

ISSN 1609-1175

# Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2010, № 1

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году  
Выходит один раз в три месяца

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**



Издательство  
МЕДИЦИНА ДВ

**Главный редактор В.Б. Шуматов**

**Редакционная коллегия:**

*Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский*

**Редакционный совет:**

*А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цыпкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baochang (КНР)*

**Научный редактор О.Г. Полушин**

**«Тихоокеанский медицинский журнал», 2010, № 1 (39)**

<p><b>Тихоокеанский медицинский журнал</b>  <b>Учредители:</b>  Владивостокский государственный  медицинский университет,  Департамент здравоохранения  администрации Приморского края,  НИИ эпидемиологии  и микробиологии СО РАМН,  Краевой клинический центр  охраны материнства и детства  <i>Свидетельство о регистрации</i>  <i>Министерства РФ по делам печати,</i>  <i>телерадиовещания и средств массовых</i>  <i>коммуникаций</i>  <i>ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.</i></p>	<p><b>Адрес редакции:</b>  690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4,  Владивостокский государственный  медицинский университет  Тел./факс (4232) 45-77-80</p> <p>Редактор  О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло  Технический редактор  А.В. Яунвалкс  Тел. (4232) 45-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p><b>Издательство</b>  <b>«МЕДИЦИНА ДВ»</b>  690950 г. Владивосток,  пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49</p> <p>Сдано в набор 1.12.2009 г.  Подписано в печать 26.02.2010 г.  Печать офсетная. Формат 60×90/8  Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 535.  Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток»  в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p><b>Цена свободная</b></p>
--	---	--

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgmu.ru>  
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте <http://www.vgmu.ru>

## Передовые статьи

Научная деятельность Владивостокского государственного  
медицинского университета: итоги и перспективы ..... 5

## Обзоры

*Мотавкин П.А., Дудина Ю.В.*

Морфологические и биохимические аспекты апоптоза  
при височной эпилепсии у человека и животных ..... 8

## Оригинальные исследования

*Тилик Т.В., Невзорова В.А., Вахрушева С.Е.,*

*Панченко Е.А., Исаева М.П.*

Полиморфизм генов глутатионтрансфераз  
при хронической обструктивной болезни легких,  
ассоциированной с ишемической болезнью сердца ..... 13

*Бобылева М.В., Гайдарова О.В., Шапкина Л.А.,*

*Морозова А.М., Борушинова О.В., Елисеева Е.В.*

Возможности фармакокоррекции артериальной  
гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ..... 16

*Королев И.Б., Котельников В.Н., Кириллов О.И., Антонюк М.В.*

Некоторые аспекты вегетативной дисфункции при  
экспериментальной артериальной гипертензии у крыс ..... 18

*Жилкова Н.Н., Заика С.Н., Сейидов В.Г.*

Особенности центральной гемодинамики и биохимических  
изменений при витамин-В<sub>12</sub>-дефицитной анемии у пожилых  
пациентов ..... 21

*Ануфриева Н.Д., Гельцер Б.И., Дубиков А.И.,*

*Жилкова Н.Н., Ходосова К.К.*

Состояние системы перекисного окисления  
липидов и антиоксидантной защиты у больных  
множественной миеломой ..... 24

*Рева Г.В., Филина Н.В., Гапонько О.В.*

Морфология структур развивающейся дренажной зоны  
глаза в концепциях патогенеза врожденной глаукомы ..... 27

*Нетесова С.Ю., Родионова О.М., Просекова Е.В.*

Мониторинг цитологического профиля назального  
секрета в диагностике аллергического ринита у детей ..... 31

*Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Приходченко Н.Г.*

Анализ характера вскармливания детей грудного  
возраста как фактора реализации атопической болезни ..... 34

*Кулакова Н.И., Антонова Л.К., Кушнир С.М.,*

*Малинин А.Н., Попова М.А., Смирнова О.А.*

Качество жизни детей грудного возраста ..... 37

*Герасименко Я.А., Шапкин В.В., Полушин О.Г., Головина О.Б.*

Ультразвуковая обработка ногтевого ложа в комплексном  
лечении детей и подростков с вросшим ногтем ..... 39

*Кочерова О.Ю., Филькина О.М., Сотникова Н.Ю.,*

*Кудряшова А.В., Долотова Н.В.*

Возрастные особенности состояния здоровья детей  
с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью ..... 41

*Крукович Е.В., Подкаур О.В., Ковальчук В.К.*

Характер питания и состояние здоровья подростков  
в Приморском крае ..... 46

*Бондарь Г.Н.*

Характеристика бронхофонографических изменений  
при пневмонии у детей 15–17 лет ..... 50

*Сингур О.А., Туркутоков В.Б., Ямамото Т., Заярный А.И.*

Мониторинг метициллинорезистентных штаммов  
золотистого стафилококка при бактериальных  
инфекциях урогенитального тракта ..... 52

*Соловьева И.А., Савченко А.А., Мартынова Г.П.*

Состояние иммунного статуса у детей  
с хроническими вирусными гепатитами В и С ..... 55

*Молчанова О.В., Островский А.Б.,*

*Щенников Э.Л., Хамидулина А.И.*

К вопросу об эмпирической антибиотикотерапии  
внебольничной пневмонии у разных категорий пациентов ..... 58

*Середа Н.Б., Маркелова Е.В., Середа В.Г.*

Клинико-иммунологическое обоснование топической  
терапии альфа-интерфероном папилломавирусной  
инфекции гениталий у женщин ..... 60

*Шарииков А.М., Пашенова Н.В., Нешумаев Д.А.,*

*Новицкий И.А.*

Исследование антибиотической активности  
гриба чаги в отношении возбудителя туляремии ..... 64

*Палагина М.В., Дубняк Я.В., Гвозденко Т.А.,*

*Новгородцева Т.П.*

Коррекция нарушений адаптационно-компенсаторных  
механизмов функциональными напитками  
на основе минеральной воды в условиях  
экологического неблагополучия ..... 66

*Кушнерова Т.В.*

Эффективность применения олигомерных  
проантоцианидинов в восстановлении  
физиологических и структурных характеристик  
эритроцитов у больных алкоголизмом ..... 68

*Памирский И.Э., Блоцкий Р.А.,*

*Подолько Р.Н., Шатохин Н.В., Штарберг М.А.,*

*Штарберг С.А., Бородин Е.А.*

Влияние длительного приема печени, обогащенного  
изолатом соевого белка, на протеолитическую и трипсин-  
ингибиторную активность сыворотки крови ..... 72

*Григорук А.А., Белов С.А.*

Хирургическое лечение боковых послеоперационных  
вентральных грыж у больных внегочечным  
туберкулезом ..... 73

*Слабенко Э.В., Балабанова Л.А., Лебедева Л.Н.,*

*Климова Л.М., Котова И.В.*

Обеспеченность факторами вирулентности  
штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, возбудителей  
нозокомиальных инфекций ..... 75

## Организация здравоохранения

*Меркулова Г.А., Шепарев А.А.,*

*Рыбченко А.А., Кушнерова Н.Ф.*

Применение диагностического комплекса  
ДгКТД-01 в интегральной оценке здоровья  
медицинских работников ..... 77

*Кривелевич Е.Б., Черпак Н.А., Панасенко И.Г.,*

*Павлова Л.С., Гулевич А.П.*

Актуальные проблемы организации и оказания  
медицинской помощи жителям сельской местности  
Приморского края ..... 82

*Дмитриева О.А., Федченко Т.М.,*

*Аветисян А.С., Даниляк Т.А.*

Медико-юридические аспекты внутрисемейного насилия ..... 85

## Методика

*Петряева М.В., Черняховская М.Ю., Кулаков Ю.В.*

Формальное представление пневмонии  
для банка знаний медицинской диагностики ..... 89

*Соловьева Н.П., Попов А.Ф., Пегова Е.В.,*

*Шабанов Г.А., Невзоров А.В.*

Метод компьютерной дермографии  
в диагностике вирусных гепатитов ..... 92

*Юдин С.В.*

Оценка эффективности наиболее распространенных  
методов эндоскопического лечения язвенной болезни  
двенадцатиперстной кишки ..... 95

*Солодянкина Т.Н., Апанасевич В.И.*

Дерматоскопия в комплексной дооперационной  
диагностике пигментных новообразований кожи ..... 98

## Хроника

Университетская книга – 2009 ..... 99

## Editorials

Nevzorova V.A., Shumatov V.B.

Vladivostok State Medical University activities  
in the field of research: results and prospects ..... 5

## Reviews

Motavkin P.A., Dudina Yu.V.

Morphological and biochemical aspects of apoptosis  
in case of temporal lobe epilepsy in adults and animals ..... 8

## Original researches

Tilik T.V., Nevzorova V.A., Vakhrusheva S.E., Panchenko E.A.,  
Isaeva M.P.Polymorphism of glutathione transferase genes in case of chronic  
obstructive lung disease associated with ischemic heart disease ..... 13Bobyileva M.V., Gaidarova O.V., Shapkina L.A.,  
Morozova A.M., Borushnova O.V., Eliseeva E.V.Probability of pharmacological treatment of arterial  
hypertension in patients with type 2 diabetes ..... 16

Korolev I.B., Kotelnikov V.N., Kirillov O.I., Antonyuk M.V.

Vegetative dysfunction in case of experimental  
arterial hypertension in rats ..... 18

Zhilkova N.N., Zaika S.N., Seyidov V.G.

Features of central hemodynamics and biochemical changes  
in case of vitamin-B<sub>12</sub>-deficiency anemia in elderly patients ..... 21Anufrieva N.D., Geltzer B.I., Dubikov A.I.,  
Zhilkova N.N., Khodosova K.K.State of lipid peroxidation system and antioxidative  
protection in patients with multiple myeloma ..... 24

Reva G.V., Filina N.V., Gaponko O.V.

Morphology of developing eye drainage system  
in conceptions of congenital glaucoma pathogenesis ..... 27

Netesova S.Yu., Rodionova O.M., Prosekova E.V.

Cytologic profile monitoring of nasal secretion in diagnostics of  
children's allergic rhinitis ..... 31

Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Prikhodchenko N.G.

Analyzing the breast feeding mode as a factor of atopy ..... 34

Kulakova N.I., Antonova L.K., Kushnir S.M.,  
Malinin A.N., Popova M.A., Smirnova O.A.

New-born infants' quality of life ..... 37

Gerasimenko Ya.A., Shapkin V.V., Polushin O.G., Golovina O.B.

Ultrasound treatment of nail bed as a part of comprehensive  
treatment of children and adolescents with ingrown nail ..... 39Kocherova O.Yu., Filkina O.M., Sotnikova N.Yu.,  
Kudryashova A.V., Dolotova N.V.Age-related health features of children  
with attention deficit hyperactivity disorders ..... 41

Krukovich E.V., Podkaura O.V., Kovalchuk V.K.

Mode of nutrition and level  
of adolescents' health in Primorsky Krai ..... 46

Bondar G.N.

Description of bronchial phonography changes  
in case of pneumonia in children aged 15 to 17 years ..... 50Singur O.A., Turkutyukov V.B.,  
Yamamoto T., Zayarny A.I.Monitoring of methicillin-resistant  
Staphylococcus aureus strains in case  
of bacterial infections in the urogenital tract ..... 52

Soloviova I.A., Savchenko A.A., Martynova G.P.

Immune status of children with chronic viral hepatitis B and C ..... 55

Molchanova O.V., Ostrovskiy A.B., Schennikov E.L.,  
Khamidulina A.I.Anent empirical antibiotic therapy of community-acquired  
pneumonia in various categories of patients ..... 58

Sereda N.B., Markelova E.V., Sereda V.G.

Clinical and immunological substantiation  
of topical therapy for women's genital tract papillomavirus  
infection with alpha interferon ..... 60Sharikov A.M., Pashenova N.V., Neshumayev D.A.,  
Novitskiy I.A.Studying antibiotic activity of shelf fungus  
against tularemia germ ..... 64Palagina M.V., Dubnyak Ya.V., Gvozdenko T.A.,  
Novgorodtseva T.P.Treatment of disorders in adaptation-compensatory  
mechanisms with functional mineral water-based  
beverages under unfavorable environmental conditions ..... 66

Kushnerova T.V.

Efficiency of the application of the oligomer  
proanthocyanidines in the restoration of physiologic  
and structural characteristics of the RBC of alcoholic patients ..... 68Pamirsky I.E., Blocky R.A., Podolko R.N., Shatohin N.V.,  
Shtarberg M.A., Starberg S.A., Borodin E.A.Study of the influence of the inhibitor trypsin from soybean  
of roteolitic and inhibitor activity of the blood serum ..... 72

Grigoryuk A.A., Belov S.A.

Surgical treatment of lateral post-operative ventral  
hernia in patients with extrapulmonary tuberculosis ..... 73Slabenko E.V., Balabanova L.A., Lebedeva L.N.,  
Klimov L.M., Kotova I.V.Security of the virulent factors of the *Pseudomonas*  
*aeruginosa* strains, activators of the nosocomial infections ..... 75Merkulova G.A., Sheparev A.A., Rybchenko A.A.,  
Kushnerova N.F.Application of the diagnostic complex DgKTD-01  
in the integrated estimation of the health of medical workers ..... 77

## Public Health Organization

Krivelevich E.B., Cherpak N.A., Panasenko I.G.,  
Pavlova L.S., Gulevich A.P.Topical problems of first aid management  
and rendering for rural dwellers in Primorsky Krai ..... 82

Dmitrieva O.A., Fedchenko T.M., Avetisyan A.S., Danilyak T.A.

Medical and legal aspects of intrafamily violence ..... 85

## Methods

Petryaeva M.V., Chernyakhovskaya M.Yu., Kulakov Yu.V.

A formal representation of pneumonia for the bank  
of knowledge in medical diagnostics ..... 89Soloviova N.P., Popov A.F., Pegova E.V.,  
Shabanov G.A., Nevzorov A.V.

Computer-based dermography in diagnosing viral hepatitis ..... 92

Yudin S.V.

Assessment of efficiency of most common endoscopic  
treatment methods for duodenal ulcer ..... 95

Solodyankina T.N., Apanasevich V.I.

Dermatoscopy as part of comprehensive pre-operative  
diagnostics of pigmented skin neoplasms ..... 98

## Chronicle

Academic book – 2009 ..... 99

УДК 001.8:378.661(571.63)

## НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВЛАДИВОСТОКСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Научная деятельность вуза является ведущим критерием при определении его статуса. Как показала аккредитация, проведенная в 2009 г., в нашем университете имеются необходимые условия для реализации конкурентоспособных научных проектов. Прежде всего — это мощный кадровый потенциал, который включает 1 члена-корреспондента РАМН, 1 члена-корреспондента РАН, 92 докторов наук и профессоров, 283 кандидатов наук, 3 заслуженных деятелей науки РФ. Доля преподавателей с ученой степенью традиционно высока и составляет 68,2%, превышая необходимый критерий на 8,2%. Также превышает требуемый 10%-й показатель доля профессоров и докторов наук среди преподавательского состава (17,8%). Несмотря на это, в вузе существуют специальности, где остро ощущается нехватка кадров высшей квалификации, особенно докторов наук — например, гуманитарный блок дисциплин, кафедры фармацевтического и стоматологического факультетов и др. Наш университет, так же как и все вузы страны, не избежал проблем, связанных с воспроизводством кадров. Соответственно в области обновления и оптимизации научного потенциала преподавательского состава перед коллективом стоят те же задачи, что и перед всем высшим образованием России. Эти задачи обозначены в качестве целевых индикаторов федеральной программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. Прежде всего, они касаются увеличения доли преподавателей в возрасте до 39 лет в общей численности профессорско-преподавательского состава до 40–41% и доли преподавателей высшей научной квалификации (кандидаты и доктора наук) в возрасте до 39 лет до 13,5–14,5%.

За отчетный 5-летний период в рамках 16 научных направлений и научных школ разрабатывалось 875 инициативных тем, выполнялось по заказу 12 научно-исследовательских работ и 11 комплексных тем. Всего в 2008 г. в плане научных работ было зарегистрировано 144 темы, 5 из них относились к фундаментальным проблемам. Количество фундаментальных исследований остается стабильно небольшим на протяжении всего пятилетнего периода — с 2004 по 2008 г. В то же время в России и за рубежом широкую известность имеют научные работы, связанные с изучением гистологии мозга человека, проводимые учениками и последователями школы заслуженного деятеля науки, проф. П.А. Мотавкина. Для возрождения интереса к указанному научному направлению и повышению его результативности в ВГМУ в 2009 г. создана Центральная научно-исследовательская лаборатория, основной целью организации которой является повышение качества исследований и внедрение инновационных технологий в научную деятельность ВГМУ. Научное направление ЦНИЛ прежде всего ориентировано на

фундаментальные исследования в эксперименте и клинике и методическую помощь в разработке актуальных клинических и общетеоретических проблем.

Для повышения уровня подготовки молодых специалистов в области фундаментальных исследований и их привлечения к творческой научной работе совместно с Институтом биологии моря ДВО РАН, Дальневосточным государственным университетом и ВГМУ в 2009 г. создан объединенный научно-образовательный центр «Фундаментальная медицина и фармакология». Организация центра значительно расширила возможности участия ВГМУ в конкурсах Федеральных целевых программ. В настоящее время коллективом центра за счет средств федерального бюджета выполняется исследование в рамках федеральной программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. по теме «Изучение механизмов тканевого ремоделирования при травмах центральной нервной системы и разработка методов его лекарственной и клеточной терапии».

Финансирование научно-исследовательских работ, выполняемых в университете, осуществляется за счет госбюджетных средств, средств федеральных целевых программ, грантов, средств, полученных от организаций разных форм собственности, а также собственных внебюджетных средств вуза. Объем финансирования в сравнении с 1999–2003 гг. увеличился с 7640,8 до 59270,21 тыс. руб. (в 7,75 раза), в том числе в пересчете на одного преподавателя — с 3,66 до 20,8 тыс. руб. (в 5,7 раза). Следует учесть, что значительное улучшение финансирования здесь достигнуто за счет увеличения затрат из собственных средств вуза. В то же время доля привлеченных инвестиций остается недостаточной и требует активного участия коллективов кафедр в реализации данного показателя. Возможности дополнительного финансирования научных исследований могут осуществляться за счет участия сотрудников в мероприятиях федеральных целевых программ, конкурсах и проектах самого различного уровня. Только молодым ученым, а также их руководителям ежегодно на конкурсной основе выделяются до 500 грантов Президента РФ.

Оптимизация затрат на проведение научных исследований возможна путем включения ведущих тем ВГМУ в перечень научно-исследовательских работ, выполняемых ФГУ науки и образования, подведомственными Минздравсоцразвития России (приказ Минздравсоцразвития № 257 от 20.05.2009 г.). Согласно анализу научных направлений для включения в вышеуказанный перечень в 2010 г. поданы следующие ведущие научные темы: «Гистофизиология мозга и нейроэндокринная регуляции висцеральных систем человека в норме и патологии. Разработка методов лекарственной и клеточной терапии», «Молекулярная



эпидемиология, микробиология и иммунология в медицинской патологии», «Разработка современных технологий профилактики, диагностики и лечения неинфекционных заболеваний человека».

Одним из значимых показателей научно-исследовательской работы является доведение ее результатов до уровня инновационного продукта, технологии и т.п. За отчетный период были поданы 34 заявки на изобретение с положительным решением и 180 рационализаторских предложений. В то же время только 2 объекта интеллектуальной собственности вуза могут быть использованы для вовлечения в хозяйственный оборот с целью реализации Федерального закона № 217 от 2.08.2009 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам создания бюджетными научными и образовательными учреждениями хозяйственных обществ в целях практического применения (внедрения) результатов интеллектуальной деятельности». Перед научными коллективами остро стоит проблема коммерциализации интеллектуальной собственности путем активного участия в венчурных ярмарках, конвентах, конкурсах бизнес-инновационных технологий и других мероприятиях.

Подготовка кадров высшей квалификации в вузе ведется в докторантуре и аспирантуре. Приказом Минздравсоцразвития в ВГМУ открыта докторантура по специальности 03.00.25 — гистология, цитология, клеточная биология, по медицинским и биологическим отраслям науки. В настоящее время в докторантуре обучаются 2 человека, средний возраст 41,5 года. За последние 5 лет завершили обучение и защитили диссертации в срок 3 человека (эффективность работы докторантуры 100%).

Подготовка аспирантов осуществляется по двум отраслям: биологические (03.00.00) и медицинские науки (14.00.00), по 29 специальностям. В 2009 г. поданы документы на лицензионную экспертизу новых специальностей: онкология (14.00.14), судебная медицина (14.00.24), биофизика (03.00.02). Соответственно, в настоящее время согласно лицензии подготовка в аспирантуре возможна по 32 специальностям. Научные исследования проводятся по следующим направлениям: медицинские (14.00.00), биологические (03.00.00), психологические (19.00.00), фармацевтические (15.00.00), экономические (08.00.00) и химические (02.00.00) — всего по 6 отраслям. В ближайшее время планируется открытие аспирантуры по психологическим (19.00.00) и экономическим (08.00.00) наукам.

На 31 декабря 2008 г. в аспирантуре ВГМУ на 57 кафедрах обучались 113 человек, из них 42 — с отрывом от производства. Соотношение числа аспирантов и студентов очной формы обучения составляло 4,2, что соответствует требуемому показателю (4,0). Доведение указанного показателя до целевого уровня стало возможным в результате приведения в соответствие института соискательства и создание возможностей обучения в аспирантуре за счет внебюджетных средств. За отчетный период полный курс обучения прошли

125 аспирантов, из которых 86 защитили диссертации в срок. Эффективность работы аспирантуры ВГМУ составляет 68,8% и традиционно превышает аккредитационный показатель (25%). В то же время согласно целевым индикаторам программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» и требованиям Минздравсоцразвития от 80 до 100% аспирантов должны защищаться в течение года после окончания аспирантуры. Соответственно, перед научными руководителями стоит задача довести имеющийся показатель до требуемой величины за счет тщательного отбора претендентов и повышения требовательности к выполнению плана подготовки аспирантов.

Для эффективной подготовки молодых научных и научно-педагогических кадров в нашем университете функционируют три диссертационных совета по восьми научным специальностям: Д 208.007.01 по специальностям 03.00.25 — гистология, цитология, клеточная биология (медицинские и биологические науки); ДМ 208.007.02 по специальностям 03.00.07 — микробиология (медицинские науки), 14.00.07 — гигиена (медицинские науки), 14.00.36 — аллергология, иммунология (медицинские науки); К 208.007.01 по специальностям 14.00.05 — внутренние болезни (медицинские науки), 14.00.27 — хирургия (медицинские науки), 14.00.09 — педиатрия (медицинские науки). Для защиты диссертаций по специальности 03.00.13 — физиология (медицинские и биологические науки) — совместно с Институтом биологии моря ДВО РАН функционирует совет по защите докторских диссертаций.

С 2004 г. в диссертационных советах вуза защищено 18 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 192 — на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (сотрудниками университета защищено всего 84 диссертации: 8 докторских и 76 кандидатских). Вне советов ВГМУ (в других вузах) преподавателями и аспирантами университета за пятилетний период защищено 23 докторских и 30 кандидатских диссертаций. К сожалению, сохраняется негативная тенденция в последующем трудоустройстве выпускников аспирантуры теоретических кафедр и в целом явное доминирование клинического направления подготовки среди аспирантов. Научно-педагогическим коллективам необходимо формировать среди молодежи позитивное восприятие карьеры исследователя и успешности профессии преподавателя-ученого и преподавателя нашего университета.

Воспитание молодых ученых в нашем университете начинается со студенческой скамьи. Студенческие научные общества (СНО) функционируют на 49 кафедрах ВГМУ. Научная работа студентов координируется методическим советом. Всего за отчетный период в работе СНО приняли участие 4104 студента. Ежегодно проводится Тихоокеанская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» с выпуском сборника тезисов докладов.

В рамках этой конференции работает около 17 секций, ежегодно заслушивается более 200 докладов. Организован и стал традиционным региональный конкурс студенческих работ по онкологии им. Дмитрия Шапкина. За аттестационный период студенты ВГМУ выступили с 88 докладами на иногородних и международных конференциях, 1 студент принял участие в открытом конкурсе Рособразования, 5 — в конкурсах РАН, 2 — во Всероссийских конкурсах инновационных проектов, 11 — в межвузовских олимпиадах и конкурсах. Для координации подготовки молодых научно-педагогических кадров создан совет молодых ученых. На базе ЦНИЛ ВГМУ планируется создание студенческого бизнес-инкубатора.

В ВГМУ осуществляются международные проекты по совместной деятельности в области образования и науки в рамках договоров с медицинским институтом Страсбургского университета им. Луи Пастера (Франция), Муданьцзянским медицинским университетом (КНР), Харбинским медицинским университетом (КНР), Цилиньским университетом (КНР), медицинским факультетом университета Ниигата (Япония), клиникой Сеульского государственного университета (Корея), Пхеньянским государственным медицинским университетом (КНДР). За отчетный период было проведено 14 международных конференций. В рамках международного сотрудничества преподаватели и аспиранты университета получили 25 грантов индивидуальной академической мобильности, из них 3 гранта на стажировку, 1 — для участия в школе-семинаре, 14 — на поездку для участия в конгрессе, 1 — на проведение научного исследования. Несомненным достижением коллектива ВГМУ является включение в проект TEMPUS-IV, направленный на повышение качества подготовки преподавателей, активное включение университета в Болонский процесс и координацию академической мобильности.

Значительный вклад в популяризацию научных достижений университета вносит организация школ для молодых ученых, симпозиумов, конференций и конгрессов. За 5 лет в ВГМУ организовано и проведено 107 конференций различного уровня, приоритетным из них является ежегодный Дальневосточный конгресс с международным участием «Человек и лекарство», в рамках которого за 5 лет организовано 115 научных симпозиумов и 40 школ для практикующих врачей. В течение последних двух лет проводится конкурс молодых ученых при поддержке главы администрации г. Владивостока, который становится популярным среди всей молодежи Дальнего Востока и Сибири. Для эффективного освоения молодыми исследователями и преподавателями лучших научных и методических отечественных и мировых достижений возможно привлечение средств федерального бюджета. В рамках программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» запланировано мероприятие «Организация и проведение всероссийских и международных молодежных научных конференций

и школ», на реализацию которого выделено около 1 млрд рублей.

За отчетный период были опубликованы 9 учебников, 62 монографии, 42 сборника научных работ, 166 учебно-методических пособий (из них с грифом УМО МЗ РФ — 88), 1935 научных статей. Среди печатной продукции наиболее важным показателем для аккредитации является число монографий, которое составило 4 на 100 преподавателей, превысив требуемый для университета показатель в 2 раза. При аккредитации большое внимание уделено как числу опубликованных научных статей, так и рейтингу журналов для публикации результатов работ. Согласно целевым индикаторам программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» 40–45% результатов исследований в области естественных наук должны быть опубликованы в высокорейтинговых российских и зарубежных журналах. В нашем университете с 1997 г. издается «Тихоокеанский медицинский журнал», включенный в «Перечень ведущих научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук». С одной стороны, у нас есть прекрасная возможность публиковать результаты научной работы, а с другой — это большая ответственность, связанная с необходимостью формирования высокого рейтинга нашего издания. Следует отметить, что количество публикаций сотрудников ВГМУ в иностранных журналах с высоким фактором влияния, т.н. impact factor, остается на низком уровне.

Таким образом, процедура аккредитации и лицензирования, проведенная в нашем вузе, позволила еще раз подтвердить высокое звание университета и поставила перед коллективом новые задачи в организации и проведении научной работы. Только путем совместных усилий мы можем создать условия для эффективного воспроизводства научных кадров в сфере образования, сохранить преемственность поколений в науке, сформировать систему мотивации научного труда и позитивное восприятие карьеры преподавателя высшей школы.

**В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов**

#### VLADIVOSTOK STATE MEDICAL UNIVERSITY ACTIVITIES IN THE FIELD OF RESEARCH: RESULTS AND PROSPECTS

*V.A. Nevzorova, V.B. Shumatov*

*Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av.  
Vladivostok 690950 Russia)*

*Summary* — The authors present an editorial written with due consideration given to VGMU accreditation and licensing materials and believe the research activities serve as a key criteria to determine university status. The university is provided with all necessary conditions required to implement efficient competitive research projects. Available data about research and education achievements allow to carry inference that the key targets raised towards the university staff today are to efficiently reproduce scientific personnel, sustain intergenerational continuity, and form motivational systems of scientific work and positive perception of higher school professor career.

*Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 5–7.*

УДК 612.013+576.367]:616.853-091.8-092.18

*П.А. Мотавкин, Ю.В. Дудина*

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПТОЗА ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

*Ключевые слова: апоптоз, височная эпилепсия, нейроны головного мозга.*

Эпилепсия — неврологическое заболевание, которое характеризуется повторяющимися, ничем не спровоцированными приступами. Экспериментальное моделирование эпилепсии и современные методы нейровизуализации показали, что приступы способствуют нейрональной смерти. Исследование погибших клеток в очагах эпилептиформной активности позволило обнаружить индукцию молекулярных механизмов апоптоза. В данном обзоре рассматривается роль апоптоза нейронов после эпилептиформных припадков. Суммированы данные о митохондриальном и рецепторном путях апоптоза после эпилептических приступов, об активации модуляторов нейрональной смерти — каспаз и протеинов семейства Bcl-2 — и их роли в эпилептогенезе.

Рост заболеваемости эпилепсией побудил экспертов Международной противосудорожной лиги разработать программу «Эпилепсия — из тени» (1998), направленную на изучение этого заболевания, оптимизацию медицинской помощи и социальную адаптацию пациентов с эпилепсией. Последнее десятилетие XX века ознаменовано важными достижениями в области нейронаук, благодаря которым современная эпилептология переживает бурный подъем [1, 2, 7, 8, 17, 29]. Однако многие аспекты патогенеза эпилептизации мозга все еще остаются дискуссионными.

Структура эпилептических синдромов характеризуется преобладанием парциальных припадков над первично-генерализованными. Более 70 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией — это лица с изменениями в височной доле [17, 29]. В эксперименте установлен факт гибели нейронов при длительных приступах и эпилептическом статусе [1, 10]. Утрата клеток аммонова рога обычно сочетается с повреждением структур лимбической системы, мозжечка и неокортекса [19].

### **Морфология апоптоза при височной эпилепсии**

Данные последних лет определенно указывают на взаимосвязь выработки агрессивных форм кислорода с индукцией апоптотических реакций в структурах мозга при височной эпилепсии [15]. Пусковым механизмом повреждения нейроцитов при ишемии, сопровождающей эпилептический припадок, является перевозбуждение глутаматных рецепторов, которое реализуется посредством образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов. Оксиданты нарушают связи между компонентами клеточных мембран и цитоплазматических белков, что на фоне возрастающей гипервозбудимости нейронов усугубляет аноксию и энергетический дисбаланс клеток [3–6, 11, 13, 28].

Состояние эпилептического гипервозбуждения ведет к избыточной выработке оксида азота индуцибельными изоформами нитроксидсинтазы. Оксид азота и его производные окисляют тиольные группы белков митохондриальной мембраны, что сопровождается высвобождением в цитозоль апоптогенных факторов [4, 15]. Интенсификация свободнорадикального окисления липидов и окислительный стресс ведут к очаговому выпадению нейронов и диффузному разрежению нервных клеток преимущественно за счет ГАМК-иммунопозитивных элементов и пирамидных нейронов неокортекса на уровне афферентного входа [1, 2, 6, 30]. Кроме того, массивное поступление оксида азота в клетку парализует энергообмен, а гибель нейрона в этой ситуации наступает в результате одновременной и необратимой блокады анаэробного и митохондриального механизмов синтеза аденозинтрифосфата.

При исследовании височной коры человека с парциальной эпилепсией обнаружено, что основные изменения сосредоточены в корковом отделе слухового анализатора (поля T<sup>i</sup>, T<sup>s</sup>, по Светухиной, 1962), что соответствует поперечным височным извилинам Гешле. Наибольшая плотность поврежденных нейроцитов выявляется в слоях II, III, IV височной коры. Поражение нейронов подтверждается данными количественного анализа, выявляющими существенную редукцию клеток, связанную с их гибелью и отеком нейропиля.

Морфология апоптоза характеризуется уплотнением и уменьшением размера клетки и отграничением ее от окружающей ткани светлым ободком (рис. 1, а). Хроматин конденсируется около ядерной мембраны в виде крупных глыбок, полулуний или свободно располагается в цитоплазме. Отмечается также уплотнение цитоплазмы, которая становится более эозинофильной. При окрашивании срезов слуховой коры больных с височно-долевой эпилепсией толуидиновым синим выявляются темные сморщенные клетки с явлениями гиперхроматоза ядра и цитоплазмы. Ядра таких нейронов фрагментированы или сегментированы, по форме подковообразные, бобовидные или гантелевидные (рис. 1, б). Подобная картина отмечена нами в 47,3 % случаев [4, 5].

Пораженные нейроциты располагались отдельно на фоне относительно сохранных клеток либо формировали кластеры по 2–5 и более нейронов. На отдельных препаратах TUNEL-позитивные нейроны сплошь усеивали поле зрения, а апоптотический индекс достигал 35–40 % (рис. 2). Клеточная гибель путем апоптоза подтверждалась и данными электронной микроскопии (рис. 3).

<sup>1</sup> Мотавкин Павел Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ВГМУ: тел.: 8 (4232) 45-34-18.



### Механизмы апоптоза

Апоптоз направлен на элиминацию клеток с нарушениями дифференцировки и повреждениями генетического аппарата. Пути его реализации разнообразны, но в итоге сводятся к двум механизмам — рецепторно-плазмолеммному и митохондриальному [14, 17].

Рецепторно-плазмолеммный механизм апоптоза запускается при экспрессии на поверхности клеток специализированных рецепторов смерти (DR — Death Receptor) — суперсемейства фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$  — Tumor necrosis factor- $\alpha$ ), которое включает TNFR $_1$ , Fas (CD95), DR $_4$  (TRAIL рецептор 1), DR $_5$  (TRAIL рецептор 2) [19]. Лигандами для DR выступают TNF $\alpha$ , Fas-L и TRAIL — TNF-рецептор-апоптоз-индуцирующий лиганд. Активация происходит при связывании лиганда с DR и олигомеризации последнего, что ведет к запуску каскада инициаторной каспазы-8.

Концепция митохондриального сигнального пути основана, прежде всего, на повышении проницаемости мембраны митохондрий для белков семейства Bcl-2 [12, 23]. Ключевая роль в индукции апоптоза принадлежит так называемым BH3-only-белкам: Bad, Bid, Bik, Bim, Noxa, Puma и др., которые содержат только один BH-домен — BH3 (от Bcl-2 homology) [12, 21]. В свою очередь антиапоптотическими свойствами обладают белки: собственно Bcl-2 и Bcl-xL [21]. Экспрессия белков BH3-only происходит при активации белка p53, который выступает сенсором повреждения ДНК. Повреждение митохондриальной мембраны и открытие пор размером 2,4–3 нм связывают с активацией проапоптотических факторов семейства Bcl-2, в частности с олигомеризацией Bax и Bid. Bax способен формировать поры в липидной мембране и в процессе конформационных изменений встраиваться в наружную мембрану митохондрий [11, 12, 21, 28].

Функция и про-, и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 тесно связана с энергетическим статусом клетки, гомеостазом ионов Ca $^{2+}$ , уровнем окислительного фосфорилирования и воздействием стрессорных факторов на эндоплазматический ретикулум [9, 13]. Повреждение транспортной функции последнего активирует факторы транскрипции и мембраноассоциированные сигнальные молекулы, что в итоге делает невозможным восстановление этой функции, истощает энергетические запасы и ведет к апоптозу. Активация рецепторов инозитол-(1,4,5)-трифосфата или блокада Ca $^{2+}$ -зависимой АТФазы стимулирует дальнейшие нарушения кальциевого гомеостаза и ведет к активации Ca $^{2+}$ -зависимых протеаз и апоптозу нейрона [9].

В результате цитохром С высвобождается из внутренней мембраны митохондрий, и его выход является триггером митохондриального пути апоптоза. Кроме того, через поры в мембране в цитозоль освобождается и Araf 1 (Apoptose protease activation factor 1) [28, 30]. При наличии достаточного количества аденозинтрифосфата Araf 1 и цитохром С образуют с прокаспазой-9 апоптосому, таким образом активируя инициаторную каспазу-9 [28] (рис. 4). В свою очередь иници-

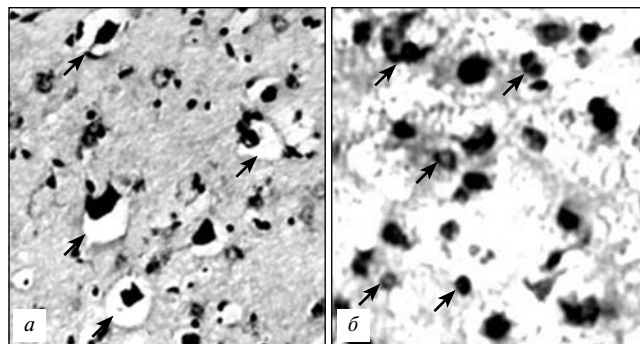


Рис. 1. Битемпоральная височная эпилепсия.

*а* — нейроны III слоя височной коры человека с морфологическими признаками апоптоза, стрелками указаны сморщенные темные клетки, отграниченные от окружающей ткани светлым ободком; *б* — морфологическая картина апоптоза в нейронах II слоя височной коры человека, стрелками указаны нейроны с сегментированными ядрами. *а* — окраска толуидиновым синим по методу Ниссля, масштаб — 50 мкм; *б* — окраска гематоксилином и эозином, масштаб — 25 мкм.

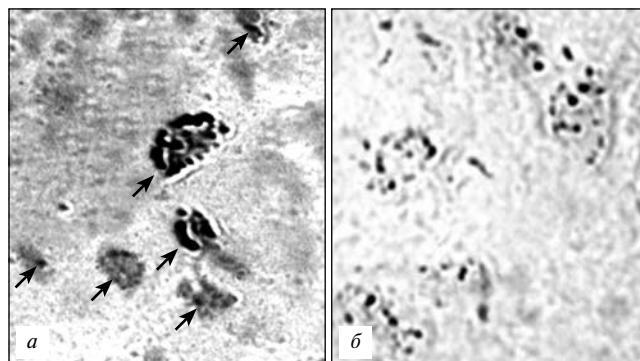


Рис. 2. Лимбическая височная эпилепсия.

*TUNEL*-позитивные нейроны III слоя височной коры человека. *а* — ядра одиночных апоптотических клеток расположены на фоне сохранных ядер нейроцитов (стрелками указаны ядра нейронов); *б* — кластер из апоптотических клеток. Пероксидазный метод *TUNEL*, ядра клеток докрашены метиловым зеленым по Браше; масштаб — 25 мкм.

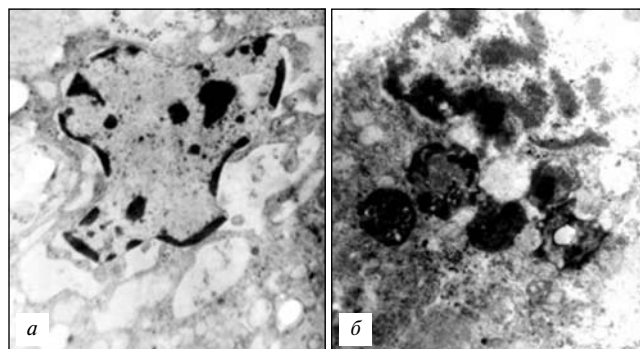


Рис. 3. Апоптоз нейрона височной коры человека с латеральной височной эпилепсией.

*а* — первая стадия апоптоза: маргинация ядерного хроматина; *б* — четвертая стадия апоптоза: остаточные тельца. Электроннограмма,  $\times 12000$ .

аторные каспазы 8 и 9 вызывают частичный протеолиз и активацию исполнительных каспаз, мишени которых сосредоточены преимущественно в ядре клетки [21]. Нарушение процессов репарации ДНК происходит в результате расщепления каспазой PARP (Poly-ADP-ribose-polymerase) ДНК-зависимой протеинкиназы. Активированная каспазой-3 нейтральная

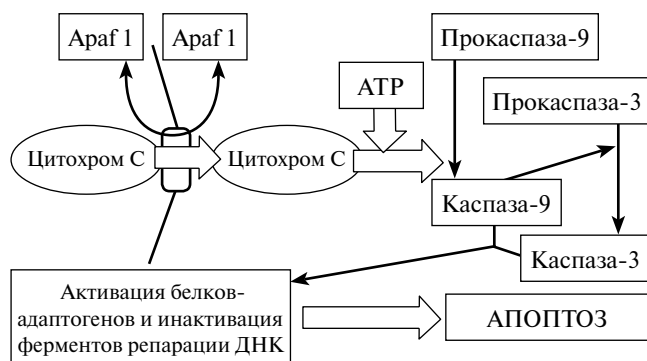


Рис. 4. Каскад активации апоптоза при участии цитохрома С.

эндонуклеаза CAD (Caspase-activated DNase) ответственна за разрывы ДНК в межнуклеосомных участках. Апоптотические клетки подвергаются фагоцитозу, которому способствует экспрессия на их поверхности специализированных молекул. В частности, такая роль отводится фосфатидилсерину [16, 21].

#### Активация путей апоптоза после эпилептических припадков

Механизм активации рецепторного пути апоптоза при эпилепсии не до конца ясен. В мозге конститутивно представлены сразу несколько DR, включая  $TNFR_1$ , Fas и  $DR_4$  [19, 27]. Триггером для активации каспазы-8 после эпилептического припадка является формирование DISK (Death Inducing Signaling Complex) при соединении Fas и  $TNFR_1$  с лигандами. Нейропротективный эффект при нейтрализации  $TNFR_1$  антителами подтверждает роль рецепторного механизма апоптоза при эпилепсии [17].

При моделировании эпилепсии очевидна роль инициаторных каспаз 2 и 8 [18, 19]. Они конститутивно экспрессируются во взрослом мозге и постоянно обнаруживаются практически сразу после индукции судорожного припадка у крыс и мышей [19, 27]. Роль каспазы-10 в процессе эпилептизации нейронов и их гибели посредством апоптоза все еще дискутируется.

*In vivo* ингибирование каспазы-8 с использованием псевдосубстрата IETDfmk оказывает выраженный нейропротективный эффект на гиппокампальные нейроны при синдроме гипервозбудимости и снижает количество погибших клеток на 50% [17, 19]. Однако на моделях эксайтотоксичности, в которых лиганды рецепторов смерти были нейтрализованы антителами, нейропротективный эффект снижался, а при использовании трансгенных мышей, лишенных  $TNFR_1$  показано усиление повреждения нейронов [27]. В данной ситуации, возможно, на первый план выходит апоптоз модулирующая роль цитокинов, которые могут выступать в роли как про-, так и антиапоптогенов [16].

Исследования показывают, что при височной эпилепсии преобладает рецепторный путь апоптоза. Активация каспазы-8 предшествует митохондриальной дисфункции и активации каскада каспазы-9 [17]. Кроме того, следующие факты подтверждают ведущую роль каскада каспазы-8 в эпилептогенезе:

- 1) ингибиторы каспазы-8 оказывают более выраженный нейропротективный эффект на гиппокампальные нейроны, чем ингибиторы каспазы-9 [19];
- 2) ингибиторы каспазы-8 препятствуют выходу цитохрома С и активации каспазы-9 [20];
- 3) ингибиторы каспазы-9 незначительно влияют на активность исполнительных каспаз-3, в то время как ингибиторы каспазы-8 редуцируют протеазную активность и каспазы-3, и каспазы-9 [19].

Тем не менее активация митохондриального пути апоптоза при эпилептизации мозга очевидна. Так, через 2 часа после начала припадка в наружной мембране митохондрий визуализируются кластеры из Вах-частиц [11], что совпадает с выходом цитохрома С [9, 21]. Кроме того, после индукции гипервозбудимости происходит кальпаинзависимое освобождение апоптоз-индуцирующего фактора. После приступа в гиппокампе крысы обнаруживаются комплексы цитохрома С и Apaf 1 [21, 30], что ведет к инициации каскада каспазы-9 и повышению ее протеолитической активности.

#### Активация каспаз при индукции судорожного синдрома

При эпилептическом повреждении мозга особое внимание привлекают исполнительные каспазы 3, 6 и 7. Группа Pitkanen обнаружила увеличение активности исполнительных каспаз 3 и 6 после индукции эпилептиформных припадков у экспериментальных животных [24, 25]. Активация каспазы-6 зарегистрирована в апикальных дендритах гиппокампальных пирамидных клеток у эпилептизированных крыс [25]. Пик активности исполнительных каспаз-3 приходится на 7-й день после индукции эпилептического припадка [24]. Следует отметить, что блокирование функциональной активности каспазы-3 в течение этого срока не играет критической роли в дальнейшей эпилептизации нейронов. Однако применение ингибитора каспазы-3 DEVDfmk до проведения эксперимента способствует снижению количества погибших клеток [18, 24, 25].

После эпилептических припадков индукция каспазы-3 наблюдается как в гиппокампе, так и в экстрагиппокампальных регионах мозга крыс [18, 20, 24]. Кроме того, активация каспазы-3 после судорожных приступов подтверждается деградацией ICAD (Inhibitor of Caspase-Activated DNase) и наличием продуктов распада спектрина [20]. Несмотря на то, что каспаза-3 имеет наибольшее количество субстратов, есть данные, что каспаза-6 также является одним из важнейших медиаторов нейрональной смерти. Показано, что уровень ее конститутивной экспрессии в мозге значительно выше, чем у каспаз 3 и 7 [19], а инъекция активированной каспазы-6 является более эффективным триггером апоптоза в нейронах мозга человека, чем каспаз 3 и 7 [25].

Экспрессия каспазы-7 во взрослом мозге в норме сохраняется на довольно низком уровне. После эпилептических припадков у крыс при интраамигдаларном подведении каината активация этой каспазы минимальна [17]. Однако ее экспрессия в обоих