина. Тел. +380501733848; e-mail: [o.iftoda@ukr.net](mailto:o.iftoda@ukr.net)

**Сидорчук Лариса Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Высшего Государственного Учебного Учреждения «Буковинский государственный медицинский университет». 58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина. 58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина. Тел. +380678784456; e-mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)

**Кушнир Оксана Васильевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены и экологии Высшего Государственного Учебного Учреждения «Буковинский государственный медицинский университет». 58000, Театральная пл., 2, г. Черновцы, Украина. Тел. +380955107201; e-mail: [oksankakushnir@ukr.net](mailto:oksankakushnir@ukr.net)

**ABOUT AUTHORS**

**Iftoda Oksana Mykolayivna** – assistant of Hygiene and Ecology Department at State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University". 58000, Theatre str., 2, Chernivtsi, Ukraine. Ph. +380501733848; e-mail: [o.iftoda@ukr.net](mailto:o.iftoda@ukr.net)

**Sydorchuk Larysa Petrivna** – doctor of medical sciences, professor, Head of Family Medicine Department at State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University". 58000, Theatre str., 2, Chernivtsi, Ukraine. Ph. +380678784456; e-mail: [lsydorchuk@ukr.net](mailto:lsydorchuk@ukr.net)

**Kushnir Oksana Vasylivna** – candidate of medical sciences, senior lecturer of Hygiene and Ecology Department at State Higher Educational Institution "Bukovinian State Medical University". 58000, Theatre str., 2, Chernivtsi, Ukraine. Ph. +380955107201, e-mail: [oksankakushnir@ukr.net](mailto:oksankakushnir@ukr.net)

*Статья поступила в редакцию 12.05.2015, принята в печать 25.06.2015*



# ТЕОРИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ОСНОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ

*В.А. Карпин, Н.В. Кузьмина, И.Ю. Добрынина, Н.В. Нелидова, О.И. Шувалова, А.В. Бурмасова, Г.Г. Громова*

*Кафедра факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия*

**Резюме.** Статья посвящена анализу философии образования как фундаментальному основанию совершенствования теории и методики профессионального образования в переходный период реформирования отечественной образовательной системы.

**Ключевые слова:** профессиональное образование, теория, философские основания.

Поиск новых форм организации научного знания – важнейший путь реформирования системы образования. Сейчас складывается новый образ науки, чуждый нормативизму и унитаризму просветительской концепции.

Вместе с тем изменяются и подходы к пониманию образованности. Наряду с традиционными, сегодня в педагогике складываются новые представления о человеке и образованности, происходит смена антропологических оснований педагогики. Образованный человек сегодня – это не столько «человек знающий», даже со сформировавшимся мировоззрением, сколько подготовленный к жизни, ориентирующийся в сложных проблемах современной культуры, способный осмыслить свое место в жизни. Образование должно создавать условия для формирования свободной личности, творческого мышления, рациональных практических действий и поступков человека.

Назрела необходимость радикальных изменений в нашей системе образования. В числе главных в реформе образования – избавление от системы государственного диктата и монополизма. Если этого не произойдет, то невозможно будет уйти от единообразия в образовании, от несоответствия осваиваемых молодежью знаний жизненным реальностям. В конечном счете это обернется большими социальными издержками.

Бюрократический централизм в образовании неизбежно приводит к тому, что итоговым продуктом обучения считается подготовка рабочей силы. Между тем, образование – это прежде всего вложение в человеческий гуманитарный потенциал общества. Один из ключевых вопросов – как наиболее рационально вкладывать средства в этот потенциал. Думается, что

монополизированная система по своей сути обречена содержать избыточное число посредственно работающих вузов, она не в состоянии преодолеть интересы администрации и преподавателей, отчаянно сопротивляющихся перепрофилированию или сокращению устаревших структур. Если в ее рамках будет создаваться система непрерывного образования, в которой сегодня ощущается острая необходимость, то и здесь она, скорее всего, затратит без существенной отдачи огромные ресурсы.

Определенные централизованные структуры и программы в образовании, конечно же, должны существовать. Однако в нынешней ситуации у них должны быть иные, не административно-распределительские функции. Весьма сомнительно стремление обучить в вузе всему тому, что может понадобиться человеку в течение его дальнейшей деятельности. Но отстаивание достаточного инвестирования в образование, организация системы аттестации вузов, аккредитации учебных программ, создание качественного задела учебной литературы – важнейшие задачи, которые в полном объеме под силу только центральным структурам.

Новое постиндустриальное общество сознает, что широко образованный, способный к нестандартным решениям и быстрой перекавалификации человек является для них весьма ценным приобретением. Но как обеспечить серьезное фундаментальное образование?

Представляется, что здесь велика и незаменима роль университетов. Что бы ни говорили о кризисе системы образования, значение университетов будет сохраняться и даже расти. У нас наличие университетов с хорошими научными и культурными традици-

## THEORY OF PROFESSIONAL EDUCATION: BASES AND PRINCIPLES

*V.A. Karpin, N.V. Kuzmina, I.U. Dobryjina, N.V. Nelidova, O.I. Shuvalova, A.V. Burmasova, G.G. Gromova*

*Faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University, Surgut, RUS*

**Summary.** Article is devoted to the analysis of philosophy of education as to the fundamental basis of improvement of the theory and a technique of professional education in a transition period of reforming of domestic educational system.

**Keywords:** professional education, theory, philosophical bases.

ями является залогом того, что в стране не исчезнет интеллектуальный слой, способный вывести страну из кризиса осмысления и решения не только конъюнктурных, но и стратегических задач.

Уникальное и устойчивое, исторически сложившееся совмещение в университете фундаментального и специализированного образования, научных исследований и общекультурных функций позволяет ему не замыкаться в профессиональном деле обучения молодых людей, но постоянно взаимодействовать с окружающей социокультурной и политической средой, вносить в нее стабилизирующее и ориентированное на длительную перспективу начало.

Если судить по тому, какие задачи предстоит решать нашему обществу, ясно, что образованные люди очень нужны, и потребность в них будет только возрастать. С другой стороны, нередко ситуация складывается так, что люди с высоким уровнем образования оказываются невостребованными. Даже из крупных университетских центров происходит «утечка мозгов» за рубеж и в коммерческие структуры.

Университетский подход к образованию, проходящий через всю историю европейской культуры, должен отличаться такой основательностью, чтобы быть способным даже в самых кризисных ситуациях сохранять и развивать интеллектуальные традиции.

В современную эпоху формирования информационной цивилизации на рубеже нового века и нового тысячелетия проблемы образования, его настоящего и будущего становятся весьма актуальными. В последнее время активно развивается новая наука – *философия образования*, возникшая немногим более полувека лет назад. Что же связывает эти два понятия – философию и образование?

Философия образования – это область научных знаний, исследующая закономерности развития образовательной сферы во всех аспектах её функционирования. Эта наука представляет собой мировоззрение, систему идей и взглядов на развитие образования и влияние на него внутренних и внешних факторов.

Основным вопросом философии образования, ответ на который предопределяет способ постановки и решения всех остальных ее задач, является вопрос об отношении философии и образования. Очевидно, что ответ на него, в свою очередь, зависит от того, как определяются моменты этого отношения – сами философия и образование. С точки зрения исторического развития философии она систематический метод познания истины, понятие понятия. Но что такое, с той же точки зрения, образование человека или, выражаясь более широко, человеческая культура? И как-то, в связи с этим, истинное отношение философии и образования, т. е. логической науки и человеческой культуры? Ответ на эти вопросы позволит выявить философские предпосылки решения двух важнейших проблем педагогической науки – проблемы понятия образования и проблемы различения ступеней образовательного процесса – проблем, принципиальное решение которых оказывает определяющее влияние на теоретическую разработку общей стратегии образования и тактику педагогической деятельности во всех ее формах.

Но что такое человеческая культура или, что, в общем-то, то же самое, процесс образования человека? Классическое философское понятие культуры коренным образом отличается от вошедшего в словаря

и учебники ее определения как совокупности явлений культуры, созданных людьми в ходе истории общества вообще (мировая культура) или за время существования какого-то народа (национальная культура). В рамках такого общего представления отечественные исследователи, как правило, резко отделяют материальную культуру от духовной, а степень культуры или образованности отдельного человека измеряют мерой усвоения им этого многообразного богатства. Чему в человеке мы обязаны существованием культуры вообще и почему именно такое многообразие явлений культуры создается человечеством в ходе его образования? В той или иной связи затрагивая эту проблему, ведущие представители классической философской традиции (Платон, Аристотель, Декарт, Спиноза, Лейбниц, Кант, Фихте, Шеллинг и Гегель) единогласно признают, что главное в человеке, в его отличии от природы, есть духовное начало, и лишь ему человек обязан всем, что он делает и создает как человек. Поэтому философский ответ на вопрос, что такое образование и почему его процесс не только непрерывен, но и дискретен, т. е. различен в себе самом на вполне определенное количество ступеней, каждой из которых соответствует известный круг явлений культуры, предполагает ответ на вопрос о сущности и понятии духа. Ответить на этот вопрос для философии образования тем более необходимо, что любой деятель образования (от воспитательницы в детском саду и учителя начальной школы до профессора университета) имеет дело именно с духом своих воспитанников.

С середины XX века на Западе наблюдается факт обособления философии образования от общей философии. Тому есть ряд причин, начиная от общих тенденций эволюции философской мысли до необходимости стимулирования внимания к возможностям конструктивного подхода к решению насущных проблем образования с философских позиций. В нашей стране процесс формирования философии образования как специального направления еще только начинается, хотя потребность в таком направлении проявляется достаточно остро.

Что же такое, собственно, философия образования? Какие взаимоотношения существуют или должны существовать между философией образования и общей философией? В настоящее время весьма актуальна задача возможно более четкого определения круга проблем собственно философии образования в отличие, с одной стороны, от общей философии, с другой стороны, от более конкретной проблематики специальных наук об образовании.

Философия образования сегодня только начинает выделяться в России в отдельное направление исследований. Налицо все признаки становления: появляется стремление применить категории и принципы общей философии к исследованию образовательного-педагогической деятельности, хотя в этом процессе отсутствует необходимая дисциплинарная строгость и системность, а многие категории допускают неоднозначность толкования даже в рамках одной работы. Сказывается тут и состояние поиска дисциплиной своего объекта и предмета, обособления ее как от общей философии, так и, в определенной мере, от педагогики. Иначе говоря, незавершенность этого обособления предполагает пересечение философии образования с исходными для нее дисциплинами – философией, педагогикой, социологией, психологией,

логикой, историей, культурологией и др. Это позволяет говорить о междисциплинарном характере философии образования, но в то же время подталкивает к интенсивному поиску ее собственной ниши в системе знания. Не существует пока и общепризнанных подходов к исследованию тех или иных объектов образовательной деятельности.

Предметом философии образования являются фундаментальные основы функционирования и развития образования, определяющие критериальные оценки междисциплинарных теорий, законов, категорий, принципов, постулатов, методов образовательного процесса. Философия образования не сводится к методологии только одной науки – педагогики. Она рассматривает наиболее общие проблемы в специфической сфере общественной жизни – сфере производства и качественного преобразования человеческих ресурсов социально-экономического и социокультурного, нравственного прогресса, с одной стороны, и в сфере удовлетворения естественных и постоянно меняющихся образовательных потребностей личности, с другой. Такой бинарный характер философии образования существенно сказывается на ее статусе, свидетельствует о принципиальной необходимости синтеза знаний об объектах философско-образовательного обоснования.

В сфере образования в должной мере не осознавалась иерархичность целей образования, не разработан механизм перехода от глобальных философских целевых установок к конкретным, структурированным целям образовательной деятельности на разных ступенях образования с учетом преемственности и взаимосвязи этих ступеней. Отсюда субъективизм в построении моделей выпускников учебных заведений разного уровня и профиля, стандартов образования, профессионально-квалификационных характеристик рабочих и специалистов, преобладание интуитивного начала в процессе создания учебных планов и программ, формализм в оценке реальных результатов педагогической деятельности. Потому и отмечается так называемый «кризис педагогики», потому что такая трансформация целей не может быть выполнена только педагогическим путем, в рамках и логике одной лишь педагогической науки. Философия образования – это ответ на кризис образования, традиционных научных форм его осмысления и интеллектуального обеспечения, исчерпанность основной педагогической парадигмы.

Основные задачи философии образования:

- анализ и осмысление современного состояния систем образования;
- исследование направленности стратегических изменений в сфере образования;
- изучение способов систематизации и структуризации педагогических знаний;
- выявление наиболее оптимальных критериев и способов структуризации педагогического знания;
- исследование психолого-педагогических механизмов образовательных воздействий (взаимодействий) в рамках разных моделей и типов воспитания.

Реализация перечисленных задач неизбежно потребует обращения к работам философского характера, осмысления накопленных знаний в предметной области, обозначаемой «философия образования», или «философия воспитания»

Теоретическими предпосылками необходимости такого направления философии являются методоло-

гические положения «философии жизни», сформулировавшей в начале XX века подходы к рассмотрению человеческой сущности и человеческого существования. В советский период интерес к философским проблемам педагогики долгое время практически отсутствовал. В настоящее время положение меняется, растет осознание необходимости разработки философских проблем образования и воспитания.

Философия образования, интегрируя и конкретизируя теоретико-методологический аппарат общей философии и используя знания, накопленные специальными науками, вырабатывает отношение к педагогической действительности, ее проблемам и противоречиям, наделяя эту действительность определенными смыслами и выдвигая возможные концептуальные варианты ее преобразования.

Философия образования как отрасль научного знания пока еще не имеет устойчивого статуса в современной отечественной науке. И это несмотря на то, что в рамках западной научной школы философия образования (так же как и социология образования) была выделена в качестве самостоятельной отрасли еще в конце XIX в. благодаря работам Э. Дюркгейма. За столетие, прошедшее с того времени, в рамках западной философии образования разрабатывались проблемы философского осмысления роли и места целювека в мире, его природы и сущности, и с этих позиций выделялись различные подходы к его образованию и воспитанию.

В начале 1990-х гг. началась интенсивная разработка проблем философии образования и в нашей стране. В 1996 г. философия образования как учебная дисциплина, под названием «философия и история образования», была включена в вузовский обязательный образовательный стандарт по специальности «педагогика и психология». Однако в 2000 г. после критических выступлений ряда ученых философия образования была исключена из федеральных стандартов вузов и сейчас может преподаваться только в качестве спецкурса. Однако эти годы были весьма плодотворными для развития философии образования в нашей стране. Появилось несколько подходов к ее трактовке. Авторы первого направления рассматривают исторические периоды развития педагогического знания и подводят некоторую философскую базу под объяснение исторического прогресса в области педагогики. Второй подход, социально-педагогический, предлагает рассматривать образование в разных аспектах: как ценность, как систему, как процесс и как результат. И, наконец, в рамках третьего подхода, который можно обозначить как философско-педагогический, педагогика рассматривается через призму различных парадигм, здесь вводится понятие полипарадигмальности образования.

Для того чтобы понять сущность педагогической полипарадигмальности, необходимо обратиться к методологии педагогики в ее традиционном понимании. Советский период развития методологии педагогики характеризовался тем, что исследователи пытались выстраивать линейную структуру методологического знания, сводящуюся к системной триаде: «закономерности педагогического процесса – педагогические законы – педагогические принципы», воплощающиеся далее в теориях воспитания и обучения. В условиях доминирования определенной общественной идеологии такой подход был оправдан и целесообразен.



Однако отказ от господства существовавшей идеологической доктрины, вхождение российской педагогической науки в общемировую, осознание того факта, что методологическое педагогическое знание, напрямую связанное с философскими, мировоззренческими и ценностными установками, не может иметь однозначного понимания, постепенно приводит к переосмыслению универсальных методологических структур. Возможность одновременного существования теологического, антропологического, экзистенциального, коммунистического и других взглядов на сущность, смысл и ценность человеческого существования приводит к пониманию возможности функционирования разных педагогических методологий в рамках разных парадигм, необходимости обращения к философии педагогики как к метапедагогическому знанию, позволяющему решать не только теоретические, но и практические вопросы воспитания и образования более осмысленно и более продуктивно.

Таким образом, сегодня под философией образования мы понимаем отрасль научного знания, занимающуюся разработкой метапедагогических проблем воспитания в контексте философского осмысления и понимания сущности, природы и смысла человеческого существования.

Современный период развития педагогического знания характеризуется крайней степенью противоречивости. С одной стороны, накоплена огромная масса педагогических сведений как теоретико-методологического, так и прикладного характера, касающаяся практически всех сторон и сфер педагогической деятельности; с другой стороны, невозможность ее продуктивного использования из-за разнородности многих педагогических идей, концепций, категорий, технологий, процедур и методик. Однако именно эта парадоксальная ситуация, которая свидетельствует о кризисе современного российского образования, может привести к разработке новой стратегии обновления, к новым ориентирам развития образования.

Обновление возможно за счет многих факторов, одним из которых может быть фактор систематизации и структуризации педагогических знаний на принципиально новых основаниях. Назревшая проблема систематизации периодически выливается в попытки упорядочения основных педагогических категорий и терминов, концепций и систем, технологий и методов. Однако следует признать, что попытки, связанные с поиском оснований для систематизации педагогиче-

ских знаний в так называемом одномерном пространстве с помощью «внутрипедагогических» процедур и методик, вряд ли можно признать удавшимися.

Переоценка и переосмысление многих идей и положений, казавшихся ранее безусловными, неизбежно приведет к отказу от некоторых доминирующих до недавнего времени взглядов, в частности, к отказу от формулирования общих норм и универсальных теорий в области образования и воспитания, что потребует расширения диапазона используемых теорий и методологических подходов, позволит перейти к полиметодологии и, соответственно, к дифференцированной методологической образовательной стратегии.

Принципиально новое понимание методологии педагогики не как единой и универсальной теории, а как полиметодологии, значимо не столько с точки зрения развития самой методологии, сколько с точки зрения оптимизации образовательных практик. Дело в том, что усиливающиеся как в общемировом, так и в российском образовательном пространстве гуманистические тенденции к соответствующему построению образовательного процесса в некоторых случаях вступают в явное противоречие с традиционными способами обучения и воспитания. Простой перенос гуманистических систем, технологий и их элементов на почву традиционного обучения и воспитания, имеющего совсем другие механизмы действия, или их механистическая компиляция без учета определенных принципов сочетания, совмещения элементов разных систем приводит к смешению разнородных и порой прямо противоречащих друг другу подходов и процедур. Это не только не способствует прогрессивным изменениям, но и неизбежно приводит к хаосу, дисгармонии, состоянию неопределенности, которые, в свою очередь, могут привести к деструктивным изменениям системы в целом.

Систематизация педагогических знаний на новых принципах не самоцель; она нужна не столько для того, чтобы в очередной раз произвести ревизию накопленных педагогических сведений, сколько для того, чтобы, во-первых, выявить основные принципы наиболее целесообразного и продуктивного их использования в практической педагогической деятельности путем наиболее приемлемого сочетания, совмещения и комбинирования элементов уже известных систем, технологий, методов обучения и воспитания, во-вторых, определить основные стратегические ориентиры педагогических поисков.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карпин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, доктор философских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79044724262; e-mail: kafter57@mail.ru

**Кузьмина Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79222479213; e-mail: knv@adm.surgu.ru

**Добрынина Ирина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79128107290; e-mail: diu\_surgut@mail.ru

**Нелидова Наталья Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79222476946; e-mail: natali7777@rambler.ru

**Шувалова Ольга Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79090397090; e-mail: shuvalova78@mail.ru

**Бурмасова Аурика Владимировна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79824136050; e-mail: aurika585@mail.ru

**Громова Галина Григорьевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет». 628412, пр. Ленина, 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра. Тел. +79026911507; e-mail: gmvagg@yandex.ru

### ABOUT AUTHORS

**Karpin Vladimir Alexandrovich** – doctor of medical sciences, doctor of philosophical sciences, professor, head of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79044724262; e-mail: kafter57@mail.ru

**Kuzmina Nanalja Vladimirovna** – doctor of medical sciences, professor of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79222479213; e-mail: knv@adm.surgu.ru

**Dobrinina Irina Yurievna** – doctor of medical sciences, professor of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79128107290; e-mail: diu\_surgut@mail.ru

**Nelidova Natalja Vladimirovna** – candidate of medical sciences, associate professor of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Phone: +79222476946; e-mail: natali7777@rambler.ru

**Shuvalova Olga Ivanovna** – candidate of medical sciences, senior teacher of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79090397090; e-mail: shuvalova78@mail.ru

**Burmasova Aurika Vladimirovna** – candidate of medical sciences, senior teacher of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79824136050; e-mail: aurika585@mail.ru

**Gromova Galina Grigorievna** – candidate of medical sciences, senior teacher of faculty therapy Department of medical institute at Surgut State University. 628412, Surgut, Lenin av., 1, KHAMAO-Ugra, Russia. Ph.: +79026911507; e-mail: gmvagg@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 12.05.2015, принята в печать 21.09.2015*

# ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЕННЫХ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

1. Компьютерная печать статьи включает следующие требования: поля снизу и сверху – 2 см, справа – 1,5 см, слева – 3 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта 12 пунктов, через 1,5 интервала в формате Microsoft Word 98 или 2000. Страницы рукописи следует нумеровать.

2. В редакцию предоставляется направление организации – места выполнения работы на бланке учреждения с подписью руководителя (для работ, выполненных вне СурГУ), бумажный вариант статьи в 2-х экземплярах на белой бумаге формата А4, внешняя рецензия и согласие на обработку персональных данных, которое предоставляется один раз и хранится в редакции (форма согласия на обработку данных – на сайте журнала <http://www.surgu.ru>). При изменении персональных данных автор подписывает новое согласие с измененными данными. На первой странице бумажного варианта статьи должна быть виза и подпись руководителя, заверенная печатью учреждения. В обязательном порядке в редакцию высылаются также электронный вариант статьи, включая ее выходные данные, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, рисунки, список литературы и контактную информацию на адрес [medvesti2007@yandex.ru](mailto:medvesti2007@yandex.ru).

3. При направлении статьи в журнал авторы предоставляют в редакционную коллегию внешнюю рецензию специалиста с ученой степенью доктора наук по специальности направляемой в печать работы с указанием его инициалов, фамилии, занимаемой должности, названия организации, контактного телефона, e-mail и даты написания рецензии. Рецензия должна быть подписана рецензентом и заверена печатью организации – места работы рецензента.

4. Объем рукописи: оригинальные статьи, обзоры, лекции, представление опыта работы – не более 20 страниц (включая список цитируемой литературы, таблицы, рисунки и подписи к рисункам); методические сообщения и историко-медицинские статьи – не более 6 страниц; краткие отчеты и сообщения, заметки из практики, дискуссии – до 4 страниц.

## 5. Структура рукописи:

5.1. Статья, включая выходные данные, резюме, ключевые слова, ее текст с рисунками и таблицами, список литературы, сведения об авторах, представляется на русском языке. Авторы предоставляют также переведенные на английский язык профессиональным переводчиком название статьи, резюме и ключевые слова, а также транскрипцию фамилий и инициалов авторов;

5.2. Выходные данные статьи форматируются «по центру» страницы. Название статьи оформляется прописными буквами жирным шрифтом. Ф.И.О. авторов оформляется строчными буквами, инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется совместным их решением. Далее следует полное название отдела, кафедры, лаборатории, научного или лечебного учреждения, города, где выполнялась работа;

5.3. Ниже выходных данных следует резюме объемом до 50 слов (из расчета на русский текст). Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова»,

а после него (через двоеточие) до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с аннотацией;

5.4. В названии статьи и резюме аббревиатуры не допускаются;

5.5. Оригинальная статья должна иметь следующую структуру: введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение (или выводы), список литературы. Обзоры и лекции разбиваются на разделы по усмотрению авторов, заметки из практики, представление опыта работы, информации о мероприятиях и юбилеях на разделы не разбиваются;

5.6. Таблиц должно быть не более трех. Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Все графы в таблице должны иметь заголовки. Таблицы должны быть напечатаны на отдельных страницах и пронумерованы в порядке общей нумерации. В тексте статьи должна быть ссылка на таблицу;

5.7. Для иллюстрации статьи принимается не более пяти простых или 2–3 сложных (имеющих деление на «а», «б» и т. д.) рисунков. Рисунки представляются на отдельных страницах после текста статьи и таблиц с сохранением последовательной нумерации страниц и в виде отдельных пронумерованных файлов формата jpg или gif. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте – рис.1. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски;

5.8. Единицы измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр). Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба. Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI);

5.9. В тексте статьи используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте;

5.10. После текста статьи, таблиц и рисунков приводится список литературы. Нумерация литературных источников в списке осуществляется по порядку их цитирования в статье. В тексте статьи ссылки на литературные источники в виде их порядкового номера заключаются в квадратные скобки. Количество литературных источников при написании оригинальной статьи должно быть не более 15, научных обзоров – не более 30. Глубина литературного поиска не должна превышать 10 лет, ссылка на более ранние источники возможна только в отношении классических работ и при отсутствии аналогов за последние 10 лет. Библиографическое оформление списка литературы должно соответствовать ГОСТ Р 7.0.5-2008 «библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»;



5.11. Примеры библиографического оформления отдельных видов документов для пристатейных списков литературы:

5.11.1. Авторефераты, диссертации: Афанасьева Л.Г. Речевые ошибки и уровни языковой компетенции: автореф. дис. канд. филолог. наук. М., МГГУ, 2005. 23 с.

5.11.2. Книга с одним автором: Петушкова Г.И. Проектирование костюма: учеб. для вузов. М., 2004. 416 с.

5.11.3. Книга с 2-3 авторами: Нуркова В.В., березанская Н.Б. Психология: учеб. для вузов. М., 2005. 464 с.

5.11.4. Книга с 4 и более авторами: История России: учебник / А.С. Орлов [и др.]. М., 2005. 520 с.

5.11.5. Статья (глава) из книги: Цивилизация Запада в 20 веке / Н.В. Шишова // История и культурология: учеб. пособие для студентов. М, 2000. Гл. 13. С. 347–366.

5.11.6. Статья из сборника: Коротких В.И. О порядке чтения, который поможет научиться сохранять вкус и отыскивать удовольствие в книгах // человек и культурно-образовательная среда: сб. науч. работ. Елец: Изд-во елецкого гос. ун-та, 2005. С. 43-59.

5.11.7. Статья из печатного журнала: Мартышин О.В. Нравственные основы теории государства и права // Государство и право. 2005. № 7. С. 5–12.

5.11.8. Статья из электронного журнала: Куликов В.Ю. Взаимосвязь между содержанием в выдыхаемом воздухе ацетона и особенностями метаболических нарушений у больных сахарным диабетом первого и второго типов // Медицина и образование в Сибири: электрон. науч. журн. 2009. №1. URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=368/](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=368/) (дата обращения: 20.11.2011).

5.11.9. Статья из продолжающегося издания: Борисова Н. В. Православие и культура // Собор: альма-

нах религиоведения. Елец: Изд-во Елецкого гос. ун-та, 2004. Вып. 5. С. 17-23.

5.11.10. Описание документа из Internet: Галина Васильевна Старовойтова, 17.05.46-20.11.1998: [мемориальный сайт] / сост. и ред. Т. Лиханова. [СПб., 2004] URL: <http://www.starovoitova.ru/rus/main.php> (дата обращения: 10.02.2012).

5.11.11. Законодательные материалы: Гражданский процессуальный кодекс РСФСР: [принят третьей сес. Верхов. Совета РСФСР шестого созыва 11 июня 1964 г.]: по состоянию на 15 нояб. 2001 г. /М-во юстиции Рос. Федерации. М., 2001. 159 с.

5.11.12. Стандарты: аппаратура радиоэлектронная бытовая. Входные и выходные параметры и типы соединений. Технические требования: ГОСТ Р 517721 – 2001; Введ. 2002-01-01. М., 2001. 27 с.

5.11.13. Патентные документы: Приемо-передающее устройство: пат. 2187888 Рос. Федерация. № 2000131736/09; заявл. 18.12.00; опубл. 20.08.02, бюл. № 23 (II). 3 с.

5.11.14. Депонированные работы: Социологическое исследование малых групп населения/ В.И. Иванов [и др.]. М., 2002. 110 с., деп. в ВИНТИ 13.06.02, № 45432.

5.12. В конце статьи прилагаются сведения об авторах (ФИО полностью, должность и место работы, полный рабочий адрес, рабочий телефон и электронный адрес) с их подписями. К статье прилагаются фотографии авторов в электронном виде в формате jpg или tif с разрешением не менее 300 dpi, крупный план, поясной портрет.

6. Плата за публикацию статей в журнале «Вестник СурГУ. Медицина» с авторов не взимается.